

736 7 37C

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSINGS
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

US Nuevo E-mail: rodriguezaso@cable.net

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y LUCHA
INDUSTRIAL : Biotecnología
Fecha (Recibido): 2001-03-05
Tramite : 1 de trámite b
Dependencia: 6666 división de nuevas creaciones

REF : EXPEDIENTE No. 001- 04183 de Enero 22 de 2001
PATENTE "AGENTES ANTIBACTERIANOS DE 3 AMINOQUINAZOLIN 2,4
DIONAS".

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo 9 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), la fuente normativa de reciprocidad, se basa en :

- a.- El artículo 4 del Convenio de París, aprobado mediante Ley 178/94, declarado exequible por la Corte Constitucional en Sentencia del 18 de Enero/96.
- b.- Ley 170/94 en la cual Colombia aprobó el Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de Abril de 1994, y sus Acuerdos multilaterales, los cuales incluyen los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio; mejor conocido como el Trip'. Dicha Ley 170 de 1997 fue declarada exequible por la Corte Constitucional el 28 de Marzo de 1995.

El Artículo 2, Ord.1, del Trip's establece que la propiedad en el Mundo será reconocida, que los países miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del convenio de París. A su vez, el artículo 4 del Convenio de París (es decir, uno de los artículos de cumplimiento obligatorio bajo Trip's) establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida.

Por lo tanto:

Según el Artículo 10 y Artículo 10 Literal (a) de la Decisión 486/2000 CAN, Invocamos y anexamos la siguiente prioridad:

Transversal 6a. No. 27-10 "Edificio Antares - Port House" * Teléfono: 283 09 42 * Tel. 334 72 84 - 341 7003
e-mail: rodriguez@andinet.com * Pontificia de Bogotá, D. C.

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES

MARCAS

DERECHOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

REGISTROS SANITARIOS

NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

 Nuevo E-mail: rodriguezaso@cabla.net.c

1.- Prioridad No.60/178.252

FECHA DE PRESENTACIÓN: 24 -Enero-2000

OFICINA : EE.UU

Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

2.- Traducciones de las reivindicaciones de la Primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avaladas por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,

// 
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584-Cartagena
T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

8
738



Miami, 20 Diciembre 2000

AUTENTICACION No. 8051

El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) **KATHERINE HARRIS** ***
que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada
las funciones de **SECRETARIO ESTADO** y que la firma y sello que aparecen
en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. ;
El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Por el Cónsul General

CARMEN MARIELA GUTIERREZ
CÓNSUL GENERAL

DERECHOS: Timbre US\$ 7.00
Fondo Rot. US\$ 15.00

Armenza
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
10 de Junio
15827
Gonzalez

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL ACTO

2001 MAR -6 A 10:51

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

739

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)



1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Araceli Matus-Silva**

3. acting in the capacity of **Notary Public of Florida**

4. bears the seal/stamp of **Notary Public, State of Florida**

Certified

5. at **Tallahassee, Florida**

6. the **Eighteenth day of December, A.D., 2000**

7. by **Secretary of State, State of Florida**

8. No. **2000-27417**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Katherine Harris

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

This document contains an artificial watermark on REVERSE. Hold at 45°. DO NOT ACCEPT UNLESS VIEWED.

If photocopied or chemically altered, the word "VOID" will appear.

State of Florida" appears in small letters across the face of this 8 1/2 x 11 document.

PA 335947

Colombia 57B 740



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

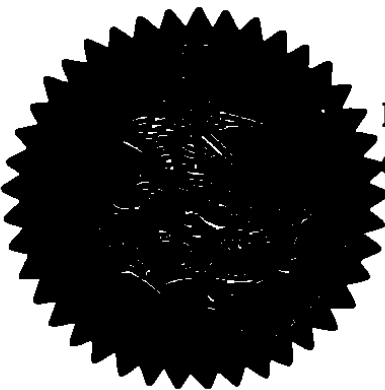
December 06, 2000

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: 60/178,252

FILING DATE: January 24, 2000

[Handwritten signature]



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

W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

Please print or type in this box



01-27-00

Docket Number:

A000072L1-01CA

6
747
HIP

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

741

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

Docket Number: A000072L1-01CA
Express Mail No.: EJ 676 402 028 US

01-27-00 2528470

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)					
Given Name (first and middle if any)		Family Name or Surname		Residence (City and either State or Foreign Country)	
Edmund Lee Howard Daniel Holts		Elsworth Shewalter		6800 Kestrel Court, Brighton, Michigan 48110 USA 3570 Lamplighter Drive, Ann Arbor, MI 48103 USA	
☐ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (200 characters max)					
NOVEL 7-SUBSTITUTED 3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONES USEFUL AS ANTIBACTERIAL AGENTS					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
Direct all correspondence to:					
☐ Customer Number				Place Customer Number Bar Code Label here	
OR					
☒ Firm or Individual Name		Charles W. Ashbrook			
Address		Warner-Lambert Company			
Address		2800 Plymouth Road			
City		Ann Arbor		State	Michigan
Country		United States		ZIP	48106
		Telephone	(734) 622-8216	Fax	(734) 622-1853
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒	Specification	Number of Pages	99		
☐	Drawing(s)	Number of Sheets		☒ Other (specify)	10 Claims on 10 Pgs., Abstract on 2 Pgs.
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees				FILING FEE AMOUNT	
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:				23-0435	
				\$100.00	
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:					

3:54:11 U.S. PTO
60/176252



Respectfully submitted,

SIGNATURE

Charles W. Ashbrook

DATE

January 24, 2000

TYPED or PRINTED NAME

Charles W. Ashbrook

REGISTRATION NO.
(if appropriate)

27,810

TELEPHONE

(734) 622-8216

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

PR VISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)

007-00000000

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on 1/24/88 with the U.S. Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Diane L. Ostrowski
Signature of Person Mailing Correspondence

Diane L. Ostrowski
Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

8776
743

A0000072L1-01CA

004210" 2539
Docket Number: A0000072L1-01CA
Express Mail No.: EJ 676 402 028 US

NOVEL 7-SUBSTITUTED 3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONES
USEFUL AS ANTIBACTERIAL AGENTS

DM_FILE/PD A0000072L1

9-27-7
74A

-1-

NOVEL 7-SUBSTITUTED 3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONES USEFUL AS ANTIBACTERIAL AGENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

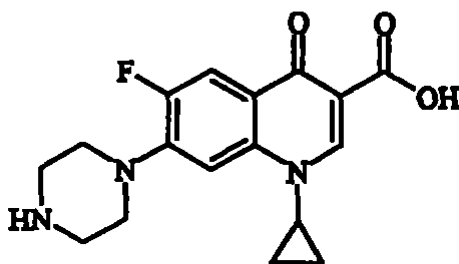
Field of the Invention

5 This invention relates to certain novel 3-aminoquinazolin-2,4-diones that have potent antibacterial activity. Specifically, the compounds of this invention are potent *in vivo* antibacterial agents. In addition, this invention relates to a method of inhibiting DNA gyrase, yet are not cross-resistant with quinoline mutants. This invention further relates to a method of treating patients having
10 antibiotic resistance and in need of treatment.

Summary of the Related Art

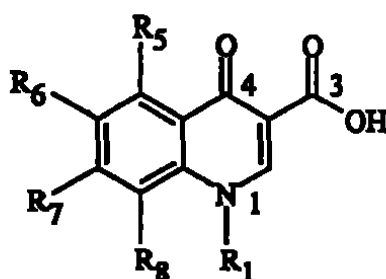
Antibiotic resistance is a worldwide problem (*J. Med. Chem.*, 1996;39:3853) with catastrophic potential (*Southern Med. J.*, 1995;88:797). In 1995, the American Society of Microbiology Task Force issued a report defining
15 the resistance problem and calling for new antibacterial agents with novel structures or mechanisms to offer alternatives to existing therapeutic choices.

The quinolone antibacterials as exemplified by ciprofloxacin represent a significant addition to the therapeutic options currently available. The quinolones are potent, inhibit gram positive and gram negative bacteria, and may be
20 administered orally or intravenously. The quinolones also have several significant side effects (*J. Antimicrob. Chemother.*, 1994;33:685), and significant resistance has been frequently noted (Gootz, *Medicinal Research*, 1996;Rev. 16:433). Ciproflaxin has the following chemical structure:



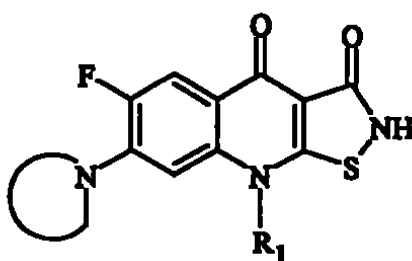
10718
745

The quinolones have a distinct structure activity relationship which is defined by several thousands of analogs prepared over the last 30 years (Progress in Drug Research, editor S. Mitsuhashi, 1992;38:11-147). In the quinolone SAR (referring to the formula below representing substituted quinolines), it is well-established that the N₁ group, in combination with the C₃-carboxyl and the C₄-carbonyl, are essential for activity, and that any substituents at C₂ detract from activity (*J. Antimicrob. Chemother.*, 1994;33:685 and Gootz, *supra.*, 1996). It is also well-established that R₆ is ideally fluorine, and that R₇ is a nitrogen containing heterocycle. R₁ is ideally a small alkyl, a cycloalkyl, or a phenyl group.



The quinolones inhibit bacterial growth by inhibition of DNA gyrase and Topoisomerase IV (Gootz, *supra.*, 1996). The gyrase interaction appears to rely on the N₁/C₄-carbonyl/C₃-carboxyl relationship.

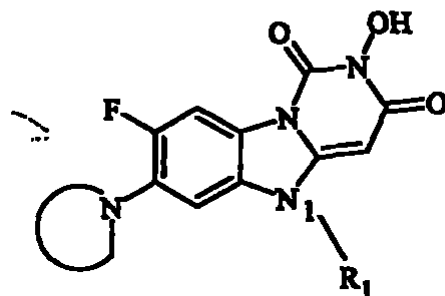
Attempts to design novel quinolone mimics have focused on the N₁/C₄-carbonyl/C₃-carboxyl relationship. Certain tricyclic isothiazole analogs were designed to keep an all-planar relationship, and to have the NH of the isothiazole ring be as acidic as the quinolone CO₂H (*Chem. Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1990;16:215).



1776
786

While maintaining excellent quinolone activity, these compounds also show antitumor and mammalian topoisomerase activity (*Drugs of the Future*, 1992;17:1101), an activity which is undesired in an antibacterial agent.

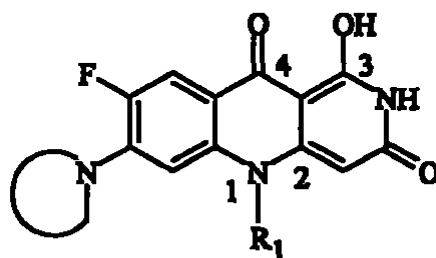
Several publications (US Patent No. 5,283,248; *J. Med. Chem.*, 1992;35:1358; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995;39:163) cite tricyclic compounds (such as the structure below) having antibacterial activity and inhibition of DNA gyrase.



For such compounds, the relationship of the N₁ to the C₄-carbonyl is skewed.

Compounds of this type are ineffective against bacteria that are quinolone resistant.

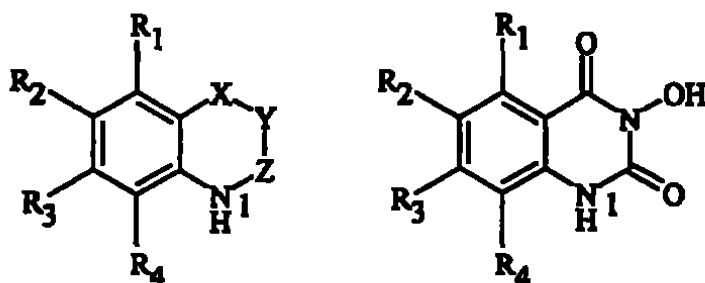
Other compounds, such as the tricyclic analogs of the following structure, are also disclosed as quinolone mimics (JP 4,091,090 3/92; Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991, Abstract 1494).



These agents are reported to possess antibacterial and gyrase activity. While the ideal N₁-C₄-carbonyl relationship is maintained, the C₂ region, where substitution is undesirable, is part of a fused-ring system. In fact, none of the quinolone mimics depicted above mirrors the quinolone parent structure, since all contain an extra third ring fused at C₂. It is believed that this position in the basic quinolone structure is used to deliver the acidic H group required for activity, and thus must remain free from substitution.

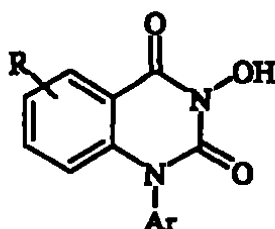
12-7-77
787

WO 96/04288 describes a series of benzoheterocycles which are glycine receptor antagonists



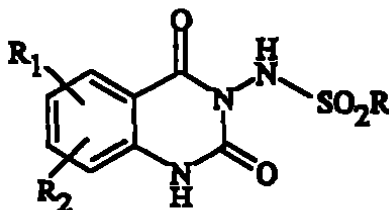
X, Y, and Z are chosen to provide hydrogen bond acceptor and donator groups. Among the compounds depicted are some N-hydroxy-quinazoline-2,4-diones, where R₁-R₄ can represent hydroxy, amino, nitro, a variety of alkyls, esters, and amides. In all cases, the substituent on N₁ is hydrogen. None of the substituents R₁-R₄ are nitrogen containing heterocycles. No antibacterial activity is disclosed for these compounds.

United States Patent No. 5,155,110 describes certain N₁-aryl-N-hydroxy-quinazoline-2,4-diones as cyclooxygenase and lipooxygenase inhibitors.



R may be halo, cyano, hydroxy, alkoxy, and substituted amino. Amino heterocycles are not included in R, and no antibacterial activity is reported for such compounds.

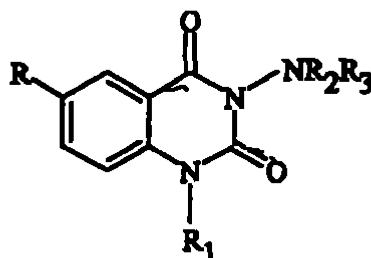
The compounds taught in International Publication No. WO 95/19346 are known AMPA, NMDA, and kinase receptor antagonists.



428
748

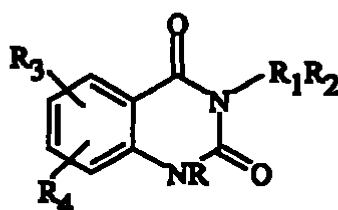
R substituents are defined as alkyl or phenyl. R₁ and R₂ are defined as H, alkyl, alkoxy, alkenyl, halogen, NO₂, (un)substituted NH₂, CN, etc. Again, no antibacterial activity is disclosed for these compounds.

Kornet and coworkers have recently reported (Kornet M.J.; Varis T.; Beaven W., *J. Heterocycl. Chem.*, 1984;21:1533-1535) anticonvulsant compounds
5 having the formula:



R is defined as H, Me, or Cl; R₁ and R₂ as H or Me; and R₃ as Me or t-butyl. Alternatively, R₂ and R₃, together with the nitrogen atom to which they
10 are attached, can form a heterocyclic ring such as piperidinyl, morpholinyl, etc. Once again, the compounds are not reported to have antibacterial activity.

A number of publications teach compounds having certain diuretic and sedative activities and with the generic structure as follows (ES 80/489675, JP 80/33323, BE 80/199792, FR 78/33438, JP 70/97932, Baronnet R.;
15 Callendret R.; Blanchard L.; Foussard-Blanpin O.; Bretaudau J., *Eur. J. Med.-Chim. Ther.*, 1983;18:241-247).

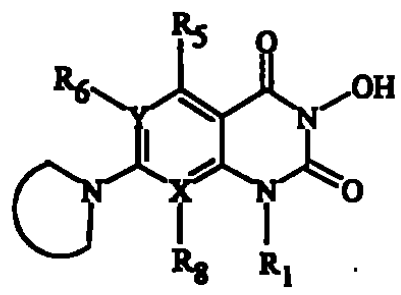


These are compounds in which NR₁R₂ can form a heterocycle, or R₁ and R₂ independently can represent H or a small alkyl. R₃ and R₄ can represent
20 H, halogen, sulphonamide, alkyl, or alkoxy. No antibacterial activity is reported for these compounds.

International Publication No. WO 99/21840 describes 3-hydroxy-quinazoline-2,4-diones as antibacterial agents.

50178252-012400

4782
789



Compounds of this type are quinolone mimics where the 3-position exocyclic carboxylic acid of the quinolones is replaced by an oxo at the 2-position and a hydroxy at the N-3-position. Compounds of this type are designed to keep an all-planar relationship and to have the N-OH remain acidic as in the quinolone CO₂H (*Chu, Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1990;16:215). These compounds inhibit DNA gyrase and Topoisomerase IV, and demonstrate antibacterial activity *in vitro*.

It is well-known in the pharmacological sciences that hydroxamic acids similar to that of the 3-hydroxyquinazolin-2,4-diones described above can be rapidly metabolized (*Jakoby W.B. (ed); Enzymatic Bases of Detoxication, Vol. 2, Academic Press, New York, NY, 1980*). It is also well-established that the mechanisms by which this occurs are glucuronidation, sulfation, or hydrolysis.

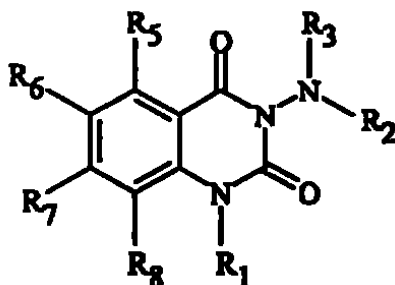
SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds that are useful as antibacterial agents. Specifically, the present invention relates to novel substituted 3-aminoquinazolin-2,4-diones that demonstrate potent antibacterial activity. These compounds also inhibit DNA gyrase. Additionally, the invention compounds are effective against bacteria that have become resistant to common quinolones such as ciprofloxacin.

Accordingly, the compounds of the present invention are those having the structure of Formula I:

6017825E-012400

1575
750



wherein

R₁ is hydrogen or lower alkyl, or

R₁ is aryl, heteroaryl, arylalkyl, or heteroarylalkyl, where each ring portion is

5 optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR', or

10 R₁ represents a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, mono- or

15 dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR';

R₂ and R₃ independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, nitrile, COR, CONRR', SO₂R, SO₂NRR', N=CRR', or

20 aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, where each ring portion is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR', or

a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from

25 oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups

50178252-012400

16734

751

independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR';

5 R₅, R₆, R₇, and R₈ independently represent R, halogen, nitro, nitrile, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_nSO₂R'' or (CRR')_nSO₂NR''R''', or

10 R₁ and R₈ together with the atom to which they are attached form a heterocyclic ring containing from 6-7 members optionally substituted with one, two, or three independent R groups, or

R₇ is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_n=NOR'', or (CRR')_n=NR''R''', or

20 any two adjacent of R₅, R₆, R₇, and R₈ together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR', (CRR')_nNR'COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_n=NOR'', or (CRR')_n=NR''R''';

25

n is 0, 1, 2, or 3;

60176252-012400

X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N, then R₆ and R₅ are nothing, respectively; and

R, R', R'', and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or

aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino.

The instant invention also includes pharmaceutical compositions of compounds of Formula I and methods of using the compounds for treating bacterial infection.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The novel compounds encompassed by the instant invention are those described by the general Formula I set forth above, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof.

50176252-012400

175
252

1875
75

Preferred compounds of Formula I are where:

R₁ is methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, *t*-butyl, 2-fluorocyclopropyl, 1- or 2-methylcyclopropyl, cyclopropylmethyl, vinyl, phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, or substituted heteroaryl;

5 R, R', R'', and R''' is hydrogen, lower alkyl, or a phenyl group or a carbocycle containing from 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, or sulfur, where each ring is optionally substituted with F, Cl, OR, or NH₂, or any two of R, R', R'', and R''' form a 3- to 7-membered ring having 0 to 2 additional heteroatoms;

10 R₂ and R₃ independently represent hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, CN, COR, SO₂R, SO₂NRR', or

R₂ and R₃ can form a substituted carbocyclic or heterocyclic ring or a substituted N=CRR';

15 R₅, R₆, R₇ and R₈ independently represent R, halogen, nitro, nitrile, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_nSO₂R'' or (CRR')_nSO₂NR''R''', or

20 R₇ is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_n=NOR'' or (CRR')_n=NR''R''', or

25 any two adjacent of R₅, R₆, R₇, and R₈ together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two

60178252-013400

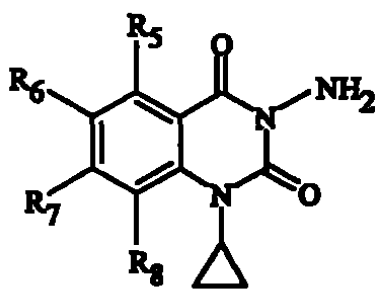
24757
75A

of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR)_nOR'', (CRR)_nCO₂R'', (CRR)_nCONRR'', (CRR)_nNRR'', (CRR)_nNR''COR''', (CRR)_nCOR'', (CRR)_n=NOR'', or (CRR)_n=NR''R''';

n is 0, 1, 2, or 3; and

X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N, then R₅ and R₆ are nothing, respectively.

In addition to the compounds of Formula I, the invention encompasses compounds of Formula II:



II

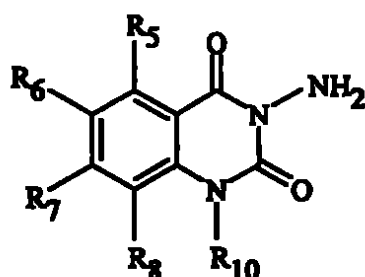
wherein R₅, R₆, R₇, and R₈ are as defined above for Formula I.

Preferred compounds of Formula II are where R₅, R₆, R₇, and R₈ independently represent hydrogen, F, Cl, Br, nitro, amino, methyl, ethyl; or R₅ and R₆ together with the atom to which they are attached form a 5 to 7 membered ring where two of which members are optionally heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur; or R⁷ is a carbocyclic group containing from 3-10 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR)_nOR'', (CRR)_nNRR'', (CRR)_n=NOR'' or (CRR)_n=NR''R'''.

In addition, the invention encompasses compounds of Formula III:

001782552.013400

20
750
755

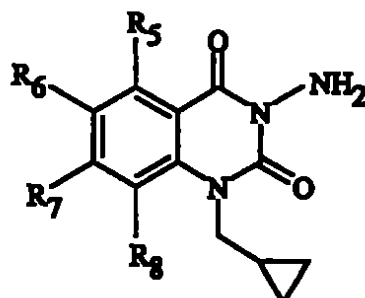


III

wherein R₁₀ is lower alkyl and R₅, R₆, R₇, and R₈ are as defined above for Formula I.

Preferred compounds of Formula III are where R₁₀ is isobutyl, ethyl, t-butyl, or isopropyl; and R₅, R₆, R₇, and R₈, independently represent hydrogen, F, Cl, Br, nitro, amino, methyl, ethyl; or R₅ and R₆ together with the atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring where two of which members are optionally heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, or sulfur; or R₇ is a carbocyclic group containing from 3-10 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_n=NOR'', or (CRR')_n=NR''R'''.

In addition, the invention encompasses compounds of Formula IV:



IV

wherein R₅, R₆, R₇, and R₈ are as defined above for Formula I.

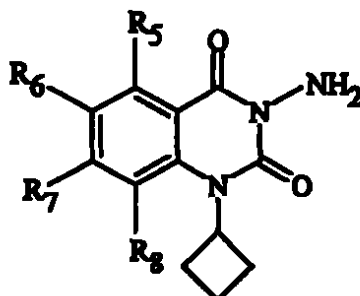
Preferred compounds of Formula IV are where R₅, R₆, R₇, and R₈ independently represent hydrogen, F, Cl, Br, nitro, amino, methyl, ethyl; or R₅ and R₆ together with the atom to which they are attached form a 5- to 7-membered ring where two of which members are optionally heteroatoms

004270-3537108

47
754
256

selected from oxygen, nitrogen, or sulfur; or R₇ is a carbocyclic group containing from 3-10 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_n=NOR'' or (CRR')_n=NR''R'''.
5

In addition, the invention encompasses compounds of Formula V:



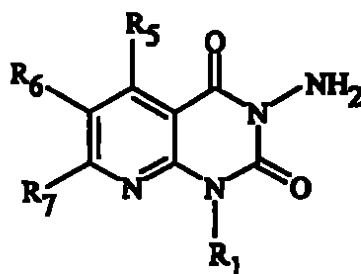
V

wherein R₅, R₆, R₇, and R₈ are as defined above for Formula I.

10 Preferred compounds of formula V are where R₅, R₆, R₇, and R₈ independently represent hydrogen, F, Cl, Br, nitro, amino, methyl, ethyl; or R₅ and R₆ together with the atom to which they are attached form a 5 to 7 membered ring where two of which members are optionally heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur; or R₇ is a carbocyclic group containing from
15 3-10 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_n=NOR'' or (CRR')_n=NR''R'''.
20

In addition, the invention encompasses compounds of Formula VI:

60478252-012400



VI

wherein R_1 , R_5 , R_6 , and R_7 are as defined above for Formula I.

Preferred compounds of formula VI are where R^1 is lower alkyl, cycloalkyl or substituted or unsubstituted phenyl; R_5 , R_6 , and R_7 independently represent hydrogen, F, Cl, Br, nitro, amino, methyl, ethyl; or R_5 and R_6 together with the atom to which they are attached form a 5 to 7 membered ring where two of which members are optionally heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulfur; or R_7 is a carbocyclic group containing from 3-10 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$, or $(CRR')_n=NR''R'''$.

More preferred compounds of Formulas I-VI are where:

R , R' , R'' , and R''' independently are hydrogen, methyl, ethyl, or a phenyl group or a carbocycle containing from 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, or sulfur, where each ring is optionally substituted with F, Cl, OR, methyl, aminoalkyl or mono- or dialkylaminoalkyl, or any two of R , R' , R'' , and R''' form a 3- to 7-membered ring;

R_5 is hydrogen, halogen, lower alkyl, or amino;

R_6 is hydrogen, halogen, lower alkoxy, or nitro;

R_7 is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl,

difluoromethyl, fluoromethyl, or acetylenyl, or nothing if X is N;

R_7 is a carbocyclic group containing from 5-6 members, up to two of which

members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or

50176222-0121-00

22
760
757

23
768
758

substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$, or $(CRR')_n=NR'R''$; and

n is 0 or 1.

5 The terms "alkyl", "lower alkyl," or "(C₁-C₁₂)-alkyl" mean a straight or branched hydrocarbon having from 1 to 12 carbon atoms and includes, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, and the like. The alkyl group can also be substituted with one or more of the substituents listed below for aryl.

10 By "alkynyl," "lower alkynyl," or "(C₁-C₁₂)-alkynyl" is meant straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one double bond and includes acetylenyl, ethenyl, 3-buten-1-yl, 2-ethenylbutyl, 3-hexen-1-yl, and the like. The alkyl portion of the group can also be substituted with one or more of the substituents listed below for aryl.

15 "Alkynyl," "lower alkynyl," or "(C₁-C₁₂)-alkenyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one triple bond and includes ethynyl, 3-butyne-1-yl, propynyl, 2-butyne-1-yl, 3-pentyne-1-yl, and the like. The alkyl portion of the group can also be substituted with one or more of the substituents listed below for aryl.

20 By "alkoxy," "lower alkoxy," or "(C₁-C₁₂)-alkoxy" in the present invention is meant straight or branched chain alkoxy groups having 1 to 12 carbon atoms, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-pentyl, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, and 3-methylpentoxy. The alkyl portion of the group can
25 also be substituted with one or more of the substituents listed below for aryl.

The term "halogen" includes chlorine, fluorine, bromine, and iodine, and their monovalent radicals.

30 The term "aryl" means an unsubstituted aromatic carbocyclic group having a single ring (eg, phenyl), multiple rings (eg, biphenyl), or multiple condensed rings in which at least one is aromatic (eg, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl, anthryl, or phenanthryl), unsubstituted or substituted by 1 to 3 substituents

CO+NEFC" 25287125

29
762
259

selected from alkyl, O-alkyl and S-alkyl, OH, SH, -CN, halogen, 1,3-dioxolanyl, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCO-alkyl, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂-alkyl, -(CH₂)_mSO₃H, -NH alkyl, -N(alkyl)₂, -(CH₂)_mPO₃H₂, -(CH₂)_mPO₃(alkyl)₂, -(CH₂)_mSO₂NH₂, and -(CH₂)_mSO₂NH-alkyl wherein
5 alkyl is defined as above, and m is 0, 1, 2, or 3. A preferable aryl group of the present invention is phenyl.

The term "aralkyl" or "arylalkyl" means an alkyl moiety (as defined above) substituted with an aryl moiety (also as defined above).

By heteroaryl (aromatic heterocycle) in the present invention is meant one
10 or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings containing at least one and up to 4 heterostoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Such heteroaryl groups include, for example, thienyl, furanyl, thiazolyl, imidazolyl, (is)oxazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, (iso)quinoliny, naphthyridinyl, benzimidazolyl, and benzoxazolyl. The heterocycle is unsubstituted or substituted
15 by 1 to 3 substituents selected from alkyl, O-alkyl and S-alkyl, OH, SH, -CN, halogen, 1,3-dioxolanyl, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCO-alkyl, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂-alkyl, -(CH₂)_mSO₃H, -NH alkyl, -N(alkyl)₂, -(CH₂)_mPO₃H₂, -(CH₂)_mPO₃(alkyl)₂, -(CH₂)_mSO₂NH₂, and -(CH₂)_mSO₂NH-alkyl wherein alkyl is defined as above, and m is 0, 1, 2, or 3.

20 The term "heteroarylalkyl" means an alkyl moiety (as defined above) substituted with a heteroaryl moiety (also as defined above).

The term "cycloalkyl" means a hydrocarbon ring which contains from 3 to 12 carbon atoms unless otherwise specified, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and adamantyl. Where possible, the cycloalkyl group
25 may contain double bonds. The cycloalkyl ring may be unsubstituted or substituted from 1 to 3 substituents selected from alkyl, alkoxy, thioalkoxy, hydroxy, thiol, nitro, halogen, amino, formyl, carboxyl, nitrile, -NH-CO-R, -CO-NHR-, -CO₂R, -COR, aryl, or heteroaryl wherein alkyl, R, aryl, and heteroaryl are as defined herein.

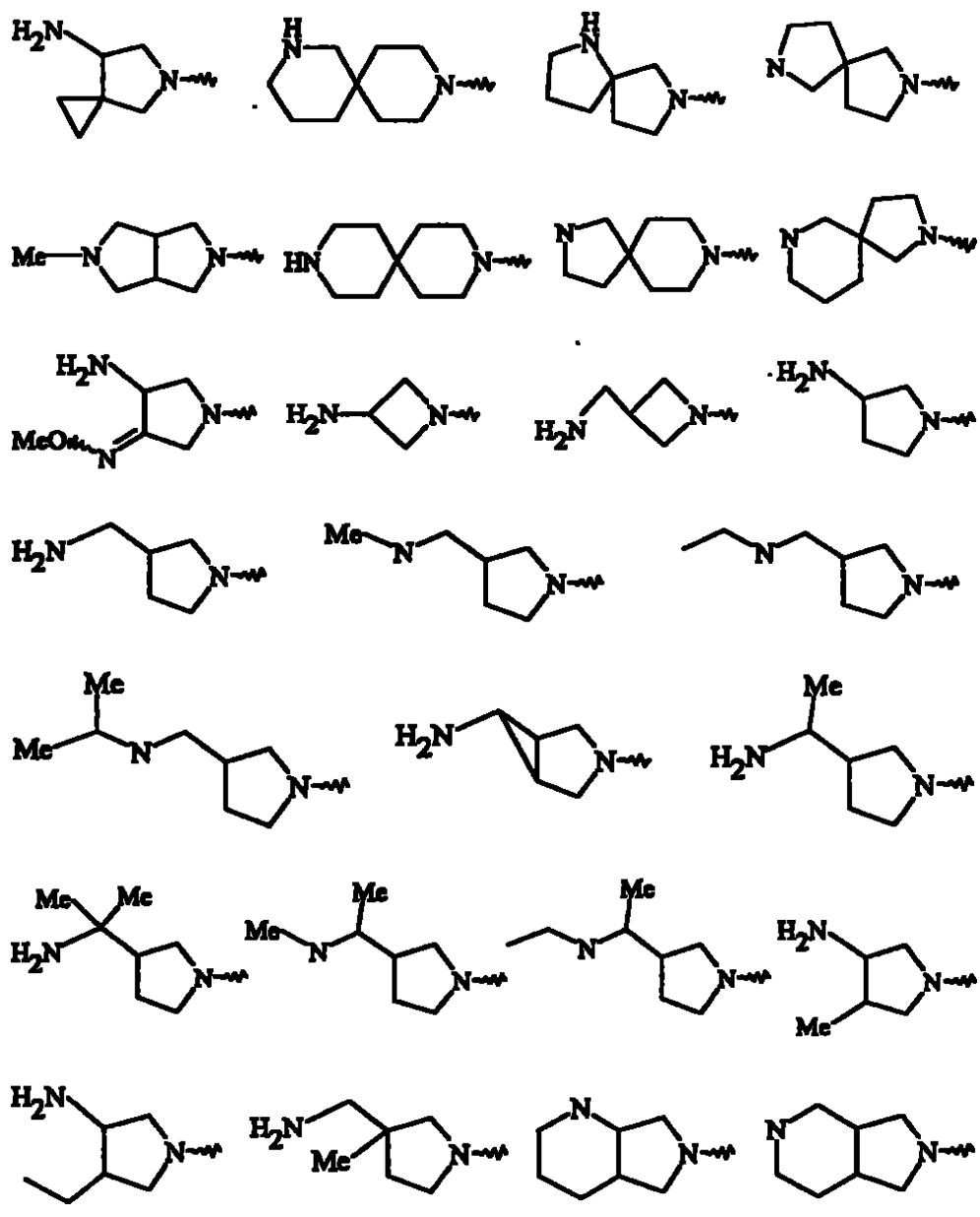
30 The term "carbocyclic group" as referred to herein means a monocyclic or polycyclic moiety. By "polycyclic" is meant two or more rings that share two or

50176252-013400

25
260763

more carbon atoms. A "carbocyclic group" which contains heteroatoms as one or more of its members (as, for example, is found within the definition of "R₇") can be referred to as a "heterocycle." Such a "heterocycle" can likewise be a "monocyclic" or a "polycyclic." Examples of carbocyclic groups with heteroatoms (or heterocycles) include, but are not limited to, the following:

5



10

004210" 25287108

10

10

15

phosphorous, and the like, as well as the salts derived from nontoxic organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, trifluoroacetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, maleate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are salts of amino acids such as arginate and the like and gluconate, galacturonate (see, for example, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19).

The acid addition salt of said basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner.

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metals or organic amines. Examples of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, dicyclohexylamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine (see, for example, Berge S.M., supra., 1977).

The base addition salts of said acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in the conventional manner.

Certain of the compounds of the present invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, are equivalent to unsolvated forms and are intended to be encompassed within the scope of the present invention.

Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and each center may exist in the R(D) or S(L) configuration. The

00176552-012400

28
763 766

present invention includes all enantiomeric and epimeric forms, as well as the appropriate mixtures thereof.

The compounds of the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms. Thus, the compounds of the present invention can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds of the present invention can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds of the present invention can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of a compound of Formula I. The formulations typically will comprise from about 1 to about 95 percent by weight of the active invention compound.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component.

In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from five or ten to about seventy percent of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers,

6017625E-01E400

29
76767

is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

5 For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

10 Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

15 Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing and thickening agents as desired.

Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

20 Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, 25 solubilizing agents, and the like.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is divided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, 30 capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

50173352-012400

768
765

5 The quantity of active component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from 0.1 mg to 100 mg preferably 0.5 mg to 100 mg according to the particular application and the potency of the active component as determined by a skilled physician. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

10 In therapeutic use as agents for the treatment of infections caused by a bacteria, the compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of about 0.01 mg to about 500 mg/kg daily. A daily dose range of about 0.01 mg to about 100 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For
15 convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

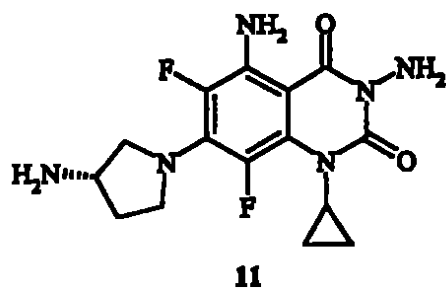
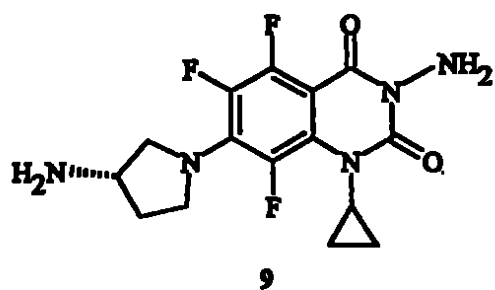
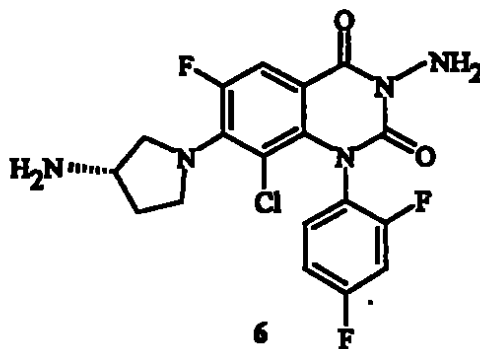
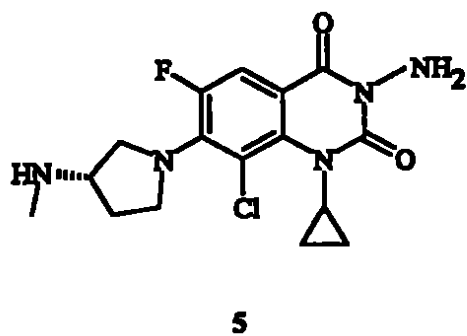
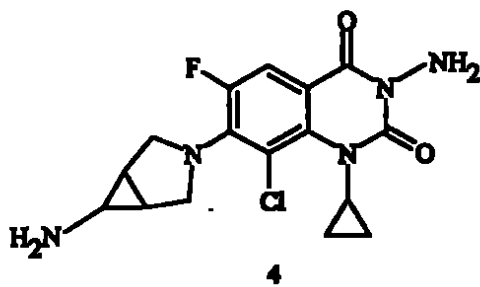
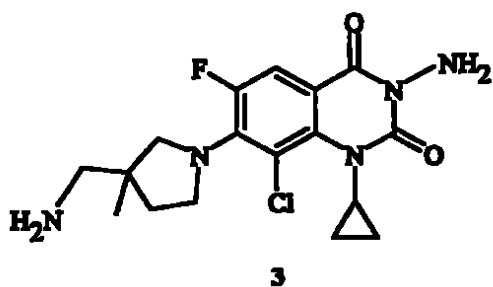
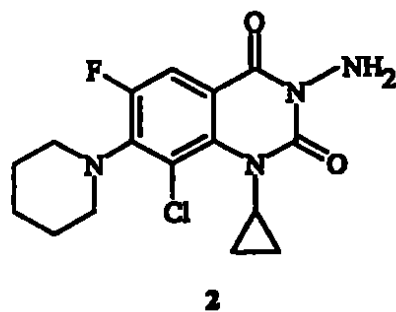
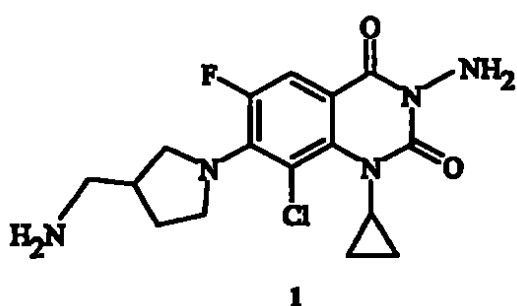
20 Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and each center may exist in the R or S configuration. The present invention includes all diastereomeric, enantiomeric, and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof. Additionally, the compounds of the present invention may exist as geometric isomers. The present invention includes all cis, trans, syn, anti, entgegen (E), and zusammen (Z) isomers as well as the appropriate mixtures thereof.

25 Representative compounds of the invention are shown below in Table 1.

00170355E-012400

769
766

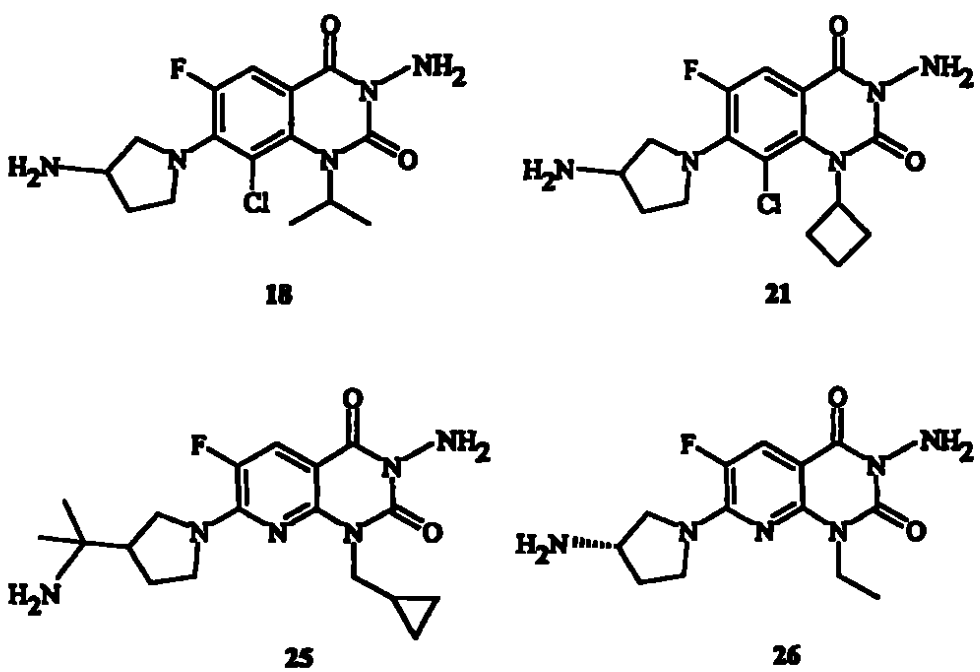
Table I



50178252.012400

28
770
767

Table 1 (cont'd)



6017625E-01E400

5 Representative compounds of the present invention, which are encompassed by Formula I include, but are not limited to the compounds in Table 1 and their pharmaceutically acceptable acid or base addition salts, or amide or prodrugs thereof.

10 The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the specification or the claims in any way.

15 An illustration of the preparation of compounds of the present invention is shown in Schemes 1-13. R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, and R₈ are as defined above for Formula I. All of the 3-aminoquinazoline-2,4-diones may be prepared from appropriately substituted benzoic acids. Protecting groups (referred to in the schemes as "Pro") may be used when appropriate throughout many of the schemes. Although specifically noted in certain schemes, the appropriate use and choice of protecting groups is well-known by one skilled in the art, and is not limited to the specific examples below. It is also understood that such groups not only serve to protect chemically reactive sites, but also to enhance solubility or

20

83
771
268

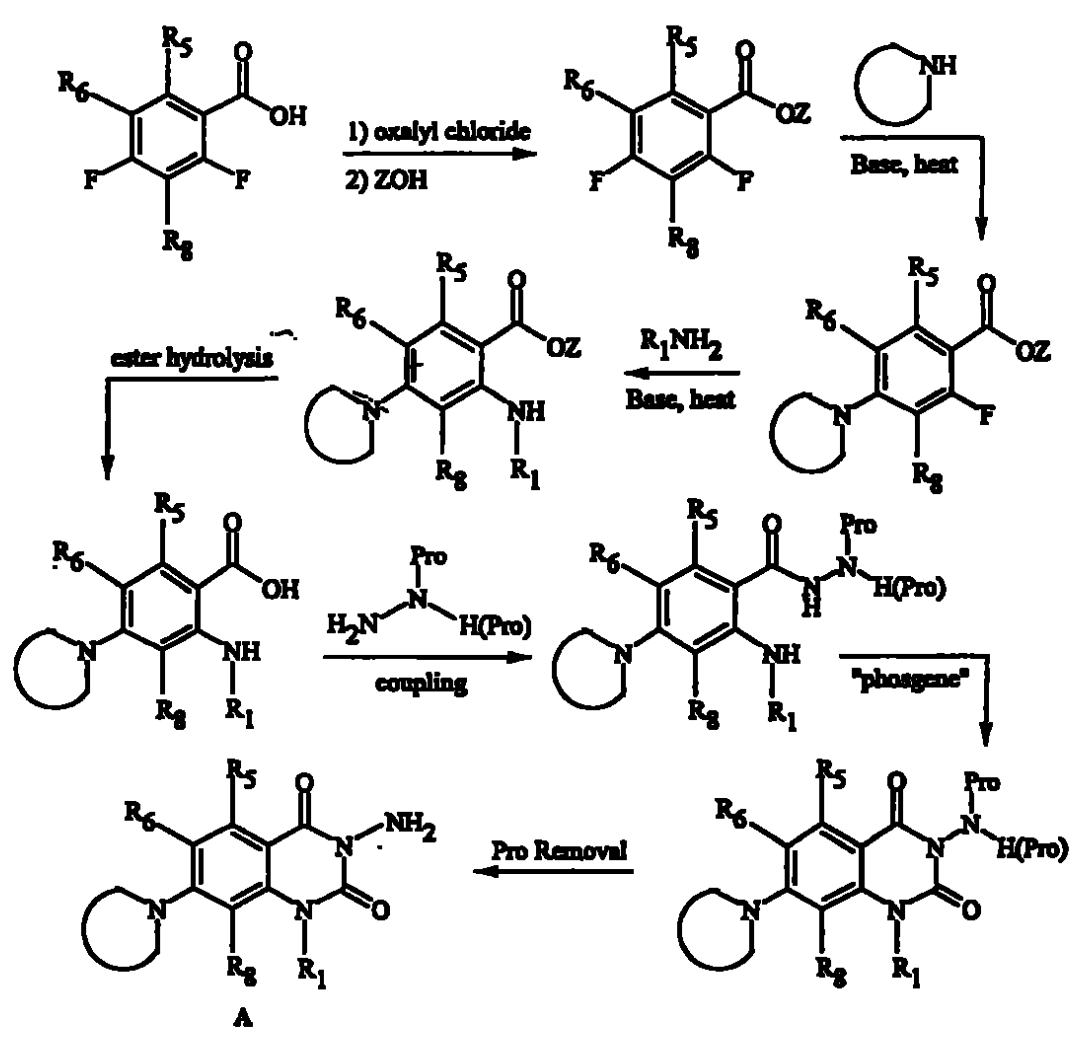
otherwise change physical properties. A good general reference for protecting group preparation and deprotection is "Protecting Groups in Organic Synthesis" by Theodora Green. A number of general reactions such as oxidations and reductions etc. are not shown in detail but can be done by methods understood by one skilled in the art. General transformations are well-reviewed in "Comprehensive Organic Transformation" by Richard Larock, and the series "Compendium of Organic Synthetic Methods" published by Wiley-Interscience. In general, the starting materials are obtained from commercial sources unless otherwise indicated.

10 Armed with the disclosure provided herein (particularly the schemes and the synthetic examples that follow) and knowledge common to all who practice in the field, those of ordinary skill in the art will be able to make and use the entire scope of compounds disclosed herein.

001762552.012400

341
772
269

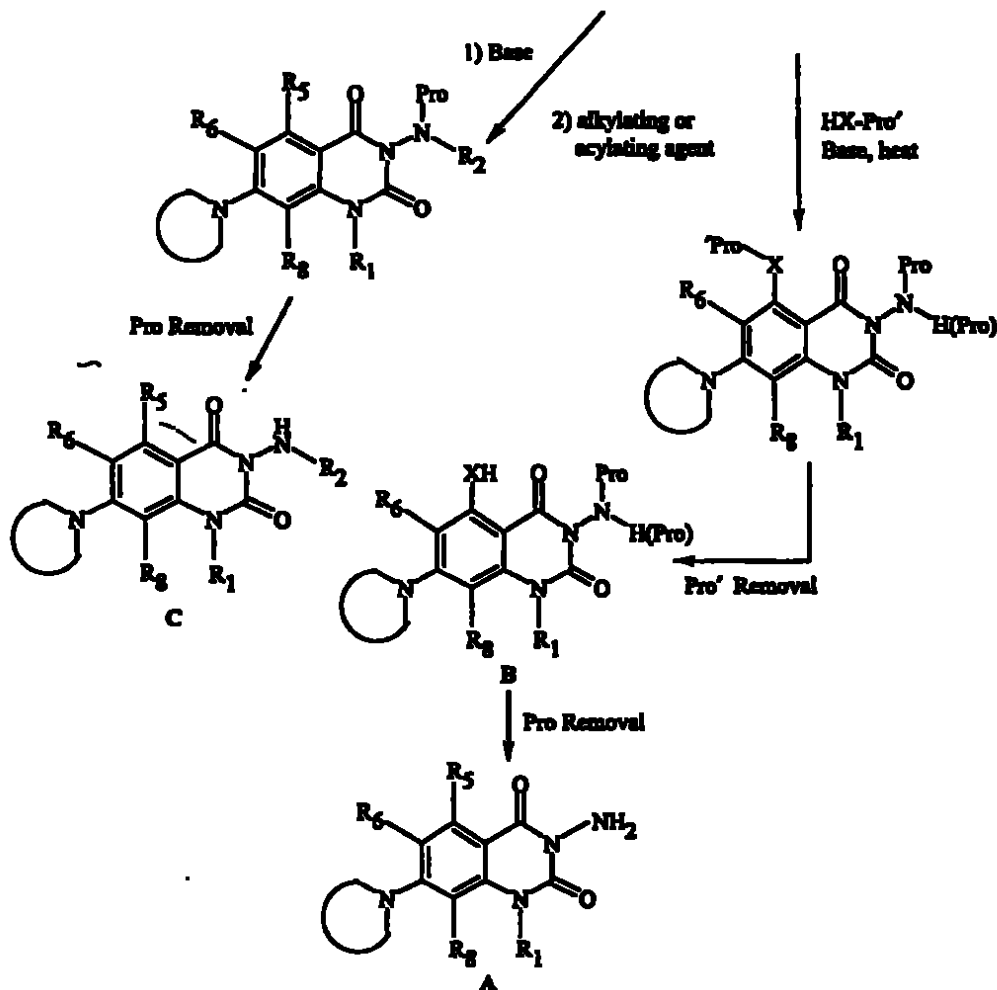
Scheme 1



60176252.012400

75
773
270

Scheme 1 (cont'd)



As shown in Scheme 1, the difluoro substituted benzoic acid is reacted with oxalyl chloride or an equivalent reagent (including acid anhydride), and the acid halide or anhydride is reacted with an alcohol to afford the respective ester (Z=methyl, ethyl, isopropyl, etc.). The ester is then reacted with various heterocyclic amines to produce the desired 4-heterocyclic phenyl derivatives. Alternatively, carbocycles and aryls may also be introduced at this 4-position using palladium catalyzed couplings of tin or boronate carbocycles and aryls, and if the starting material contains a Br, I, or triflate at the 4-position.

The preparation of the 2-substituted-amino compound from the 4-heterocyclic phenyl derivative requires the displacement of a F or Cl (at the

116
774
221

2-position). Subsequently, the ester of the 2-substituted-amino compound is then hydrolyzed to provide the acid. The acid is then coupled to an appropriately protected hydrazine to provide the corresponding amide, which in turn is cyclized to generate the quinazoline-2,4-dione by treatment with, for example, phosgene.

5 At this point, the protecting group may be removed to give the free amine A, which can represent a final product.

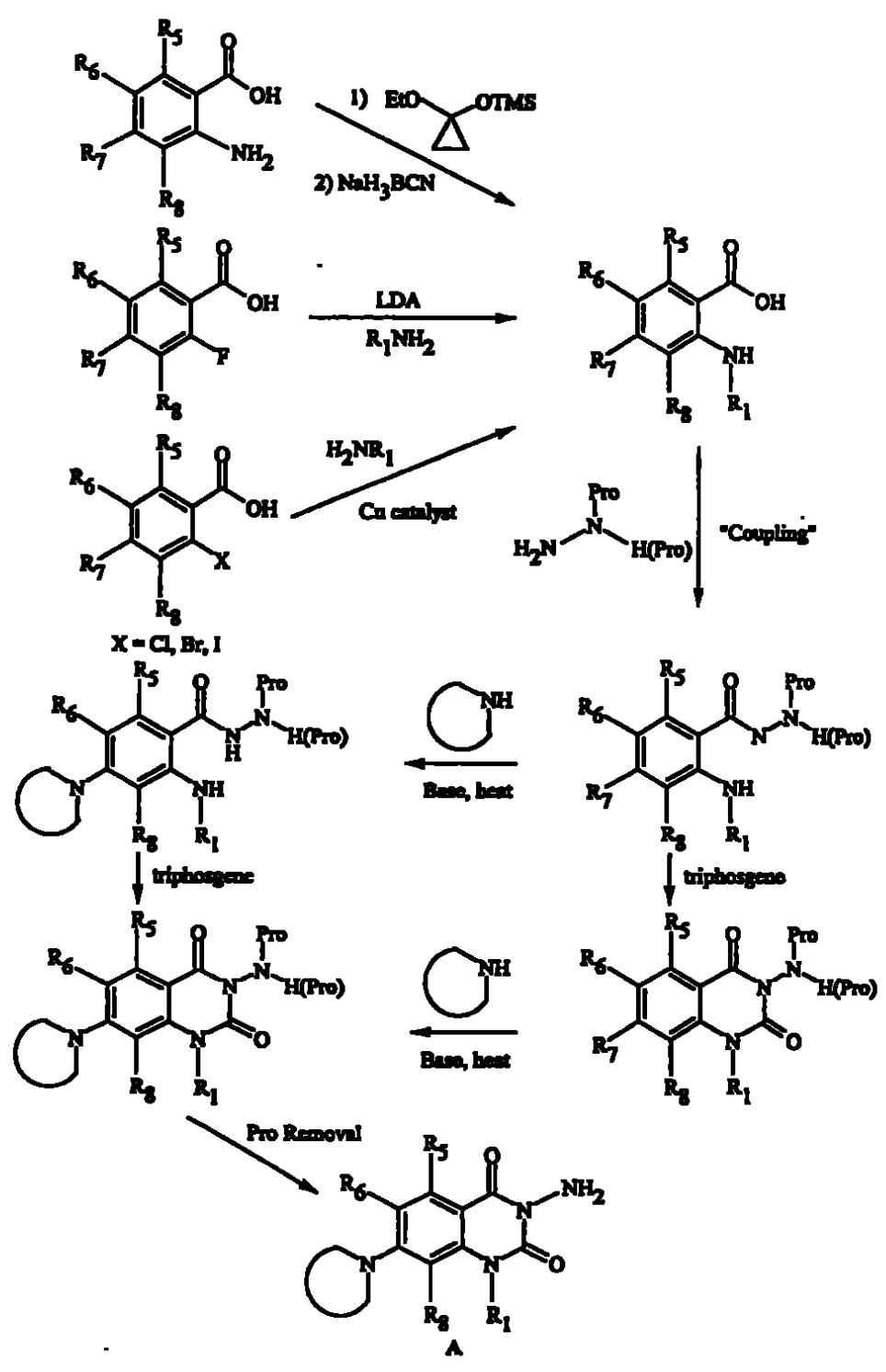
Alternatively, the quinazoline-2,4-dione may also be metallated at low temperatures with bases such as, for example, NaH, KH, and lithium diisopropylamine and then alkylated or acylated to provide N-protected-mono-substituted amine. The protecting group (Pro) of the N-protected-mono-substituted
10 amine is removed by hydrogenation, treatment with acid or base, metal catalysis, or a number of other methods described in the protecting group art to afford C.

00178252-012400



86
775
772

Scheme 2



00178252, 012400

27
276
223

In Scheme 2, the *ortho*-aminobenzoic acid is cyclopropanated (where R₁ is cyclopropyl) according to the method of Gillasp (Tetrahedon Letters, 1995: 7399) to provide the cyclopropyl amine. When R₁ is phenyl or substituted phenyl, the respective amine is prepared from the *ortho*-fluorobenzoic acid using a base, such as, for example, lithium diisopropylamide or Li-hexamethyl disilazide, and the appropriate R₁NH₂. Alternatively, when R₁ is any primary amine, including but not limited to cyclopropyl, t-butyl or isopropyl, the R₁ can be introduced via a Cu catalyst such as copper bronze or cupric acetate (R₁NH₂ and X = I, Br or Cl) in the presence of a base such as potassium acetate, triethylamine, or pyridine.

The resulting R₁-substituted amine from above is then coupled to an appropriately protected hydrazine to provide the corresponding amide using methods commonly employed in the literature. The corresponding amide can be further reacted, if R₇ is a leaving group, with various heterocyclic amines to form the desired 4-heterocyclic phenyl derivative. Alternatively, carbocycles and aryls may also be introduced at this 4-position using palladium catalyzed couplings of tin or boronate carbocycles and aryls, and if the starting material contains a Br, I, or triflate at the 4-position.

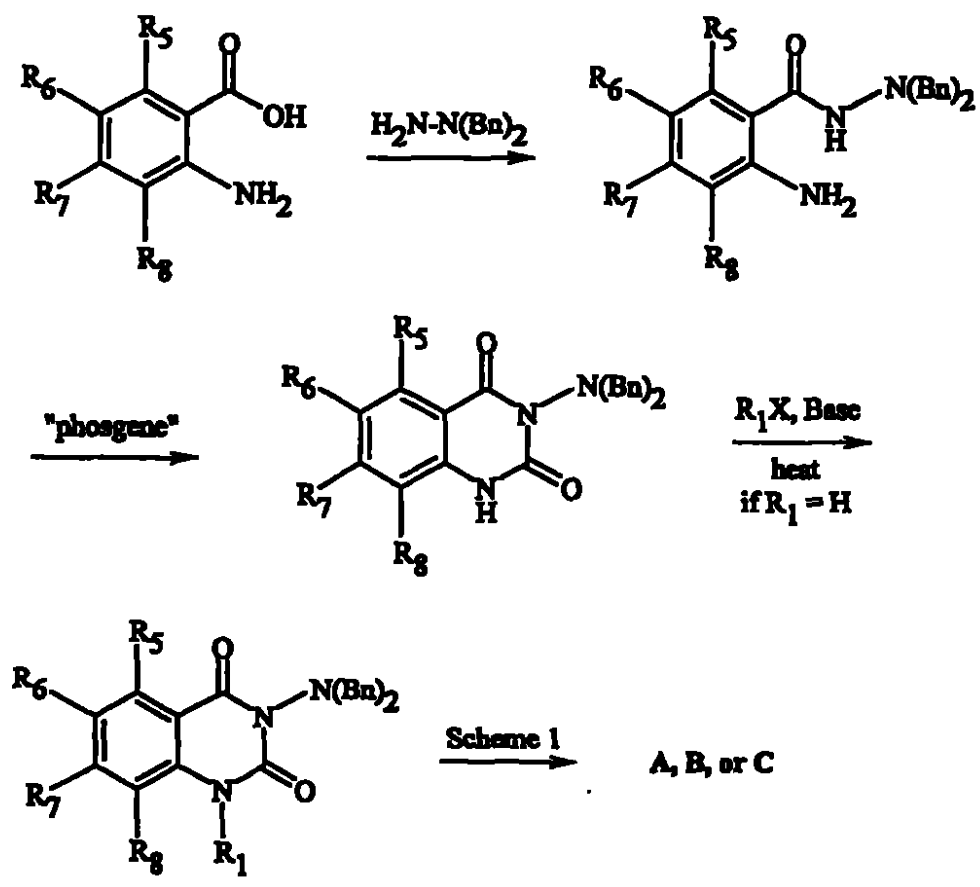
The 4-heterocyclic phenyl derivative is then cyclized to generate the quinoxaline-2,4-dione by treatment with CDI, phosgene, triphosgene or the like in ethereal solvents, chlorinated hydrocarbons or aromatic hydrocarbons in the presence of a base such as triethylamine or NaHCO₃.

Alternatively, the corresponding amide is first cyclized and then the R₇ displaced to afford the same product. Deprotection provides the final product A.

50176555 015400

28
777
77A

Scheme 3



Scheme 3 allows for the introduction of an alkyl substituent when R_1 is hydrogen. Dibenzyl substituted hydrazines ($H_2N-(Bn)_2$) or an equivalent protecting group can be coupled to an *ortho*-aminobenzoic acid under a variety of conditions typically described in the literature to provide N-protected amide. This intermediate can then be treated with phosgene or phosgene/base in an ethereal solvent or a phosgene equivalent, such as triphosgene, in a chlorinated hydrocarbon such as dichloromethane to give the quinazoline-2,4-dione. Accordingly, the alkylation of the quinazoline-2,4-dione to provide 1-alkylated-quinazoline-2,4-dione is well-precedented in the quinolone art and is described by Bouzard, *supra.*, 1990. Typically, such reactions are carried out in THF, ether, DMSO, an alcohol, or DMF. Also, R_1X can include ethyl iodide, ethyl bromide,

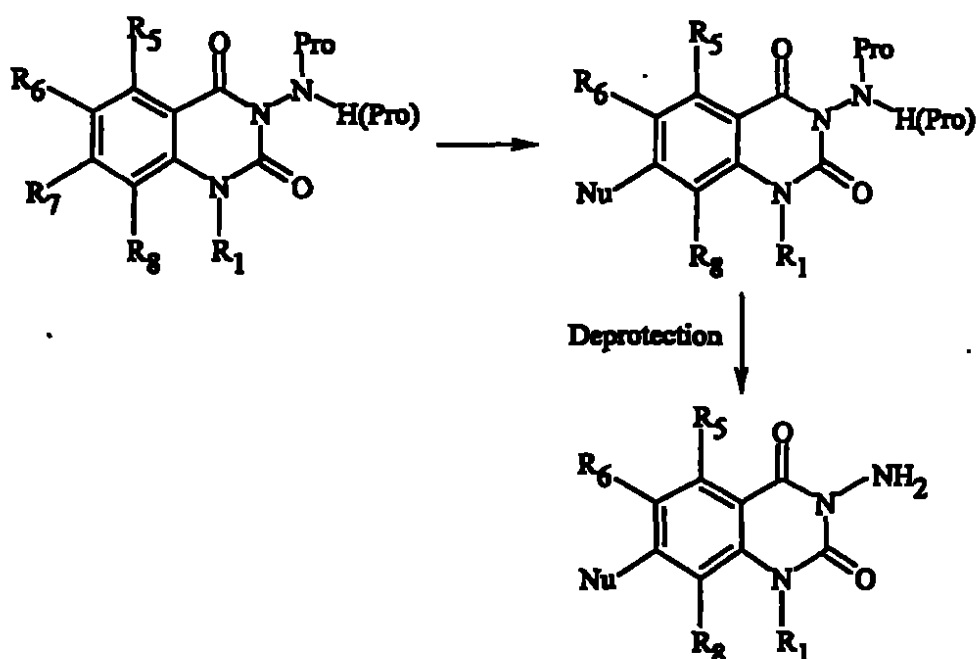
004270-012400

28
778
235

diethyl sulfate, 2-bromoethanol, and the like. Typical bases would be sodium hydride, potassium carbonate, and the like. Conversion of the 1-alkylated-quinazoline-2,4-dione to final products A, B or C is then carried out according to Scheme 1.

- 5 Displacement of leaving groups at R₇ as shown in Schemes 1, 2, and 3 is not limited to nitrogen heterocycles. Other nucleophiles (Nu) such as CH₃O⁻, N₃⁻, R₂NH, R-NH₂, and RS⁻ also displace an F, Cl, or NO₂ leaving group at R₇ in as shown in Scheme 4.

Scheme 4



The methodology shown in Scheme 4 follows that of Stille, et al. (*Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986;25:508) and is exemplified by Mitchell (*Synthesis*, 1992:803).

All of the chemistry depicted and described in Schemes 1 to 4 would apply using the definitions of X and Y in Formula I. When either X or Y is nitrogen, the

004270.252.7708

190
779
776

displacement chemistry would indeed be more facile than when X and Y are carbon.

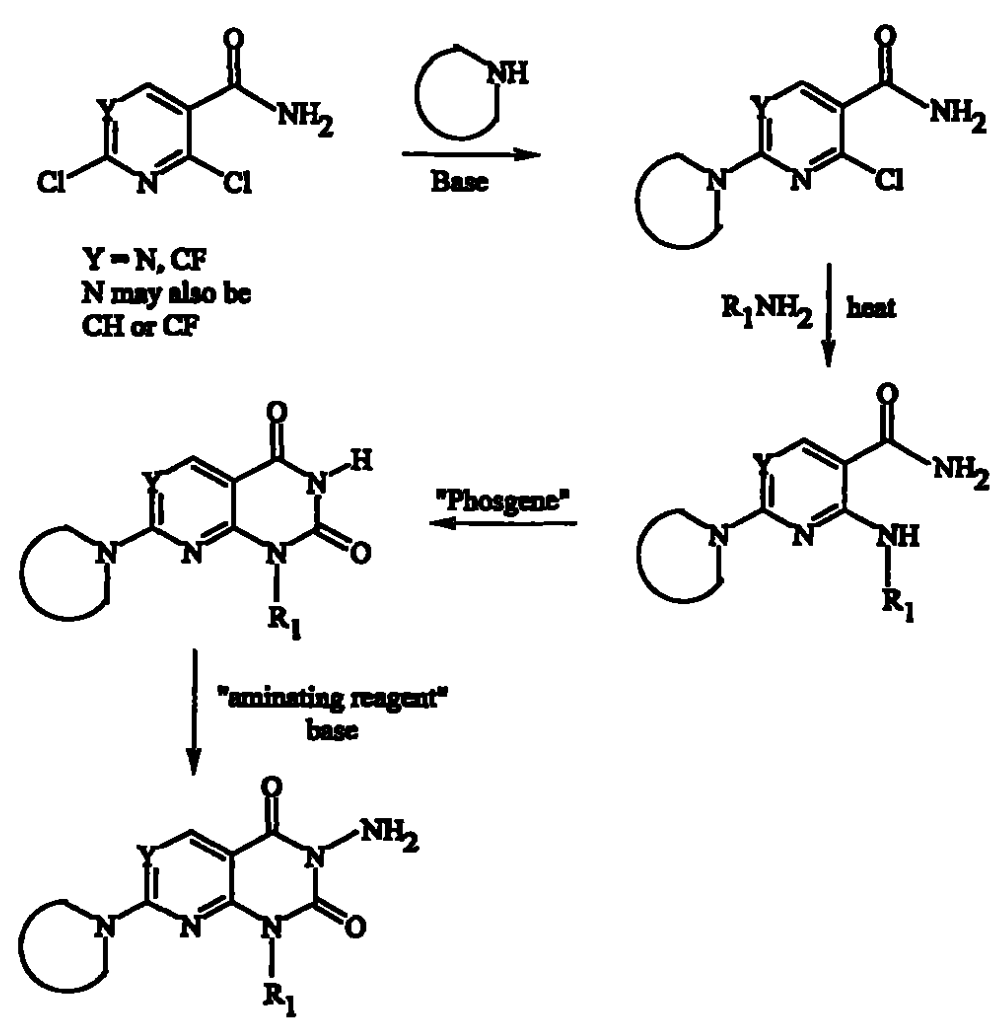
5 Compounds of the invention where X and/or Y of Formula I are nitrogen may be prepared by the Schemes 1, 2, 3, and 4 or by routes which take advantage of the activation of leaving groups *ortho* and *para* to the nitrogen. Such routes will systematically introduce R₇ and R₁ in Formula I. This methodology also applies to cases in Formula I where X-R₈ is C-H or C-F and Y-R₆ is C-F.

10 Such systematic substitutions are demonstrated in Scheme 5. The pyridine amide has leaving groups on both sides of the nitrogen. Such groups are generally chlorine, but fluorine, alkylthiol, and sulfoxides are also good leaving groups for such compounds. These leaving groups may be sequentially displaced based on reactivity. In Scheme 5, where Y = N or Y-R₆ = CF, the 6-chloro is displaced preferentially using a nucleophilic amine such as diethylamine, pyrrolidine, methylpiperazine, and the like to give the amine. The amine is then reacted with
15 R₁NH₂ to displace the second leaving group. The resulting 2,6-disubstituted-amine amide is then reacted with CDI, phosgene, or other phosgene equivalents to form the cyclized product. The amination of the 3-position NH is achieved with a number of aminating reagents as described by Kloetzer (*Sci. Pharm.*, 1984; 52: 46-50) to give the final product.

00178252.D12400

77A 47
780

Scheme 5



Tricyclic compounds (ie, where R₁ and R_g form a ring in Formula I) can be prepared according to Schemes 6 and 7. Schemes 6 and 7 differ in the introduction of the R₁ substitutions in D and E wherein R₁ = R₁' and R₁ is as defined above for Formula L. In Scheme 6, the *ortho*-fluoro nitro compound (other leaving groups such as chlorine, bromine, and sulfonyl may also be employed) is displaced by the α -nucleophile substituted ester (where Q is a nucleophile). The nitro group is then reduced using, for example, Raney Ni, H₂ over Pd/C, or an active metal in acid such as iron or tin in HCl or acetic acid. The newly formed

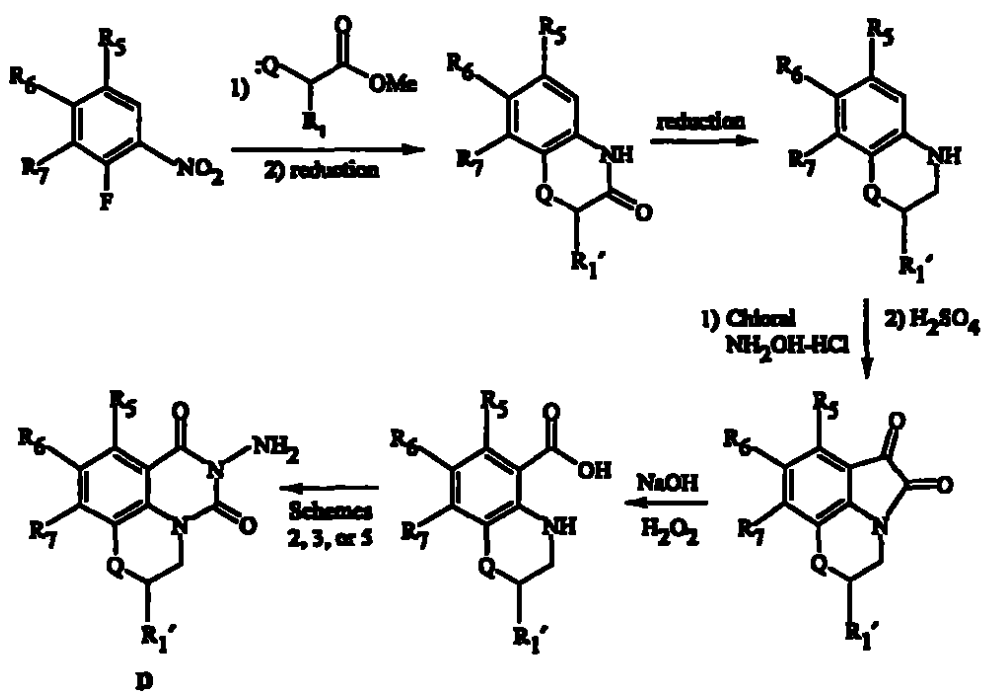
5
10

004210-25284109

778 412 786

amine readily cyclizes with the ester (other acid analogs may be employed such as thioesters, amides, and the like). The cyclized product is then reduced with
 5 hydride reducing agents such as LiAlH_4 and the like to produce the dihydroquinoline derivative, which in turn is reacted with chloral hydrate and then an acid to form the dione ring. The dione ring is subsequently opened using, for example, sodium hydroxide and hydrogen peroxide to give the benzoic acid. The 3-aminoquinazolinedione ring is then prepared using the chemistry described in Schemes 2, 3, or 5 to give the compound D.

Scheme 6



In a similar series of reactions depicted in Scheme 7, the *ortho*-fluoro nitro compound is reacted with an α -nucleophile substituted ketone and the resulting product is likewise reduced. In this sequence, the resulting aniline forms a cyclic imine, which is further reduced with H_2 on Pd/C or by chemical hydride reducing
 15 agents such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride to give the dihydroquinoline. Such reductive aminations are well-known in the art and are

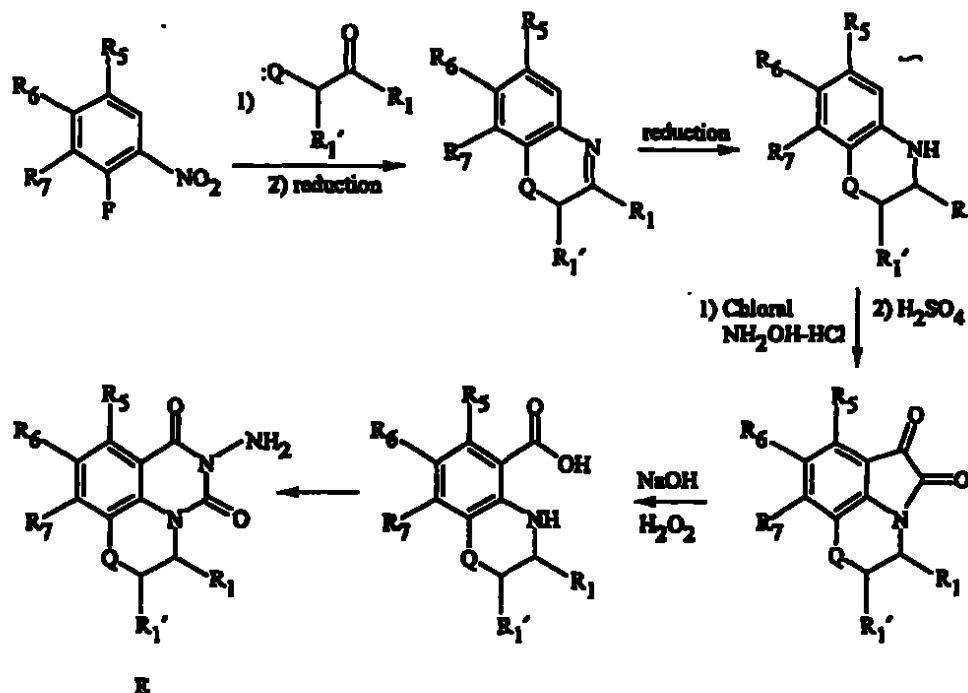
60178252.012400

7745
702

typically performed in THF, alcohol, water alcohol mixtures, or in water DMF mixtures. The remaining steps to produce E follow those of Scheme 6. When R₇ is a leaving group, compounds D and E may be further reacted with nucleophiles to give compounds of Formula I as in the previous schemes.

5

Scheme 7



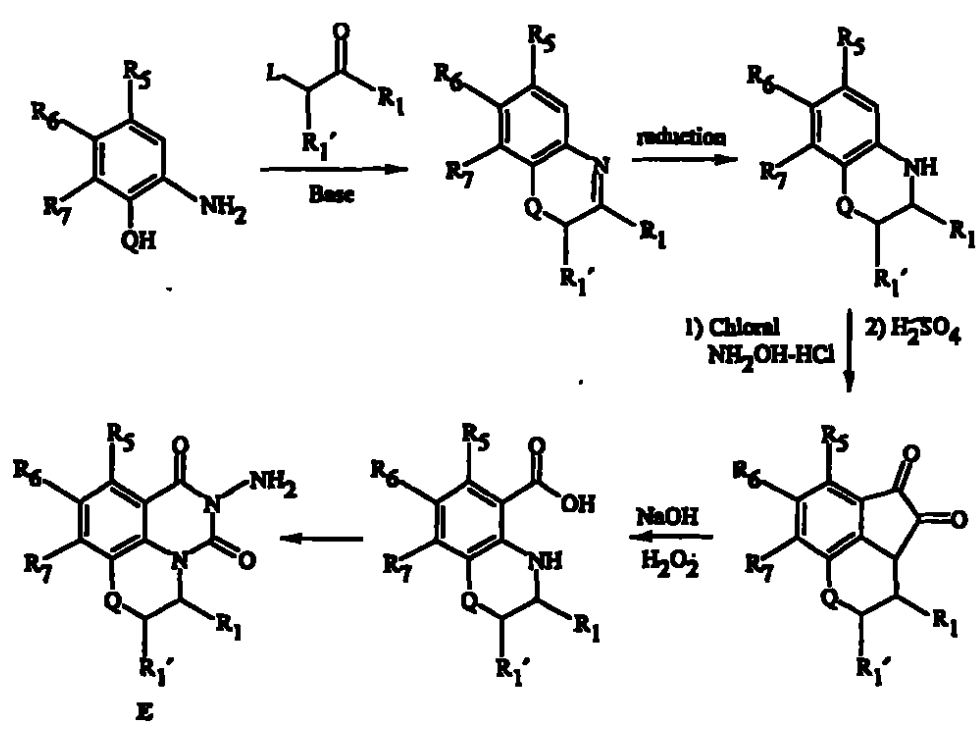
In Scheme 8, the target tricyclic compounds as E are prepared in a slightly different manner. In this case, the nucleophile Q is attached to the phenyl ring, and the leaving group L is attached alpha to the ketone. The nucleophile may be activated with bases such as sodium hydride or potassium hydride, triethylamine or DBU, or sodium, potassium or cesium carbonate. The rest of Scheme 8 follows that of Scheme 7.

10

6017825E.012400

74
780 783

Scheme 8

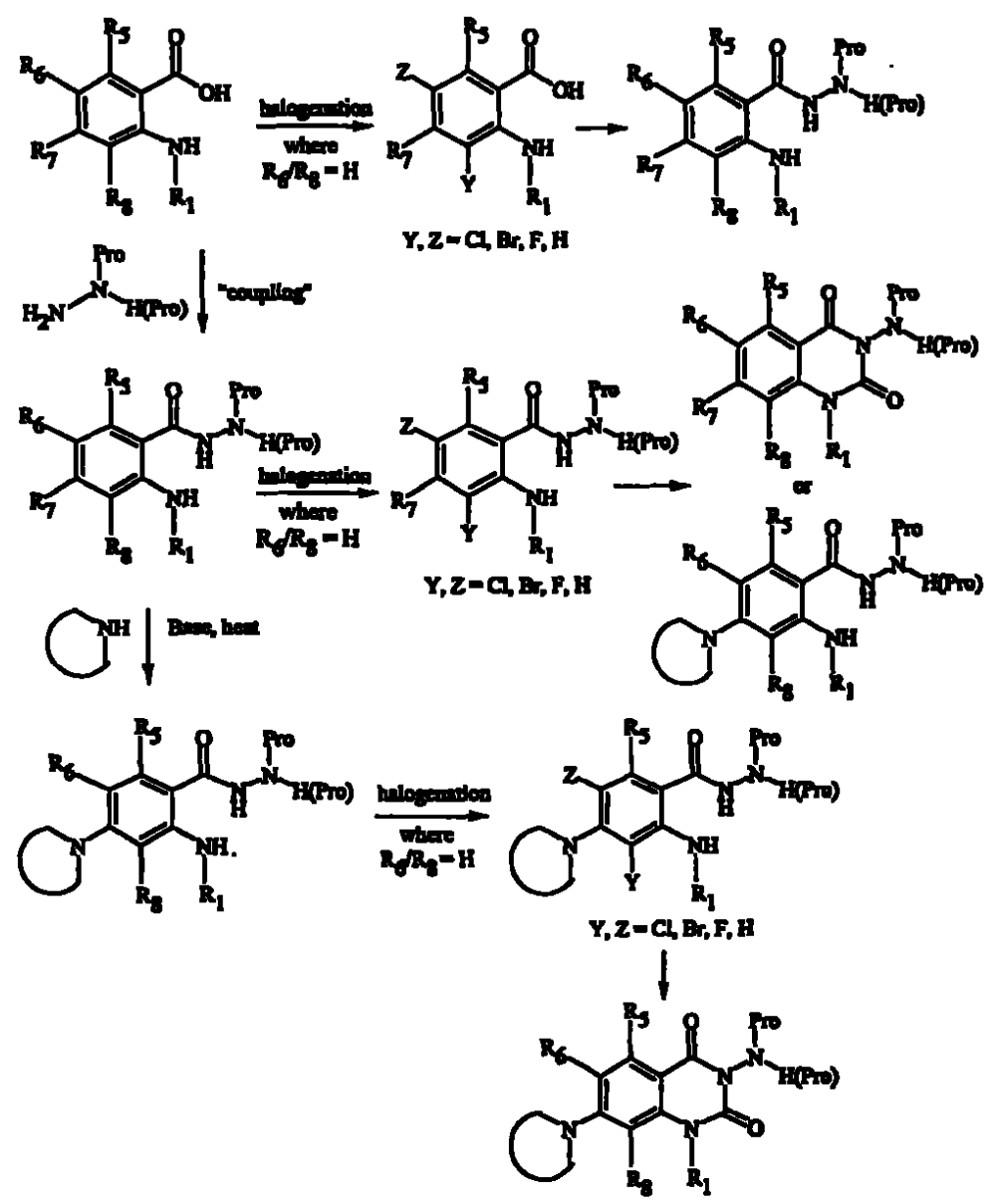


It is recognized from Schemes 6, 7, and 8 that R₁ and R₁' will form chiral centers giving *R* and *S* enantiomers and diastereomers. Such enantiomers or diastereomers may be separated, if desired, by chiral HPLC at any stage. Resolution of the precursor benzoic acid may also be accomplished by fractional crystallization using mandelic acid, tartaric acid, or other chiral, optically pure acid bearing resolving agents. Chiral amides may also be prepared from the benzoic acids using chiral amines such as camphorsulfonamide, benzylamine, or the like. The isomers can then be separated and the chiral amide hydrolyzed.

60178253.012400

45
281784

Scheme 9



Scheme 9 illustrates cases where it is advantageous to convert R_6 or $R_8 = H$ to R_6 or $R_8 = \text{halogen}$. If both R_6 and $R_8 = H$, then halogenation can also be accomplished at both positions selectively or simultaneously. Thus, for example, chlorination at R_6 or R_8 is achieved by treatment with N-chlorosuccinimide, *t*-butylhypochlorite, chlorine gas, and the like. Similarly,

60178552-012400

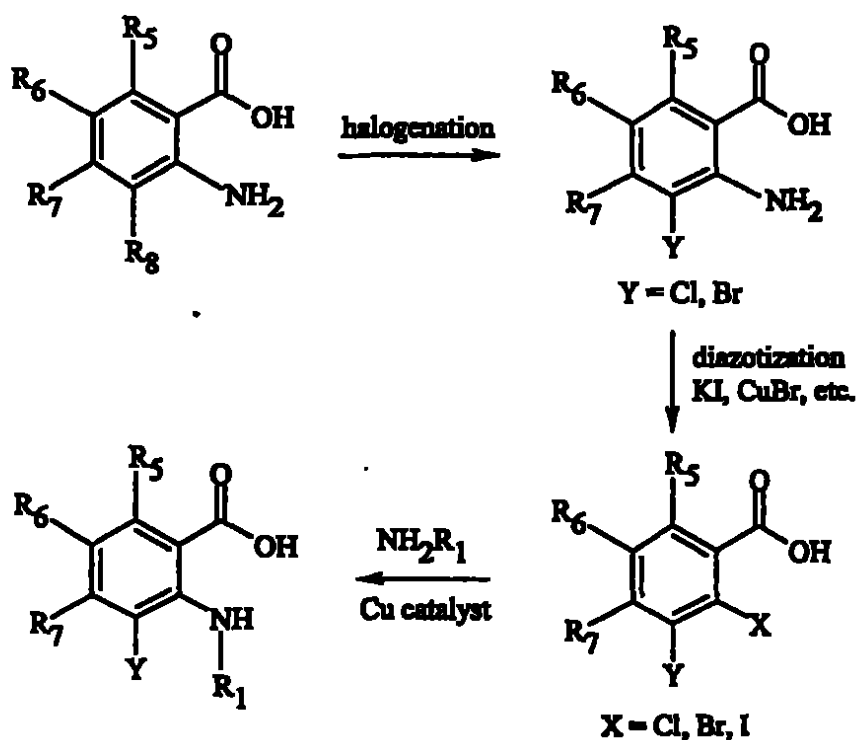
782785

bromination of R_6 and R_8 can also be accomplished with Br_2 ,

N-bromosuccinimide, and the like. Such halogenations are well-known in the art. Halogenation provides the respective halo compound which can be manipulated, as shown in Schemes 1 and 2, to provide the N-protected quinoxaline-2,4-diones.

5 Structures where $R_8 = H$ is halogenated, as described in Scheme 9, provides a 3-halo-2-aminobenzoic acid. This intermediate can then be diazotized. This is typically accomplished by treatment of the amine with sodium nitrite or t-butyl nitrite in the presence of, or followed by the treatment with, an appropriate sodium, potassium, or copper salt and the like. The resulting 2,3-dihalobenzoic acid is then converted to the 3-halo-2-substituted-aminobenzoic acid as illustrated in Scheme 2. Scheme 10 shows this synthetic sequence.

Scheme 10



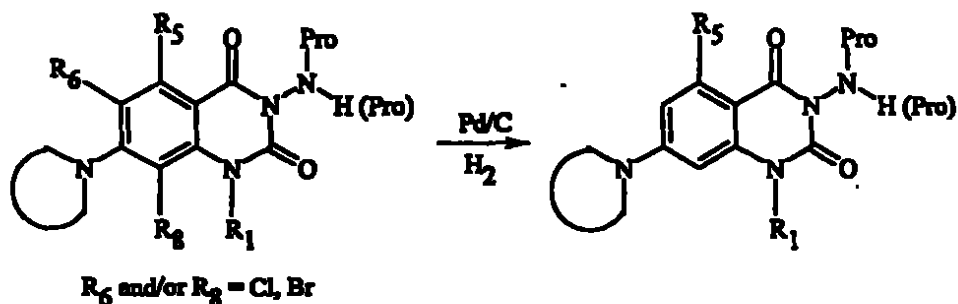
Dehalogenation of compounds where R_6 or $R_8 = Cl$ or Br is accomplished, for example, with metal catalysis under hydrogen pressure

50178252-012400

283/786

(Scheme 11). Suitable catalysts include the many variations of Pd on carbon, Raney nickel, or other reagents that are found in the literature and are known to carry out a similar transformation.

Scheme 11



5

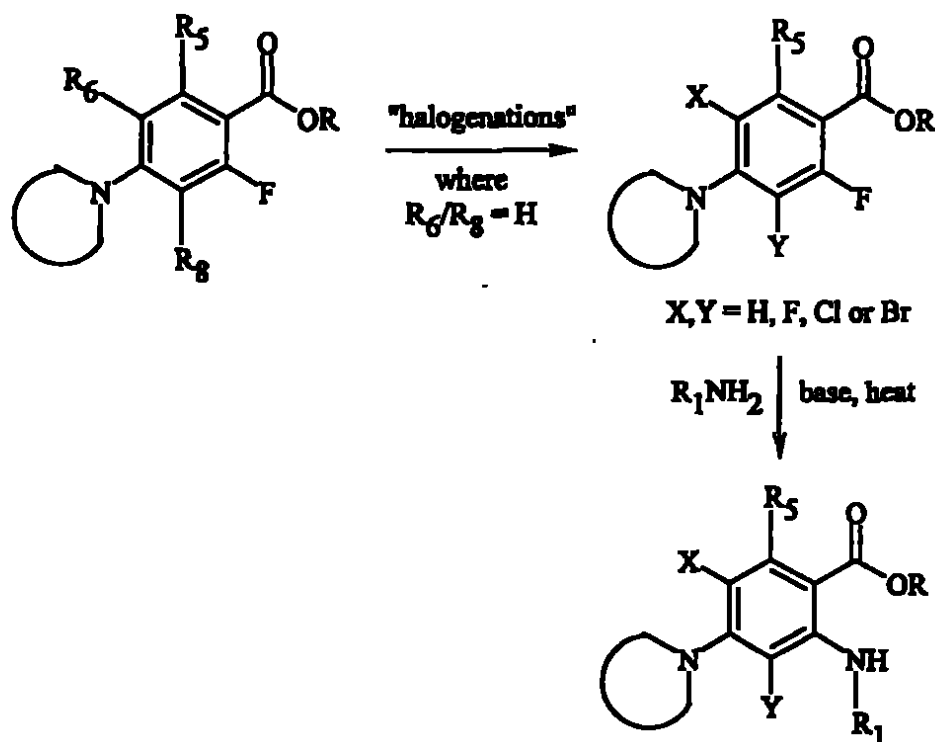
Structures where R_6 or R_8 , independently, are equal to H are halogenated to give the mono- or dihalogenated compound (R_6 or $R_8 = \text{Cl or Br}$) (Scheme 12). If both R_6 and $R_8 = \text{H}$, then halogenation can also be accomplished at both positions selectively or simultaneously. Halogenations are carried out as mentioned above for Scheme 10. The resulting compound is then converted to the 2-substituted-aminobenzoic acid as depicted in Scheme 1.

10

6017625E.012400

787
784

Scheme 12

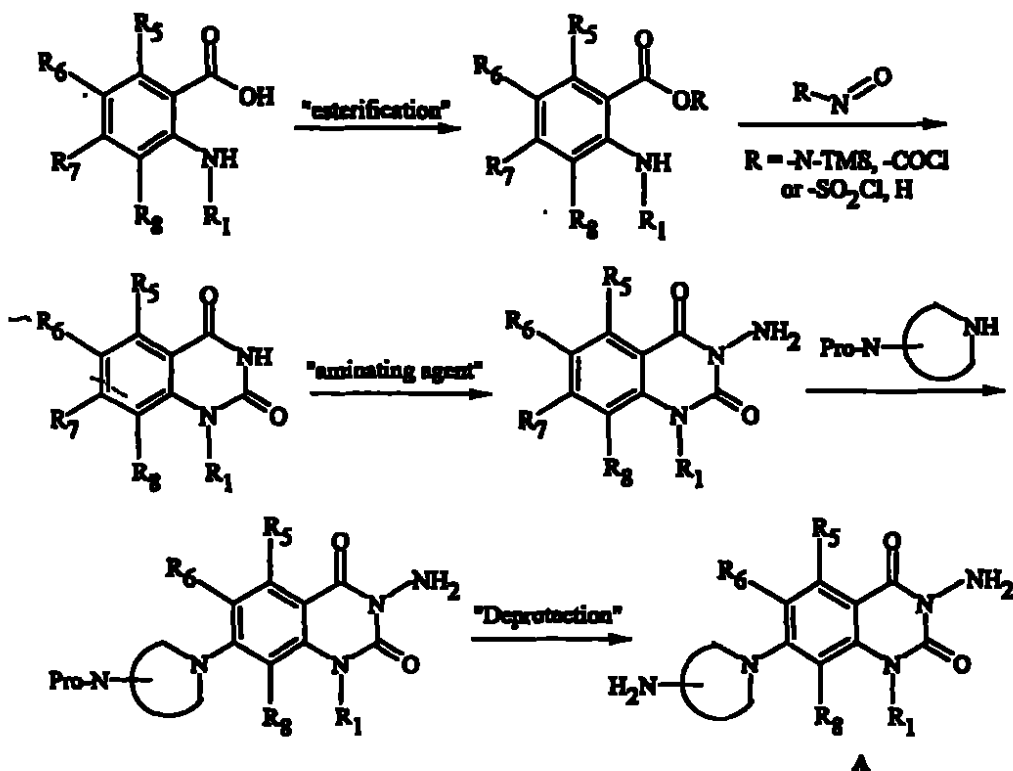


Structures of type A can also be prepared as shown in Scheme 13.

Intermediates benzoic acids can be converted into esters by a number of methods known by those skilled in the art. When R_1 is, for example, cyclopropyl, the ester is treated with isocyanates such as trimethylsilylisocyanate, chlorosulfanyl isocyanate, and chlorocarbonyl isocyanate followed by treatment with bases such as triethylamine, sodium t-butoxide or the like to provide a quinazoline-2,4-dione. The quinazoline-2,4-dione is then aminated as described in Scheme 5 to generate the corresponding 3-aminoquinazoline-2,4-dione, which in turn may be further reacted, if R_7 is a leaving group, with various heterocyclic amines. Again, carbocycles and aryls may also be introduced at R_7 if R_7 is a Br, I, or triflate using palladium catalyzed couplings of tin or boronate carbocycles and aryls. Deprotection to provide A is accomplished as described above in Scheme 1.



Scheme 13



The disclosures in this application of all articles and references, including patents, are incorporated herein by reference.

5 The invention is illustrated further by the following examples which are not to be construed as limiting the invention in scope or spirit to the specific procedures described in them.

The starting materials and various intermediates may be obtained from commercial sources, prepared from commercially available organic compounds, or prepared using well-known synthetic methods.

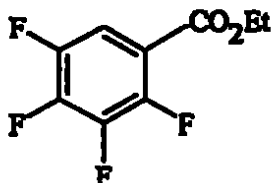
10 Representative examples of methods for preparing intermediates of the invention are set forth below.

80
X86-789

Example 1

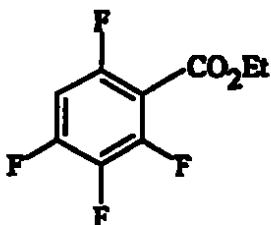
Synthesis of Benzoates

1. Ethyl 2,3,4,5-tetrafluorobenzoate



5 A solution of 2,3,4,5-tetrafluorobenzoic acid (4.68 g, 24.1 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL) at 0°C is treated with oxalyl chloride (11.5 mL, 132 mmol) followed by N,N-dimethylformamide (4 drops). The mixture is stirred at 0°C for 5 minutes and then at room temperature for 1.5 hours. The mixture is then concentrated to dryness and subsequently coevaporated from benzene. The resulting acid chloride is diluted with anhydrous dichloromethane (50 mL), cooled to 0°C, and anhydrous ethanol (15.0 mL, 256 mmol) is added dropwise. The resulting solution is stirred at room temperature for 4.5 hours, then poured into saturated NaHCO₃ and extracted with chloroform. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na₂SO₄ solution, filtered, and concentrated under vacuum to afford ethyl 2,3,4,5-tetrafluorobenzoate (5.37 g).
10
15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.67–7.55 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).

2. Ethyl 2,3,4,6-tetrafluorobenzoate



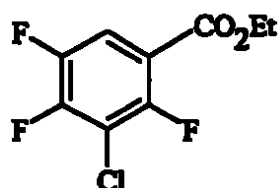
20 2,3,4,6-Tetrafluoro benzoic acid (4.8 g, 24.7 mmol) in anhydrous dichloromethane (80 mL) is cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere and treated with oxalyl chloride (11.2 mL, 128 mmol) followed by anhydrous dimethylformamide (2 drops). The mixture is warmed to room temperature and

50176333-013400

287 790

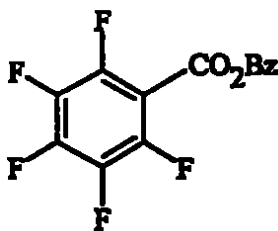
stirred for 2 hours. The solution is coevaporated with benzene to yield an oil that is taken up in anhydrous dichloromethane (80 mL), cooled to 0°C under an inert atmosphere, and treated with anhydrous ethanol (15 mL, 258 mmol). After 5 hours at room temperature, the solution is poured into saturated NaHCO₃ and extracted with chloroform. The organic phase is washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to provide ethyl 2,3,4,6-tetrafluorobenzoate (3.3 g). This material is used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.93-6.75 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).

3. Ethyl 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoate



To a solution of 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoic acid (4.90 g, 23.3 mmol) in dichloromethane (50 mL) is added oxalyl chloride (5.1 mL, 58.2 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (1 drop). After 45 minutes, the reaction mixture is concentrated under vacuum. The resulting residue is dissolved in dichloromethane (50 mL) and treated with ethanol (10 mL, 172 mmol). After 30 minutes, the reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate is concentrated to afford ethyl 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoate (5.59 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.76-7.68 (m, 1 H), 4.40 (q, 2 H), 1.39 (t, 3 H).

4. Benzyl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate



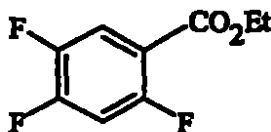
60178655E-01E+00

1678791
52

A solution of 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoic acid (15.25 g, 71.9 mmol), 4-dimethylamino pyridine (4.4 g, 36.0 mmol) and benzyl alcohol (7.4 mL, 71.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (150 mL) is cooled to 0°C under an inert atmosphere. 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (16.7 g, 87.1 mmol) is added and the mixture stirred at 0°C for 2 hours. The mixture is warmed to ambient temperature, stirred for 24 hours, and then poured into brine. The mixture is extracted with chloroform and the organic phase washed with NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum to yield benzyl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate as a white solid (16.7 g).

This material is used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.49-7.27 (m, 5 H), 5.40 (s, 2 H).

5. Ethyl 2,4,5-trifluorobenzoate

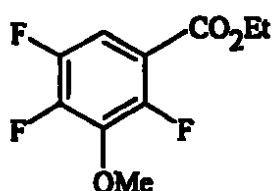


To a solution of 2,4,5-trifluorobenzoic acid (10.85 g, 61.6 mmol) in dichloromethane (100 mL) is added oxalyl chloride (13.5 mL, 154 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (1 drop). After 45 minutes, the reaction mixture is concentrated under vacuum. The resulting residue is dissolved in dichloromethane (100 mL), and to this solution is added ethanol (18 mL, 310 mmol). After 30 minutes, the reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate is concentrated to afford ethyl 2,4,5-trifluorobenzoate as an oil (12.23 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.85-7.73 (m, 1 H), 7.06-6.94 (m, 1 H), 4.38 (q, 2 H), 1.38 (t, 3 H).

6. Ethyl 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoate

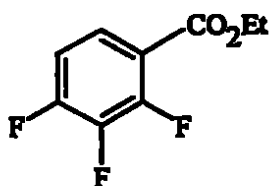
00178791.012400

289 792



5 A solution of 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoic acid (2.513 g, 12.19 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL) at 0°C is treated with oxalyl chloride (5.4 mL, 61.90 mmol) followed by *N,N*-dimethylformamide (4 drops). The mixture is stirred at 0°C for 5 minutes and then at room temperature for 2.5 hours. The mixture is concentrated to near dryness and then co-evaporated from benzene. The resulting acid chloride is diluted with anhydrous dichloromethane (50 mL), cooled to 0°C, and then anhydrous ethanol (7.30 mL, 124 mmol) is added dropwise. The resulting solution is stirred at room temperature for 4.5 hours, poured into saturated NaHCO₃ solution, and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to afford ethyl 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoate as a light yellow liquid (2.821 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.47 (ddd, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H).

15 7. Ethyl 2,3,4-trifluorobenzoate



20 To a solution of 2,3,4-trifluorobenzoic acid (10.85 g, 61.6 mmol) in dichloromethane (100 mL) is added oxalyl chloride (13.5 mL, 154 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (3 drops). After 45 minutes, the reaction mixture is concentrated under vacuum. The resulting residue is dissolved in dichloromethane (100 mL) and to this solution is added ethanol (18 mL, 310 mmol). After 30 minutes, the reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate is concentrated to afford ethyl 2,3,4-trifluorobenzoate as

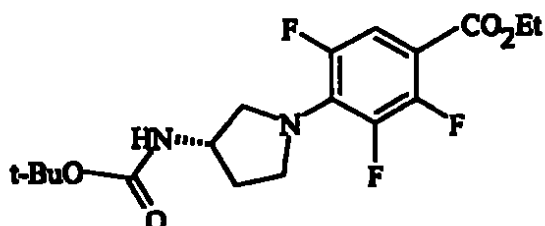
790 793

an oil (12.23 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.93-7.67 (m, 1 H), 7.09-6.96 (m, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H).

Example 2

Synthesis of 4-Heterocyclic Benzoates

- 5 1. Ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2,3,5-trifluorobenzoate



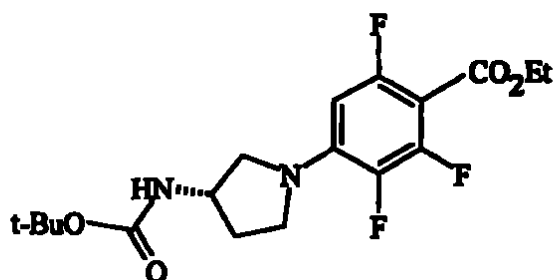
10 A solution of ethyl 2,3,4,5-tetrafluorobenzoate (4.03 g, 18.1 mmol), 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidine (4.02 g, 21.6 mmol), and triethylamine (18.0 mL, 129 mmol) in acetonitrile (50 mL) is heated at 50°C under a nitrogen atmosphere for 4.5 hours. The yellow solution is concentrated in vacuo and poured into a saturated NaHCO_3 solution. The mixture is then extracted with chloroform, and the combined organic extracts are washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The resulting residue is then purified

15 by flash column chromatography (1:7 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2,3,5-trifluorobenzoate (5.24 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35 (ddd, 1H), 4.70-4.65 (bs, 1H), 4.42-4.20 (m, 3H), 3.90-3.62 (m, 3H), 3.58-3.42 (m, 1H), 2.28-2.03 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (t, 3H).

00176252-012400

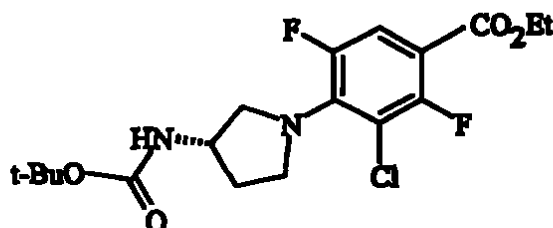
25
791794

2. Ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2,3,6-trifluorobenzoate



5 Ethyl 2,3,4,6-tetrafluorobenzoate (5.1 g, 22.9 mmol), triethylamine (22 mL, 157 mmol), and 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidine (5.2 g, 27.9 mmol) in acetonitrile (60 mL) are stirred at room temperature for 64 hours. The mixture is then concentrated in vacuo and the residue dissolved in chloroform, washed with NaHCO₃ and then brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to afford a solid. The solid is purified by column chromatography (1:1:7 ethyl acetate/chloroform/
10 hexanes) to afford ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2,3,6-trifluorobenzoate (6.21 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.07 (ddd, 1H), 4.78-4.63 (bd, 1H), 4.49-4.22 (m, 3H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.66-3.28 (m, 3H), 2.33-2.13 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, 3H).

15 3. Ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-difluorobenzoate



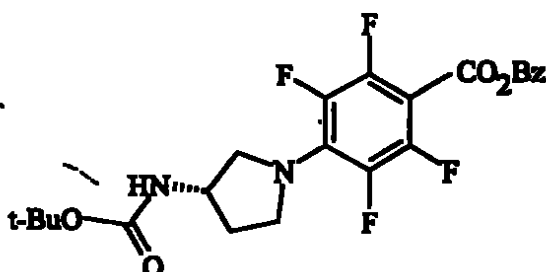
20 To a solution of ethyl 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoate (5.50 g, 23.05 mmol) in acetonitrile (25 mL) is added triethylamine (6.43 mL, 46.1 mmol) and (S)-pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester (4.72 g, 25.4 mmol). After 48 hours, the mixture is diluted with EtOAc and washed with saturated NaHCO₃,

6017835E-012400

792
86
795

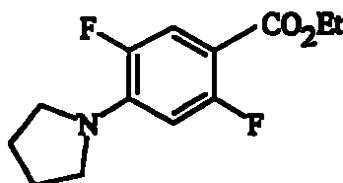
water, and brine. The organic layer is dried over MgSO_4 , filtered, and the filtrate is concentrated to afford ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyridin-1-yl]-3-chloro-difluorobenzoate (9.34 g). MS CI: m/z 405 (MH^+).

4. Benzyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoate



A solution of benzyl 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoate (8.05 g, 26.6 mmol), triethylamine (26 mL, 186 mmol), and (S)-pyrrolidin-3-yl carbamic acid *tert*-butyl ester (5.6 g, 30 mmol) in acetonitrile (150 mL) is stirred at room temperature for 24 hours. The solvent is removed under vacuum and the residue dissolved in chloroform, washed with NaHCO_3 and then brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to afford a solid. The solid is then purified by column chromatography (1:1:6 ethyl acetate/chloroform/hexanes) to yield benzyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoate as a solid (7.92 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.48-7.30 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 4.77-4.50 (m, 1H), 4.37-4.19 (m, 1H), 4.01-3.63 (m, 3H), 3.59-3.46 (m, 1H), 2.29-2.09 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

5. Ethyl 4-(pyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoate

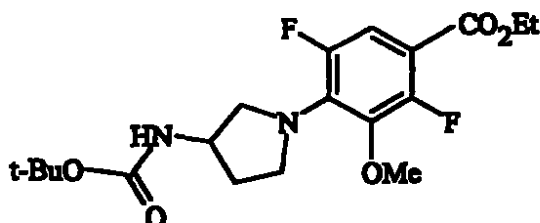


To a solution of ethyl 2,4,5-trifluorobenzoate (4.32 g, 21.2 mmol) in acetonitrile (25 mL) is added triethylamine (5.9 mL, 42.3 mmol) and pyrrolidine

87
7%

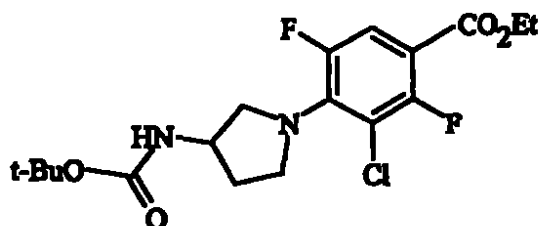
(2.2 mL, 25.4 mmol). After 24 hours, the reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate is concentrated to afford ethyl 4-(pyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoate as an oil (5.25 g). MS CI: *m/z* 256 (MH⁺).

- 5 6. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methoxybenzoate



- 10 A solution of ethyl 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoate (2.821 g, 12.05 mmol), 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidine (3.310 g, 17.77 mmol), and triethylamine (9.13 g, 12.6 mL, 90.23 mmol) in acetonitrile (50 mL) is heated at 40°C under nitrogen for 2 days. The yellow solution is concentrated to near dryness and poured into saturated NaHCO₃ solution and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue is
- 15 purified by flash column chromatography (1:7 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methoxybenzoate as a yellow solid (3.743 g). MS EI: *m/z* 401 (M⁺).

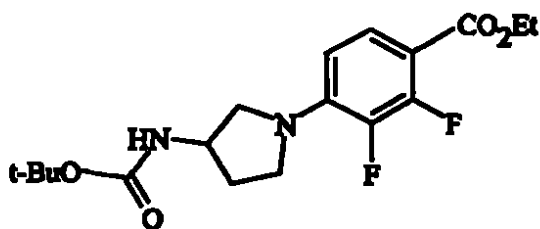
7. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-difluorobenzoate



291-80
797

To a solution of ethyl 3-chloro-2,5-difluorobenzoate (5.50 g, 23.05 mmol) in acetonitrile (25 mL) is added triethylamine (6.43 mL, 46.1 mmol) and pyrrolidin-3-yl-carbamic acid *tert*-butyl ester (4.72 g, 25.4 mmol). After 48 hours, the mixture is diluted with EtOAc and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate is concentrated to afford ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-2,5-difluorobenzoate (9.2 g). MS Cl: *m/z* 405 (MH⁺).

8. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoate



A solution of ethyl 2,3,4-trifluorobenzoate (3.70 g, 18.1 mmol), 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidine (4.02 g, 21.6 mmol), and triethylamine (18.0 mL, 129 mmol) in acetonitrile (50 mL) is heated at 50°C under nitrogen atmosphere for 4.5 hours. The solution is concentrated in vacuo and poured into a saturated NaHCO₃ solution. The mixture is then extracted with chloroform, and the combined organic extracts are washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered, and the mixture concentrated in vacuo. The resulting residue is then purified by column chromatography (1:7 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoate (4.70 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.59-7.49 (m, 1H), 6.35-6.26 (m, 1H), 4.88-4.84 (bd, 1H), 4.39-4.28 (m, 3H), 3.81-3.50 (m, 3H), 3.48-3.34 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 1H), 2.02-1.76 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (t, 3H).

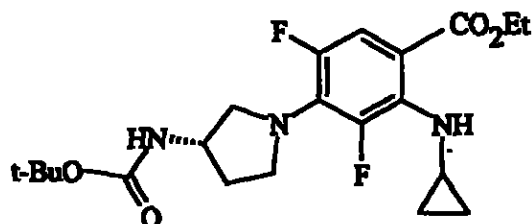
004210.2528100

20589
7/98

Example 3

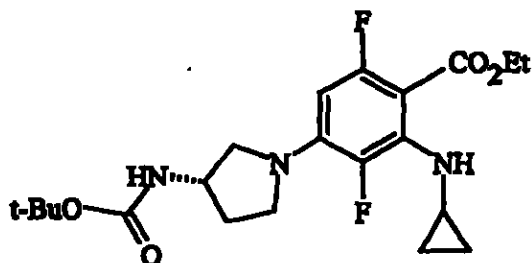
Synthesis of 2-Substituted-Amino Benzoates

1. Ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoate



5 A solution of ethyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3,5-trifluorobenzoate (1.95 g, 5.01 mmol) and cyclopropylamine (14.0 mL, 201 mmol) in dimethyl sulfoxide (5 mL) is heated in a sealed glass tube for 44.5 hours at 100°C. Compressed air is blown into the black solution to remove excess cyclopropylamine. The solution is concentrated under high vacuum and purified by flash column chromatography (1:9 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoate (1.77 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.32 (dd, 1H), 4.81-4.67 (bs, 1H), 4.35-4.16 (m, 3H), 3.95-3.40 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 0.72-0.63 (m, 2H), 0.57-0.49 (m, 2H).

2. Ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoate



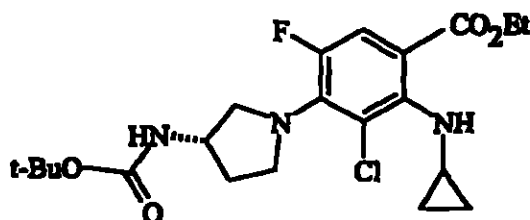
20 A solution of ethyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3,6-trifluorobenzoate (5.4 g, 13.9 mmol), cyclopropylamine (40 mL, 577 mmol),



796/60
799

and dimethylsulfoxide (28 mL) in a sealed glass tube is heated at 100°C for 27 hours. The excess amine is removed by blowing in compressed air before the solution is concentrated under high vacuum. The residue is then purified by column chromatography (1:1:8 ethyl acetate/chloroform/hexanes) to afford ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyridin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoate (4.80 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.42 (bs, 1H), 5.69 (ddd, 1H), 4.76-4.61(m, 1H), 4.37-4.19 (m, 3H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.30-2.09 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.67-0.44 (m, 2H).

- 10 3. Ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoate

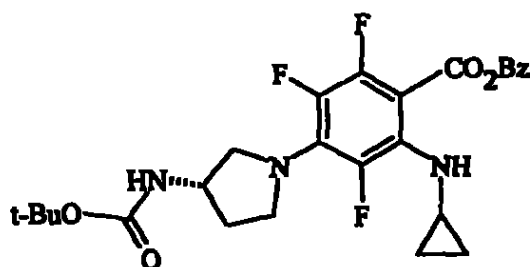


A solution of ethyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-difluorobenzoate (9.34 g, 23.1 mmol), cyclopropylamine (16 mL, 228 mmol), and dimethyl sulfoxide (30 mL) is heated in a sealed tube at 110°C for 3 days. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate is concentrated to afford a brown residue. The residue is then purified via flash column chromatography (1:1 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyridin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoate (4.41 g). MS CI: *m/z* 442 (MH⁺).

004240-25297108

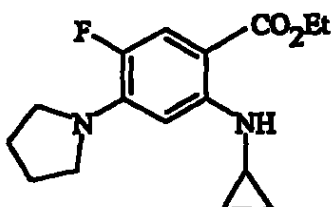
798
800

4. Benzyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoate



A solution of benzyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoate (2.5 g, 5.3 mmol), cyclopropylamine (40 mL, 577 mmol), and dimethylsulfoxide (20 mL) in a sealed glass tube is heated at 80°C for 24 hours. The excess amine is removed by blowing in compressed air, and the solution is then concentrated under high vacuum. The residue is purified by column chromatography (1:1:7 ethyl acetate/chloroform/hexanes) to afford benzyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoate as a solid (2.31 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.47-7.27 (m, 5H), 7.12 (bs, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 1H), 3.96-3.56 (m, 3H), 3.54-3.39 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.69-0.56 (m, 2H), 0.53-0.40 (m, 2H).

5. Ethyl 2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-pyrrolidin-1-yl-benzoate



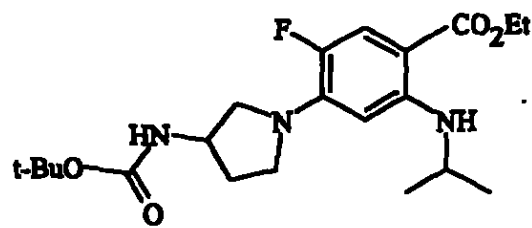
Ethyl 4-(pyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoate (5.25 g, 20.6 mmol) and cyclopropylamine (30 mL, 428 mmol) are stirred in dimethyl sulfoxide (30 mL) at 110°C for 3 days in a sealed tube. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate concentrated to afford a brown residue. The residue is purified via flash column

60178333-013403

20862
801

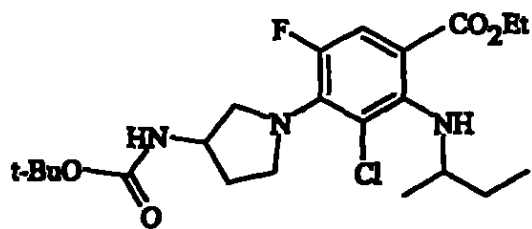
chromatography (1:9 hexanes/
dichloromethane) to afford ethyl 2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-pyrrolidin-1-yl-
benzoate as a solid (5.39 g). MS CI: m/z 293 (MH^+).

5 6. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-
isopropylaminobenzoate



10 Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-
2,5-difluorobenzoate (5.4 g, 13.9 mmol), isopropylamine (40 mL, 469 mmol), and
dimethyl sulfoxide (25 mL) are heated at 100°C for 4 days in a sealed glass tube.
The excess amine is removed by blowing in compressed air. The residue is filtered
and concentrated under vacuum to a thick oil. Purification by column
chromatography (1:1:7 ethyl acetate/chloroform/
hexanes) affords ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-
2-isopropylaminobenzoate as a solid (1.6 g). MS: m/z 410 (MH^+).

15 7. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-
butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoate



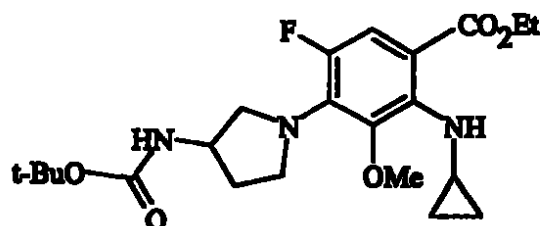
20 Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-
difluorobenzoate (1.95 g, 4.81 mmol), *sec*-butylamine (30 mL, 296 mmol), and
dimethyl sulfoxide (20 mL) are heated in a sealed glass tube at 110°C for
24 hours. The reaction mixture is evaporated, and purification by column
chromatography (1:8, ethyl acetate/

60176355E-01E400

299 63
802

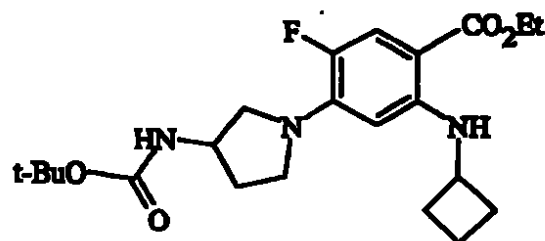
hexanes) produces ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoate as a yellow syrup (3.69 g). MS EI: *m/e* 458 (MH⁺).

8. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoate



A solution of ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methoxybenzoate (3.087 g, 7.71 mmol) and cyclopropylamine (12.0 mL, 172 mmol) in dimethyl sulfoxide (5 mL) is heated in a sealed glass tube for 3 days at 110°C. Compressed air is blown into the black solution to remove excess cyclopropylamine. The solution is concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (1:5 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoate as a yellow solid (0.875 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.33 (d, 1H), 7.15 (bs, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 3H), 3.92-3.50 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.28-2.09 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 0.7-0.59 (m, 2H), 0.49-0.42 (m, 2H).

9. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoate



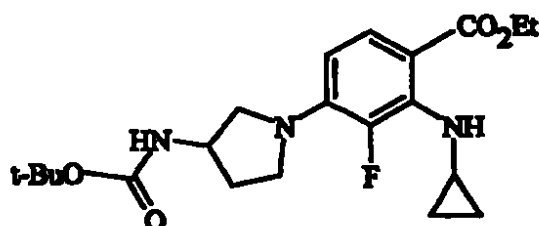
800 64
803

A solution of ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluorobenzoate (3.059 g, 8.26 mmol) and cyclobutylamine (15.0 mL, 175 mmol) in dimethyl sulfoxide (20 mL) is heated in a sealed vessel for 4 days at 110°C.

Compressed air is blown into the black solution to remove excess

5 cyclobutylamine. The solution is concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (1:5 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoate as a yellow solid (1.715 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.67 (bs, 1H), 7.48 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.77-4.64 (bs, 1H), 4.38-4.18 (m, 3H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.80-3.42 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (t, 3H).

10. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoate

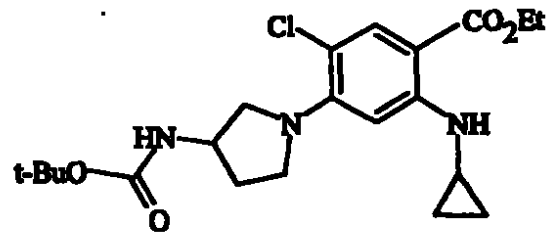


15 A solution of ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoate (1.85 g, 5.01 mmol) and cyclopropylamine (14.0 mL, 201 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (5 mL) is heated in a sealed glass tube for 48 hours at 100°C. The solution is then concentrated under high vacuum and purified by column chromatography (1:9 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoate (1.57 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.59 (bs, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.00 (dd, 1H), 4.82-4.68 (bd, 1H), 4.39-4.18 (m, 3H), 3.80-3.49 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.31-2.11 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (t, 3H), 0.73-0.50 (m, 4H).

00176552-012400

65
801 804

11. Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoate

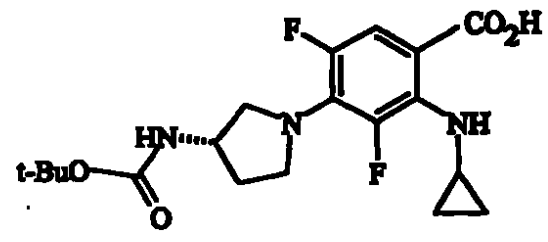


A solution of ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2,3-difluorobenzoate (3.75 g, 9.3 mmol) and cyclopropylamine (14.0 mL, 201 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (5 mL) is heated in a sealed glass tube for 48 hours at 100°C. The solution is then concentrated under high vacuum and purified by column chromatography (1:9 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoate (2.0 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.64 (d, 1H), 7.56 (bs, 1H), 4.98-4.90 (bd, 1H), 4.40-4.20 (m, 3H), 3.78-3.63 (m, 4H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 0.75-0.61 (m, 2H), 0.57-0.50 (m, 2H).

Example 4

Ester Hydrolysis

1. 4-[(*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluoro-benzoic acid



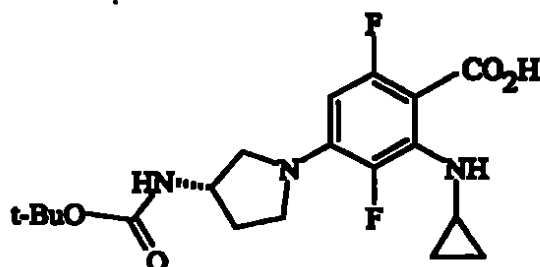
A solution of ethyl 4-[(*S*)-3-*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoate (1.40 g, 3.29 mmol) and aqueous sodium hydroxide (1.33 *N*, 15.0 mL, 20.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (50 mL) is heated for 3 hours at 50°C. The solution is cooled, diluted with water,

66
802805

and partially concentrated in vacuo. The resulting solution is acidified to pH 6 with aqueous 1N HCl, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% NaHCO₃ and extracted with chloroform. The combined organic extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give 4-[(S)-3-*tert*-

5 butoxycarbonylamino-pyridin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluoro-benzoic acid as a pale yellow solid (1.31 g). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.65 (bs, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.27-7.14 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.85-3.45 (m, 3H), 3.45-3.29 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.71-0.60 (m, 2H), 0.47-0.38 (m, 2H).

10 2. 4-[(S)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluoro-benzoic acid

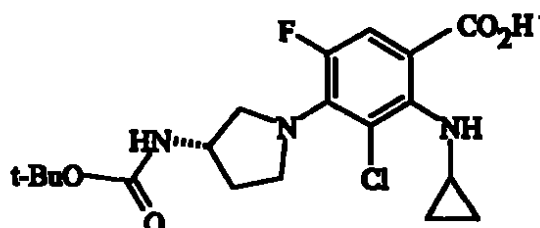


15 A solution of ethyl 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoate (1.45 g, 3.40 mmol) and aqueous sodium hydroxide (1.33N, 17.0 mL, 22.6 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (50 mL) is heated for 21 hours at 50°C. The solution is cooled, diluted with H₂O, and then partially concentrated in vacuo. The resulting solution is acidified to pH 6 with aqueous 1N HCl, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% NaHCO₃ and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic
20 extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to give 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyridin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluoro-benzoic acid as a pale green solid (1.33 g). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.21 (bd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 4.12-3.98 (m, 1H), 3.75-3.20 (m, 5H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.69-0.59 (m, 2H),
25 0.45-0.36 (m, 2H).

60178252-012403

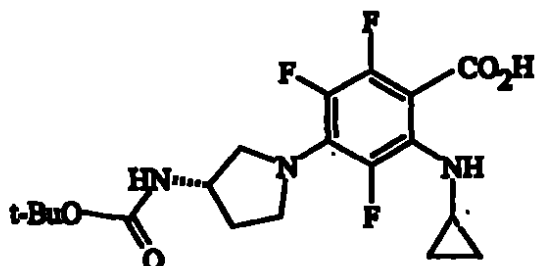
17
85206

3. 4-[(S)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyrridin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoic acid



To a solution of ethyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-chloro-5-fluorobenzoate (2.90 g, 6.56 mmol) in methanol (30 mL) and tetrahydrofuran (30 mL) is added a 1N solution of sodium hydroxide (50 mL). The reaction mixture is stirred at 80°C for 20 hours, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate. The organic layer is washed with 1N hydrochloric acid, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and filtrate concentrated to afford 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrridin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoic acid as a solid (2.74 g). MS CI: *m/z* 414 (MH⁺).

4. 4-[(S)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino-pyrridin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluoro-benzoic acid



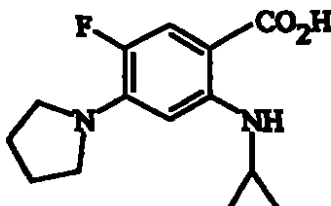
A solution of benzyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoate (3.68 g, 7.31 mmol), 1.0 M NaOH (75 mL), methanol (50 mL) and tetrahydrofuran (50 mL) is heated at 50°C for 24 hours. The mixture is partially concentrated under vacuum and then extracted with dichloromethane. The aqueous phase is brought to pH 7.5 using 1.0 M HCl and extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to afford 4-[(S)-3-*tert*-

0017625E-012400

28
207

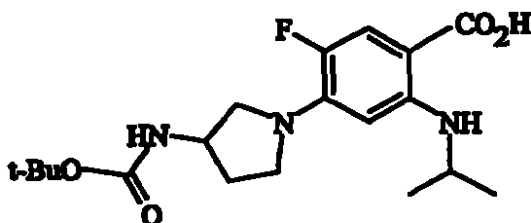
butoxycarbonylamino-pyridin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluoro-benzoic acid as a solid (2.9 g). This material is used without further purification. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.19 (bd, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.83-3.52 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.70-0.56 (m, 2H), 0.44-0.33 (m, 2H).

5. 2-Cyclopropylamino-5-fluoro-4-pyrrolidin-1-yl-benzoic acid



To a solution of ethyl 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoate (3.10 g, 10.4 mmol) in methanol (50 mL) and tetrahydrofuran (20 mL) is added 1N solution of sodium hydroxide (35 mL). The reaction mixture is stirred at 80°C for 20 hours, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate. The organic layer is washed with 1N hydrochloric acid, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate concentrated to afford 2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-pyrrolidin-1-yl-benzoic acid as a solid (2.47 g). MS CI: *m/z* 263 (M⁺).

6. 4-[3-*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoic acid



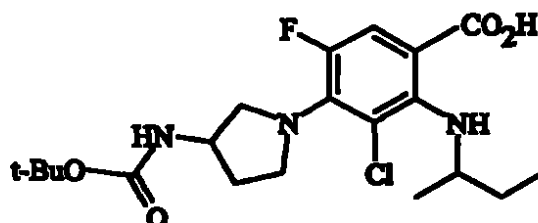
Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoate (1.5 g, 3.40 mmol), aqueous 1 M sodium hydroxide (50 mL), tetrahydrofuran (40 mL), and methanol (40 mL) are heated for 25 hours at 70°C. The solution is cooled, diluted with water, and then partially

60176552.013400

45-69
808

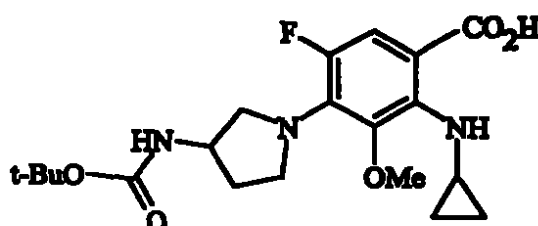
concentrated. The resulting solution is acidified to pH 7-8 with aqueous 1.0 M HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to give 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoic acid as a solid (1.25 g). MS EI: *m/z* 380 (M⁺).

7. 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoic acid



Ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoate (3.57 g, 7.79 mmol), 1 molar sodium hydroxide (50 mL), and methanol (80 mL) are heated at 80°C for 16.5 hours. The mixture is partially evaporated, diluted with water (150 mL), and the pH adjusted to 7.0-8.0 using 1.0 M hydrochloric acid. The mixture is extracted with ethyl acetate, dried over Na₂SO₄, and concentrated under vacuum to give 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoic acid as an off-white solid (3.26 g) which is used without further purification. MS EI: *m/z* 430 (M⁺).

8. 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid

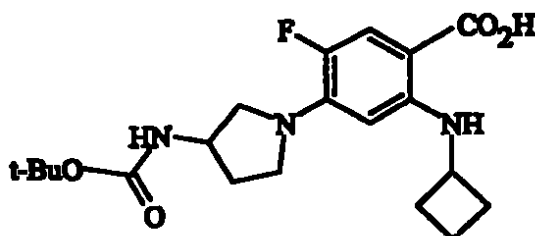


A solution of ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoate (0.173 g, 0.395 mmol) and

806 40
809

aqueous sodium hydroxide (1.33N, 2.0 mL, 2.66 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and methanol (30 mL) is heated for 22 hours at 70°C. The solution is cooled, diluted with water, and partially concentrated under vacuum. The resulting solution is acidified to pH 6 with aqueous 1N HCl, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% NaHCO₃ solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to afford 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid as a yellow solid (0.160 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.46 (d, 1H), 4.80-4.69 (bs, 1H), 4.33-4.18 (m, 1H), 3.90-3.45 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.28-2.10 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.63-0.52 (m, 4H).

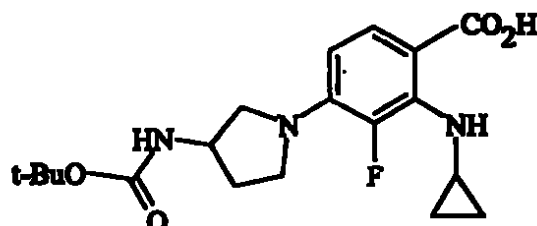
9. 4-[3-*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoic acid



A solution of ethyl 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoate (1.51 g, 3.58 mmol) and aqueous sodium hydroxide (1.33N, 20.0 mL, 26.6 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) and methanol (40 mL) is refluxed for 19 hours. The solution is cooled, diluted with H₂O, and partially concentrated under vacuum. The resulting solution is acidified to pH 6 with aqueous 1.0N HCl, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% NaHCO₃ solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to afford 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoic acid as a yellow solid (1.353 g). MS EI: *m/z* 394 (MH⁺).

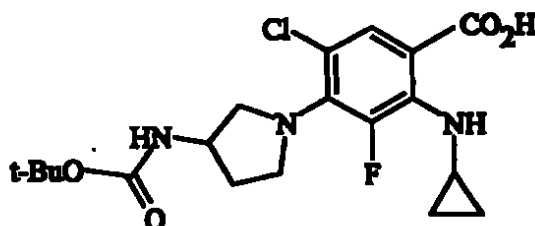
807 77
B10

10. 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid



5 A solution of ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoate (1.34 g, 3.29 mmol) and aqueous sodium hydroxide (2N, 20 mL) in tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (20 mL) is refluxed for 1 hour. The solution is partially concentrated in vacuo, then acidified to pH 6 and extracted with chloroform. The combined organic extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid (1.40 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.59 (dd, 1H), 6.06 (dd, 1H), 4.80-4.70 (bd, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 3.79-3.50 (m, 3H), 3.47-3.35 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.69-0.54 (m, 4H).

11. 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid



20 A solution of ethyl 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoate (2.00 g, 4.50 mmol) and aqueous sodium hydroxide (2.0N, 20 mL) in tetrahydrofuran (20 mL), and methanol (20 mL) is refluxed for 1 hour. The solution is partially concentrated in vacuo, acidified to pH 6, and extracted with chloroform. The combined organic extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give 4-[3-(*tert*-

001782557-013400

40\$ 72
901

butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid (1.70 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.71 (d, 1H), 4.91-4.82 (bd, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.53-3.34 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.72-0.54 (m, 4H).

5

Example 5

Synthesis of 4-Heterocyclic-benzoyl-hydrazinecarboxylic acid t-butyl esters

General Procedure A

10 A solution of a substituted benzoyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester from Example 13 (where R₇ = F), heterocyclic amine (2 eq.), and triethylamine (10 eq.) is stirred in dimethyl sulfoxide or DMF (6 mL) at 120°C in a sealed tube for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate concentrated to afford a brown residue. Trituration with ether or purification via
15 flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) yielded the product.

General Procedure B

To a suspension of a benzoic acid of Example 4 (3.30 mmol) and *tert*-butyl carbazate (1.5 eq.) in anhydrous dichloromethane is added
20 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.5 eq.). The mixture is stirred at room temperature for 20 hours, poured into saturated NaHCO₃, and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) afforded the benzoyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid.

25

The following compounds are synthesized according to General Procedures A or B:

6017825E.012400

73
809
9/12

(a) *N'*-(4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

MS CI: *m/z* 508 (MH^+).

(b) *N'*-4-[4-(*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z*

494 (MH^+).

(c) *N'*-(4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 522 (MH^+).

(d) *N'*-[4-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

MS CI: *m/z* 506 (MH^+).

(e) *N'*-(4-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl-N-methylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 508 (MH^+).

(f) *N'*-(4-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

MS CI: *m/z* 566 (MH^+).

(g) *N'*-(4-[(*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

MS CI: *m/z* 538 (MH^+).

(h) *N'*-(4-[(*S*)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

$CDCl_3$: δ 8.08 (bs, 2H), 6.50 (bs, 1H), 5.70 (dd, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H),

4.37-4.23 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.65-3.42 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 0.68-0.61 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H).

(i) *N'*-(4-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoyl)-hydrazine carboxylic acid *tert*-butyl

ester. $CDCl_3$: δ 8.04 (bd, 1H), 7.55 (bs, 1H), 6.52 (bs, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H),

74
8/10
8/13

4.37-4.19 (m, 1H), 3.97-3.55 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H),
2.29-2.06 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 0.69-0.57 (m,
2H), 0.54-0.43 (m, 2H).

(j) *N'*-{4-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-
5 3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl}-hydrazinecarboxylic *tert*-butyl
ester. MS CI: *m/z* 528 (MH^+).

(k) *N'*-{4-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-
cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoyl}-hydrazine carboxylic acid *tert*-butyl
ester. $CDCl_3$: δ 8.04 (bd, 1H), 7.55 (bs, 1H), 6.52 (bs, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H),
10 4.37-4.19 (m, 1H), 3.97-3.55 (m, 3H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H),
2.29-2.06 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 0.69-0.57 (m,
2H), 0.54-0.43 (m, 2H).

(l) *N'*-[(*S*)-4-(7-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl)-
2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.
15 MS CI: *m/z* 520 (MH^+).

(m) *N'*-{4-[(*R*)-3-(1-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-
pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl}-
hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 570 (MH^+).

(n) *N'*-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-
20 hydrazinecarboxylic *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 379 (MH^+).

(o) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-
isopropylaminobenzoyl}-hydrazine carboxylic acid *tert*-butyl ester. MS EI: *m/z*
496 (MH^+).

(p) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-
25 butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.
MS EI: *m/z* 544 (MH^+).

(q) *N'*-{4-[3-*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-
cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-
butyl ester. MS EI: *m/z* 524 (MH^+).

00178333-012400

811 75
874

(r) *N'*-(4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

MS EI: *m/z* 394 (*M*⁺).

(s) *N'*-(4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS EI: *m/z* 494 (*MH*⁺).

(t) *N'*-(4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

CDCl₃: δ 8.77 (bs, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.82 (bs, 1H), 6.55 (bs, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 3.74-3.57 (m, 2H), 3.41-3.24 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33-2.16 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 0.69-0.62 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H).

Example 6

Synthesis of (2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl esters

General Method A

To a solution of a benzoyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (from Example 5 or Example 18) (0.435 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) is added potassium carbonate (0.300 g, 2.18 mol) and triphosgene (0.167 g, 0.566 mmol). The reaction mixture is refluxed for 90 minutes, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water and brine, then dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford a (2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester.

General Method B

A solution of (2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (such as, for example, Example 14), pyrrolidine side chain (2 eq.), and triethylamine (10 eq.) are stirred in dimethyl sulfoxide (3 mL) at 80°C for 48 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with



004210.25287102

76
4/28/5

ethyl acetate and washed with saturated NaHCO_3 , water, and brine. The organic layer is dried over MgSO_4 , filtered, and the concentrated. The resulting residue is purified via flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford a (2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester.

5 General Method C (Scheme 11)

To a solution of a C-6- and/or C-8-halogenated-(2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester in ethanol and tetrahydrofuran is added triethylamine and 20% palladium on carbon. Hydrogen is introduced to the reaction mixture at high pressure for several days, then the reaction mixture is filtered through Celite, washed with ethanol, and the combined filtrate concentrated in vacuo and purified via flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford dehalogenated (2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester.

General Method D

A suspension of benzoyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (from Example 5 or Example 18) and triethylamine (10 eq.) are stirred in anhydrous tetrahydrofuran for 5 minutes. Phosgene (20% solution in toluene, 2 eq.) is added in one portion to the suspension. The reaction mixture is heated at 60°C for 4.5 hours, cooled to room temperature, poured into saturated NaHCO_3 solution, and extracted with chloroform. The combined organic extracts are washed with water, brine, and then dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue is purified by flash column chromatography (1:1 ethyl acetate/hexanes) to afford the (2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester.

25 General Method E

An appropriately substituted pyrrolidine (1.5-2 eq.), a 3-dibenzylamino-6,7-difluoro-1-substituted-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 16) (1 eq.), and triethylamine (10 eq.) are combined in acetonitrile and heated to reflux for 72 hours. The solution is cooled, concentrated, and re-dissolved in chloroform.

00170252-01240

813 77
8/16

The organic solution is washed with 1.0N HCl, saturated NaHCO₃, brine, and dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated to give the title compound.

The following compounds are synthesized according to General Procedures A-E of Example 6:

5

(a) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 568 (MH⁺).

10

(b) 7-[4-(*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 554 (MH⁺).

15

(c) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 582 (MH⁺).

(d) [7-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 566 (MH⁺).

20

(e) {7-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl-N-methylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 568 (MH⁺).

25

(f) {7-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-(2,4-difluoroamino)-6-fluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. CDCl₃: δ 7.45-7.38 (m, 1H), 6.97-6.81 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.54-6.42 (m, 1H), 4.90-4.81 (bs, 1H), 4.31-4.21 (bs, 1H), 3.86-3.36 (m, 4H), 2.32-2.04 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

30

(g) 7-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. CDCl₃: δ 7.54 (dd, 1H), 6.67 (bs, 1H), 4.79-4.68 (bs, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 4.10-3.65 (m, 3H), 3.58-3.45 (m, 1H),

001783331-012400

814 78
817

3.37-3.25 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.20-1.12 (m, 2H), 0.83-0.74 (bs, 2H).

(h) {7-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-5,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 538 (M^+).

(i) {7-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 556 (MH^+).

(j) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 552 (MH^+).

(k) [7-(3-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 467 (MH^+).

(l) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 580 (MH^+).

(m) [7-(7-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 580 (MH^+).

(n) {7-[(R)-3-(1-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 596 (MH^+).

(o) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 534 (MH^+).

(p) [7-(Pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 437 (MH^+).

00176550-012400

815 79
812

(q) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-6-fluoro-1-isopropyl-2,4-dioxo-6-fluoro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS EI: m/z 530 (M^+).

5 (r) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-*sec*-butyl-8-chloro-6-fluoro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS EI: m/z 570 (MH^+).

(s) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS EI: m/z 550 (MH^+).

10 (t) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclobutylamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS EI: m/z 568 (MH^+).

(u) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS EI: m/z 520 (MH^+).

15 (v) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-6-chloro-1-cyclopropyl-8-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H), 6.64 (bs, 1H), 4.86-4.80 (bd, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.51-3.31 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 0.77-0.73 (m, 2H), 0.63-0.57 (bs, 2H).

20 (w) [(*S*)-1-(1-Cyclopropylmethyl-3-dibenzylamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI, m/z = 614 (MH^+).

25 (x) [1-(1-Cyclopropylmethyl-3-dibenzylamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-3-methyl-1-pyrrolidin-3-yl-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z = 656 (MH^+).

(y) [(*S*)-1-(3-Dibenzylamino-1-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester. mp = 104-106°C; MS CI: m/z = 588 (MH^+).

80178252-012400

816 80
819

(z) [1-(3-Dibenzylamino-1-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-1-methyl-1-pyrrolidin-3-yl-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester. MS CI: m/z = 630 (MH^+).

Example 7

Amine Deprotection

5

General Method A

Hydrogen chloride gas is bubbled into diethyl ether for 15 minutes. The resulting solution is then cooled to 0°C and added to a solution of a 2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6). The reaction mixture is slowly warmed to room temperature. After 30 hours, the precipitate is filtered, washed with ether and hexanes, and dried under vacuum to afford the hydrochloride salt of the desired deprotected amine as a solid.

10

General Method B

A compound of Example 6 is dissolved in trifluoroacetic acid and stirred at 0°C for 8 hours. The acid is removed by blowing compressed air over the solution. The residue is twice coevaporated with ethanol and dried in vacuo to yield the trifluoroacetate salt of the title compound as a solid.

15

General Method C

A 3-dibenzylamino-6-fluoro-1-substituted-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester and 20% Pd/C (cat.) are combined in methanol and shaken under 50 psi of hydrogen for 22.5 hours. The suspension is filtered through Celite and concentrated. The residue is purified via chromatography (SiO_2 , $CHCl_3$) to give a solid. The solid is then dissolved in methylene chloride, cooled to 0°C, and HCl gas is passed through the solution for 10 minutes. The suspension is stirred for 2 hours and concentrated to give compound the title compound.

20

25

00170252.013400

8/7 87
820

General Method D

Hydrogen chloride gas is bubbled through a solution of a 2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 25), and the solution is stirred for 2 hours. The solvent is removed under reduced pressure to afford the desired title compound as a solid.

The following compounds are synthesized according to General Procedures A-D of Example 7:

- (a) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 1). mp 153-155°C, MS CI: *m/z* 368 (MH⁺).
- (b) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-piperazin-1-yl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 2). mp 156-159°C, MS CI: *m/z* 354 (MH⁺).
- (c) 3-Amino-7-[3-(aminomethyl)-3-methyl-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 3). mp 166-168°C, MS CI: *m/z* 382 (MH⁺).
- (d) 3-Amino-7-(6-amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-dione hydrochloride (Compound 4). mp 111-114°C, MS CI: *m/z* 366 (MH⁺).
- (e) 3-Amino-7-((S)-3-N-methylaminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 5). mp 118-120°C, MS CI: *m/z* 368 (MH⁺).
- (f) 3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 6). mp 184-186°C, MS CI: *m/z* 427 (MH⁺).
- (g) 3-Amino-7-[(S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-6,8-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 7). mp 288°C (dec.), MS EI: *m/z* 338 (M⁺).

00176333E.012400

818 821

- (h) 3-Amino-7-[(S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-5,8-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 8). mp 338°C (dec), MS EI: m/z 338 (M^+).
- (i) 3-Amino-7-[(S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-
5 5,6,8-trifluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 9). mp 271°C (dec.), MS CI: m/z 356 (MH^+).
- (j) 3-Amino-7-[(S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 10). mp 134-136°C, MS CI: m/z 354 (MH^+).
- (k) 7-[(S)-3-Aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-3,5-diamino-
10 6,8-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 11). mp 215-218°C (dec.), MS EI: 352 (M^+).
- (l) 3-Amino-7-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 12).
15 mp 78-80°C, MS CI: m/z 369 (MH^+).
- (m) 3-Amino-7-(3-aminoethyl-pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 13). mp 158-160°C, MS CI: m/z 382 (MH^+).
- (n) 3-Amino-7-[(S)-7-amino-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 14).
20 mp 177-179°C. MS CI: m/z 380 (MH^+).
- (o) 3-Amino-7-[3-(1-amino-1-methyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 15). mp 117-120°C, MS CI: m/z 396 (MH^+).
- (p) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 16). mp 170-172°C, MS CI: m/z 334 (MH^+).
- (q) 3-Amino-7-(pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 17). mp 96-98°C, MS CI: m/z 339 (MH^+).
- 30

0470222.01240

819 83
922

(r) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-6-fluoro-1-isopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 18).
mp = 151°C, MS EI: m/z 356 (MH^+).

5 (s) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-sec-butyl-8-chloro-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 19). mp = 115°C.

(t) 3-Amino-7-[3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 20).
mp = 216-218°C, MS EI: m/z 350 (MH^+).

10 (u) 3-Amino-7-[3-aminopyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclobutylamino-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 21).
mp = 205-208°C (dec.), MS EI: m/z 368 (MH^+).

(v) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-6-chloro-1-cyclopropyl-8-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 22).
mp = 210-212°C, MS EI: m/z 320 (MH^+).

15 (w) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-6-chloro-1-cyclopropyl-8-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 23).
mp = 135-137°C, MS EI: m/z 354 (MH^+).

(x) 3-Amino-1-cyclopropylmethyl-6-fluoro-7-((S)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 24).
20 mp = >250°C, MS CI: m/z = 334 (MH^+).

(y) 3-Amino-1-cyclopropylmethyl-6-fluoro-7-[3-(1-amino-1-methyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 25). mp = >250°C, MS CI: m/z = 376 (MH^+).

25 (z) 3-Amino-1-ethyl-6-fluoro-7-((S)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 26).
mp = 248-251°C, MS CI: m/z = 308 (MH^+).

(aa) 3-Amino-1-ethyl-6-fluoro-7-[3-(1-amino-1-methyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 27). mp = >250°C, MS CI: m/z = 350 (MH^+).

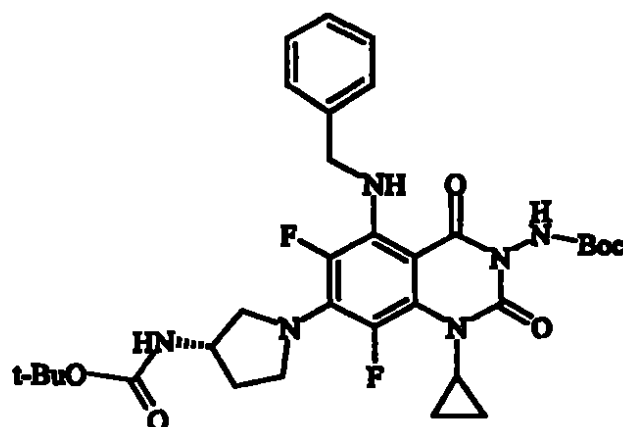
001702527.013400

84
820 823

(bb) 3-Amino-7-[(S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 28). mp = >250°C, MS CI: m/z = 320 (MH⁺).

Example 8

5 **Synthesis of {7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-benzylamino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester**



10 A solution of {7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester from Example 6 (0.51 g, 0.914 mmol), triethylamine (1.3 mL, 9.3 mmol), and benzylamine (0.50 mL, 4.6 mmol) in dimethylsulfoxide (7.5 mL) is heated at 100°C for 16 hours in a sealed glass tube. The mixture is concentrated under high vacuum and the residue purified by column chromatography (1:2 ethyl acetate/hexanes) to afford {7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-benzylamino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester as a solid (0.51 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ

15 8.50 (bs, 1H), 7.37-7.18 (m, 5H), 6.56 (bs, 1H), 4.76-4.62 (bd, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.34-4.18 (m, 1H), 3.93-3.49 (m, 3H), 3.48-3.20 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 1H),

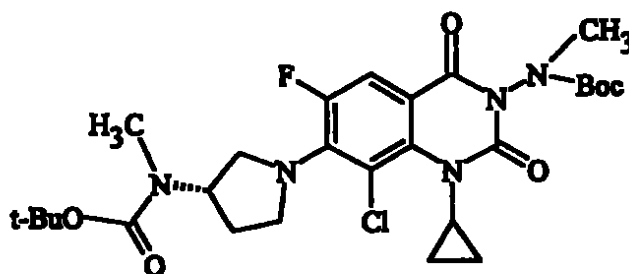
20 1.96-1.74 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.13-1.00 (m, 2H), 0.75-0.61 (m, 2H).

50178332.012400

82185
824

Example 9

Synthesis of {7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonyl-N-methylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-methyl-carbamic acid tert-butyl ester



5

To a solution of {7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonyl-N-methylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester from Example 6 (0.238 g, 0.421 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere is added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.025 g, 0.631 mmol). After 30 minutes, iodomethane (0.052 mL, 0.842 mmol) is added, and the reaction mixture is warmed to room temperature. After 1 hour, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated ammonium chloride solution, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO_4 , filtered, and the filtrate concentrated. The resulting residue is purified by flash column chromatography (1:1 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (0.118 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.63 (dd, 1 H), 4.78 (bs, 1 H), 3.87-3.45 (m, 6 H), 2.62-2.44 (m, 6 H), 2.31-2.12 (m, 2 H), 1.49-1.47 (m, 18 H), 1.23-1.07 (m, 2 H), 0.75-0.53 (m, 2H). MS CI: m/z 582 (MH^+).

10

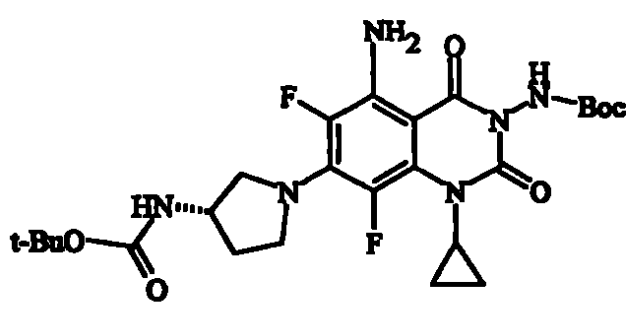
15

20

Example 10

Synthesis of {5-Amino-7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid tert-butyl ester

822⁸⁶
825

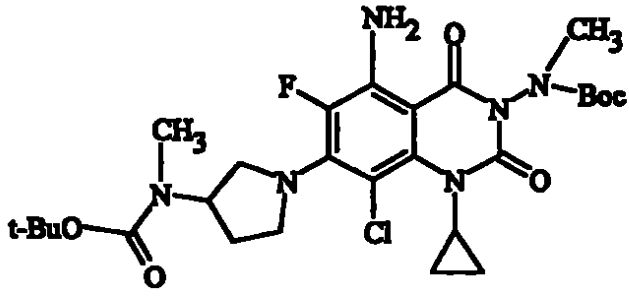


5 {7-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-benzylamino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester from Example 8 (0.435 g, 0.676 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) is hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure over 20% palladium hydroxide on carbon (0.114 g) for 27 hours. The mixture is filtered through Celite, the solid is washed with chloroform, and the combined filtrates concentrated under vacuum. Purification by column chromatography (2:3 ethyl acetate/hexanes) gives {5-amino-7-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester as a solid (0.284 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 6.61 (bs, 1H), 5.94 (bs, 2H), 4.82-4.69 (bd, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 4.00-3.59 (m, 3H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.35-3.21 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 1H), 2.01-1.80 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.17-1.01 (m, 2H), 0.77-0.63 (m, 2H).

15

Example 11

Synthesis of 8-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-3-methylamino-7-[(S)-3-methylamino-pyrrolidin-1-yl]-1H-quinazoline-2,4-dione



20 Hydrogen chloride gas is bubbled into diethyl ether (30 mL) for 15 minutes. The resulting solution is then cooled to 0°C and added to {7-[(S)-

50178352.012400

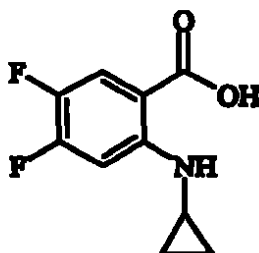
80387
026

3-(*tert*-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)-methyl-carbamic acid dimethyl-ethyl ester from Example 9 (0.118 g, 0.202 mmol). The reaction mixture is slowly warmed to room temperature. After 30 hours, the precipitate is filtered, washed with ether and hexanes, and dried under vacuum to afford the hydrochloride salt of the title compound as a solid (0.0632 g, mp 77-79°C). MS Cl: *m/z* 382 (MH⁺).

Example 12

Synthesis of N-Substituted Anthranilic Acids

1. 2-Cyclopropylamino-4,5-difluoro-benzoic acid

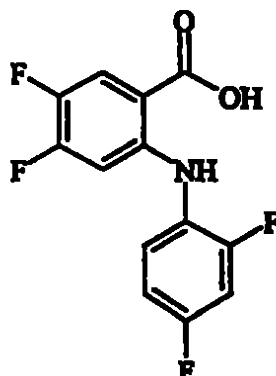


To a solution of 4,5-difluoroanthranilic acid (1.13 g, 6.53 mmol) in anhydrous methanol (40 mL) is added molecular sieves (3 Å), acetic acid (3.70 mL, 65.3 mmol) and [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane (5.25 mL, 26.11 mmol). After 30 minutes, sodium cyanoborohydride (2.08 g, 32.64 mmol) is added, and the reaction mixture is heated to reflux. After 16 hours, the reaction is cooled to room temperature, filtered, washed with methanol, and the combined filtrate concentrated under vacuum to afford a viscous oil. The resulting oil is dissolved in ethyl acetate and washed with 1*N* aqueous HCl, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and the filtrate is concentrated under vacuum to afford as a beige solid (1.32 g). MS Cl: *m/z* 212 (M⁺).

60176252-012400

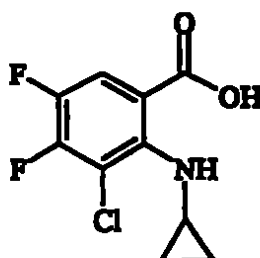
528 88
827

2. 2-(2,4-Difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoic acid



Lithium diisopropylamide is generated at -5°C by combining diisopropylamine (7.2 mL, 51 mmol) and n-butyllithium (33 mL, 53mmol) in anhydrous THF (150 mL) under an inert atmosphere. After 0.5 hour, the solution is cooled to -78°C and 2,4-difluoroaniline (3.46 mL, 34 mmol) is added and stirred for 2 hours. 2,4,5-Trifluorobenzoic acid (3.0 g, 17 mmol) is added, and the mixture is subsequently allowed to warm to room temperature over 18 hours. A saturated solution of HCl/dioxane (10 mL) is added, and after 1 hour, the mixture is concentrated to a solid. The solid is dissolved in chloroform and washed with 1N HCl, water, and brine. The solution is dried, concentrated in vacuo, and purified by column chromatography (3:1 ethyl acetate/hexanes) to give 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoic acid as a solid (2.18 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.95 (bs, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.50-6.85 (m, 3H), 6.62-6.40 (m, 1H). MS EI: m/z 286 (M⁺).

3. 3-Chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid



In a sealed tube a mixture of 2-bromo-3-chloro-4,5-difluorobenzoic acid (7.96 g, 29.3 mmol), cyclopropyl amine (4.20 mL, 58.7 mmol), potassium acetate

00178252.012400

875 89
828

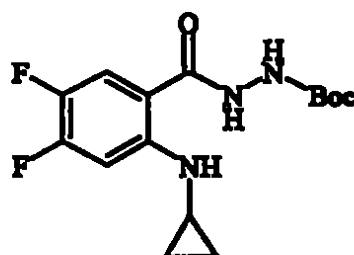
(5.77 g, 58.6 mmol), cupric acetate monohydrate (0.50 g, 2.5 mmol), and triethylamine (4.9 mL, 35.19 mmol) in isopropyl alcohol is stirred at 80°C. After 16 hours, the reaction mixture is concentrated under vacuum, and the resulting residue is dissolved in ethyl acetate. The organic layer is washed with 1N hydrochloric acid, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified via flash column chromatography (5% isopropyl alcohol/1% formic acid/94% dichloromethane) to afford 3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid as a solid (4.62 g). MS CI: *m/z* 248 (MH⁺).

10

Example 13

Synthesis of Hydrazinecarboxylic *t*-Butyl Esters

1. (2-Cyclopropylamino-4,5-difluoro-benzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



15

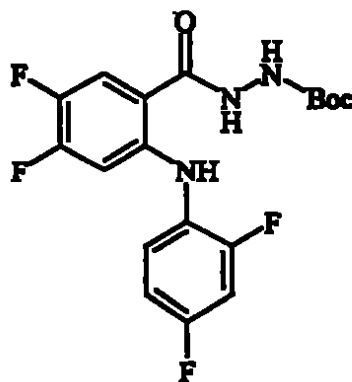
To a solution of 2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid (Example 12) (1.32 g, 6.19 mmol) and *tert*-butyl carbazate (1.30 g, 9.75 mmol) in dichloromethane (30 mL) is added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (1.87 g, 9.75 mmol). After 16 hours, reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified via flash column chromatography (1:2 ethyl acetate/hexanes) to afford N'-(2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.65 g). MS EI: *m/z* 328 (M⁺).

20

0017 252.012400

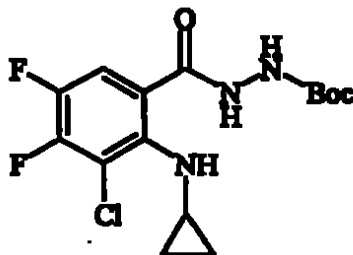
826 90
829

2. [2-(2,4-Difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoyl]-hydrazinecarboxylic acid
tert-butyl ester



5 To a solution of 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoic acid (2.18 g,
7.6 mmol) and *tert*-butyl carbazate (1.57 g, 11.8 mmol) in dichloromethane
(30 mL) is added 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (2.25 g,
11.77 mmol). After stirring for 16 hours at room temperature, the reaction mixture
is diluted with dichloromethane and then washed with saturated NaHCO₃, water,
and brine. The organic layer is dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum,
10 and purified via column chromatography (1:3 ethyl acetate/hexanes) to afford
[2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl
ester as a solid (2.20 g). MS EI: *m/z* 400 (M⁺).

3. (3-Chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-
hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester



15 To a solution of 3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid
(2.09 g, 8.45 mmol) in dichloromethane (30 mL) is added *tert*-butyl carbazate
(1.67 g, 12.7 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (2.43 g,
12.7 mmol). After 16 hours, the reaction mixture is diluted with dichloromethane



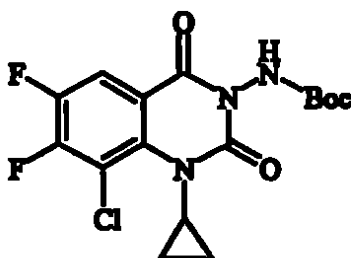
60178252-012400

802 97
930

and washed with saturated NaHCO_3 , water, and brine. The organic layer is dried over MgSO_4 and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified via flash column chromatography (1:2 ethyl acetate/hexanes) to afford (3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.93 g). MS EI: m/z 360 (M^+).

Example 14

Synthesis of (8-Chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester



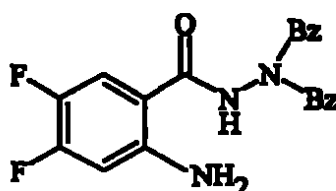
To a solution of (3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluoro-benzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 17) (1.93 g, 5.34 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) is added potassium carbonate (3.69 g, 26.7 mol) and triphosgene (2.06 g, 6.95 mmol). The reaction mixture is refluxed for 90 minutes, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water and brine, then dried over MgSO_4 and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified via flash column chromatography (1:2 ethyl acetate/hexanes) to afford (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.27 g). MS EI: m/z 386 (M^+).

60178252.012400

428 9E
831

Example 15

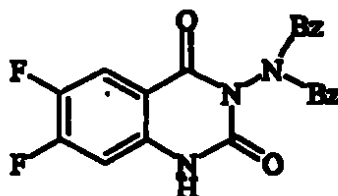
Synthesis of 2-Amino-4, 5-difluorobenzoic acid, 2,2-dibenzylhydrazide



4,5-Difluoroanthranilic acid (4.73 g, 27.3 mmol) and N,N-
 5 dibenzylhydrazine (8.69 g, 42 mmol) are combined in 200 mL of methylene
 chloride. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride
 (EDAC) (7.85 g, 41 mmol) is then added to this solution, and the mixture is stirred
 for 18 hours at 25°C. The solution is washed with saturated NaHCO₃, brine, and
 dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated to give 15.8 g of a
 10 dark oil and purified via chromatography (SiO₂, CHCl₃) to give 3.4 g of the title
 compound as a solid. MS Cl: $m/z = 368$ (MH⁺).

Example 16

Synthesis of 3-Dibenzylamino-6, 7-difluoro-1H-quinazoline-2, 4-dione



2-Amino-4,5-difluorobenzoic acid, 2,2-dibenzylhydrazide (Example 15)
 15 (0.81 g, 2.2 mmol) and triphosgene (0.33 g, 1.1 mmol) are combined in 100 mL of
 methylene chloride and stirred at 25°C for 20 hours. The solution is poured into
 200 mL of saturated NaHCO₃, the layers are separated, and the aqueous layer is
 washed three times with ethyl acetate. The combined organic layers are dried over
 20 magnesium sulfate and then concentrated to give 0.86 g of the title compound as a
 solid. MS Cl: $m/z = 394$ (MH⁺).

60176252.012400

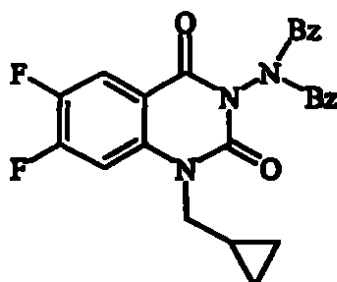
829 93
832

Example 17

Synthesis of 3-Dibenzylamino-6,7-difluoro-1-substituted-1H-quinazoline-2,4-dione

1. **3-Dibenzylamino-6,7-difluoro-1-cyclopropylmethyl-1H-quinazoline-2,4-dione**

5

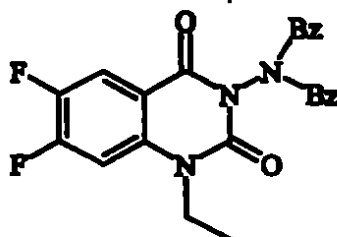


A solution of 3-dibenzylamino-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 16) (0.43 g, 1.1 mmol) in 10 mL of DMF is added to a suspension of sodium hydride (0.05 g, 1.3 mmol) in 10 mL of DMF and stirred for 30 minutes. Bromomethylcyclopropane (0.16 mL, 1.6 mmol) is added, and the mixture is stirred at 25°C for 18 hours. The reaction is quenched with 1 mL of water and concentrated to an oil. The residue is dissolved in chloroform, washed with water, washed with brine, and dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated and purified via chromatography (SiO₂, CHCl₃) to give 0.33 g of the title compound as a solid. MS CI: m/z = 448 (MH⁺).

10

15

2. **3-Dibenzylamino-6,7-difluoro-1-ethyl-1H-quinazoline-2,4-dione**



A solution of 3-dibenzylamino-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 16) (0.43 g, 1.1 mmol) in 10 mL of DMF is added to a suspension of sodium hydride (0.05 g, 1.3 mmol) in 10 mL of DMF and stirred for 30 minutes. Ethyl iodide (0.13 mL, 1.6 mmol) is added, and the mixture is stirred at 25°C for

20

00476252.01400

830 94
933

18 hours. The reaction is quenched with 1 mL of water and concentrated to an oil. The residue is dissolved in chloroform, washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated and purified via chromatography (SiO₂, CHCl₃) to give 0.34 g of the title compound as a solid. mp = 133-135°C,
5 MS CI, m/z = 422 (MH⁺).

Example 18
Chlorination

General Chlorination Method

To a solution of a benzoyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester
10 (Example 13) in acetic acid (5 mL) is added *N*-chlorosuccinimide (1.2 eq.). After 1 hour, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated NaHCO₃, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified via flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford the corresponding chloro-
15 benzoyl-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

The following compounds are synthesized according to the General Chlorination Method above:

- (a) *N'*-(4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-
20 butyl ester. MS CI: m/z 542 (MH⁺).
- (b) *N'*-4-[4-(*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 528 (MH⁺).
- (c) *N'*-(4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-3-methyl-pyrrolidin-
25 1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: m/z 556 (MH⁺).

60176232-012400

B31 15
839

(d) *N'*-[4-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 540 (MH^+).

5 (e) *N'*-{4-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methylamino)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 542 (MH^+).

10 (f) *N'*-{4-[(*S*)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluoro-benzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. ($CDCl_3$): δ 9.70 (bs, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.93-6.82 (m, 1H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.48-6.34 (m, 2H), 4.91-4.87 (bs, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.94-1.66 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H). MS CI: *m/z* 601 (MH^+).

15 (g) *N'*-[4-((*S*)-7-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: 554 (MH^+).

(h) *N'*-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]-hydrazinecarboxylic *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 413 (MH^+).

20 (i) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS: *m/z* 530 (MH^+).

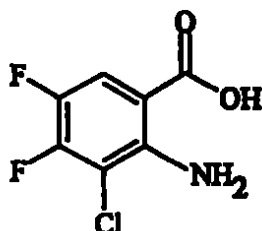
(j) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-3-chloro-5-fluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS EI: *m/e* 542 (MH^+).

00178552-012400

43296
8735

Example 19

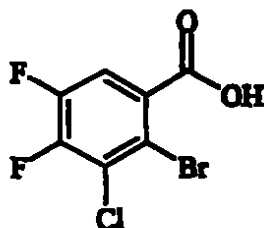
Synthesis of 3-Chloro-4,5-difluoroanthranilic acid



5 To a solution of 4,5-difluoroanthranilic acid (2.45 g, 14.2 mmol) in dichloromethane (25 mL) is added acetic acid (10 mL) and hypochlorous acid *tert*-butyl ester (1.75 mL, 15.6 mmol). After 2 hours, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The resulting residue is purified via flash column chromatography (5% isopropyl alcohol/1% formic acid/94% dichloromethane) to afford 3-chloro-4,5-difluoroanthranilic acid as an oil (2.97 g).
10 MS CI: *m/z* 206 (M⁺).

Example 20

Synthesis of 2-Bromo-3-chloro-4,5-difluorobenzoic acid



15 A solution of cuprous bromide (10.96 g, 49.2 mmol) in acetonitrile (100 mL) is cooled to 0°C and then *tert*-butylnitrite (7.31 mL, 61.5 mmol) and 3-chloro-4,5-difluoroanthranilic acid (Example 19) (8.51 g, 41.0 mmol) are added. The mixture is slowly warmed to room temperature, and after 20 hours, the solvent is removed under vacuum. The resulting residue is dissolved in ethyl acetate and washed with 1*N* hydrochloric acid, water, and brine. The organic layer is dried over MgSO₄ and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified via flash column chromatography (5% isopropyl alcohol/1% formic
20

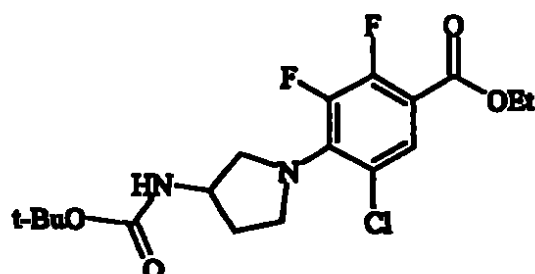
60176252-012400

833 17
836

acid/94% dichloromethane) to afford 2-bromo-3-chloro-4,5-difluorobenzoic acid as a solid (7.96 g). MS CI: m/z 271 (MH^+).

Example 21

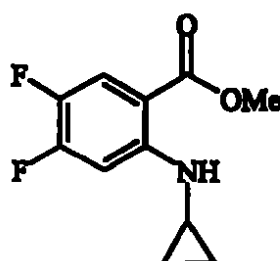
Synthesis of Ethyl 4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2,3-difluorobenzoate



To a solution of ethyl 4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoate (Example 2) (3.50 g, 9.50 mmol) in dichloromethane (80 mL) is added acetic acid (8 mL) and *tert*-butylhypochlorite (1.75 mL, 15.6 mmol). After 20 minutes, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and the filtrate concentrated. The resulting residue is purified by column chromatography (1:4 ethyl acetate/hexanes) to afford ethyl 4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2,3-difluorobenzoate (3.75 g) as an oil. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.69 (dd, 1H), 4.85-4.76 (bd, 1H), 4.50-4.20 (m, 3H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

Example 22

Synthesis of Methyl 2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoate

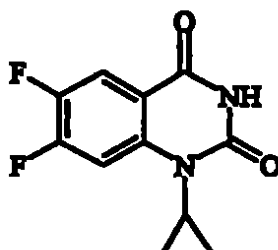


834 98
837

To a solution of 2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid (Example 12) (6.0 g, 28.1 mmol), dichloromethane (100 mL), and methanol (20 mL) is added trimethylsilyldiazomethane (2.9 M solution in hexane) drop wise until the evolution of gas stops. The solution is stirred at room temperature for 0.5 hour and 88% formic acid is added drop wise until the evolution of gas again stops. Water is added, and the solution is extracted with dichloromethane, dried over Mg_2SO_4 , filtered, and the solvent removed under reduced pressure. The residue is purified by silica gel column chromatography using hexane/EtOAc (9:1) as the eluent to afford a 5.4 g as a clear oil. MS CI: m/z 228 (MH^+).

Example 23

Synthesis of 1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione



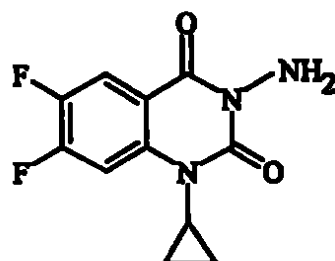
To a solution of methyl 2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoate (Example 22) (5.0 g, 22.0 mmol) in dry dichloromethane (120 mL) under a N_2 atmosphere is added chlorosulfonyl isocyanate (3.11 g, 22 mmol). The solution is reacted at room temperature for 4 hours, and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is cooled to $-20^\circ C$, and a cold brine solution (100 mL) buffered with $NaHCO_3$ is added. The solution is warmed to room temperature for 1 hour. The volume is reduced by half with a stream of air, and the solid is collected by filtration. The dry solid is added to a solution of triethylamine (5 mL) in THF (250 mL) and refluxed overnight. The reaction is cooled, the solvent removed under reduced pressure, dissolved in H_2O (100 mL), and acidified to pH 1-2 with 1N HCl. The resulting precipitate is collected via filtration to afford 2.0 g of the title compound. MS CI: m/z 239 (MH^+).

60176252.012400

85 91
838

Example 24

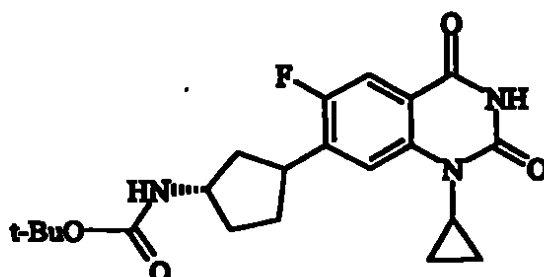
Synthesis of 3-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione



5 To a solution of 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione
(Example 23) (2.0 g, 8.92 mmol) in dioxane (7.5 mL) and dimethylformamide
(7.5 mL) is added NaH (60% dispersion in oil, 428 mg, 10.7 mmol). The solution
is heated to 60°C for 10 minutes and cooled to room temperature. To the cooled
solution is added O-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (1.77 g, 8.92 mmol), and
the solution is heated to 80°C for 30 minutes. The resulting red solution is cooled
10 to room temperature, poured over crushed ice, and extracted with EtOAc. The
combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered, and the solvent removed
under reduced pressure. The resulting solid is triturated with Et₂O and air dried to
afford 1.44 g of the title compound. MS CI: m/z 254 (MH⁺).

Example 25

15 *Synthesis of {7-[(S)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-
1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione*



20 To a solution of 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-
2,4-dione (Example 24) (50.0 mg, 0.20 mmol) and triethylamine (74 mg,
0.74 mmol) in acetonitrile (3 mL) is added (S)-pyrrolidin-3-yl carbamic acid *tert*-
butyl ester (74 mg, 0.40 mmol). The solution is refluxed for 18 hours, the solvent

60178252.012400

836 ⁸⁸/₁₀₀
839

is removed under reduced pressure, and the residue triturated with water. The solid is collected by filtration and air dried to afford 74 mg of the title compound.

MS CI: m/z 420 (MH^+).

Example 26

Biological Assays

5

General

The compounds of the current invention are evaluated to demonstrate their desired antibacterial activities in vitro and in vivo, and inhibition of bacterial enzymes.

10

Antibacterial Assay

The compounds of the present invention are tested against an assortment of Gram negative and Gram positive organisms using standard microtitration techniques (Cohen, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985;28:766; Heifetz, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974;6:124). The results of the evaluation are shown in Table 2 and compared to two certain 3-hydroxyquinazolin-2,4-diones.

15

DNA gyrase assay

The effects of test agents on the activity of DNA gyrase is determined by the supercoiling inhibition assay, following reaction conditions recommended by the enzyme supplier (Lucent, Ltd., Leicester, UK), as follows: Reactions are performed in buffer G (35 mM Tris-HCl (pH 7.5), 24 mM KCl, 4 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 1.8 mM spermidine, 1 mM ATP, 0.1 mg/mL bovine serum albumin). Relaxed plasmid pBR322 (0.25 μ g, Lucent, Ltd., Leicester, UK) is reacted with 1 U *E. coli* gyrase (Lucent, Ltd., Leicester, UK), in the absence or presence of drugs, for 30 minutes at 37°C. Reactions are stopped by the addition of SDS and proteinase K to respective final concentrations of 1% and 0.5 mg/mL. After an additional 30 minutes at 37°C, one-tenth volume of 10X loading buffer (0.3% bromophenol blue, 16% Ficoll, 10 mM Na_2HPO_4) is added, and reactions are loaded onto agarose gels and electrophoresed as described above for intercalation

20

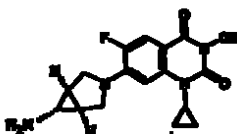
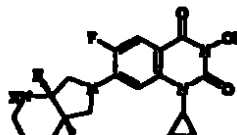
25

50178252.012400

83-101
840

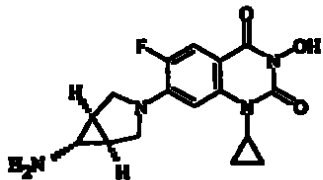
assays. The concentration of drug inhibiting 50% of the supercoiling activity of DNA gyrase is given as an IC₅₀ and recorded in Table 2.

Table 2. Antibacterial and *E. coli* gyrase Activities

Compound Number or Structure	Minimum Inhibitory Concentrations µg/mL						<i>E. coli</i>
	Gram Negatives			Gram Positives			gyrase
	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	IC ₅₀
	MC4100	B90	Tol C	RB1	29213	C203	(µM)
1	2.0	1.0	0.25	1.0	0.5	0.13	1.0
2	16.0	4.0	2.0	>64	>64	>64	26.0
7	2.0	0.5	0.25	8.0	8.0	4.0	1.3
9	2.0	1.0	0.5	32.0	16.0	16.0	3.0
11	2.0	0.5	0.25	8.0	8.0	4.0	11.0
12	16.0	0.25	0.13	4.0	2.0	8.0	2.1
14	4.0	0.25	0.5	8.0	8.0	4.0	2.4
	1.0	0.25	0.25	4.0	4.0	2.0	0.9
	8.0	2.0	1.0	64.0	32.0	32.0	5.0

The in vivo activity is obtained when the compounds are tested according to the procedure of Miller, et al. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944;57:261). The median protective dose (PD₅₀) is determined in mice given lethal systemic infections (Table 3). Two 3-aminoquinazolin-2,4-diones are compared to a 2-hydroxyquinazolin-2,3-dione.

Table 3. In Vivo Median Protective Dose (PD₅₀) in Mice

Compound Number or Structure	Organism	PD ₅₀ (mg/kg)
1	<i>S. pyogenes</i>	12
10	<i>E. coli</i>	72
	<i>S. pyogenes</i>	>100

Cross Resistance Antibacterial Assay

The compounds of the present invention are tested against an assortment of ciprofloxacin resistant *E. coli* and *S. aureus* organisms described below using standard microtitration techniques (Cohen, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985;28:766; Heifetz, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974;6:124). The results of the evaluation are shown in Table 3 and compared to two 3-hydroxyquinazolin-2,4-diones.

E. coli and *S. aureus* organisms:

E. coli JLA: *E. coli* W3110 + Tol C⁻ (Tol C pump deficient strain with *E. coli* W3110 background)

E. coli LLM-1: Isogenic to *E. coli* JLA with a D87G mutation (aspartic acid to glycine at position 87) in the QRDR (quinolone resistance determining region)

S. aureus UC-76: Typical sensitive laboratory strain (Wild type)

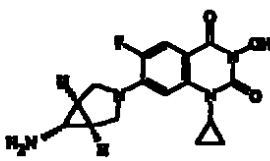
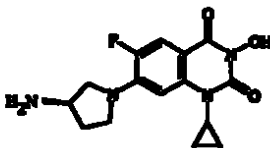
S. aureus 2552: Isogenic to *S. aureus* UC-76, with upregulated *norA* pump

S. aureus 2554: Isogenic to *S. aureus* 2552, with point mutation at position 80 of *grlA* subunit

S. aureus 2558: Isogenic to *S. aureus* 2554, with point mutation at position 84 of *gyrA* subunit

939 783
992

Table 4. Antibacterial Activities Against Ciprofloxacin Resistant Strains

Compound	Minimum Inhibitory Concentrations µg/mL					
Number or Structure	<i>E. coli</i> J14	<i>E. coli</i> LLM1	<i>S. aureus</i> UC-76	<i>S. aureus</i> 2552	<i>S. aureus</i> 2554	<i>S. aureus</i> 2558
8-1	0.13	0.5	0.13	1	1	1
8-3	0.5	1	1	2	2	4
8-12	0.06	0.25	1	1	1	2
	0.25	4	4	32	32	>64
	0.5	2	4	>64	>64	>64

The quinolone mimics described in this invention display Gram-negative and Gram-positive activity. The compounds also show inhibition of bacterial DNA gyrase/DNA Top IV.

5 Finally, the compounds demonstrate in vivo protective activity in mice and are not highly cytotoxic to mammalian cells indicating selectivity for bacteria.

The following additional examples illustrate typical formulations for use according to the invention.

6017825E.012400

840 784
893

Example 27

1. Tablet Formulation

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
Compound No. 10	50
Cornstarch (mix)	15
Cornstarch (paste)	5
Lactose	50
Calcium stearate	2
Dicalcium phosphate	<u>28</u>
	150

5

Compound 10 is blended to uniformity with the cornstarch mix, lactose, and dicalcium phosphate. The cornstarch paste is prepared as a 10% aqueous paste, and it is blended to uniformity with the other mixture. The wet granulation is passed through a standard 8-mesh screen. The wet granules are dried and then blended to uniformity with the calcium stearate and pressed into a tablet. Such tablets are administered orally to patients suffering from bacterial infections at the rate of from one to about four times a day.

2. Capsule Formulation

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (mg)</u>
Compound No. 25	120
Lactose USP	150
Starch	100
Magnesium stearate	<u>5</u>
	150

10

The ingredients are blended to uniformity and packed into a soft gelatin capsule. The capsules are administered at the rate of one to two per day to a patient infected with bacteria resistant to commercially available quinolone antibiotics.

60178255E-013400

84/165
894

3. Liquid Preparation

<u>Ingredient</u>	<u>Amount</u>
Compound No. 18	500 mg
Water	1000 mL

The compound is dissolved in water, and the solution is sprayed onto wood surfaces and in shower stalls to control and eliminate bacterial growth.

The invention and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood that the foregoing describes preferred embodiments of the present invention and that modifications may be made therein without departing from the spirit or scope of the present invention as set forth in the claims. To particularly point out and distinctly claim the subject matter regarded as invention, the following claims conclude this specification.

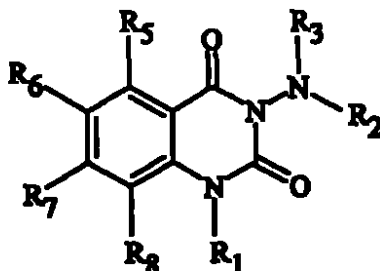
6017625E-012400

842 766
895

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula



wherein

R₁ is hydrogen or lower alkyl, or

R₁ is aryl, heteroaryl, arylalkyl, or heteroarylalkyl, where each ring

portion is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR', or

R₁ represents a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR';

R₂ and R₃ independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, nitrile, COR, CONRR', SO₂R, SO₂NRR', N=CRR', or

6017855-012400

843 787
896

aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl, where each ring
portion is optionally substituted with one, two, or three
groups independently selected from halogen, hydroxy,
lower alkyl, lower alkoxy, cyano, nitro, alkylcarbonyl,
hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, mono- or
dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR' , or
a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of
which members are optionally heteroatoms independently
selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the
carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one,
two, or three groups independently selected from halogen,
hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro,
alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxycarbonyl, mono- or
dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR' ;

R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 independently represent R, halogen, nitro, nitrile,
trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl,
 $(\text{CRR}')_n\text{OR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CO}_2\text{R}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CONRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NRR}''$,
 $(\text{CRR}')_n\text{NR}''\text{COR}'''$, $(\text{CRR}')_n\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{SO}_2\text{R}''$ or
 $(\text{CRR}')_n\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, or

R_1 and R_8 together with the atom to which they are attached form a
heterocyclic ring containing from 6-7 members optionally
substituted with one, two, or three independent R groups, or

R_7 is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of
which members are optionally heteroatoms independently selected
from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is
unsubstituted or substituted with one, two, or three groups
independently selected from halogen, R, OR, $(\text{CRR}')_n\text{OR}''$,
 $(\text{CRR}')_n\text{CO}_2\text{R}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CONRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NRR}''$,
 $(\text{CRR}')_n\text{NR}''\text{COR}'''$, $(\text{CRR}')_n\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NOR}''$, or
 $(\text{CRR}')_n\text{NR}''\text{R}'''$, or



60178252-012400

844 768
847

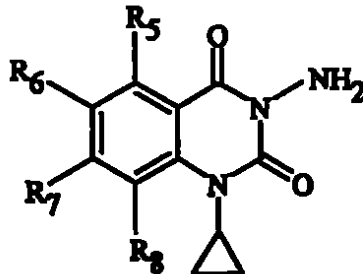
001762333-012400

any two adjacent of R₅, R₆, R₇, and R₈ together with the atom to
which they are attached form a carbocyclic group
containing from 3-7 members, up to two of which members
are optionally heteroatoms independently selected from
oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group
is unsubstituted or substituted with one, two, or three
groups independently selected from halogen, R, OR,
(CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'',
(CRR')_nNRR', (CRR')_nNR'COR''', (CRR')_nCOR'',
(CRR')_n=NOR'', or (CRR')_n=NR''R''';
n is 0, 1, 2, or 3;
X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N,
then R₈ and R₆ are nothing, respectively; and
R, R', R'', and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower
alkenyl, or
aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one,
two, or three groups independently selected from halogen,
lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or
mono- or dialkylamino, or
a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of
which members are optionally heteroatoms independently
selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the
carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one,
two, or three groups independently selected from halogen,
lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or
mono- or dialkylamino, or
any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to
which they are attached form a carbocyclic group
containing from 3-7 members, up to two of which members
are optionally heteroatoms independently selected from
oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic

845209
848

group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino.

- 5 2. A compound of the formula



and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

- 10 $R_5, R_6, R_7,$ and R_8 independently represent R, halogen, nitro, nitrile, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$ or $(CRR')_nSO_2NR''R'''$, or

- 15 R^7 is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ or $(CRR')_n=NR''R'''$, or
- 20

any two adjacent of $R_5, R_6, R_7,$ and R_8 together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group

50178252-012403

826 2/0
849

containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR)_nOR''$, $(CRR)_nCO_2R''$, $(CRR)_nCONRR''$, $(CRR)_nNRR''$, $(CRR)_nNR''COR'''$, $(CRR)_nCOR''$, $(CRR)_n=NOR''$ or $(CRR)_n=NR''R'''$;

n is 0, 1, 2, or 3;

X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N, then R₈ and R₆ are nothing, respectively; and

R, R', R'', and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or

aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

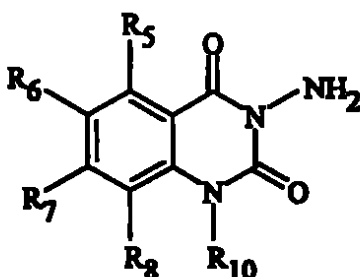
any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl,

00178252-012400

4A 71
850

lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino.

3. A compound of the formula



5 and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

R₁₀ is lower alkyl;

10 R₅, R₆, R₇, and R₈ independently represent R, halogen, nitro, nitrile, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_nSO₂R'' or (CRR')_nSO₂NR''R''', or

15 R₇ is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_n=NOR'' or (CRR')_n=NR''R''', or

20 any two adjacent of R₅, R₆, R₇, and R₈ together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally

50178252-012400

248 712
831

heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ or $(CRR')_n=NR''R'''$;

n is 0, 1, 2, or 3;

X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N, then R_g and R_g are nothing, respectively; and

R, R', R'', and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or

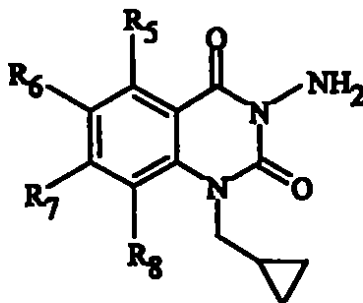
aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino.

CO1782222-012400

4. A compound of the formula



and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

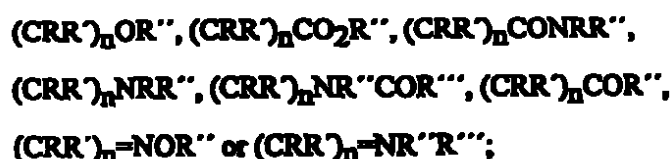
R₅, R₆, R₇, and R₈ independently represent R, halogen, nitro, nitrile, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_nSO₂R'' or (CRR')_nSO₂NR''R''', or

R₇ is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_n=NOR'' or (CRR')_n=NR''R''', or

any two adjacent of R₅, R₆, R₇, and R₈ together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR,

5017825E.012400

850 1/4
853



n is 0, 1, 2, or 3;

5 X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N,
then R_g and R_g are nothing, respectively; and

R, R', R'', and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower
alkenyl, or

10 aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one,
two, or three groups independently selected from halogen,
lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or
mono- or dialkylamino, or

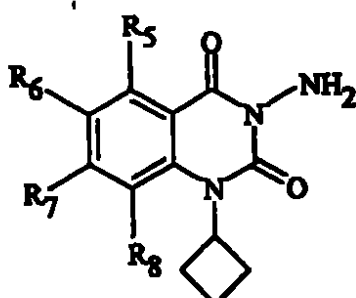
15 a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of
which members are optionally heteroatoms independently
selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the
carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one,
two, or three groups independently selected from halogen,
lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or
mono- or dialkylamino, or

20 any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to
which they are attached form a carbocyclic group
containing from 3-7 members, up to two of which members
are optionally heteroatoms independently selected from
oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic
25 group is unsubstituted or substituted with one, two, or three
groups independently selected from halogen, lower alkyl,
lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or
dialkylamino.

5. A compound of the formula

60178252-012400

BSI 1175
85A



and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

5 R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 independently represent R, halogen, nitro, nitrile, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$ or $(CRR')_nSO_2NR''R'''$, or

10 R_7 is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ or $(CRR')_n=NR''R'''$, or

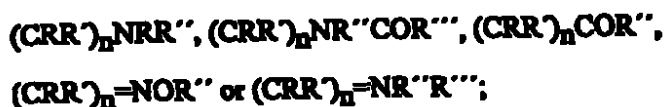
any two adjacent of R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$,

20

25

5017825E-012400

852716
855



n is 0, 1, 2, or 3;

X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N,

5 then R and R₆ are nothing, respectively; and

R, R', R'', and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or

10 aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

15 a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

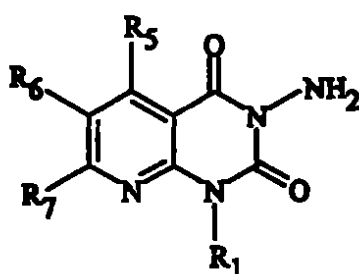
20 any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino.

25

6. A compound of the formula

004210-2528708

853 477
856



and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

5

R₁ is hydrogen or lower alkyl, or

R₁ is aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl, where each ring portion is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxy, carbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl and NRR', or

10

R₁ represents a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl, alkoxy, carbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl and NRR';

15

20

R₅, R₆, and R₇ independently represent R, halogen, nitro, nitrile, trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_nSO₂R'' or (CRR')_nSO₂NR''R''', or

25

R₇ is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected

004270.3528708

854 MP
857

from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ or $(CRR')_n=NR''R'''$, or

any two adjacent of R_5 , R_6 , and R_7 together with the atom to

which they are attached form a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ or $(CRR')_n=NR''R'''$;

h is 0, 1, 2 or 3;

X and Y are independently C or N, provided that if any of X or Y is N, then R_8 and R_6 are nothing, respectively; and

R, R' , R'' , and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or

aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two or three groups independently selected from halogen,

5047825E-012400

855 219
858

lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or
mono- or dialkylamino, or
any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to
which they are attached form a carbocyclic group
containing from 3-7 members, up to two of which members
are optionally heteroatoms independently selected from
oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic
group is unsubstituted or substituted with one, two, or three
groups independently selected from halogen, lower alkyl,
lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or
dialkylamino.

7. A compound according to Claim 1 wherein
R, R', R'', and R''' independently are hydrogen, methyl, ethyl, or
a phenyl group or a carbocycle containing from 3 to 6 atoms
having 0 to 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen,
or sulfur, where each ring is optionally substituted with F,
Cl, OR, methyl, aminoalkyl, or mono- or
dialkylaminoalkyl, or
any two of R, R', R'', and R''' form a 3- to 7-membered ring;
R₅ is hydrogen, halogen, lower alkyl, or amino;
R₆ is hydrogen, halogen, lower alkoxy, or nitro;
R₈ is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl,
difluoromethyl, fluoromethyl, or acetylenyl, or nothing if X is N;
R₇ is a carbocyclic group containing from 5-6 members, up to two of
which members are optionally heteroatoms independently selected
from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group
is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups
independently selected from halogen, R, OR, (CRR')_nOR'',
(CRR')_nNRR'', (CRR')_n=NOR'' or (CRR')_n=NR''R'''; and
n is 0 or 1.

60170352-012400

856 720
859

8. A compound according to Claim 1 which is

3-Amino-7-(3-aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

5 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-piperazin-1-yl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[3-(aminomethyl)-3-methyl-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(6-amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazolin-2,4-dione hydrochloride;

10 3-Amino-7-((*S*)-3-N-methylaminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-((*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

15 3-Amino-7-[(*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-6,8-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[(*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-5,8-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-((*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

20 3-Amino-7-((*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

7-((*S*)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-3,5-diamino-6,8-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

25 3-Amino-7-(3-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(3-aminoethyl-pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-((*S*)-7-amino-5-aza-spiro[2.4]hept-5-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

30 3-Amino-7-[3-(1-amino-1-methyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

50178252.012400

457 421
860

3-Amino-7-(3-aminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(pyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

5 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-6-fluoro-1-isopropyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate;

3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-*sec*-butyl-8-chloro-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate;

10 3-Amino-7-[3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[3-aminopyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclobutylamino-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-6-chloro-1-cyclopropyl-8-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate;

15 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-6-chloro-1-cyclopropyl-8-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate;

3-Amino-1-cyclopropylmethyl-6-fluoro-7-((*S*)-3-amino-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride; and

20 3-Amino-1-cyclopropylmethyl-6-fluoro-7-[3-(1-amino-1-methylethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride.

9. A method of treating a bacterial infection, the method comprising administering to a patient having the bacterial infection a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1.

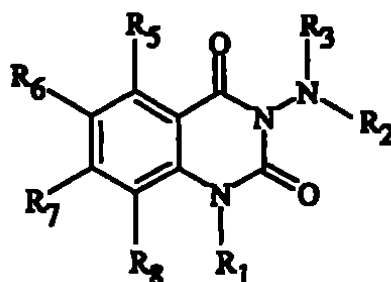
25 10. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1.

001785EE-01E400

858 722
861

ABSTRACT

Disclosed are compounds of the Formula I



I

wherein:

- 5 R_1 is hydrogen or lower alkyl, or
 R_1 is (un)substituted aryl, (un)substituted heteroaryl, (un)substituted arylalkyl, or
(un)substituted heteroarylalkyl, or
 R_1 represents a (un)substituted carbocyclic group containing from 3-7 members,
up to two of which members are optionally heteroatoms;
- 10 R_2 and R_3 independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower
alkynyl, nitrile, COR, CONRR', SO₂R, SO₂NRR', N=CRR', or
(un)substituted aryl, (un)substituted heteroaryl, (un)substituted arylalkyl,
or (un)substituted heteroarylalkyl', or
a (un)substituted carbocyclic group containing from 3-7 members, up to
- 15 two of which members are optionally heteroatoms,
 R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 independently represent R, halogen, nitro, nitrile,
trifluoromethyl, difluoromethyl, fluoromethyl, acetylenyl, vinyl,
(CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'',
(CRR')_nNR''COR''', (CRR')_nCOR'', (CRR')_nSO₂R'', or
- 20 (CRR')_nSO₂NR''R''', or
 R_1 and R_8 together with the atom to which they are attached form a
(un)substituted heterocyclic ring containing from 6-7 members, or
 R_7 is a (un)substituted carbocyclic group containing from 3-12 members, up to
four of which members are optionally heteroatoms, or

60176252.012400

89723
862

any two adjacent of R₅, R₆, R₇, and R₈ together with the atom to which they are attached form a (un)substituted carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms;

5 n is 0, 1, 2, or 3;

X and Y are independently C or N; and

R, R', R'', and R''' independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or

(un)substituted aryl or (un)substituted heteroaryl, or

10 a (un)substituted carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms, or

any two adjacent of R, R', R'', and R''' together with the atom to which they are attached form a (un)substituted carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms.

15

The instant invention also includes pharmaceutical compositions of compounds of Formula I and methods of using the compounds for treating bacterial infection.

00378252-012400

TRADUCCION-----
LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA-----
A TODOS A QUIENES CORRESPONDA CONSTE POR LA PRESENTE QUE:-----
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA,
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América.
6 de diciembre de 2000-----
POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE LA ADJUNTA ES COPIA FIEL DEL
ARCHIVO QUE OBRA EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES A
LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ABAJO QUE CUMPLEN CON
LOS REQUISITOS PARA QUE SE LES OTORGUE UNA FECHA DE
PRESENTACION CONFORME AL TITULO 35, ARTICULO 111 DEL CODIGO DE
ESTADOS UNIDOS-----
SOLICITUD NUMERO: 60/178.252-----
FECHA DE PRESENTACION: 24 de enero de 2000-----
En representación del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS.
[Aparecen una firma y aclaración de firma que rezan:] W.
Montgomery, W. MONTGOMERY, Funcionario Certificador-----
[Sobre el margen inferior izquierdo aparece un sello que
reza:] Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de
América-----
[En el margen izquierdo de todas las páginas del documento
aparece un timbrado que reza:] 60/178252.24/01/00-----

jc675 Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, 24/01/00
jc541, Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos,
60/178252.24/01/00

Archivo Número: A0000072L1-01CA

Correo Expreso No.: EJ 676 402 028 US

Coloque un signo más (+) dentro de este casillero → [+]

Archivo No. A0000072L1-01CA

CARATULA DE SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (Gran Empresa)

La presente es un pedido de presentación de Solicitud Provisoria conforme al Título 37, artículo 1.53(b)(2) del Código de Normas Federales

INVENTOR(ES) / SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)
Edmund Lee	Ellsworth	6899 Kestrel Court, Brighton, Michigan 48116, Estados Unidos
Howard Daniel Hollis	Showalter	3578 Lamplighter Drive, Ann Arbor, MI 48103, Estados Unidos
[] Se mencionan inventores adicionales en la página 2 adjunta a la presente.		
TITULO DE LA INVENCION (280 caracteres máximo)		

862 427
866

3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONAS 7-SUSTITUIDAS NOVEDOSAS, ÚTILES COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS					
DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA					
Dirija toda la correspondencia a:					
Número de Cliente		→		Coloque la Etiqueta de Código de Barras del Número de Cliente aquí	
O					
☒ Nombre de Empresa o Persona Física	Charles W. Ashbrook				
Domicilio	Warner-Lambert Company				
Domicilio	2800 Plymouth Road				
Ciudad	Ann Arbor	Estado	Michigan	CP	48105
País	Estados Unidos	Teléfono	(734) 622-5215	Fax	(734) 622-1553
PARTES DE LA SOLICITUD ADJUNTAS (marque lo que corresponda)					
[x] Memoria Descriptiva Número de páginas [99]					
[x] Dibujos Número de páginas [-]					
[x] Otros (especifique) 10 reivindicaciones en 16 páginas Resumen en 2 páginas					
FORMA DE PAGO DEL ARANCEL DE PRESENTACION PARA ESTA SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (marque una opción)					

[] Se adjunta cheque u orden de pago para cubrir el arancel de presentación	IMPORTE DEL	
	ARANCEL DE	\$150,00
	PRESENTACION	
[x] Por la presente se autoriza al Comisario a debitar el arancel de presentación o a acreditar todo pago excedente a la Cuenta de Depósito		
Número: 23-0455.		

La invención fue hecha por una repartición del Gobierno de los Estados Unidos o conforme a un contrato celebrado con una repartición del Gobierno de Estados Unidos.

X No

___ Sí, el nombre de la repartición del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato es _____

Presentado respetuosamente por:

FIRMA: [Ilegible]. Fecha: 24 de enero de 2000

ACLARACION DE FIRMA: Charles W. Ashbrook. Reg.No. 27.610

(si corresponde)

Teléfono: (734) 622-5215

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE SOLICITUDES PROVISORIAS

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231

Página 1 de 2

864 729
868

CARATULA PARA SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (Gran Empresa)

INVENTOR(ES) / SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)

Certificado de Envío por Correo Expreso

Por la presente certifico que esta carátula de solicitud de patente provisoria y el arancel se depositan el 11 de septiembre de 1998, en el Servicio Postal de Estados Unidos como servicio de "Correo Expreso al Destinatario" conforme al Título 37, artículo 1.10 del Código de Normas Federales y está dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231.

[Aparece una firma ilegible y debajo reza:] Firma del Remitente de Correspondencia.

Diane L. Ostrowski

Aclaración de firma del Remitente de Correspondencia

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE SOLICITUDES PROVISORIAS

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231

Página 2 de 2

865 750
869

A0000072L1-01CA

3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONAS 7-SUSTITUIDAS NOVEDOSAS ÚTILES
COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

DM_ARCHIVO/PD A0000072L1

866 757
870

**3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONAS 7-SUSTITUIDAS NOVEDOSAS ÚTILES
COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

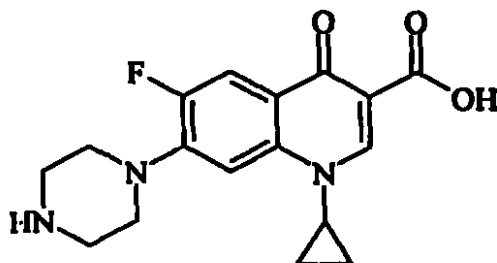
Esta invención se relaciona con ciertas 3-aminoquinazolin-2,4-dionas novedosas que tienen potente actividad antibacteriana. Específicamente, los compuestos de esta invención son agentes antibacterianos potentes en vivo. Además, esta invención se relaciona con un método para inhibir la girasa de ADN, aunque no tienen resistencia cruzada con los mutantes de quinolona. Esta invención se relaciona además con un método para tratar pacientes que tienen resistencia a los antibióticos y que necesitan el tratamiento.

Resumen del Arte Previo Relacionado

La resistencia a los antibióticos es un problema mundial (J. Med. Chem., 1996;139:3853) con un potencial catastrófico (Southern Med. J., 1995;88:797). En 1995, una Fuerza de Tareas de la Sociedad Estadounidense de Microbiología emitió un informe que define el problema de la resistencia y que busca nuevos agentes antibacterianos con estructuras o mecanismos

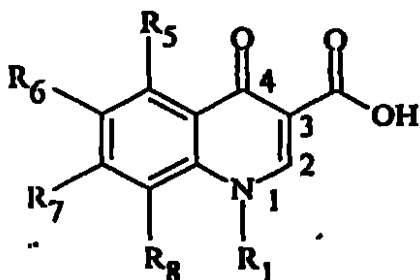
novedosos para ofrecer alternativas para las opciones terapéuticas existentes.

Los antibacterianos de quinolonas ejemplificados con la ciprofloxacina representan un agregado significativo a las opciones terapéuticas existentes actualmente. Las quinolonas son potentes, inhiben las bacterias grampositivas y gramnegativas y pueden ser administradas por vía oral intravenosa. Las quinolonas tienen también varios efectos colaterales significativos (*J. Antimicrob. Chemother.*, 1994;33:685), y con frecuencia se ha observado una resistencia significativa (*Gootz, Medicinal Research*, 1996; Rev. 16:433). La ciprofloxacina tiene la siguiente estructura química:



Las quinolonas tienen una relación entre la estructura y la actividad (SAR) distinguible definida por varios miles de análogos preparados durante los últimos 30 años (Progress in Drug Research, editor S. Mitsuhashi, 1992;38:11-147). En la SAR de las quinolonas (que se refiere a la fórmula siguiente

que representa quinolonas sustituidas), está bien establecido que el grupo H_1 , en combinación con el carboxilo de C_3 y el carbonilo de C_4 , son esenciales para la actividad, y que todos los sustituyentes en C_2 desvían de la actividad (J. Antimicrob. Chemother., 1994;33:685 y Gootz, arriba, 1996). También está bien establecido que R_6 es idealmente flúor, y que R_7 es un heterociclo que contiene nitrógeno. R_1 es idealmente un grupo alquilo pequeño, un cicloalquilo o un fenilo.

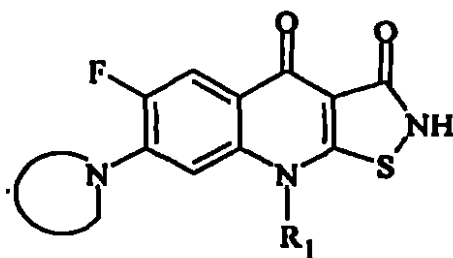


Las quinolonas inhiben el crecimiento bacteriano mediante la inhibición de la girasa de ADN y la Topoisomerasa IV (Gootz, arriba, 1996). La interacción con la girasa parece depender de la relación de N_1 /carbonilo de C_4 /carboxilo de C_3 .

Los intentos de diseñar imitaciones de quinolonas novedosas se han concentrado en la relación de N_1 /carbonilo de C_4 /carboxilo de C_3 . Se han diseñado ciertos análogos de isotiazol tricíclico para mantener la relación totalmente planar, y para hacer que

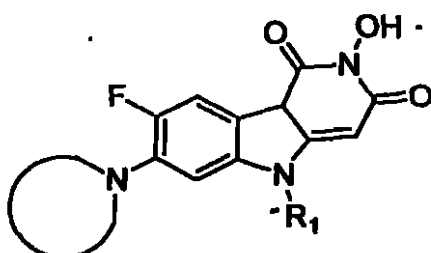
869⁷³⁴
873

el NH del anillo de isotiazol sea tan ácido como el CO₂H de la quinolona (Chou, *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1990;16:215).



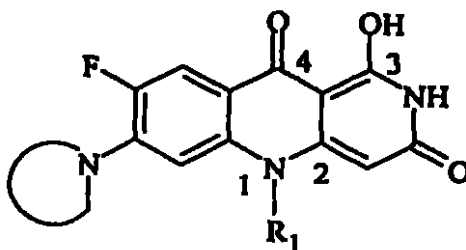
Aunque mantienen una excelente actividad de quinolona, estos compuestos también muestran una actividad antitumor y de topoisomerasa de mamíferos (*Drugs of the Future*, 1992;17:1101), una actividad que es indeseada en un agente antibacteriano.

Varias publicaciones (Patente Estadounidense No. 5.283.248; *J. Med. Chem.*, 1992;35:1358; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995;39:163) revelan compuestos tricíclicos (tales como la estructura siguiente) que tienen actividad antibacteriana e inhibición de la girasa de ADN.

870 135
874

Para tales compuestos, la relación del N₁ al carbonilo de C₄ es sesgada. Los compuestos de este tipo son ineficaces contra bacterias que son resistentes a las quinolonas.

Otros compuestos, tales como los análogos tricíclicos de la siguiente estructura, se revelan también como imitaciones de quinolonas (JP 4.091.090 3/92; Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991, Resumen 1494).

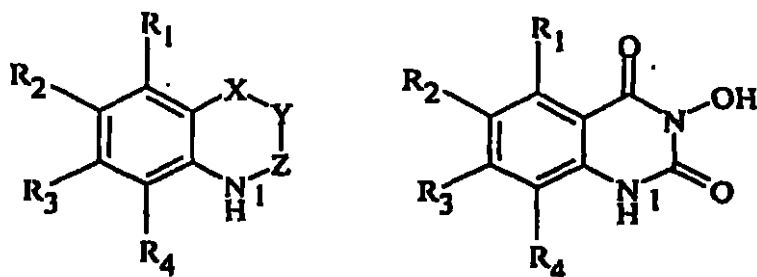


Se informa que estos agentes poseen actividad antibacteriana y de girasa. Si bien se mantiene la relación N₁-carbonilo de C₄ ideal, la región de C₂, donde la sustitución es indeseable, es parte de un sistema de anillo fusionado. De hecho, ninguna de las imitaciones de quinolonas ilustradas anteriormente imita

871
136
875

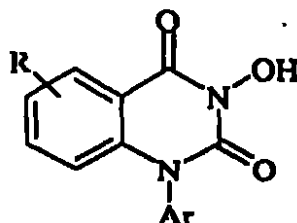
la estructura parental de la quinolona, ya que todas contienen un tercer anillo extra fusionado en C₂. Se cree que esta posición en la estructura de quinolona básica se usa para suministrar el grupo H ácido requerido para la actividad, y por lo tanto debe permanecer libre de sustitución.

WO 96/04288 describe una serie de benzoheterociclos que son antagonistas de receptores de glicina



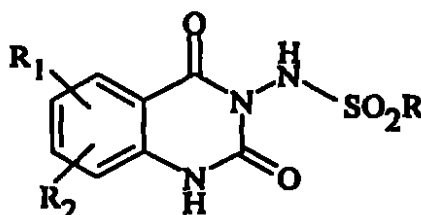
X, Y y Z se eligen para proporcionar grupos receptores y donantes de unión de hidrógeno. Entre los compuestos representados, están algunas N-hidroxi-quinazolin-2,4-dionas, donde R₁-R₄ pueden representar hidroxilo, amino, nitro, una variedad de alquilos, ésteres y amidas. En todos los casos, el sustituyente en N₁ es hidrógeno. Ninguno de los sustituyentes R₁-R₄ son heterociclos que contienen nitrógeno. No se revela ninguna actividad antibacteriana para estos compuestos.

La Patente Estadounidense No. 5.155.110 describe N₁-aril-N-hidroxi-quinazolin-2,4-dionas como inhibidoras de ciclooxigenasa y lipoxigenasa.



R puede ser halo, ciano, hidroxilo, alcoxi y amino sustituido. Los heterociclos de amino no están incluidos en R, y no se informa de ninguna actividad antibacteriana para tales compuestos.

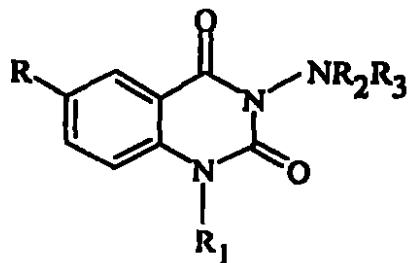
Los compuestos enseñados en la Publicación Internacional No. WO 95/19346 son antagonistas de receptores de quinasa, AMPA, NMDA conocidos.



Los sustituyentes de R se definen como alquilo o fenilo. R₁ y R₂ se definen como H, alquilo, alcoxi, alquenilo, halógeno, NO₂, NH₂ (no) sustituido, CN, etc. Nuevamente, no se revela ninguna actividad antibacteriana para estos compuestos.

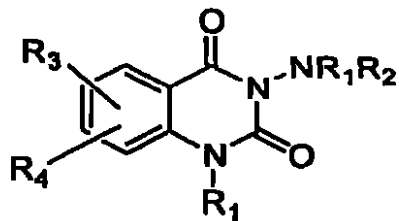
83 138
877

Kornet y sus colaboradores (Kornet M.J. et al, *J. Heterocycl. Chem.*, 1984;21:1533-1535) revelaron compuestos anticonvulsivos que tienen la fórmula



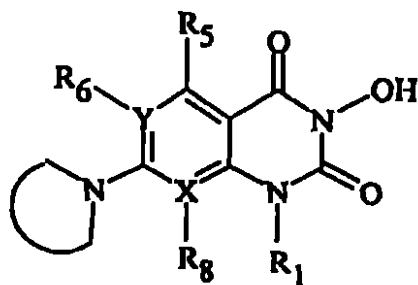
R se define como H, Me, o Cl; R_1 y R_2 como H o Me; y R_3 como Me o t-butilo. Alternativamente, R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tal como piperidinilo, morfolinilo, etc. Una vez más, no se informa que estos compuestos tengan actividad antibacteriana.

Numerosas publicaciones enseñan compuestos que tienen actividades diurética y sedante y con la estructura genérica siguiente (ES 80/489674, JP 80/33323, BE 80/199792, FR 78/33438, JP 70/97932; Baronnet R., Callendret R., Blanchart L., Foussard-Blanpin O., Bretaudeau J., *Eur. J. Med.-Chim. Ther.*, 1983;18:241-247).

874 739
878

Éstos son compuestos en los cuales NR_1R_2 puede formar un heterociclo, o R_1 y R_2 independientemente pueden representar H o un alquilo pequeño, R_3 y R_4 pueden representar H, halógeno, sulfonamida, alquilo, o alcoxi. No se ha informado de ninguna actividad antibacteriana para estos compuestos.

La Publicación Internacional No. WO 99/21480 describe 3-hidroxi-quinazolin-2,4-dionas como agentes antibacterianos.



Los compuestos de este tipo son imitaciones de quinolonas en donde el ácido carboxílico exocíclico de la posición 3 de las quinolonas es reemplazado por un oxo en la posición 2 y un hidroxilo en la posición N-3. Los compuestos de este tipo están diseñados para mantener una relación completamente planar y para hacer que el N-OH se mantenga ácido, como en la quinolona

875 170
879

CO₂H (Chu, *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1990;16:215). Estos compuestos inhiben la girasa de ADN y la Topoisomerasa IV, y demuestran actividad antibacteriana in vitro.

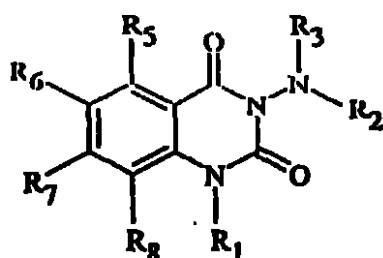
Se sabe bien en las ciencias farmacológicas que los ácidos hidroxámicos similares al de las 3-hidroxiquinazolin-2,4-dionas descritas anteriormente pueden ser metabolizados rápidamente (Jakoby W.E.(ed.); *Enzymatic Bases of Detoxication*, Vol. 2, Academic Press, Nueva York, NY, 1980). También está bien establecido que los mecanismos por los que esto ocurre son glucuronidación, sulfatación o hidrólisis.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos que son útiles como agentes antibacterianos. Específicamente, la presente invención se relaciona con 3-aminoquinazolin-2,4-dionas que demuestran potente actividad antibacteriana. Estos compuestos también inhiben la girasa de ADN. Además, los compuestos de la invención son efectivos contra bacterias que se han vuelto resistentes a quinolonas comunes tales como la ciprofloxacina.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son aquellos que tienen la estructura de la Fórmula I

876 181
880



I

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, o

R_1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde cada porción del anillo se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR' , o

R_1 representa un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR' ;

R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, nitrilo, COR, CONRR', SO_2R , SO_2NRR' , $N=CRR'$, o arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, donde cada porción del anillo se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR', o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR';

R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$ o $(CRR')_nSO_2NR''R''$, o

878 143
882

R_1 y R_2 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene 6-7 miembros sustituidos optativamente con uno, dos o tres grupos de R independientes, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene 3-12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$; n es 0, 1, 2, o 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si cualquiera de X o Y es H, entonces R_h y R_g no sean nula, respectivamente; y

R, R', R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, o

arilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxí, amino, mono o dialquilamino, o

un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxí, amino, o mono o dialquilamino, o

dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo

880-175
884

inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxí, amino, o mono o dialquilamino.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos de la Fórmula I y métodos para usar los compuestos para tratar infecciones bacterianas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos novedosos abarcados por la presente invención son aquellos descritos por la Fórmula General I expuesta anteriormente, y las sales, ésteres, amidas y prodrogas farmacéuticamente aceptables de ellos.

Los compuestos preferidos de la Fórmula I son aquellos donde:

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, 2-fluorociclopropilo, 1- o 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, vinilo, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

R, R', R'' y R''' es hidrógeno, alquilo inferior, o un grupo fenilo o un carbociclo que contiene de 3 a 6 átomos que tienen de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre, donde cada anillo se sustituye optativamente con F, Cl, OR, o NH₂, o

dos cualquiera de R, R', R'' y R''' forman un anillo de 3 a 7 miembros que tienen de 0 a 2 heteroátomos adicionales;

R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, CN, COR, SO₂R, SO₂NRR', o R₂ y R₃ pueden formar un anillo carbocíclico o heterocíclico o un N=CRR' sustituido;

R₅, R₆, R₇ y R₈ independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR'', (CRR')_nCOR'', (CRR')_nSO₂R'', o (CRR')_nSO₂NR''R'', o

R₇ es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'', (CRR')_nNRR'', (CRR')_nNR''COR'', (CRR')_n=NOR'', o (CRR')_n=NR''R'', o

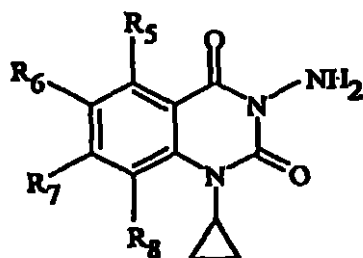
dos cualquiera adyacentes de R₅, R₆, R₇ y R₈ junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico

es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$;

n es 0, 1, 2, o 3; y

X e Y son independientemente C o N, siempre que si cualquiera de X o Y es N, entonces R_3 y R_4 no sean nada, respectivamente.

Además de los compuestos de la Fórmula I, la invención abarca los compuestos de la Fórmula II



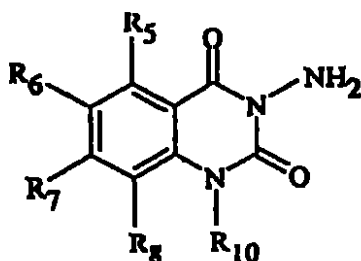
II

en donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son lo definido anteriormente para la Fórmula I.

Los compuestos preferidos de la Fórmula II son aquellos donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan hidrógeno, F, Cl, Br, nitro, amino, metilo, etilo; o R_5 y R_6 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros donde dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 10 miembros, hasta cuatro de

cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_nNR''R'''$.

Además, la invención abarca compuestos de la Fórmula III



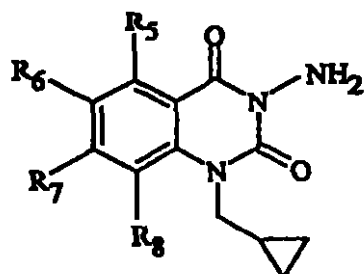
III

en donde R_{10} es alquilo inferior y R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son lo definido anteriormente para la Fórmula I.

Los compuestos preferidos de la Fórmula III son aquellos donde R_{10} es isobutilo, etilo, t-butilo, o isopropilo; y R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan hidrógeno, F, Cl, Br, nitro, amino, metilo, etilo; o R_5 y R_6 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros donde dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre; o R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 10 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, en donde

el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$.

Además, la invención abarca los compuestos de la Fórmula IV



IV

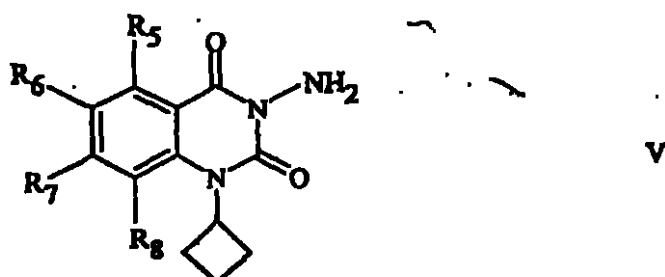
en donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son lo definido anteriormente para la Fórmula I.

Los compuestos preferidos de la Fórmula IV son aquellos donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan hidrógeno, F, Cl, Br, nitro, amino, metilo, etilo; o R_5 y R_6 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros en donde dos de dichos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 10 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde del grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de

85 V 50
859

halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$.

Además, la invención abarca compuestos de la Fórmula V

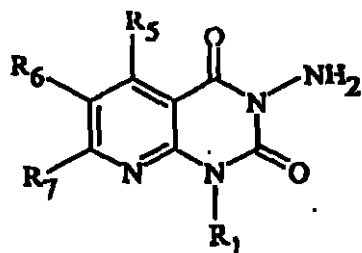


en donde R_5 , R_6 , R_7 , y R_8 , son lo definido anteriormente para la Fórmula I.

Los compuestos preferidos de la Fórmula V son aquellos donde R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan hidrógeno, F, Cl, Br, nitro, amino, metilo, etilo; o R_5 y R_6 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros donde dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 10 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_n=NR''R''$.

486
890

Además, la invención abarca compuestos de la Fórmula VI



VI

en donde R_1 , R_5 , R_6 , y R_7 son lo definido anteriormente para la Fórmula I.

Los compuestos preferidos de la Fórmula VI son aquellos donde R_1 es alquilo inferior, cicloalquilo o fenilo sustituido o no sustituido; R_5 , R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno, F, Cl, Br, nitro, amino, metilo, etilo; o R_5 y R_6 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros donde dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre; o R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 10 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_n=NR''R''$.

887/52
891

Compuestos más preferidos de las Fórmulas I-VI son aquellos donde:

R, R', R'' y R''' son independientemente hidrógeno, metilo, etilo o un grupo fenilo o un carbociclo que contiene de 3 a 6 átomos que tienen 0 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre, donde cada anillo se sustituye optativamente con F, Cl, OR, metilo, aminoalquilo o mono o dialquilaminoalquilo, o dos cualquiera de R, R', R'', y R''' forman un anillo de 3 a 7 miembros;

R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o amino;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o nitro;

R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, o acetilenilo, o nada si X es N;

R₇ es un grupo carbocíclico que contiene 5-6 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, (CRR')_nNRR'', (CRR')_n=NOR'' o (CRR')_n=NR''R'''; y

888
153
892

n es 0 o 1.

Los términos "alquilo", "alquilo inferior", o "alquilo de (C_1 - C_{12})" significan un radical de hidrocarburo recto o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, y similares. El grupo alquilo también puede ser sustituido con uno o más de los sustituyentes enumerados abajo para arilo.

Por "alquinilo", "alquinilo inferior" o "alquinilo de (C_2 - C_{12})" se entienden radicales de hidrocarburo recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y una unión doble e incluye acetenilo, etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-hexen-1-ilo, y similares. La porción alquilo del grupo puede ser sustituida con uno o más de los sustituyentes enumerados abajo para arilo.

"Alquinilo", "alquinilo inferior" o "alquenilo de (C_1 - C_{12})" significa radicales de hidrocarburo recto o ramificado que tienen 2 a 6 átomos de carbono y una unión triple e incluye etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, y similares. La porción alquilo del grupo también puede ser sustituida con uno o más de los sustituyentes enumerados abajo para arilo.

889 154
8/3

Por "alcoxi", "alcoxi inferior", o "alcoxi de (C₁-C₁₂)" en la presente invención se entiende grupos alcoxi de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, tales como por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentilo, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, y 3-metilpentoxi. La porción alquilo del grupo puede también ser sustituida con uno o más de los sustituyentes enumerados abajo para arilo.

El término "halógeno" incluye cloro, flúor, bromo, y yodo, y sus radicales monovalentes.

El término "arilo" significa un anillo carbocíclico aromático no sustituido que tiene un solo anillo (ej., fenilo), múltiples anillos (ej., bifenilo), o múltiples anillos condensados en donde al menos uno es aromático (ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo, o fenantrilo), sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo, O-alquilo, S-alquilo, OH, SH, -CN, halógeno, 1,3-dioxolanilo, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCO-alquilo, -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂-alquilo, -(CH₂)_mSO₃H, -NH alquilo, -N(alquilo)₂, -(CH₂)_mPO₃H₂, -(CH₂)_mPÖ₃(alquilo)₂, -(CH₂)_mSO₂NH₂ y -(CH₂)_mSO₂NH-alquilo en donde el alquilo se definió anteriormente, y m es 0, 1, 2, o 3. Un grupo arilo preferible de la presente invención es fenilo.

890/85
8/4

El término "aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo alquilo (definido anteriormente) sustituido con un grupo arilo (también definido anteriormente).

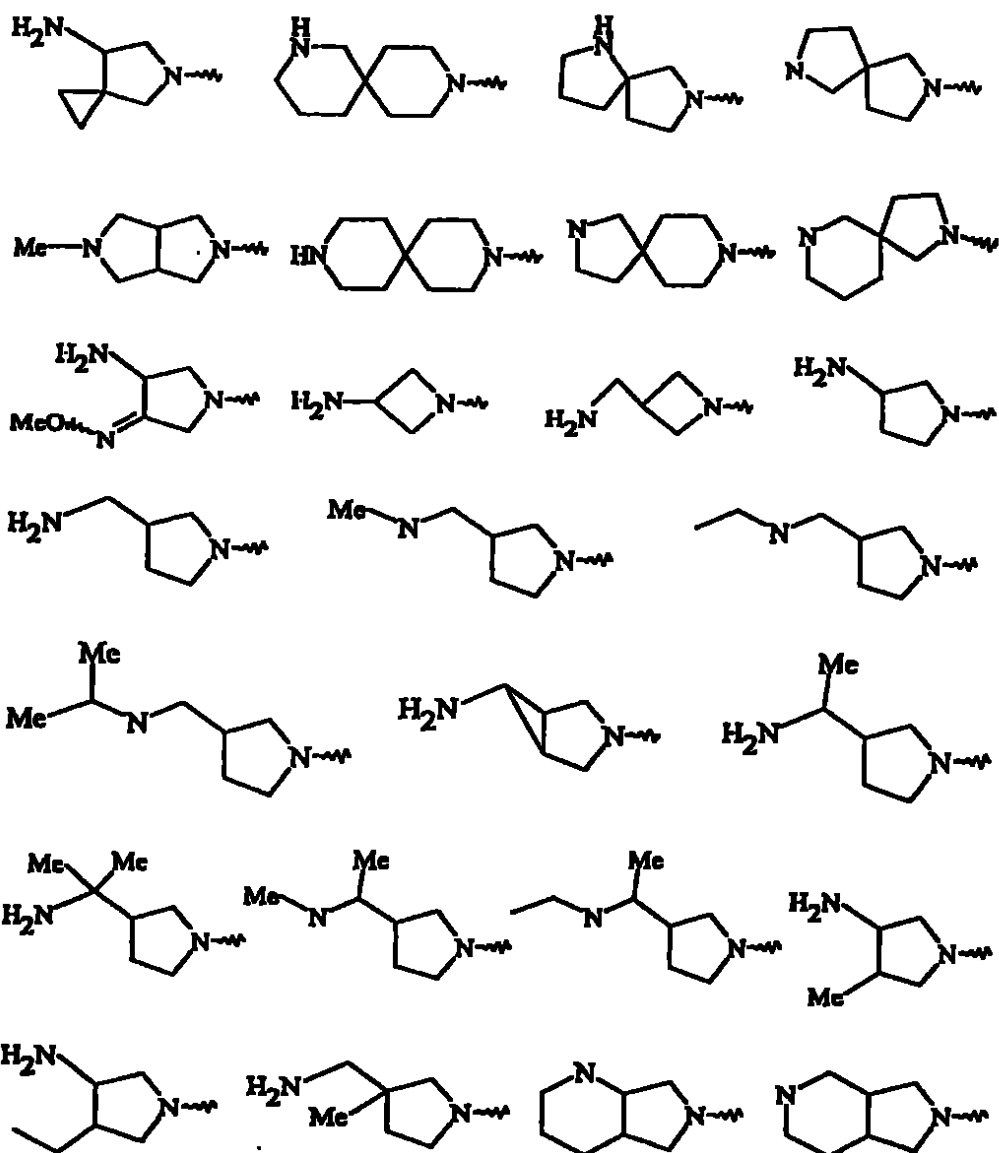
Por "heteroarilo" (heterociclo aromático) se entiende en la presente invención uno o más sistemas de anillos aromáticos de 5, 6 o 7 miembros que contienen al menos uno y hasta 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, (is)oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, (iso)quinolinilo, naftiridinilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo. El heterociclo es no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo, O-alquilo, S-alquilo, OH, SH, -CN, halógeno, 1,3-dioxolanilo, CF_3 , NO_2 , NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NHCO -alquilo, $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2$ -alquilo, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_3\text{H}$, -NH alquilo, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{PO}_3\text{H}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{PO}_3(\text{alquilo})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}_2$ y $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NH}$ -alquilo en donde el alquilo se definió anteriormente, y m es 0, 1, 2, o 3.

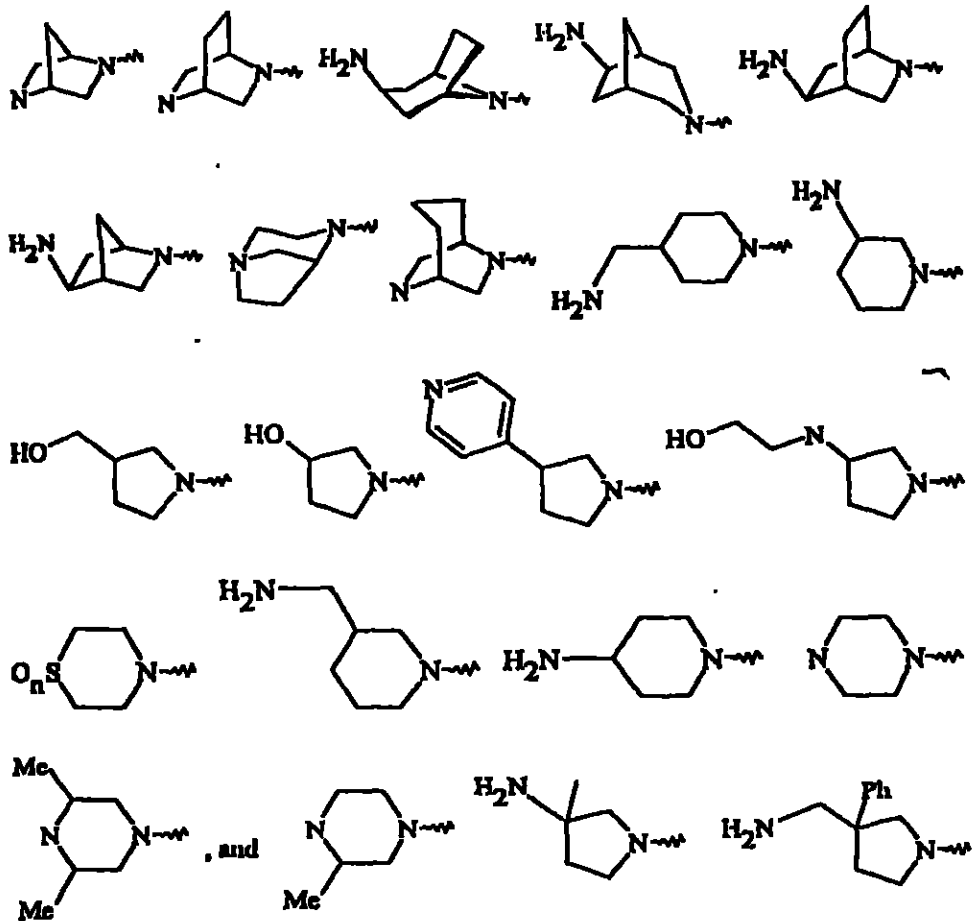
El término "heteroarilalquilo" significa un grupo alquilo (definido anteriormente) sustituido con un grupo heteroarilo (también definido anteriormente).

El término "cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo que contiene de 3 a 12 átomos de carbono a menos que se

especifique lo contrario, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y adamantilo. Cuando es posible, el grupo cicloalquilo puede contener uniones dobles. El anillo de cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxi, tioalcoxi, hidroxilo, tiol, nitro, halógeno, amino, formilo, carboxilo, nitrilo, $-NH-CO-R$, $-CO-NHR$, $-CO_2R$, $-COR$, arilo o heteroarilo, en donde alquilo, R, arilo y heteroarilo son lo definido anteriormente.

El término "grupo carbocíclico" citado aquí significa un grupo monocíclico o policíclico. Por "policíclico" se entiende dos o más anillos que comparten dos o más átomos de carbono. Un "grupo carbocíclico" que contiene heteroátomos como uno o más de sus miembros (como por ejemplo, los que se hallan dentro de la definición de "R₇") puede ser denominado "heterociclo". Tal "heterociclo" puede ser igualmente "monocíclico" o "policíclico". Ejemplos de grupos carbocíclicos con heteroátomos (o heterociclos) incluyen, en forma no taxativa, los siguientes:

892167
896



Numerosos heterociclos de nitr3geno tales como aquellos representados anteriormente son conocidos en el arte y se preparan mediante los m3todos de la bibliograf3a tales como *J. Med. Chem.*, 1992;35:1764; *J. Med. Chem.*, 1996;39:3070; *Synlett.*, 1996:1097; y *J. Med. Chem.*, 1986;29:445. Cualquiera de las aminas primarias o secundarias pueden ser sustituidas por alquilo.

Algunos de los compuestos de la Fórmula I son capaces de formar sales de adición ácidas y/o básicas farmacéuticamente aceptables. La totalidad de estas formas están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen entonces sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencensulfonato, toluensulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También están contempladas las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y gluconato, galacturonato (ver, por

895 1/20
899

ejemplo, Berge S.M. et al, "Sales Farmacéuticas", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19).

La sal de adición ácida de dichos compuestos básicos se preparan poniendo en contacto a la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal en la forma convencional.

Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanoamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina, y procaína (ver, por ejemplo, Berge S.M., arriba, 1977).

Las sales de adición básicas de dichos compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto a la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal en la forma convencional.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, que

incluyen las formas hidratadas, son equivalentes a las formas no solvatadas y están contempladas dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración $R(D)$ o $S(L)$. La presente invención incluye todas las formas enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de ellas.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral para la administración conveniente a los animales. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inyección, es decir, en forma intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También los compuestos de la presente invención pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, intranasal. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma transdérmica. Será obvio para los expertos en el arte que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como el componente activo, un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I correspondiente. Las

formulaciones típicamente comprenden del 1% al 95% en peso del compuesto activo de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, cápsulas, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, ligantes, conservantes, agentes desintegradores de tabletas, o un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades ligantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y tabletas preferentemente contienen del 5% al 70% del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" incluye la formulación del compuesto activo con un material encapsulante como un portador que proporcionar una cápsula en la cual el componente activo con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que por lo tanto está en asociación con él. En forma similar, están incluidas las tabletas. Las tabletas, polvos, cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, por ejemplo agitando. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, se la deja enfriar y por lo tanto solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o propilenglicol. Para la inyección parenteral, se pueden formular preparaciones líquidas en solución en polietilenglicol acuoso.

Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y agregando agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores y espesantes adecuados según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden hacerse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que han de ser convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma la preparación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete contiene cantidades

900/165

204

discretas de la preparación, tales como tabletas, cápsulas, y polvos empaquetados en tubos o ampollas. También la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula o tableta, o puede ser el número apropiado de éstas en forma empaquetada.

La cantidad del compuesto de la invención de una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 100 mg, preferentemente de 0,5 mg a 100 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo determinada por el médico. La composición puede contener también, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

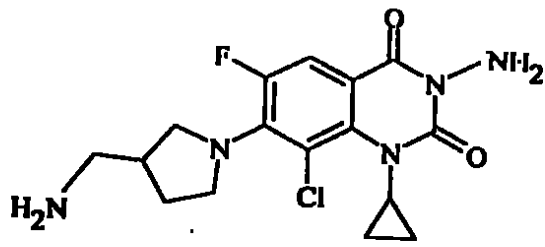
En el uso terapéutico como agentes para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, los compuestos utilizados en el método farmacéutico de esta invención se administran en la dosificación inicial de 0,01 mg a 500 mg/kg diarios. Se prefiere una gama de dosificación diaria de 0,01 mg a 100 mg/kg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse según los requerimientos del paciente, la gravedad de la condición que se está tratando, y el compuesto particular que se está empleando. La determinación de la dosificación correcta para una situación particular está dentro de la pericia médica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Luego, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se logra el

efecto óptimo según las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si así se desea.

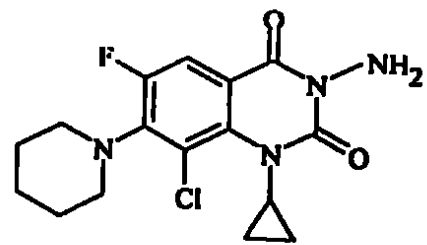
Ciertos compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. La presente invención incluye todas las forma diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como las mezclas apropiadas de ellas. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) isómeros, así como las mezclas de ellos.

Los compuestos representativos de la invención se muestran en la Tabla 1:

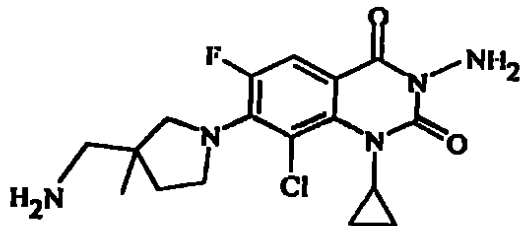
TABLE 1



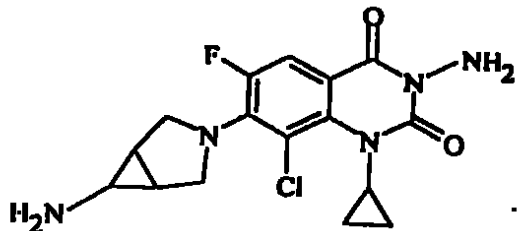
1



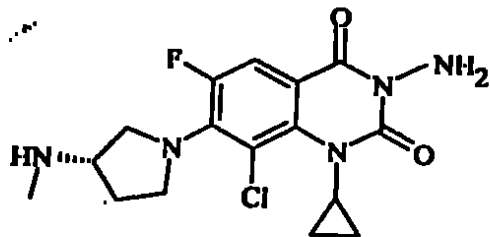
2



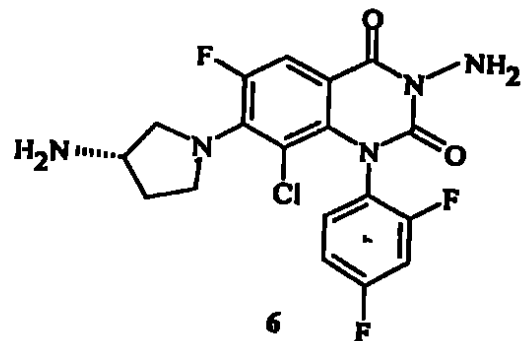
3



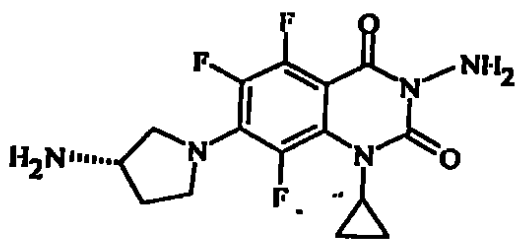
4



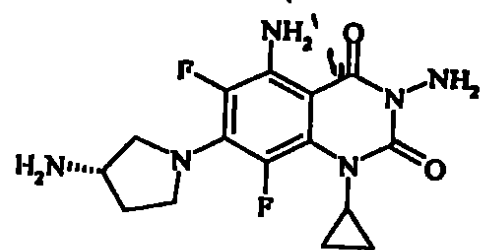
5



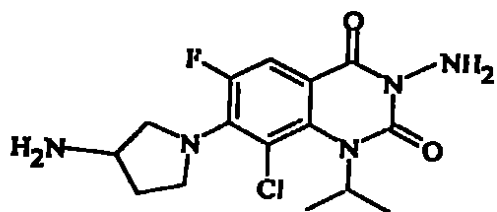
6



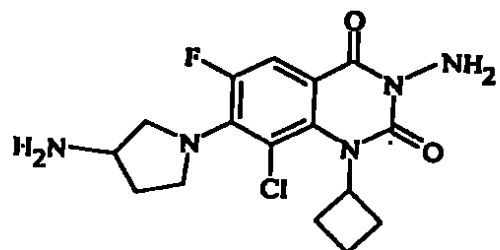
9



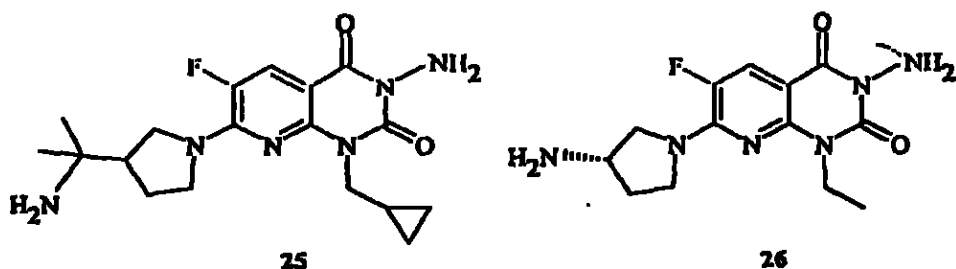
11



18



21



Los compuestos representativos de la presente invención, que están abarcados por la Fórmula I, incluyen, en forma no taxativa, los compuestos de la Tabla 1 y sus sales de adición ácidas o básicas farmacéuticamente aceptables, o amidas o prodrogas de ellas.

Los ejemplos presentados abajo ilustran realizaciones particulares de la invención, y de ninguna manera limitan el alcance de la memoria descriptiva o las reivindicaciones.

Una ilustración de la preparación de compuestos de la presente invención se muestra en los Esquemas 1-13. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son los definidos anteriormente para la Fórmula I. La totalidad de las 3-aminoquinazolin-2,4-dionas pueden prepararse a partir de ácidos benzoicos sustituido apropiadamente. Los grupos protectores (citados en los esquemas como "Pro") pueden usarse cuando sea apropiado en muchos de los esquemas. Aunque se indica específicamente en ciertos esquemas, el uso y elección apropiada de grupos

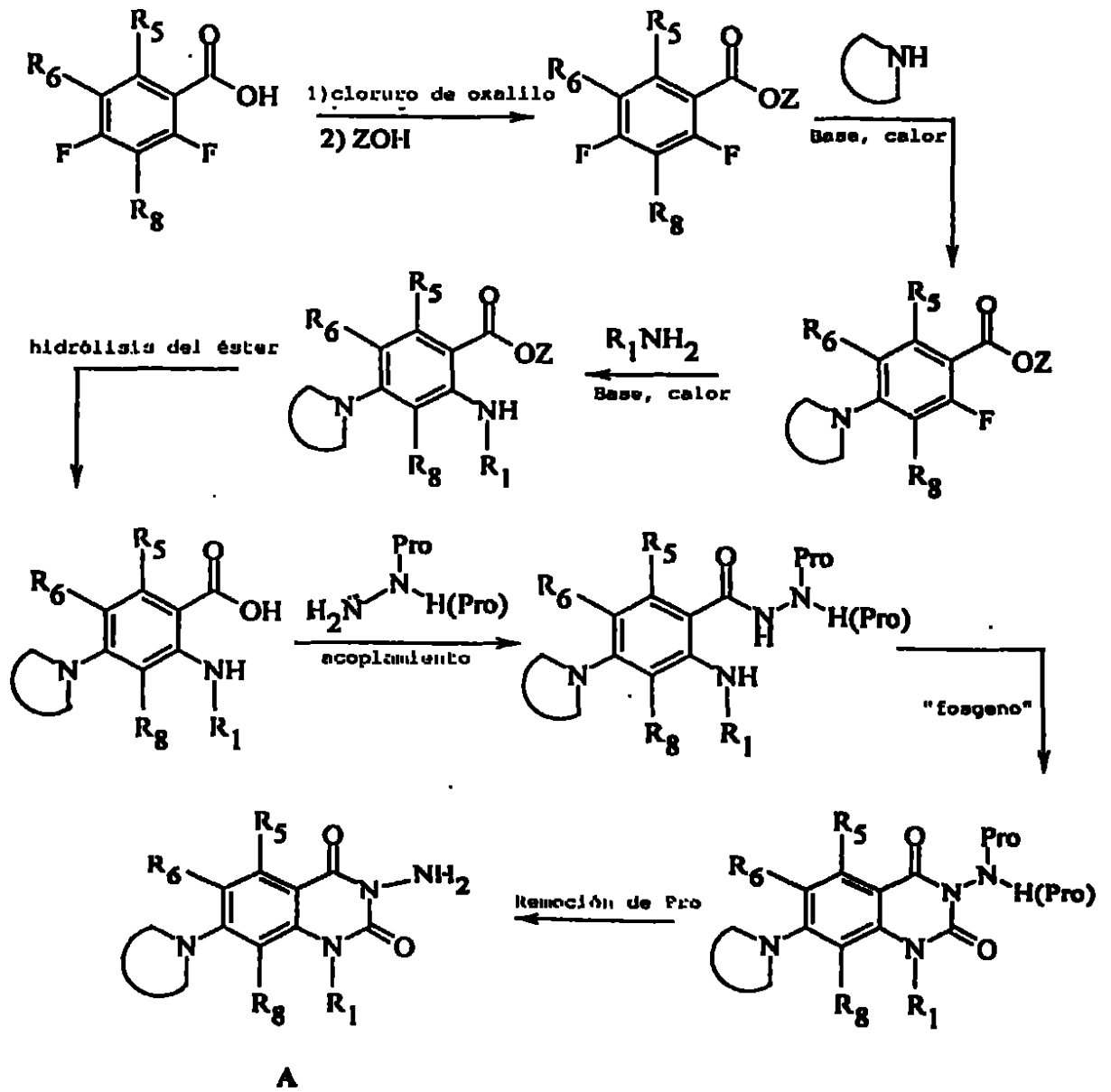
904 489
108

protectores es conocido por los expertos en el arte, y no se limita a los ejemplos específicos que se muestran a continuación. También se debe entender que tales grupos protectores no solamente sirven para proteger químicamente los sitios reactivos, sino que también mejoran la solubilidad o cambian de otro modo las propiedades físicas. Una buena referencia general para la preparación y desprotección de grupos protectores es "Protecting Groups in Organic Synthesis" de Theodora Green. Numerosas reacciones generales tales como las oxidaciones y reducciones no se muestran en detalle en los esquemas pero pueden realizarse mediante métodos estándar conocidos para los expertos en el arte. Las transformaciones generales se revisan bien en "Comprehensive Organic Transformation" de Richard Larock, y la serie "Compendium of Organic Synthetic Methods" publicada por Wiley-Interscience. En general, los materiales iniciales usados en los siguientes esquemas se obtienen de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

Armados con la invención provista aquí (particularmente los esquemas y los ejemplos sintéticos siguientes) y los conocimientos comunes a todas las personas que tienen práctica en el área, los conocedores del arte podrán fabricar y usar la gama completa de los compuestos revelados aquí.

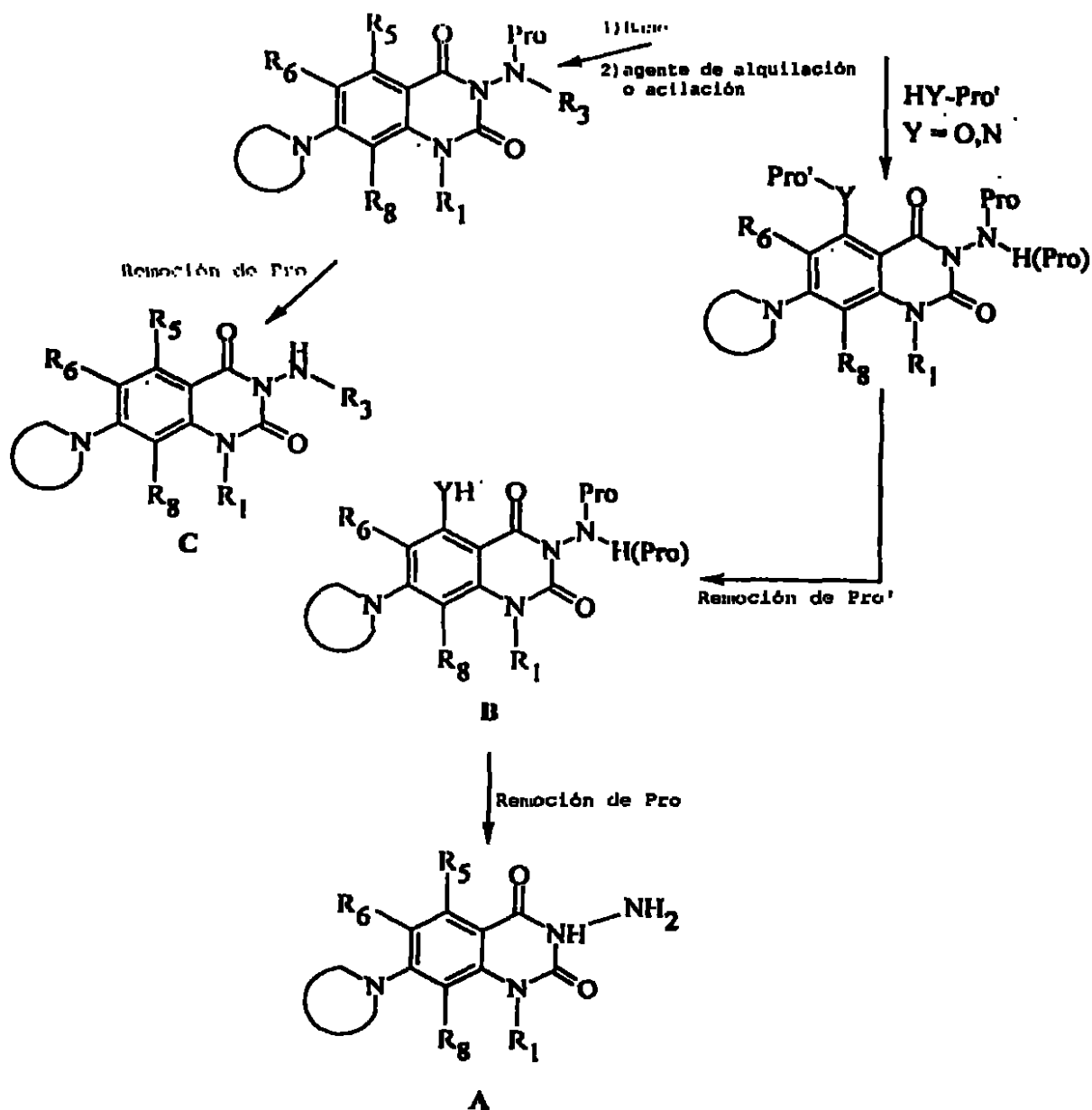
905/170
909

Esquema 1



986 271
9/10

Esquema 1 (cont.)



Como se muestra en el Esquema 1, un ácido benzoico difluoro sustituido reacciona con cloruro de oxalilo o un reactivo equivalente (incluyendo anhídrido de ácido), y el haluro o anhídrido de ácido reacciona con un alcohol para dar el éster respectivo (Z = metilo, etilo, isopropilo, etc.). El éster

reacciona con diversas aminas heterocíclicas para producir los derivados fenilo 4-heterocíclico descados. Alternativamente, también se pueden introducir carbociclos y arilos en esta posición 4 usando acoplamientos catalizados con paladio de carbociclos de estaño o boronato y arilos, y si el material inicial contiene Br, I o triflato en la posición 4.

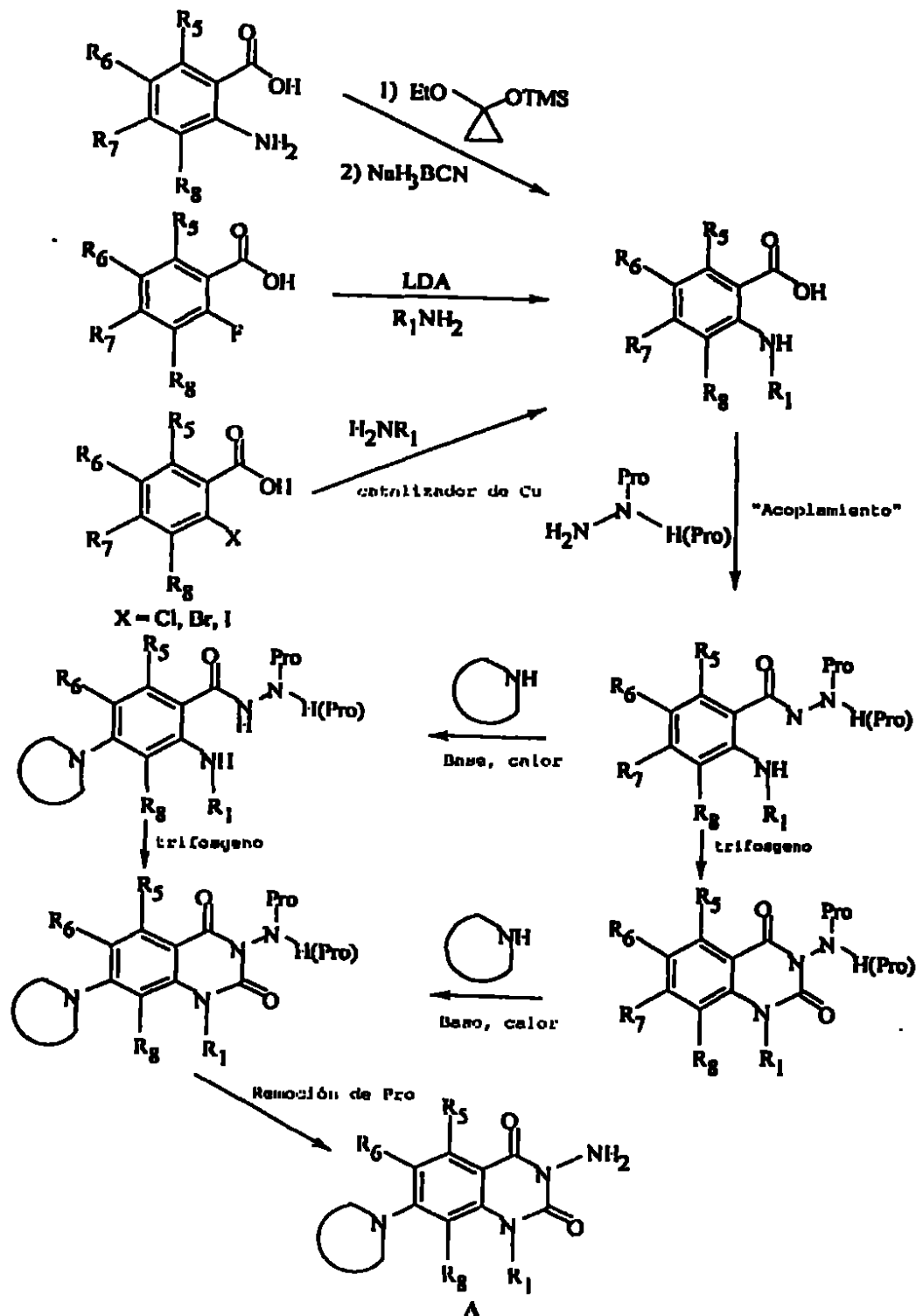
La preparación del compuesto amino 2-sustituido desde el derivado fenilo 4-heterocíclico requiere el desplazamiento de un F o Cl (en la posición 2). Posteriormente, el éster del compuesto amino 2-sustituido se hidroliza para proporcionar el ácido. El ácido luego se acopla a una hidrazina protegida apropiadamente para proporcionar la amida correspondiente, que a su vez es ciclizada para generar la quinazolin-2,4-diona mediante el tratamiento con, por ejemplo, fosgeno. En este punto, el grupo protector puede ser removido para dar la amina libre A de la Fórmula I, que puede representar un producto final de la invención.

Alternativamente, la quinazolin-2,4-diona también puede ser metalizada a bajas temperaturas con bases tales como, por ejemplo, NaH, KH, y diisopropilamina de litio, y luego ser alquilada o acilada para proporcionar la amina N-protegida-mono-sustituida. El grupo protector (Pro) de la amina N-protegida-mono-sustituida es removido mediante hidrogenación, tratamiento con un ácido o base, o catálisis con un metal, u

908 173
9/2

otros numerosos métodos descritos en el arte de los grupos protectores para dar el compuesto C.

Esquema 2



909
1/3

En el Esquema 2, se ciclopropana el ácido orto-aminobenzoico (donde R_1 es ciclopropilo) de acuerdo con el método de Gillaspay (*Tetrahedron Letters*, 1995:7399) para proporcionar la ciclopropil amina. Cuando R_1 es fenilo o fenilo sustituido, la amina respectiva se prepara desde el ácido orto-fluorobenzoico usando una base, tal como diisopropilamida de litio o Li-hexametil disilazida, y la R_1NH_2 apropiada. Alternativamente, cuando R_1 es cualquier amina primaria, incluyendo en forma no taxativa ciclopropilo, t-butilo o isopropilo, el R_1 puede ser introducido a través de un catalizador de Cu tal como cobre, bronce o acetato cúprico (R_1NH_2 y $X = I, Br$ o Cl) en la presencia de una base tal como acetato de potasio, trietilamina o piridina.

La amina R_1 -sustituida precedente luego se acopla a una hidrazina protegida apropiadamente para proporcionar la amida correspondiente usando métodos comúnmente empleados en la bibliografía. La amida correspondiente puede reaccionar además, si R_7 es un grupo saliente, con diversas aminas heterocíclicas para formar el derivado fenilo 4-heterocíclico deseado. Alternativamente, también se pueden introducir carbociclos y arilos en esta posición 4 usando acoplamientos catalizados con paladio de carbociclos de estaño o boronato y arilos, si el material inicial contiene un Br, I o triflato en la posición 4.

910 175

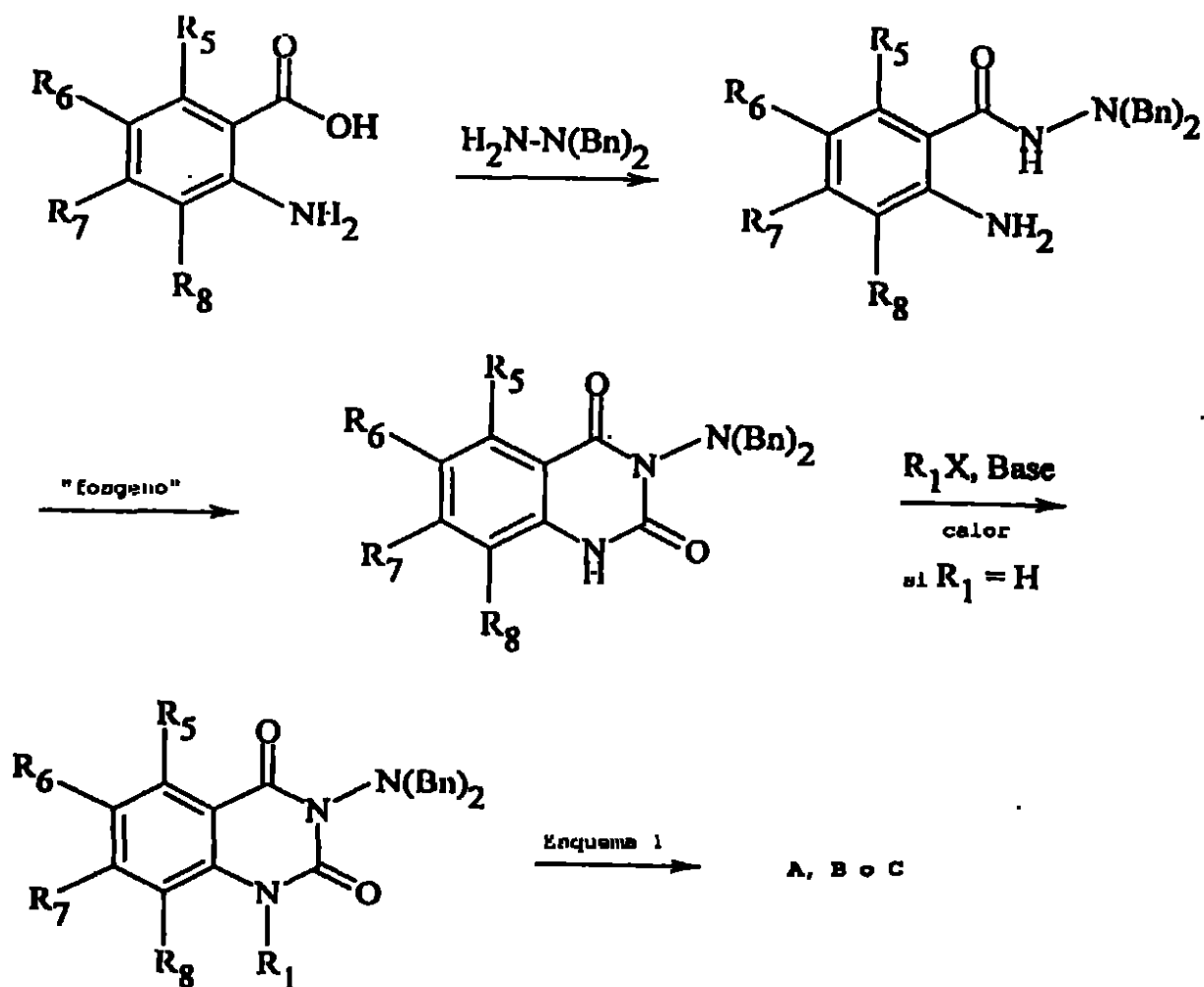
919

El derivado fenilo 4-heterocíclico luego es ciclizado para generar la quinazolin-2,4-diona mediante el tratamiento con CDI, fosgeno, trifosgeno o similar en solventes etéreos, hidrocarburos clorados, o hidrocarburos aromáticos, en la presencia de una base tal como trietilamina o NaHCO_3 .

Alternativamente, la amida correspondiente primero es ciclizada y luego el R_7 es desplazado para dar el mismo producto. La desprotección proporciona el producto final A.

911
176
9/5

Esquema 3



El Esquema 3 permite la introducción de un sustituyente de alquilo cuando R_1 es hidrógeno. Dibencil hidrazinas sustituidas ($H_2N-(Bn)_2$) o un grupo protector equivalente pueden acoplarse a un ácido orto-aminobenzoico en una variedad de condiciones típicamente descriptas en la bibliografía para proporcionar la amida N-protegida. Este intermedio puede entonces ser tratado con fosgeno o fosgeno/base en un solvente etéreo, o un equivalente de fosgeno tal como trifosgeno, en un hidrocarburo

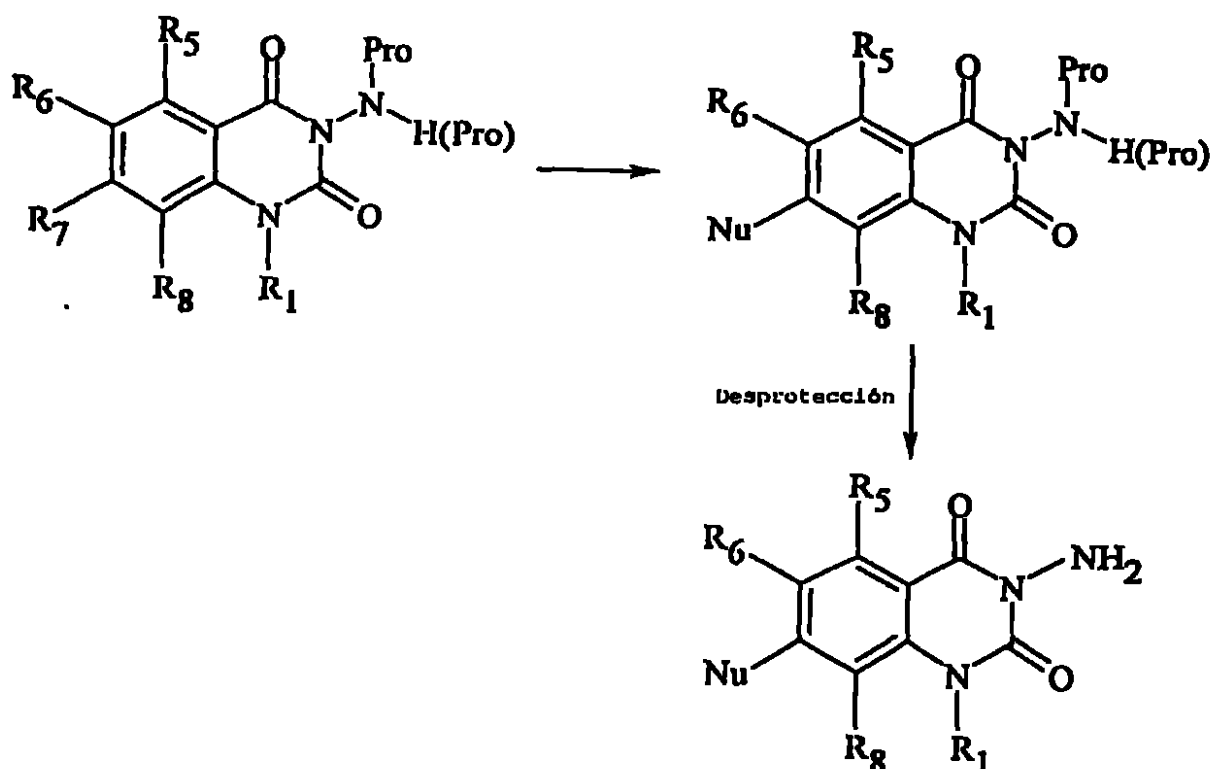
712
77
916

clorado tal como diclorometano, para dar la quinazolin-2,4-diona. Por consiguiente, la alquilación de la quinazolin-2,4-diona para proporcionar una quinolin-2,4-diona 1-alquilada tiene buenos precedentes en el arte de las quinolonas y se es descripta por Bouzard, arriba, 1990. Típicamente, tales reacciones se realizan en THF, éter, DMSO, un alcohol, o DMF. También, R_1X puede incluir yoduro de etilo, bromuro de etilo, sulfato de dietilo, 2-bromoetanol, y similares. Las bases típicas incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio, y similares. La conversión de la quinazolin-2,4-diona 1-alquilada a los productos finales A, B o C se realiza luego de acuerdo con el Esquema 1.

El desplazamiento de los grupos salientes en R_7 mostrado en los Esquemas 1, 2, y 3 no se limita a heterociclos de nitrógeno. Otros nucleófilos (Nu) tales como CH_3O^- , N_3^- , R_2NH , $R-NH_2$ y RS^- también desplazan un grupo saliente F, Cl o NO_2 en R_7 como se muestra en el Esquema 4.

9B/78
9/7

Esquema 4



La metodología mostrada en el Esquema 4 sigue aquella de Stille et al, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986;25:508 y es ejemplificada por Mitchell (*Synthesis*, 1992:803).

La totalidad de la química representada y descrita en los Esquemas 1 a 4 es aplicable usando las definiciones de X e Y en la Fórmula I. Cuando X o Y es nitrógeno, la química del desplazamiento es aún más fácil que cuando X e Y son carbono.

Los compuestos de la invención donde X y/o Y de la Fórmula I son nitrógeno pueden prepararse mediante los Esquemas 1, 2, 3

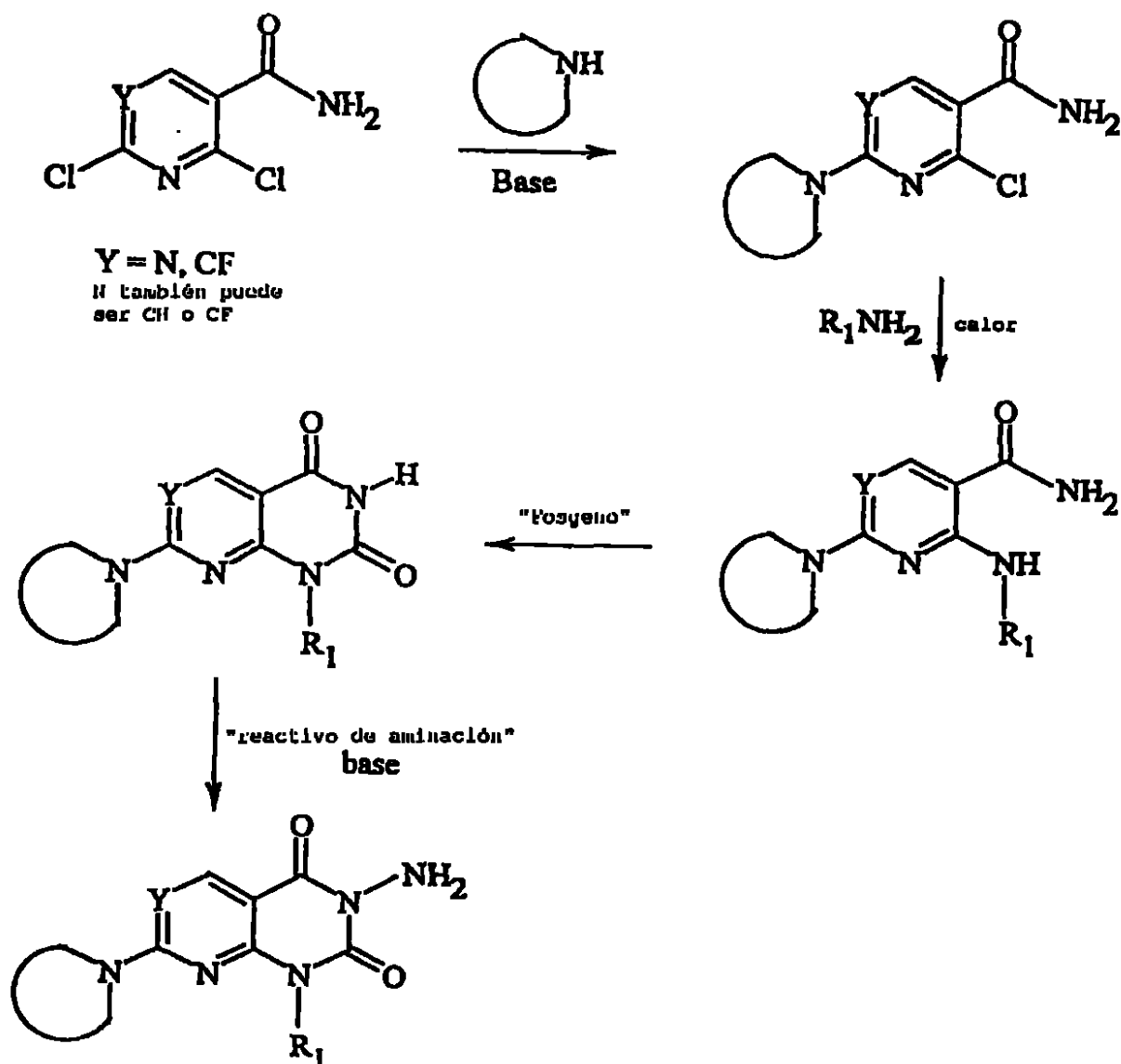
9/14
~~1/19~~
9/18

y 4, o mediante vías que aprovechan la activación de los grupos *orto* y *para* con el átomo de nitrógeno. Tales vías introducen sistemáticamente los grupos de R_7 y R_1 en la Fórmula I. Esta metodología también es aplicable a los casos en la Fórmula I donde $X-R_6$ es C-H o C-F e $Y-R_6$ es C-F.

Tales sustituciones sistemáticas se demuestran en el Esquema 5. La piridin amida tiene grupos salientes a ambos lados del nitrógeno. Tales grupos generalmente son cloro, pero flúor, alquiltiol, y sulfóxidos son también buenos grupos salientes para tales compuestos. Estos grupos salientes pueden ser desplazados en secuencia en base a la reactividad. En el Esquema 5, donde $Y = N$ o $Y-R_6 = CF$, el 6-cloro es desplazado en forma preferencial usando una amina nucleófila tal como dietilamina, pirrolidina, metilpiperazina, y similares para dar la amina. La amina luego reacciona con R_1NH_2 para desplazar el segundo grupo saliente. La amina amida 2,6-disustituida resultante reacciona luego con CDI, fosgeno, u otros equivalentes de fosgeno para formar el producto ciclizado. La aminación de NH en la posición 3 se logra con numerosos reactivos de aminación como lo describe Kloetzer (*Sci. Pharm.*, 1984;52:46-50) para dar el producto final.

915
10
919

Esquema 5



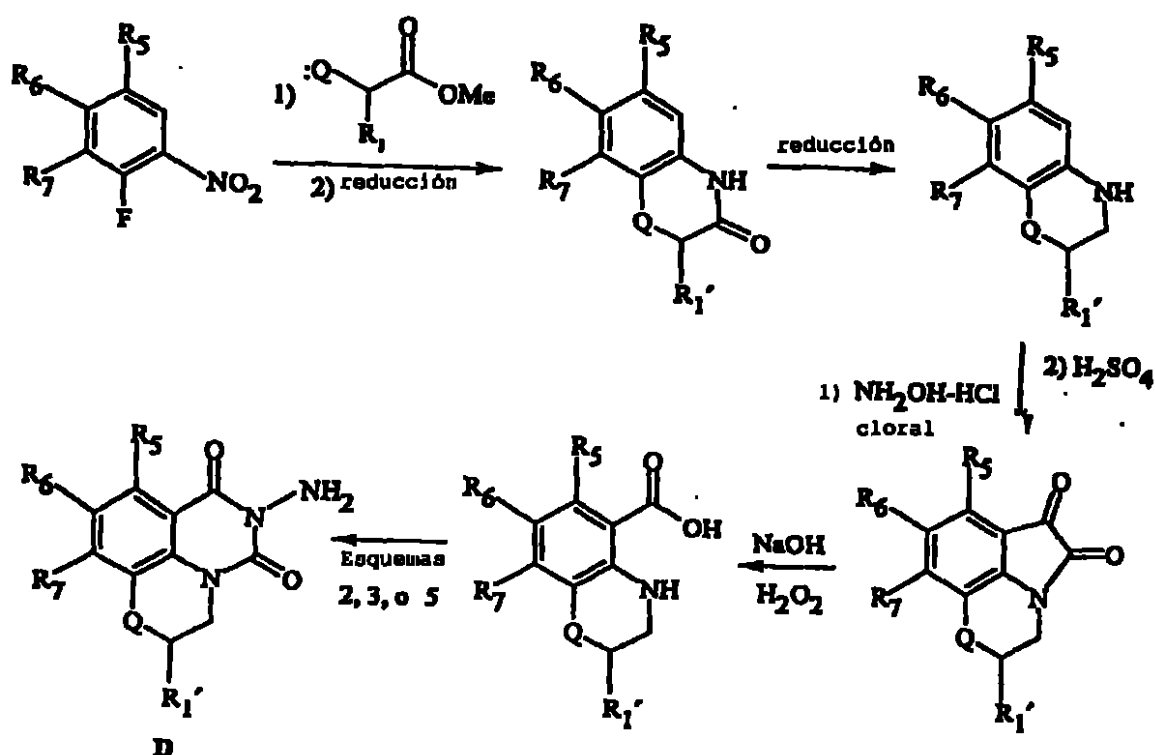
Los compuestos tricíclicos (es decir, donde R₁ y R₂ forman un anillo en la Fórmula I) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 6 y 7. Los Esquemas 6 y 7 difieren en la introducción de las sustituciones de R₁ en las Estructuras D y E en donde R₁ = R₂ y R₂ es lo definido anteriormente para la Fórmula I. En el Esquema 6, el compuesto orto-fluoro nitro (también se

916 / 81 / 20

pueden emplear otros grupos salientes tales como cloro, bromo y sulfonilo) es desplazado por el éster sustituido α -nucleófilo (donde Q es un nucleófilo). El grupo nitro luego se reduce usando, por ejemplo, Ni de Raney, H_2 sobre Pd/C, o un metal activo en un ácido tal como hierro o estaño en HCl o ácido acético. La amina recién formada se cicliza rápidamente con el éster (pueden emplearse otros análogos ácidos tales como tioésteres, amidas, y similares). El producto ciclizado luego se reduce con agentes reductores de hidruro tales como $LiAlH_4$ y similares para producir el derivado de dihidroquinolina, que a su vez reacciona con hidrato de cloral y luego un ácido para formar el anillo de diona. El anillo diona luego se abre usando, por ejemplo, hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno para dar el ácido benzoico. El anillo de 3-aminoquinazolindiona luego se prepara usando la química descrita en los Esquemas 2, 3, o 5 para dar el compuesto de la invención D.

917 / 182
921

Esquema 6



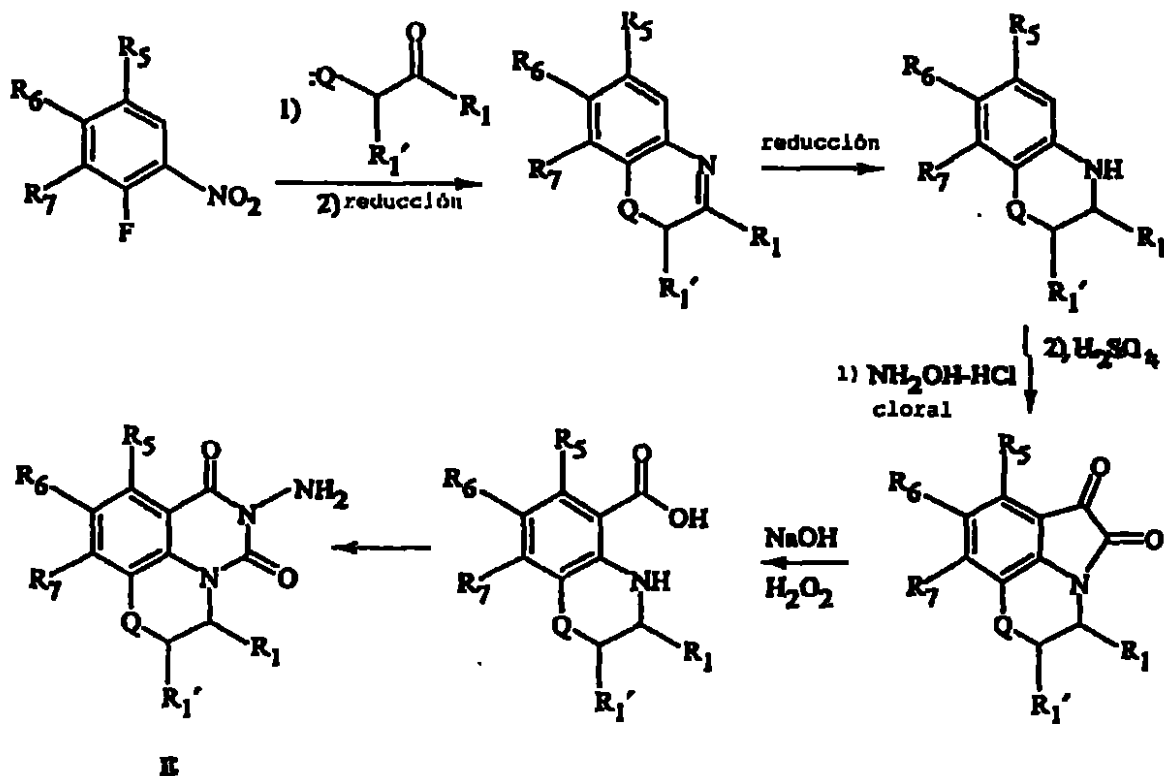
En una serie similar de reacciones ilustradas en el Esquema 7, el compuesto orto-fluoro nitro reacciona con una cetona α -nucleófilo sustituida, y el producto resultante se reduce igualmente. En esta secuencia, la anilina resultante forma una imina cíclica, que se reduce más con H_2 sobre Pd/C o mediante agentes reductores de hidruro químico tales como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para dar la dihidroquinolina. Tales aminaciones reductivas son conocidas en el arte y típicamente se realizan en THF, alcohol, agua, mezclas de alcoholes, o en mezclas de agua y DMF. Los pasos

918 403
972

restantes para producir E siguen aquellos del Esquema 6. Cuando R, es un grupo saliente, los compuestos D y E pueden reaccionar nuevamente con nucleófilos para dar compuestos de la Fórmula I como en los esquemas previos.

919 / 82
923

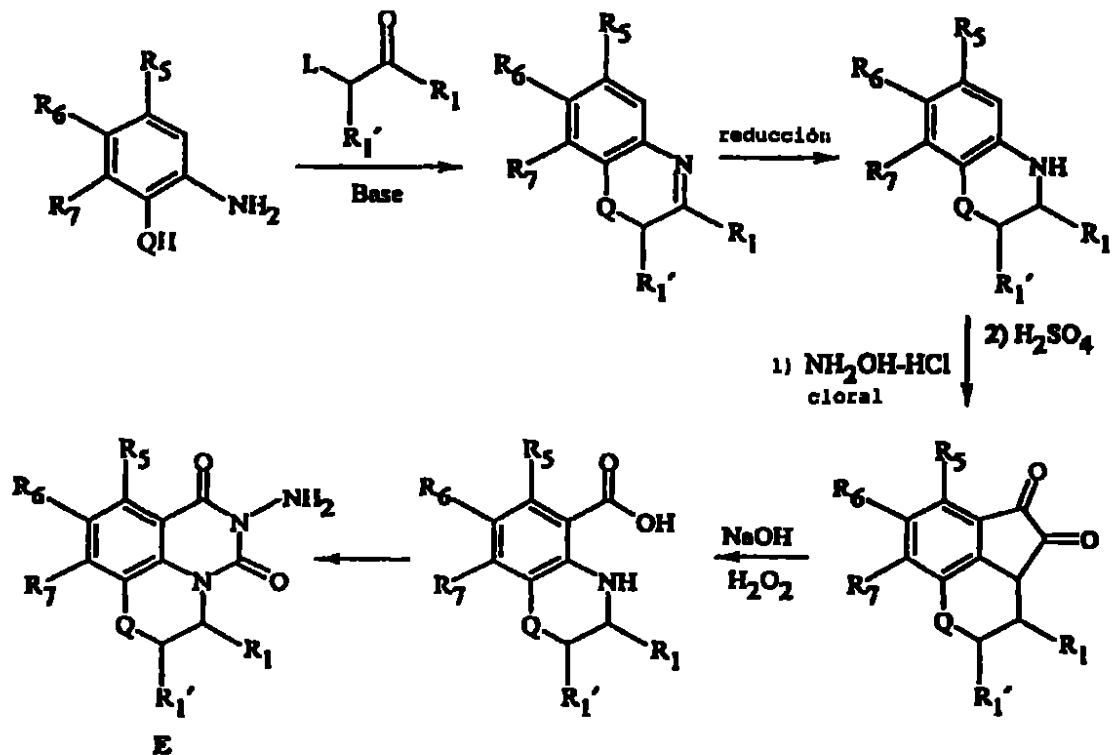
Esquema 7



En el Esquema 8, los compuestos tricíclicos deseados como **E** se preparan en una forma ligeramente diferente. En este caso, el nucleófilo Q es unido al anillo de fenilo y el grupo saliente L es unido alfa a la cetona. El nucleófilo puede ser activado con bases tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio, trietilamina o DBU, o carbonato de sodio, potasio, o cesio. El resto del Esquema 8 sigue el Esquema 7.

920 / 105
979

Esquema 8



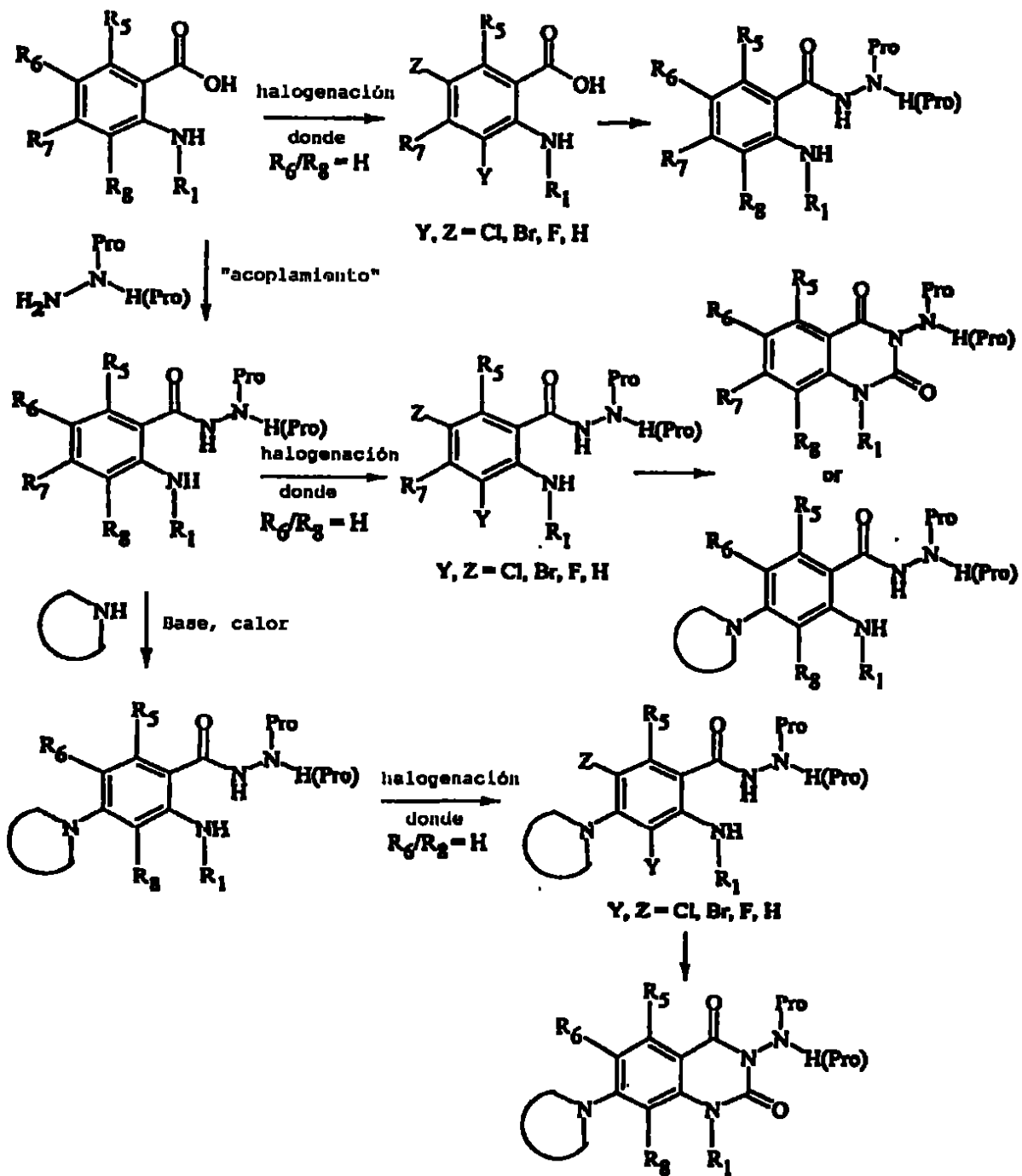
Se reconoce a partir de los Esquemas 6, 7 y 8 que R_1 y R_1' forman centros quirales que dando R y S enantiómeros y diastereómeros. Tales enantiómeros y diastereómeros pueden ser separados, si se desea por HPLC quiral en cualquier etapa. La resolución del ácido benzoico precursor se puede lograr también mediante cristalización fraccionaria usando ácido mandélico, ácido tartárico, u otro agentes de resolución que llevan ácidos ópticamente puros, quirales. Las amidas quirales también pueden prepararse desde ácidos benzoicos usando aminas

921 12
925

quirales tales como alcanforsulfonamida, bencilamina, o similar. Los isómeros pueden luego ser separados y la amida quiral se puede hidrolizar.

927
104
926

Esquema 9



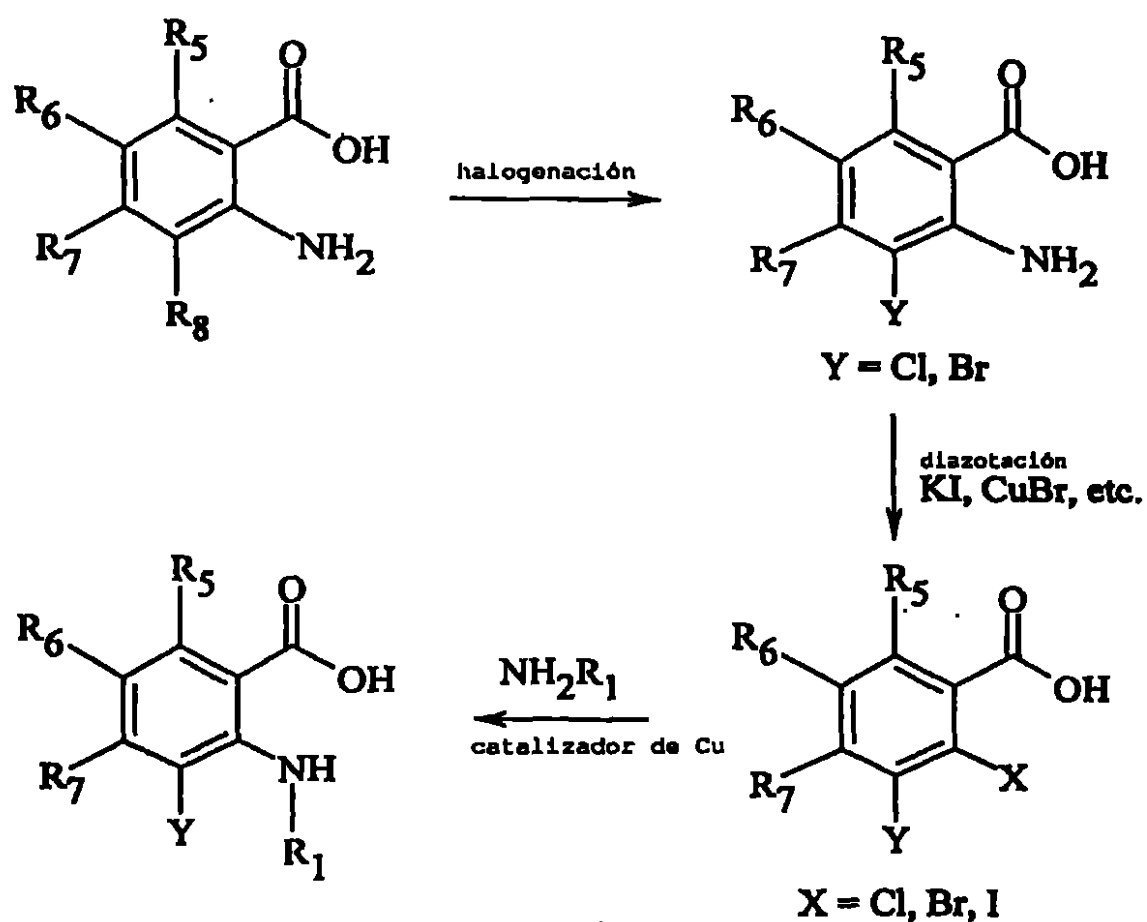
923 / 88
927

El Esquema 9 ilustra casos donde es ventajoso convertir R_6 o R_8 = H en R_6 o R_8 = halógeno. Si tanto R_6 como R_8 = H, entonces la halogenación puede lograrse en ambas posiciones en forma selectiva o simultánea. Por lo tanto, por ejemplo, la cloración en R_6 o R_8 se logra mediante el tratamiento con N-clorosuccinamida, t-butilhipoclorito, gas cloro, y similares. En forma similar, la bromación en R_6 y R_8 también se puede lograr con Br_2 , N-bromosuccinamida, y similares. Tales halogenaciones son conocidas en el arte. La halogenación proporciona el respectivo compuesto halo que puede ser manipulado como se muestra en los Esquemas 1 y 2 para proporcionar las quinazolin-2,4-dionas N-protegidas.

Las estructuras donde R_8 = H es halogenado como se describe en el Esquema 9 para proporcionar el ácido 3-halo-2-aminobenzoico. Este intermedio puede luego ser diazotado. Esto típicamente se logra mediante el tratamiento de la amina con nitrito de sodio o nitrito de t-butilo, en la presencia de, o seguido por el tratamiento con una sal de sodio, potasio, o cobre apropiada y similares. El ácido 2,3-dihalobenzoico resultante luego es convertido en el ácido 3-halo-2-sustituido-aminobenzoico como se ilustra en el Esquema 2. El Esquema 10 muestra esta secuencia sintética.

924 / 89
9/28

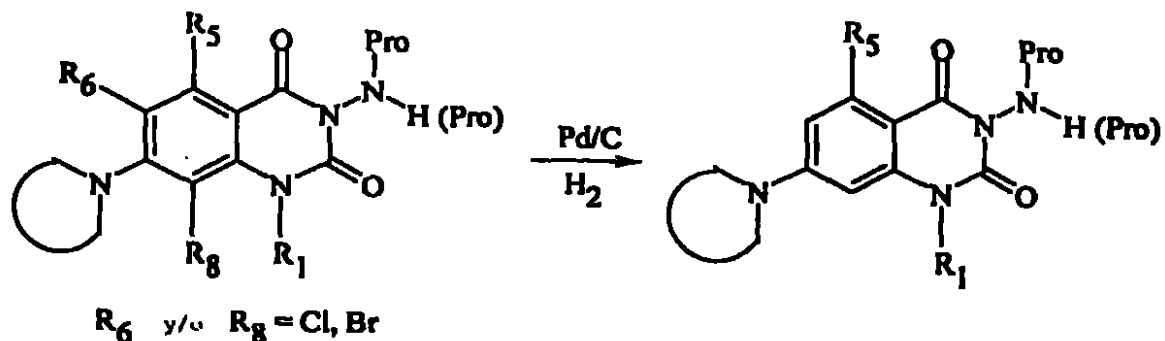
Esquema 10



La deshalogenación de los compuestos donde R_6 o $\text{R}_8 = \text{Cl}$ o Br se logra, por ejemplo, mediante la catálisis de metales bajo presión de hidrógeno (Esquema 11). Los catalizadores adecuados incluyen las numerosas variaciones de Pd sobre carbono, níquel de Raney, u otros agentes que se hallan en la bibliografía y que se sabe que efectúan una transformación similar.

925
190
929

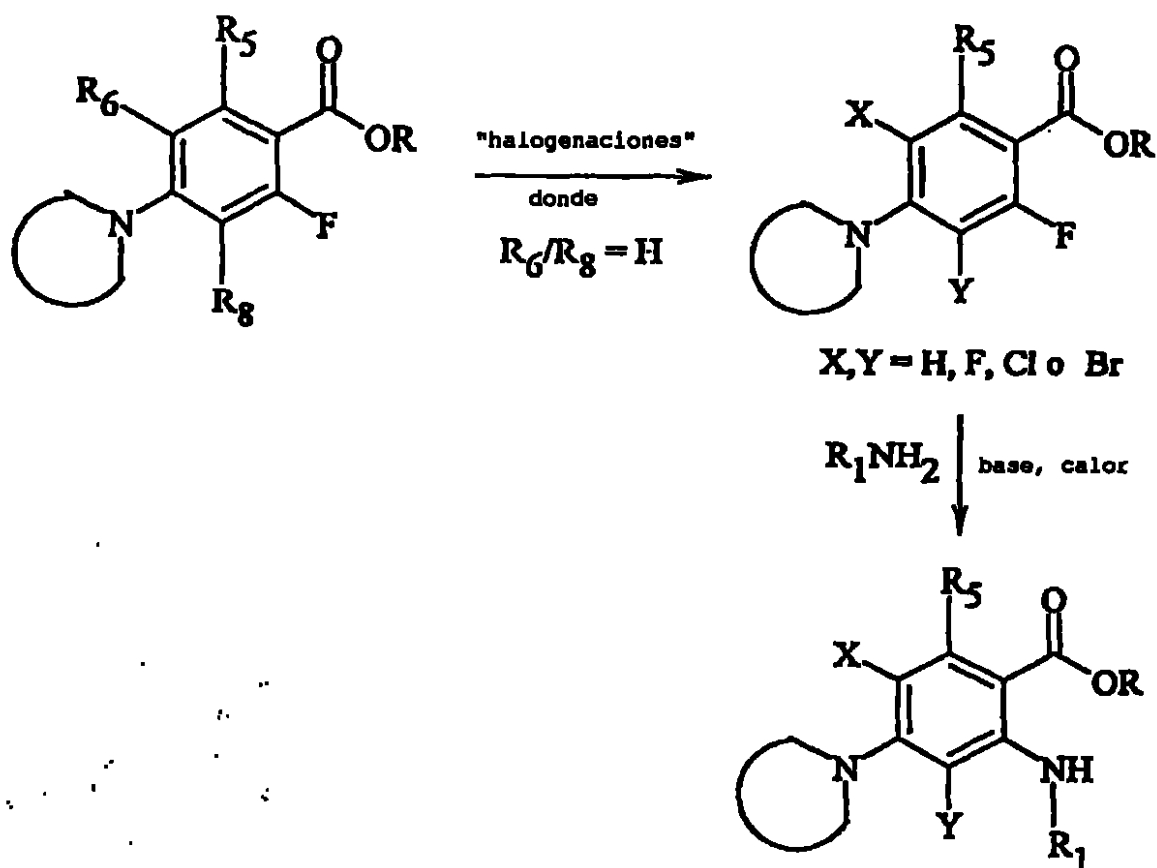
Esquema 11



Las estructuras donde R_6 o R_8 independientemente, son igual a H son halogenadas para dar el compuesto mono o dihalogenado (R_6 o $\text{R}_8 = \text{Cl}$ o Br) (Esquema 12). Si tanto R_6 como $\text{R}_8 = \text{H}$, entonces la halogenación se puede realizar en ambas posiciones selectiva o simultáneamente. Las halogenaciones se realizan como se describió anteriormente para el Esquema 10. El compuesto resultante luego es convertido en el ácido aminobenzoico 2-sustituido como se ilustra en el Esquema 1.

976 197
9/30

Esquema 12



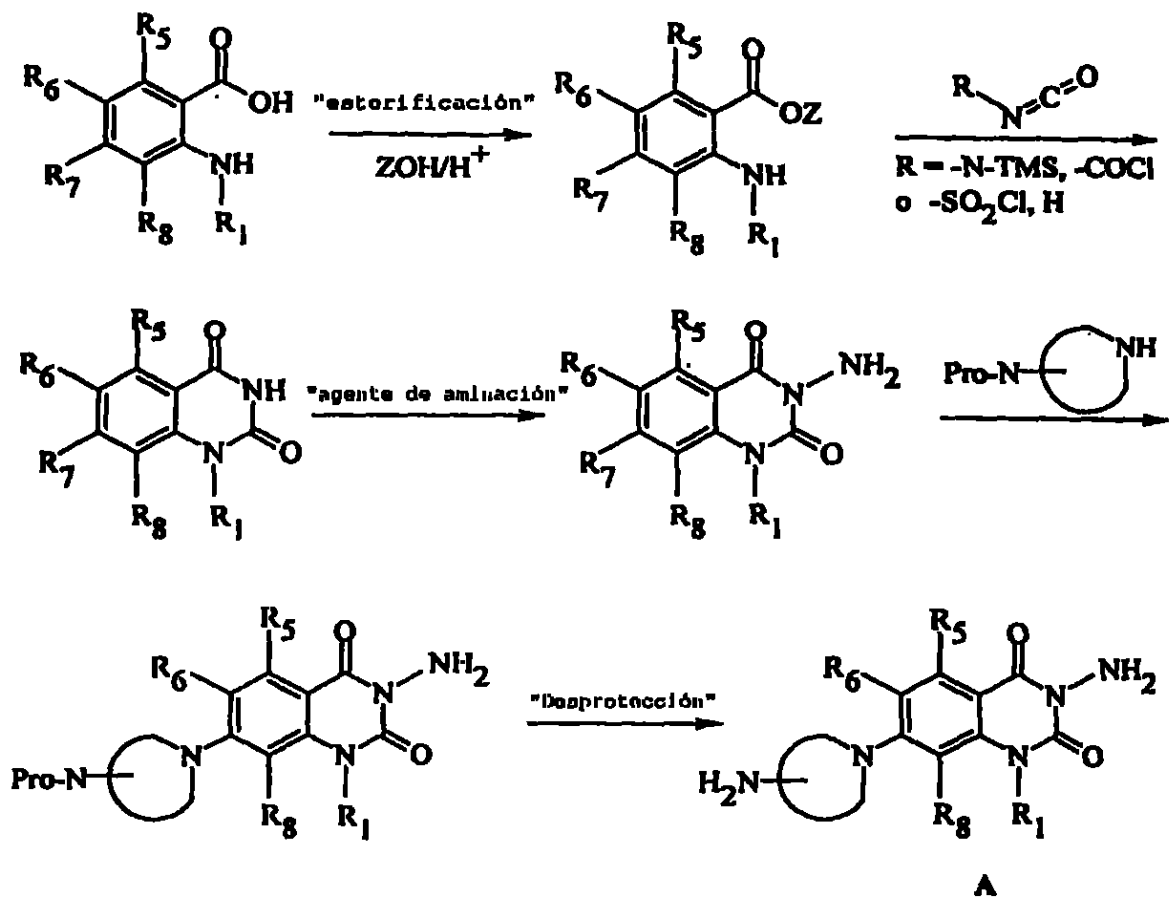
Las estructuras del tipo A pueden prepararse también como se muestra en el Esquema 13. Los ácidos benzoicos intermedios pueden convertirse en ésteres mediante numerosos métodos conocidos por los expertos en el arte. Cuando R_1 es, por ejemplo, ciclopropilo, el éster se trata con isocianatos tales como trimetilsililisocianato, clorosulfonil isocianato, luego mediante el tratamiento con bases tales como trietilamina, t-butóxido de sodio o similar, para proporcionar una quinazolin-2,4-diona. La quinazolin-2,4-diona luego se amina como se

927 199
931

describe en el Esquema 5 para generar la 3-aminoquinazolin-2,4-diona que a su vez reacciona, si R_7 es un grupo saliente, con diversas aminas heterocíclicas. Nuevamente, también pueden introducirse carbociclos y arilos en R_7 si R_7 es un Br, I o triflato, usando acoplamientos catalizados con paladio de carbociclos de estaño o boronato y arilos. La desprotección para proporcionar **A** se logra como se describió anteriormente en el Esquema 1.

928 293
932

Esquema 13



Las revelaciones de esta solicitud de todos los artículos y referencias, incluyendo las patentes, se incorporan aquí como referencia.

La invención se ejemplifica mejor con los siguientes ejemplos que no se interpretan como limitantes del alcance o el espíritu de la invención a los procedimientos descritos en ellos.

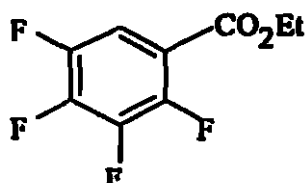
929/127
83

Los materiales iniciales y diversos intermedios pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos orgánicos disponibles comercialmente, o usando métodos sintéticos conocidos.

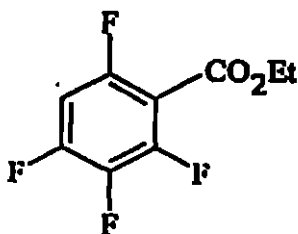
Los ejemplos representativos de métodos para preparar intermedios de la invención se exponen a continuación.

Q30 195
BA

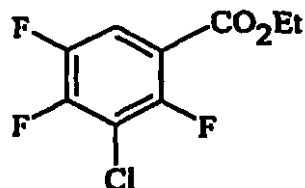
EJEMPLO 1

*Síntesis de Benzoatos***1. Etil 2,3,4,5-tetrafluorobenzoato**

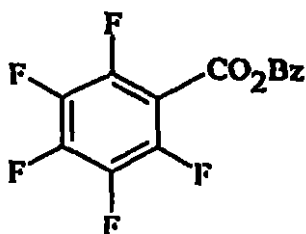
Una solución de ácido 2,3,4,5-tetrafluorobenzoico (4,68 g, 24,1 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a 0°C es tratada con cloruro de oxalilo (11,5 ml, 132 mmol) seguido por N,N-dimetilformamida (4 gotas). La mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1,5 hora. La mezcla se concentra hasta secarse y posteriormente se co-evapora desde benceno. El cloruro de ácido resultante se diluye con diclorometano anhidro (50 ml), se enfría a 0°C y se agrega etanol anhidro (15,0 ml, 256 mmol) gota a gota. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4,5 horas, luego se vierte en NaHCO₃ saturado y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el etil 2,3,4,5-tetrafluorobenzoato (5,37 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,67-7,55 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

931 196
935**2. Etil 2,3,4,6-tetrafluorobenzoato**

Ácido 2,3,4,6-tetrafluorobenzoico (4,8 g, 24,7 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) se enfría a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y es tratado con cloruro de oxalilo (11,2 ml, 128 mmol) seguido por N,N-dimetilformamida anhidra (2 gotas). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La solución se co-evapora con benceno para dar un aceite que se recoge en diclorometano anhidro (80 ml), se enfría a 0°C bajo una atmósfera inerte, y se trata con etanol anhidro (15 ml, 258 mmol). Pasadas 5 horas a temperatura ambiente, la solución se vierte en NaHCO₃ saturado y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar etil 2,3,4,6-tetrafluorobenzoato (3,3 g). Este material se usa sin nueva purificación. ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,93-6,75 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

932
197
936**3. Etil 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoato**

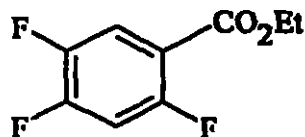
A una solución de ácido 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoico (4,90 g, 23,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se agrega cloruro de oxalilo (5,1 ml, 58,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Pasados 45 minutos, la mezcla de la reacción se concentra en vacío. El residuo resultante se disuelve en diclorometano (50 ml) y se trata con etanol (10 ml, 172 mmol). A los 30 minutos, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano y se lava con NaHCO₃ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra para lograr etil 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoato (5,59 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,76-7,68 (m, 1H), 4,40 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

4. Bencil 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoato

933 / 98
937

Una solución de ácido 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoico (15,25 g, 71,9 mmol), 4-dimetilaminopiridina (4,4 g, 36,0 mmol) y alcohol bencílico (7,4 ml, 71,5 mmol) en diclorometano (150 ml) se enfría a 0°C bajo una atmósfera inerte. Se agrega clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil carbodiimida (16,7 g, 87,1 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 2 horas. La mezcla se calienta a temperatura ambiente, se agita durante 24 horas y luego se vierte en solución salina. La mezcla se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo vacío para dar bencil 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoato como un sólido blanco (16,7 g). Este material se usa sin nueva purificación. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,49-7,27 (m, 5H), 5,40 (s, 2H).

5. Etíl 2,4,5-trifluorobenzoato

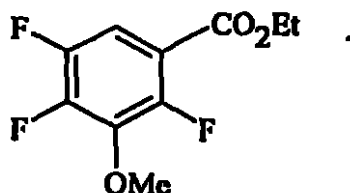


A una solución de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (10,85 g, 61,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se agrega cloruro de oxalilo (13,5 ml, 154 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). A los 45 minutos, la mezcla de la reacción se concentra bajo vacío. El

9BA
/ 49
238

residuo resultante se disuelve en diclorometano (100 ml) y a esta solución se agrega etanol (18 ml, 310 mmol). A los 30 minutos, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano y se lava con NaHCO_3 saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra para lograr etil 2,4,5-trifluorobenzoato como un aceite (12,23 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,85-7,73 (m, 1H), 7,06-6,94 (m, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

6. Etil 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoato

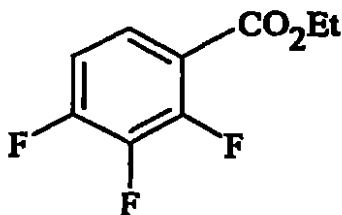


Una solución de ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoico (2,513 g, 12,19 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C es tratada con cloruro de oxalilo (5,4 ml, 61,9 mmol) seguido por N,N -dimetilformamida (4 gotas). La mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentra hasta casi secarse y luego se co-evapora desde benceno. El cloruro de ácido resultante se diluye con diclorometano (50 ml), se enfría a 0°C , y luego se agrega etanol anhidro (7,30 ml, 124 mmol) gota a gota. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 4,5 horas,

CBS
2/20
939

se vierte en NaHCO_3 saturado, y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran bajo vacío para lograr etil 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoato como un líquido de color amarillo claro (2,82 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,47 (ddd, 1H), 4,39 (q, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

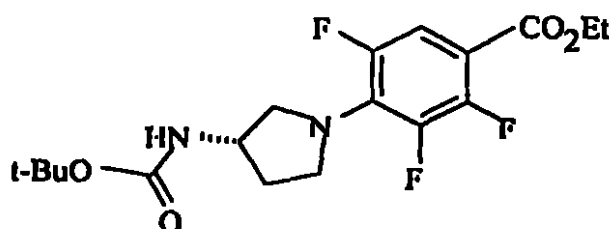
7. Etil 2,3,4-trifluorobenzoato



A una solución de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (10,85 g, 61,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se agrega cloruro de oxalilo (13,5 ml, 154 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas). A los 45 minutos, la mezcla de la reacción se concentra bajo vacío. El residuo resultante se disuelve en diclorometano (100 ml) y a esta solución se agrega etanol (18 ml, 310 mmol). A los 30 minutos, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano y se lava con NaHCO_3 , agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra para lograr etil 2,3,4-trifluorobenzoato como un aceite (12,23 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,93-7,67 (m, 1H), 7,09-6,96 (m, 1H), 4,39 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

EJEMPLO 2

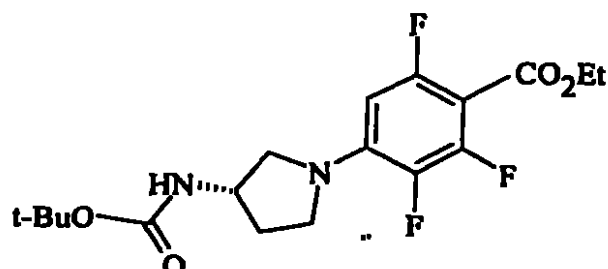
Síntesis de Benzoatos 4-Heterocíclicos

1. Etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-
2,3,5-trifluorobenzoato

Una solución de etil 2,3,4,5-tetrafluorobenzoato (4,03 g, 18,1 mmol), 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (4,02 g, 21,6 mmol) y trietilamina (18,0 ml, 129 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calienta a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. La solución amarilla se concentra en vacío y se vierte en una solución de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrae luego con clororformo, y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo resultante luego se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo:hexanos de 1:7) para lograr etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2,3,5-trifluorobenzoato (5,24 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,35 (ddd, 1H), 4,70-4,65 (bs, 1H), 4,42-4,20 (m, 3H), 3,90-3,62 (m, 3H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,28-2,03 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (t, 3H).

q37 202
ggj

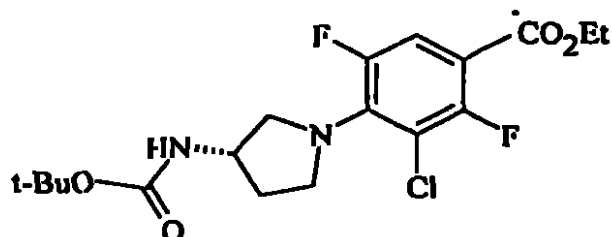
2. Etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-
2,3,6-trifluorobenzoato



Una solución de etil 2,3,4,6-tetrafluorobenzoato (5,1 g, 22,9 mmol), trietilamina (22 ml, 157 mmol) y 3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidina (5,2 g, 27,9 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se agita a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla se concentra en vacío y el residuo se disuelve en cloroformo, se lava con NaHCO_3 y luego con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo vacío para lograr un sólido. El sólido se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/cloroformo/hexanos de 1:1:7) para lograr etil 4-[(S)-3-tercbutoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2,3,6-trifluorobenzoato (6,21 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 6,07 (ddd, 1H), 4,78-4,63 (bd, 1H), 4,49-4,22 (m, 3H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,66-3,28 (m, 3H), 2,33-2,13 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (t, 3H).

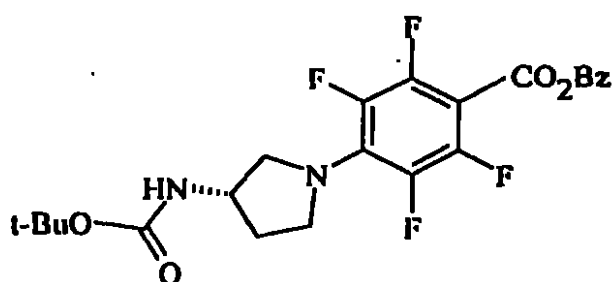
938 207
942

3. Etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoato



A una solución de etil 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoato (5,50 g, 23,05 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agrega trietilamina (6,43 ml, 46,1 mmol) y terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (4,72 g, 25,4 mmol). Después de 48 horas, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra para lograr etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-3-cloro-difluorobenzoato (9,34 g). MS CI: m/z 405 (MH^+).

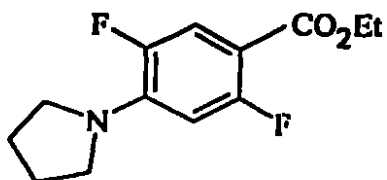
4. Bencil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato



939/204
983

Una solución de bencil 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoato (8,05 g, 26,6 mmol), trietilamina (26 ml, 186 mmol) y terc-butyl éster del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (5,6 g, 30 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se remueve bajo vacío y el residuo se disuelve en cloroformo, se lava con NaHCO_3 y luego solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío para lograr un sólido. El sólido luego se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/cloroformo/hexanos de 1:1:6) para dar bencil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato como un sólido (7,92 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,48-7,30 (m, 5H), 5,35 (s, 2H), 4,77-4,50 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 1H), 4,01-3,63 (m, 3H), 3,59-3,46 (m, 1H), 2,29-2,09 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

5. Etil 4-(pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato

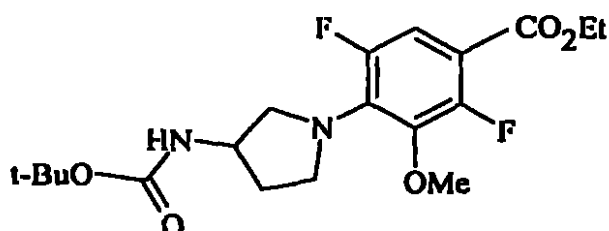


A una solución de etil 2,4,5-trifluorobenzoato (4,32 g, 21,2 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agrega trietilamina (5,9 ml, 42,3 mmol) y pirrolidina (2,2 ml, 25,4 mmol). Después de 24

940-205
277

horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra para lograr etil 4-(pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato como un aceite (5,25 g). MS CI: m/z 256 (MH^+).

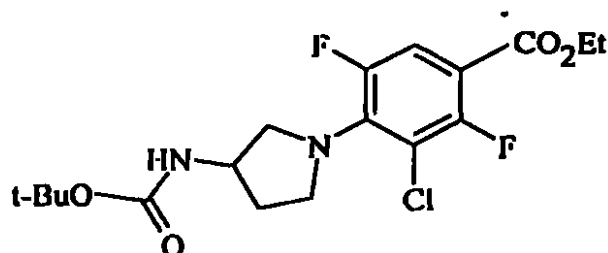
6. Etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato



Una solución de etil 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoato (2,821 g, 12,05 mmol), 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (3,310 g, 17,77 mmol) y trietilamina (9,13 g, 12,6 ml, 90,23 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calienta a 40°C bajo nitrógeno durante 2 días. La solución amarilla se concentra hasta casi secarse y se vierte en una solución de NaHCO_3 saturado y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos de 1:7) para lograr 4-[3-(terc-

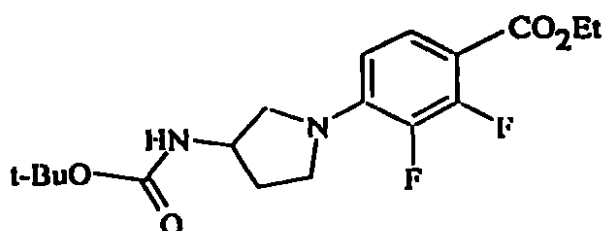
butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato como un sólido amarillo (3,743 g). MS EI: m/z 401 (MH^+).

7. Etil 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoato



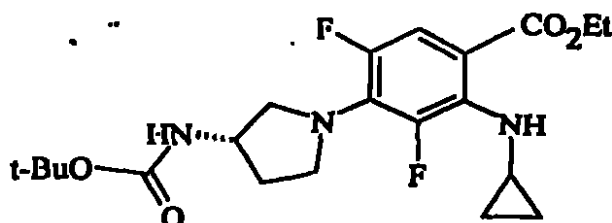
A una solución de etil 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoato (5,50 g, 23,05 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agrega trietilamina (6,43 ml, 46,1 mmol) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico (4,72 g, 25,4 mmol). Después de 48 horas, la mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con $NaHCO_3$ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra para lograr etil 4-[3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoato (9,2 g). MS CI: m/z 405 (MH^+).

8. Etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoato



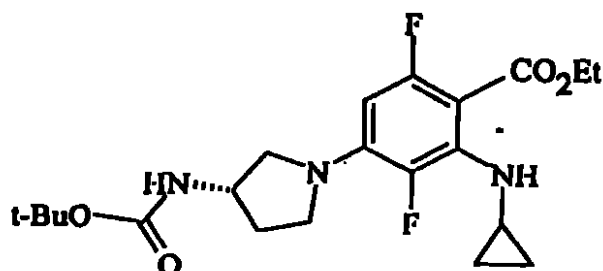
Una solución de etil 2,3,4-trifluorobenzoato (3,70 g, 18,1 mmol), 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (4,02 g, 21,6 mmol) y trietilamina (18,0 ml, 129 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calienta a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. La solución se concentra en vacío y se vierte en una solución de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrae luego con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan con Na₂SO₄, se filtran y la mezcla se concentra en vacío. El residuo resultante se purifica luego mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos de 1:7) para lograr etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoato (4,70 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,59-7,49 (m, 1H), 6,35-6,26 (m, 1H), 4,88-4,84 (bd, 1H), 4,39-4,28 (m, 3H), 3,81-3,50 (m, 3H), 3,48-3,34 (m, 1H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,02-1,76 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (t, 3H).

EJEMPLO 3

*Síntesis de Amino Benzoatos 2-Sustituídos***1. Etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoato**

Una solución de etil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,5-trifluorobenzoato (1,95 g, 5,01 mmol) y ciclopropilamina (14,0 ml, 201 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) se calienta en un tubo de vidrio sellado durante 44,5 horas a 100°C. Se sopla aire comprimido en la solución negra para remover la ciclopropilamina excedente. La solución se concentra bajo alto vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos de 1:9) para lograr etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoato (1,77 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,32 (dd, 1H), 4,81-4,67 (bs, 1H), 4,35-4,16 (m, 3H), 3,95-3,40 (m, 4H), 2,98-2,80 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 0,72-0,63 (m, 2H), 0,57-0,49 (m, 2H).

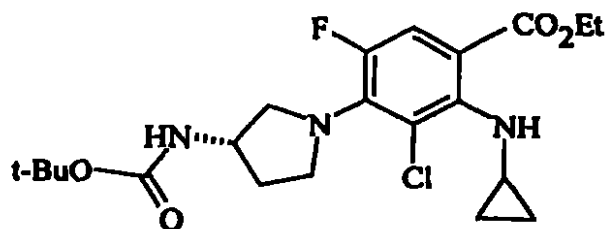
2. Etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoato



Una solución de etil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,6-trifluorobenzoato (5,4 g, 13,9 mmol), ciclopropilamina (40 ml, 577 mmol) y sulfóxido de dimetilo (28 ml) en un tubo de vidrio sellado se calienta a 100°C durante 27 horas. La amina en exceso se remueve soplando aire comprimido antes de que la solución se concentre bajo alto vacío. El residuo se purifica entonces mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/cloroformo/hexanos de 1:1:8) para lograr etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarboniamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoato (4,80 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,42 (bs, 1H), 5,69 (ddd, 1H), 4,76-4,61 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 3H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 1H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 0,72-0,68 (m, 2H), 0,67-0,44 (m, 2H).

4AS 270
944

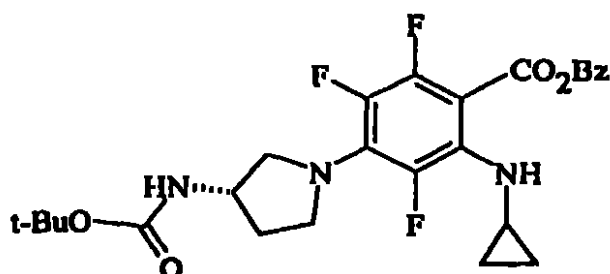
3. Etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoato



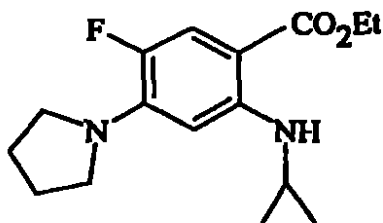
Una solución de etil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoato (9,34 g, 23,1 mmol), ciclopropilamina (16 ml, 228 mmol) y sulfóxido de dimetilo (30 ml) se calienta en un tubo sellado a 110°C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO₃ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra para lograr un residuo marrón. El residuo se purifica luego mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos de 1:1) para lograr etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoato (4,41 g). MS CI: m/z 442 (MH⁺).

906 24
950

4. Bencil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoato



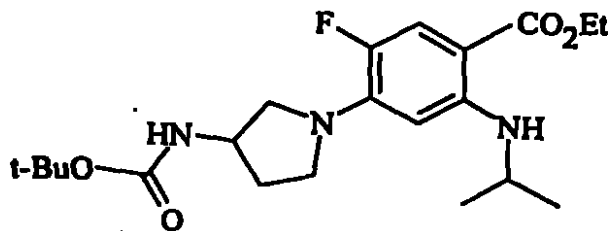
Una solución de bencil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoato (2,5 g, 5,3 mmol), ciclopropilamina (40 ml, 577 mmol) y sulfóxido de dimetilo (20 ml) en un tubo de vidrio sellado se calienta a 80°C durante 24 horas. La amina en exceso se remueve soplando aire comprimido y la solución luego se concentra bajo alto vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/cloroformo/hexanos 1:1:7) para lograr bencil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoato como un sólido (2,31 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,47-7,27 (m, 5H), 7,12 (bs, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 1H), 3,96-3,56 (m, 3H), 3,54-3,39 (m, 1H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,69-0,56 (m, 2H), 0,53-0,40 (m, 2H).

5. Etil 2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-pirrolidin-1-ilbenzoato

Etil 4-(pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato (5,25 g, 20,6 mmol) y ciclopropilamina (30 ml, 428 mmol) se agitan en sulfóxido de dimetilo (30 ml) a 110°C durante 3 días en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO₃ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y el filtrado se concentra para lograr un residuo marrón. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna rápida (hexanos/diclorometano 1:9) para lograr etil 2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-pirrolidin-1-il-benzoato como un sólido (5,39 g). MS CI: m/z 293 (MH⁺).

QAS 213
982

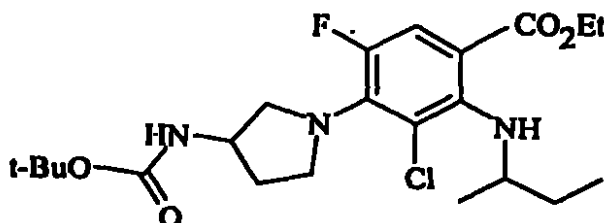
6. Etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoato



Etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2,5-difluorobenzoato (5,4 g, 13,9 mmol), isopropilamina (40 ml, 469 mmol) y sulfóxido de dimetilo (25 ml) se calientan a 100°C durante 4 días en un tubo de vidrio sellado. La amina en exceso se remueve soplando aire comprimido. El residuo se filtra y se concentra bajo vacío para dar un aceite espeso. Purificación mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/cloroformo/hexanos 1:1:7) para proporcionar etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoato como un sólido (1,6 g). MS: m/z 410 (MH⁺).

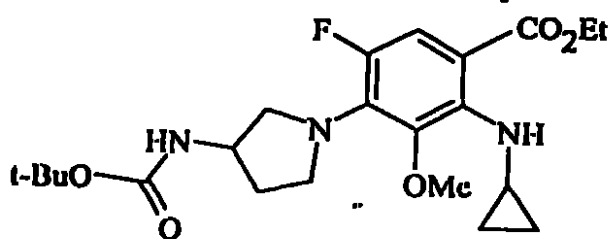
929 2/27/77
9B3

7. Etil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoato



Etil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoato (1,95 g, 4,81 mmol), sec-butilamina (30 ml, 296 mmol) y sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calientan en un tubo de vidrio sellado a 110°C durante 24 horas. La mezcla de la reacción se evapora, y la purificación mediante cromatografía de columna (1:8, acetato de etilo/hexanos) proporciona etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoato como un jarabe amarillo (3,69 g). MS EI: m/z 548 (MH⁺).

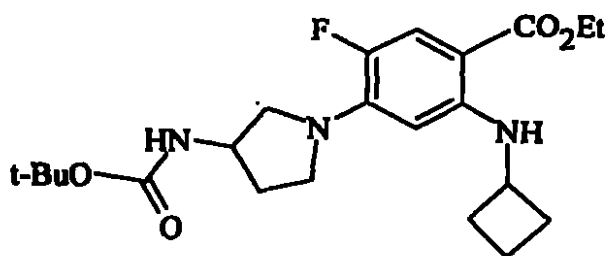
8. Etil 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoato



050215
839

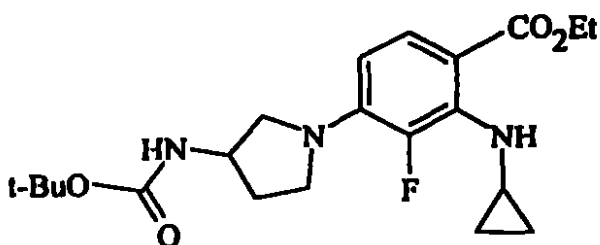
Una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoxibenzoato (3,087 g, 7,71 mmol) y ciclopropilamina (12,0 ml, 172 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) se calienta en un tubo de vidrio sellado durante 3 días a 110°C. Se sopla aire comprimido en la solución negra para remover la ciclopropilamina en exceso. La solución se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:5) para lograr etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoato como un sólido amarillo (0,875 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,33 (d, 1H), 7,15 (bs, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 3H), 3,92-3,50 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 1H), 2,28-2,09 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 0,7-0,59 (m, 2H), 0,49-0,42 (m, 2H).

9. Etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoato



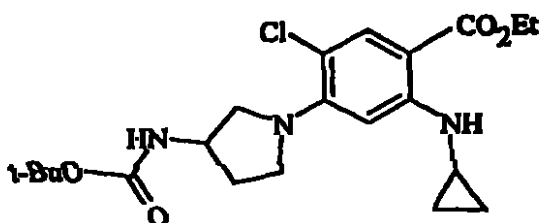
Una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,5-difluorobenzoato (3,059 g, 8,26 mmol) y ciclobutilamina (15,0 ml, 175 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calienta en un recipiente sellado durante 4 días a 110°C. Se sopla aire comprimido en la solución negra para remover la ciclobutilamina en exceso. La solución se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:5) para lograr etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoato como un sólido amarillo (1,715 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,67 (bs, 1H), 7,48 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,77-4,64 (bs, 1H), 4,38-4,18 (m, 3H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,80-3,42 (m, 3H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 1H), 2,05-1,70 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,35 (t, 3H).

10. Etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-2-fluorobenzoato



Una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoato (1,85 g, 5,01 mmol) y ciclopropilamina (14,0 ml, 201 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) se calienta en un tubo de vidrio sellado durante 48 horas a 100°C. La solución luego se concentra bajo alto vacío y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:9) para lograr etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoato (1,57 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,59 (bs, 1H), 7,57 (dd, 1H), 6,00 (dd, 1H), 4,82-4,68 (bd, 1H), 4,39-4,18 (m, 3H), 3,80-3,49 (m, 3H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,0-2,88 (m, 1H), 2,31-2,11 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (t, 3H), 0,73-0,50 (m, 4H).

11. Etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoato



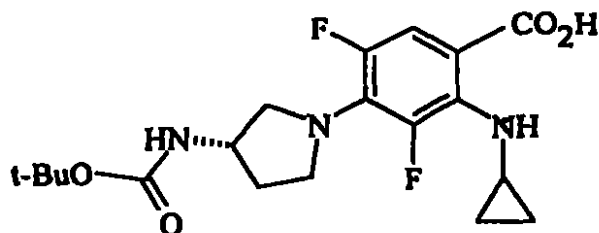
Una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2,3-difluorobenzoato (3,75 g, 9,3 mmol) y ciclopropilamina (14,0 ml, 201 mmol) en N,N-dimetilacetamida (5 ml) se calienta en un tubo de vidrio sellado durante 48 horas a 100°C. La solución

luego se concentra bajo alto vacío y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:9) para lograr etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoato (2,0 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,64 (d, 1H), 7,56 (bs, 1H), 4,98-4,90 (bd, 1H), 4,40-4,20 (m, 3H), 3,78-3,63 (m, 4H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,35-2,21 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,38 (t, 3H), 0,75-0,61 (m, 2H), 0,57-0,50 (m, 2H).

EJEMPLO 4

Hidrólisis de Ésteres

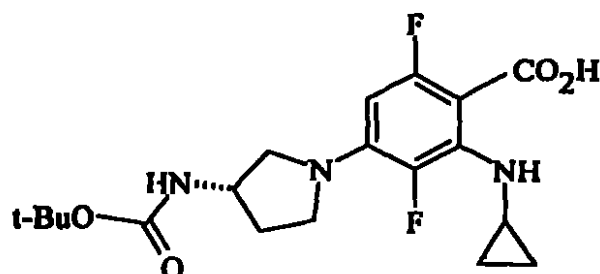
1. Ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoico



Una solución etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoato (40 g, 3,29 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (1,33 N, 15,0 ml, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y

metanol (50 ml) se calienta durante 3 horas a 50°C. La solución se enfría, se diluye con agua, y se concentra parcialmente en vacío. La solución resultante se acidifica a pH 6 con ácido clorhídrico 1N acuoso y luego el pH se ajusta a pH 7-8 con 5% de NaHCO₃ y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoico como un sólido amarillo pálido (1,31 g). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12,65 (bs, 1H), 7,48 (bs, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H), 4,08-3,92 (m, 1H).

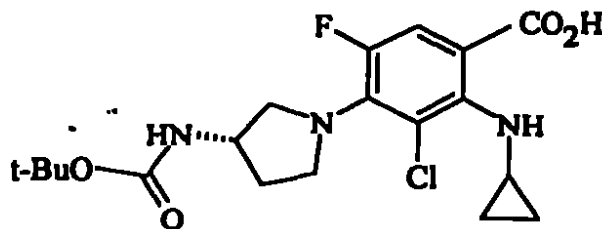
2. Ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoico



Una solución de etil 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoato (1,45 g, 3,40 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (1,33 N, 17,0 ml, 22,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (50 ml) se calienta durante 21 horas a 50°C. La solución se enfría, se diluye con agua, y luego se concenra

parcialmente en vacío. La solución resultante se acidifica a pH 6 con ácido clorhídrico 1N acuoso y luego el pH se ajusta a pH 7-8 con 5% de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran bajo vacío para dar ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoico como un sólido verde pálido (1,33 g). ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7,21 (bd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,75-3,20 (m, 5H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 1H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,69-0,59 (m, 2H), 0,45-0,36 (m, 2H).

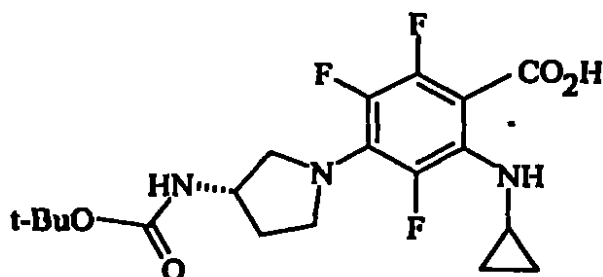
3. Ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-benzoico



A una solución de etil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoato (2,90 g, 6,56 mmol) en metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agrega una solución 1N de hidróxido de sodio (50 ml). La mezcla de la

reacción se agita a 80°C durante 20 horas, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N, agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se concentró para dar ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico como un sólido (2,74 g). MS CI: m/z 414 (MH⁺).

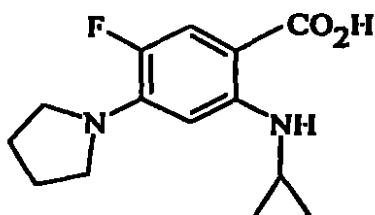
4. Ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoico



Una solución de bencil 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoato (3,68 g, 7,31 mmol), NaOH 1,0 M (75 ml), metanol (50 ml), y tetrahidrofurano (50 ml) se calienta a 50°C durante 24 horas. La mezcla se concentra parcialmente bajo vacío y luego se extrae con diclorometano. La fase acuosa es llevada a pH 7,5 usando HCl 1,0 M y es extraída con acetato de

etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirridin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoico como un sólido (2,9 g). Este material se usa sin nueva purificación. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,19 (bd, 1H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,83-3,52 (m, 3H), 3,48-3,33 (m, 1H), 2,83-2,69 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,70-0,56 (m, 2H), 0,44-0,33 (m, 2H).

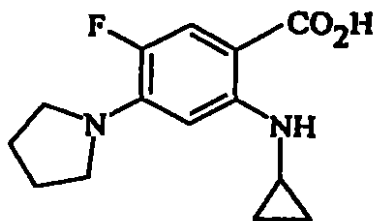
5. Ácido 2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-pirrolidin-1-ilbenzoico



A una solución de etil 4-(pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoato (3,10 g, 10,4 mmol) en metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se agrega una solución 1N de hidróxido de sodio (35 ml). La mezcla de la reacción se agita a 80°C durante 20 horas, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra para lograr ácido 2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-pirrolidin-1-ilbenzoico como un sólido (2,74 g). MS CI: m/z 263 (M^+).

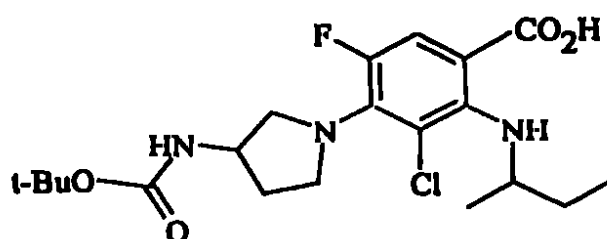
Q8223
962

6. Ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoico



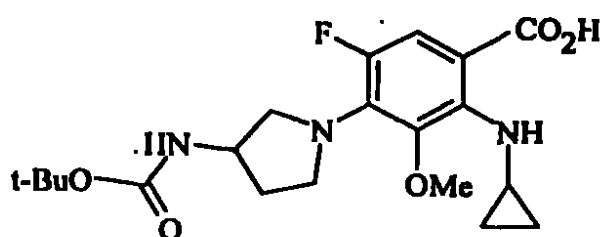
Una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoato (1,5 g, 3,40 mmol), hidróxido de sodio 1M acuoso (50 ml), tetrahidrofurano (40 ml), y metanol (40 ml) se calienta durante 25 horas a 70°C. La solución se enfría, se diluye con agua, y luego se concentra parcialmente. La solución resultante se acidifica a pH 7-8 con ácido clorhídrico 1,0 M acuoso y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo vacío para dar ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoico como un sólido (1,25 g). MS EI: m/z 380 (M⁺).

7. Ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoico



Una solución de etil 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoato (3,57 g, 7,79 mmol), hidróxido de sodio 1,0N (50 ml) y metanol (80 ml) se calienta a 80°C durante 16,5 horas. La mezcla se evapora parcialmente, se diluye con agua (150 ml) y el pH se ajusta a 7,0-8,0 usando ácido clorhídrico 1,0 M. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo vacío para dar ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoico como un sólido blancuzco (1,26 g) que se usa sin nueva purificación. MS EI: m/z 430 (M⁺).

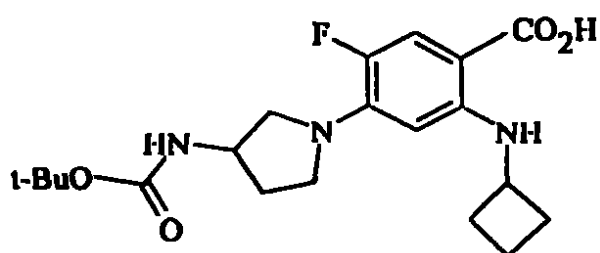
8. Ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico



960 223
964

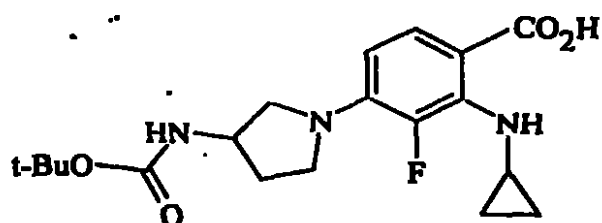
Una solución de etil 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoato (0,173 g, 0,395 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (1,33 N, 2,0 ml, 2,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (30 ml) se calienta durante 22 horas a 70°C. La solución se enfría, se diluye con agua, y se concentra parcialmente bajo vacío. La solución resultante se acidifica a pH 6 con ácido clorhídrico 1N acuoso y luego el pH se ajusta a 7-8 con 5% de solución de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío para lograr ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico como un sólido amarillo (0,160 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,46 (d, 1H), 4,80-4,69 (bs, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,90-3,45 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,63-0,52 (m, 4H).

9. Ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoico

961 226
9/5

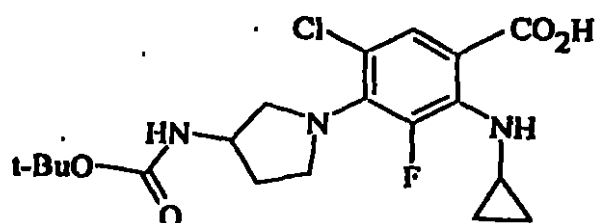
Una solución de etil 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoato (1,51 g, 3,58 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (1,33 N, 20,0 ml, 26,6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (40 ml) se refluje durante 19 horas. La solución se enfría, se diluye con agua y se concentra parcialmente bajo vacío. La solución resultante se acidifica a pH 6 con ácido clorhídrico 1,0 N acuoso y luego el pH se ajusta a pH 7-8 con 5% de solución de NaHCO_3 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran bajo vacío para lograr ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilcarbonilamino-5-fluorobenzoico como un sólido amarillo (1,53 g). MS EI: m/z 394 (MH^+).

10. Ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico

962227
9/6

Una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoato (1,34 g, 3,29 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (2N, 20 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se refluje durante 1 hora. La solución se concentra parcialmente en vacío, luego se acidifica a pH 6 y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran para dar ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico (1,40 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,59 (dd, 1H), 6,06 (dd, 1H), 4,80-4,70 (bd, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,79-3,50 (m, 3H), 3,47-3,35 (m, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,69-0,54 (m, 4H).

11. **Ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico**

963 228
8/67

Una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoato (2,00, 4,50 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (2,0 N, 20 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se refluje durante 1 hora. La solución se concentra parcialmente en vacío, se acidifica a pH 6, y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran para dar ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico (1,70 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,71 (d, 1H), 4,91-4,82 (bd, 1H), 4,40-4,25 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,53-3,34 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,72-0,54 (m, 4H).

96A-229
968

EJEMPLO 5

*Síntesis de t-butil ésteres del ácido**benzoilhidrazincarboxílico 4-heterocíclico*

Procedimiento general A

Una solución de un terc-butil éster del ácido benzoilhidrazincarboxílico sustituido del Ejemplo 13 (donde $R_7 = F$), amina heterocíclica (2 eq.) y trietilamina (10 eq.) se agita en sulfóxido de dimetilo o DMF (6 ml) a 120°C en un tubo sellado durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra para lograr un residuo marrón. La trituration con éter dietílico o la purificación mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) da el producto.

Procedimiento General B

A una suspensión de un ácido benzoico del Ejemplo 4 (3,30 mmol) y carbazato de terc-butilo (1,5 eq.) en diclorometano anhidro se agrega clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,5 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se vierte en NaHCO_3 saturado y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran

965 230
1969

y se concentran en vacío. La purificación mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) da el terc-butil éster del ácido benzoil-hidrazincarboxílico como un sólido.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con los Procedimientos Generales A o B:

(a) terc-Butil éster del ácido N'-(4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 508 (MH⁺)).

(b) terc-Butil éster del ácido N'-4-[4-(terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 494 (MH⁺)).

(c) terc-Butil éster del ácido N'-(4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 522 (MH⁺)).

(d) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 506 (MH⁺)).

916 23/270

(e) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 508 (MH⁺)).

(f) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 566 (MH⁺)).

(g) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 538 (MH⁺)).

(h) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico (¹H NMR (CDCl₃): δ 8,08 (bs, 2H), 6,50 (bs, 1H), 5,70 (dd, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,37-4,23 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,65-3,42 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 0,68-0,61 (m, 2H), 0,58-0,48 (m, 2H)).

(i) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoil)hidrazincarboxílico (¹H NMR (CDCl₃): δ

967 232
971

8,04 (bd, 1H), 7,55 (bs, 1H), 6,52 (bs, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,97-3,55 (m, 3H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 0,69-0,57 (m, 2H), 0,54-0,43 (m, 2H)).

(j) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 528 (MH⁺)).

(k) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoil)-hidrazincarboxílico. CDCl₃: δ 8,04 (bd, 1H), 7,55 (bs, 1H), 6,52 (bs, 1H), 4,79-4,67 (m, 1H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,97-3,55 (m, 3H), 3,53-3,40 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,29-2,06 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 0,69-0,57 (m, 2H), 0,54-0,43 (m, 2H)).

(l) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-4-(7-*tert*-butoxicarbonilamino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 520 (MH⁺)).

(m) *tert*-Butil éster del ácido N'-(4-[(R)-3-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-

968 233
972

ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 570 (MH⁺)).

(n) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-difluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 379 (MH⁺)).

(o) terc-Butil éster del ácido N'-[4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 496 (MH⁺)).

(p) terc-Butil éster del ácido N'-[4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 544 (MH⁺)).

(q) terc-Butil éster del ácido N'-[4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 524 (MH⁺)).

(r) terc-Butil éster del ácido N'-[4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 394 (MH⁺)).

969 23K
973

(s) **terc-Butil éster del ácido N'-(4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico** (MS CI: m/z 494 (MH⁺)).

(t) **terc-Butil éster del ácido N'-(4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico** (¹H NMR (CDCl₃): δ 8,77 (bs, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,82 (bs, 1H), 6,55 (bs, 1H), 5,01-4,97 (m, 1H), 4,29 (bs, 1H), 3,74-3,57 (m, 2H), 3,41-3,24 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H)).

EJEMPLO 6

Síntesis de terc-butil ésteres del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)carbámico

Método General A

A una solución de terc-butil éster del ácido benzoilhidrazincarboxílico (del Ejemplo 5 o el Ejemplo 18 (0,435 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agrega carbonato de potasio (0,300 g, 2,18 mmol) y trifosgeno (0,167 g, 0,566 mmol). La mezcla de la reacción se refluje durante 90 minutos, se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y solución salina,

CP23
974

luego se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) para lograr un terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico.

Método General B

Una solución de terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)carbámico (tal como, por ejemplo, el Ejemplo 14), cadena lateral de pirrolidina (2 eq.), y trietilamina (10 eq.) se agita en sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo (3 ml) a 80°C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 , agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) para lograr un terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico.

Método General C (Esquema 11)

A una solución de terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)carbámico C-6- y/o C-8-halogenado

47123
975

en etanol y tetrahidrofurano, se agrega trietilamina y 20% de paladio sobre carbono. Se introduce hidrógeno en la mezcla de la reacción a alta presión durante varios días, luego la mezcla de la reacción se filtra a través de Celita, se lava con etanol y el filtrado combinado se concentra en vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) para terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico halogenado.

Método General D

Una suspensión de terc-butil éster del ácido benzoilhidrazincarboxílico (del Ejemplo 5 o del Ejemplo 18) y trietilamina (10 eq.) se agita en tetrahidrofurano anhidro durante 5 minutos. Se agrega fosgeno (solución al 20% en tolueno, 2 eq.) en una porción a la suspensión. La mezcla de la reacción se calienta a 60°C durante 4,5 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte en una solución de NaHCO₃ saturado y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, solución salina y luego se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:1) para lograr el terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico.

472237
976**Método General E**

Una pirrolidina sustituida apropiadamente (1,5-2 eq.), una 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1-sustituido-1H-quinazolin-2,4-diona (Ejemplo 16) (1 eq.) y trietilamina (10 eq.) se combinan en acetonitrilo y se calientan a reflujo durante 72 horas. La solución se enfría, se concentra y se disuelve nuevamente en cloroformo. La solución orgánica se lava con ácido clorhídrico 1,0 N, NaHCO₃ saturado, y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se concentra para dar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con los Procedimientos Generales A-E del Ejemplo 6:

(a) terc-Butil éster del ácido (7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 568 (MH⁺)).

(b) terc-Butil éster del ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 554 (MH⁺)).

973 238
977

(c) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 582 (MH⁺)).

(d) terc-Butil éster del ácido [7-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 566 (MH⁺)).

(e) terc-Butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 568 (MH⁺)).

(f) terc-Butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (¹H NMR (CDCl₃): δ 7,45-7,38 (m, 1H), 6,97-6,81 (m, 1H), 6,73-6,66 (m, 1H), 6,54-6,42 (m, 1H), 4,90-4,81 (bs, 1H), 4,31-4,21 (bs, 1H), 3,86-3,36 (m, 4H), 2,32-2,04 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,45 (s, 9H)).

(g) terc-Butil éster del ácido 7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-6,8-

474239
978

difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il)-carbámico

(¹H NMR (CDCl₃): δ 7,54 (dd, 1H), 6,67 (bs, 1H), 4,79-4,68 (bs, 1H), 4,39-4,23 (m, 1H), 4,10-3,65 (m, 3H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,30-2,11 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,20-1,12 (m, 2H), 0,83-0,74 (bs, 2H)).

(h) terc-Butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-5,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 538 (M⁺)).

(i) terc-Butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 556 (MH⁺)).

(j) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 552 (MH⁺)).

(k) terc-Butil éster del ácido {7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 467 (MH⁺)).

475 240
979

(l) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminoetil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 580 (MH⁺)).

(m) terc-Butil éster del ácido [7-(7-terc-butoxicarbonilamino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 580 (MH⁺)).

(n) terc-Butil éster del ácido {7-[(R)-3-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 596 (MH⁺)).

(o) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 534 (MH⁺)).

(p) terc-Butil éster del ácido [7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 437 (MH⁺)).

Q762
27
980

(q) terc-Butil éster del ácido (7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-6-fluoro-1-isopropil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 530 (M⁺)).

(r) terc-Butil éster del ácido (7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-8-cloro-6-fluoro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 570 (MH⁺)).

(s) terc-Butil éster del ácido (7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 550 (MH⁺)).

(t) terc-Butil éster del ácido (7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclobutilamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 568 (MH⁺)).

(u) terc-Butil éster del ácido (7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 520 (MH⁺)).

977 279
981

(v) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-6-cloro-1-ciclopropil-8-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il]-carbámico (¹H NMR (CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H), 6,64 (bs, 1H), 4,86-4,80 (bd, 1H), 4,31-4,25 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 2H), 3,51-3,31 (m, 2H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 0,77-0,73 (m, 2H), 0,63-0,57 (bs, 2H)).

(w) terc-Butil éster del ácido [(S)-1-(1-ciclopropilmetil-3-dibencilamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-carbámico (MS CI, m/z 614 (MH⁺)).

(x) terc-Butil éster del ácido {1-[(R)-1-(1-ciclopropilmetil-3-dibencilamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-1-ilmetil]-carbámico (MS CI, m/z 656 (MH⁺)).

(y) terc-Butil éster del ácido [(S)-1-(3-dibencilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-carbámico (punto de fusión 104°C-106°C, MS CI, m/z 588 (MH⁺)).

(z) terc-Butil éster del ácido [(R)-1-(3-dibencilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-il)-1-metil-1-pirrolidin-3-iletal]-carbámico (MS CI, m/z 630 (MH⁺)).

478
273
982

EJEMPLO 9

Desprotección de Aminas

Método General A

Se hace burbujear gas cloruro de hidrógeno en éter dietílico durante 15 minutos. La solución resultante se enfría a 0°C y se agrega a una solución de terc-butil éster del ácido 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)carbámico (Ejemplo 6). La mezcla de la reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente. Después de 30 horas, el precipitado se filtra, se lava con éter y hexanos, y se seca bajo vacío para lograr la sal de clorhidrato de la amina desprotegida deseada, como un sólido.

Método General B

El compuesto del Ejemplo 6 se disuelve en ácido trifluoroacético y se agita a 0°C durante 8 horas. El ácido se remueve soplando aire comprimido sobre la solución o concentrado en vacío. El residuo se co-evapora dos veces con etanol y se seca en vacío para dar la sal de trifluoroacetato del compuesto del título como un sólido.

Método General C

Un terc-butil éster del ácido 3-dibencilamino-6-fluoro-1-sustituido-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolin-7-

OPI 244
983

11)pirrolidin-3-il]carbámico y 20% de Pd/C (cat.) se combinan en metanol y se agitan bajo 50 psi de hidrógeno durante 22,5 horas. La suspensión se filtra a través de Celita y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía (SiO₂, CHCl₃) para dar un sólido. El sólido luego se disuelve en cloruro de metileno, se enfría a 0°C y se pasa gas de HCl a través de la solución durante 10 minutos. La suspensión se agita durante 2 horas y se concentra para dar el compuesto del título.

Método General D

Se hace burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución del sustrato en terc-butil éster del ácido 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il-carbámico (Ejemplo 25), y la solución se agita durante 2 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida para lograr el compuesto del título deseado como un sólido.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con los Procedimientos Generales A-D del Ejemplo 7:

(a) Clorhidrato la 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona

98024
984

(Compuesto 1) (punto de fusión 153°C-155°C, MS CI: m/z 368 (MH⁺)).

(b) Clorhidrato la 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 2) (punto de fusión 156°C-159°C, MS CI: m/z 354 (MH⁺)).

(c) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 3) (punto de fusión 166°C-168°C, MS CI: m/z 382 (MH⁺)).

(d) Clorhidrato de 3-amino-7-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 4) (punto de fusión 111°C-114°C, MS CI: m/z 366 (MH⁺)).

(e) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-N-metilaminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 5) (punto de fusión 1183°C-120°C, MS CI: m/z 368 (MH⁺)).

(f) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-quinazolin-

981 242
965

2,4-diona (**Compuesto 6**) (punto de fusión 184°C-186°C, MS CI: m/z 427 (MH⁺)).

(g) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (**Compuesto 7**) (punto de fusión 288°C, MS EI: m/z 388 (M⁺)).

(h) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-5,8-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (**Compuesto 8**) (punto de fusión 338°C, MS EI: m/z 338 (M⁺)).

(i) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (**Compuesto 9**) (punto de fusión 271°C, MS CI: m/z 356 (MH⁺)).

(j) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (**Compuesto 10**) (punto de fusión 134°C-136°C, MS CI: m/z 354 (MH⁺)).

(k) Clorhidrato de 7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (**Compuesto 11**) (punto de fusión 215°C-218°C, MS EI: m/z 352 (M⁺)).

982 ~~247~~
186

(l) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona

(Compuesto 12) (punto de fusión 78°C-80°C, MS CI: m/z 369 (MH⁺)).

(m) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminoetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona

(Compuesto 13) (punto de fusión 158°C-160°C, MS CI: m/z 382 (MH⁺)).

(n) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-7-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 14) (punto de fusión 177°C-179°C, MS CI: m/z 380 (MH⁺)).

(o) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 15) (punto de fusión 117°C-120°C, MS CI: m/z 396 (MH⁺)).

(p) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 16) (punto de fusión 170°C-172°C, MS CI: m/z 334 (MH⁺)).

987
987

(q) Clorhidrato de 3-amino-7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 17) (punto de fusión 96°C-98°C, MS CI: m/z 339 (MH⁺)).

(r) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 18) (punto de fusión 151°C, MS EI: m/z 356 (MH⁺)).

(s) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-sec-butil-2-cloro-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 19). Punto de fusión 115°C.

(t) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 20) (punto de fusión 216°C-218°C, MS EI: m/z 350 (MH⁺)).

(u) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclobutilamino-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 21) (punto de fusión 205°C-208°C, MS EI: m/z 368 (MH⁺)).

(v) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 22) (punto de fusión 210°C-212°C, MS EI: m/z 320 (MH⁺)).

984
249
988

(w) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-cloro-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona

(Compuesto 23) (punto de fusión 135°C-137°C, MS EI: m/z 354 (MH⁺)).

(x) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-8-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto

24) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 334 (MH⁺)).

(y) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilmetil-8-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 25) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 376 (MH⁺)).

(z) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-etil-8-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 26) (punto de fusión 248°C-251°C, MS CI: m/z 308 (MH⁺)).

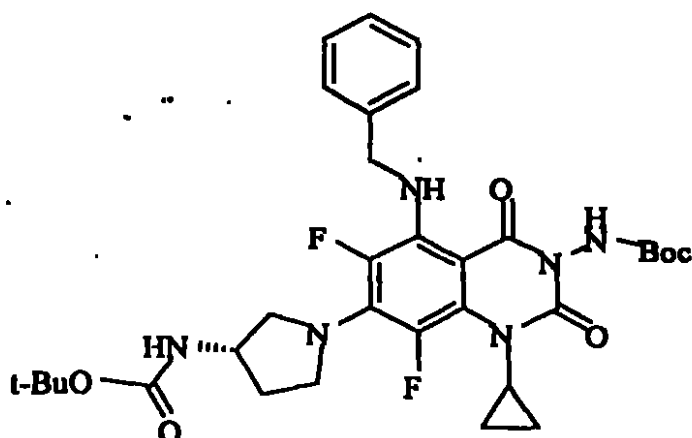
(aa) Clorhidrato de 3-amino-1-etil-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirrolidin-1-il]-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 27) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 350 (MH⁺)).

(bb) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Compuesto 28) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 320 (MH⁺)).

985
250
989

EJEMPLO 8

Síntesis del terc-butil éster del ácido (7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-bencilamino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il)carbámico



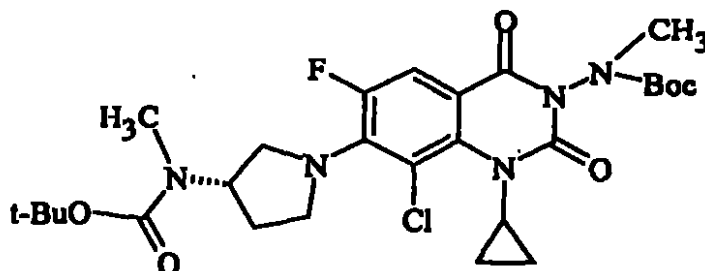
Una solución del terc-butil éster del ácido (7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2H-quinazolin-3-il)carbámico del Ejemplo 6 (0,51 g, 0,914 mmol), trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol) y bencilamina (0,50 ml, 4,6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (7,5 ml) se calienta a 100°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla se concentra bajo alto vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:2) para lograr el terc-butil éster del ácido (7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-bencilamino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il)carbámico como un sólido (0,51 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,50 (bs, 1H), 7,37-7,18 (m, 5H), 6,56 (bs, 1H),

Q86251
990

4,76-4,62 (bd, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,34-4,18 (m, 1H), 3,93-3,49 (m, 3H), 3,48-3,20 (m, 2H), 2,24-2,04 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,75-0,61 (m, 2H).

EJEMPLO 9

Síntesis del terc-butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}-metilcarbámico



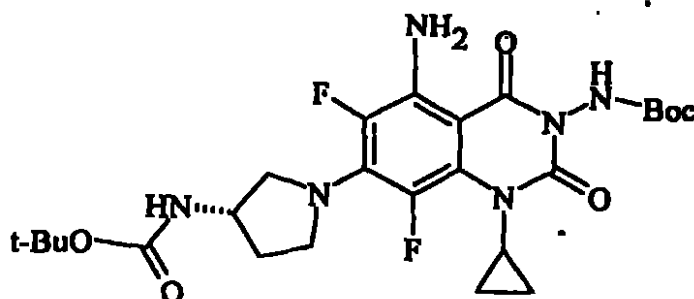
A una solución del terc-butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}carbámico del Ejemplo 6 (0,238 g, 0,421 mmol), en N,N-dimetilformamida (5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agrega hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0,025 g, 0,631 mmol). Después de 30 minutos se agrega yodometano (0,052 ml, 0,842 mmol) y la mezcla se

98A
252
997

calienta a temperatura ambiente. Después de una hora, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con solución de cloruro de amonio saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:1) para lograr el compuesto del título (0,118 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,63 (dd, 1H), 4,78 (bs, 1H), 3,87-3,45 (m, 6H), 2,62-2,44 (m, 6H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 18H), 1,23-1,07 (m, 2H), 0,75-0,53 (m, 2H). MS CI: m/z 582 (MH^+).

EJEMPLO 10

Síntesis del terc-butil éster del ácido {5-amino-7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il}carbámico

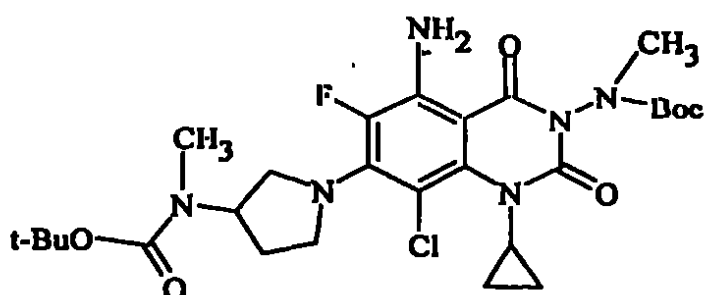


988
253
992

El terc-butil éster del ácido (7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-bencilamino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il)carbámico del Ejemplo 8 (0,435 g, 0,676 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se hidrogena a temperatura ambiente y a presión atmosférica sobre 20% de hidróxido de paladio sobre carbono (0,114 g) durante 27 horas. La mezcla se filtra a través de Celita, el sólido se lava con cloroformo, y los filtrados combinados se concentran bajo vacío. La purificación mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 2:3) da el terc-butil éster del ácido (5-amino-7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-il)carbámico como un sólido (0,284 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 6,61 (bs, 1H), 5,94 (bs, 2H), 4,82-4,69 (bd, 1H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,00-3,59 (m, 3H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,35-3,21 (m, 1H), 2,32-2,08 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,17-1,01 (m, 2H), 0,77-0,63 (m, 2H).

EJEMPLO 11

Síntesis de la 8-Cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-3-metilamino-7-[(S)-3-metilaminopirrolidin-1-il]-1H-quinazolin-2,4-diona

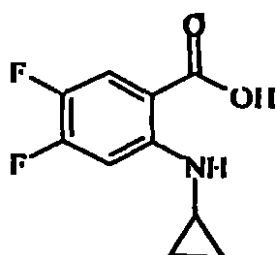
989
254
993

Se hace burbujear gas cloruro de hidrógeno en éter dietílico (30 ml) durante 15 minutos. La solución resultante se enfría a 0°C y se agrega al terc-butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilmetilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il}metil-carbámico del Ejemplo 9 (0,118 g, 0,202 mmol). La mezcla de la reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente. Después de 30 horas, el precipitado se filtra, se lava con éter y hexanos, y se seca bajo vacío para lograr la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido (0,0632 g, punto de fusión 77°C-79°C). MS CI: m/z 382 (MH⁺).

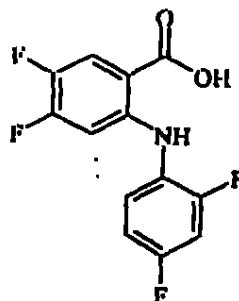
EJEMPLO 12

Síntesis de Ácidos Antranílicos N-Sustituidos

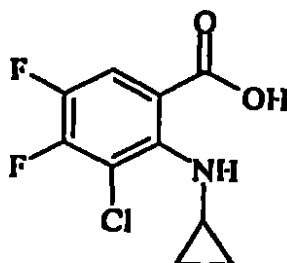
1. Ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico

990
235
994

A una solución de ácido 4,5-difluorobenzoico (1,13 g, 6,53 mmol) en metanol anhidro (40 ml) se agrega tamiz molecular (3 Å), ácido acético (3,70 ml, 65,3 mmol) y [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (5,25 ml, 26,11 mmol). Después de 30 minutos, se agrega cianoborohidruro de sodio (2,08 g, 32,64 mmol) y la mezcla de la reacción se calienta a reflujo. Después de 16 horas, la reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra, se lava con metanol y el filtrado combinado se concentra bajo vacío para lograr un aceite viscoso. El aceite resultante se disuelve en acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1,0 M, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío para lograr un sólido beige (1,32 g). MS CI: m/z 212 (M^+).

991
256
995**2. Ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoico**

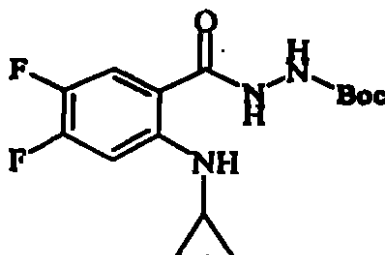
Se genera diisopropilamida de litio a -5°C combinando diisopropilamina (7,2 ml, 51 mmol) y n-butililitio (33 ml, 53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) bajo una atmósfera inerte. Después de 0,5 hora, la solución se enfría a -78°C y se agrega 2,4-difluoroanilina (3,46 ml, 34 mmol) y se agita durante 2 horas. Se agrega ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (3,0 g, 17 mmol) y luego se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agrega una solución saturada de cloruro de hidrógeno/dioxano (10 ml), y después de 1 hora, la mezcla se concentra en un sólido. El sólido se disuelve en cloroformo y se lava con ácido clorhídrico 1,0 M, agua y solución salina. La solución se seca, se concentra en vacío, y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 3:1) para dar ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoico como un sólido (2,18 g). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,95 (bs, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,50-6,85 (m, 3H), 6,62-6,40 (m, 1H). MS EI: m/z 286 (M^+).

992
257
976**3. Ácido 3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico**

En un tubo sellado una mezcla de ácido 2-bromo-3-cloro-4,5-difluorobenzoico (7,96 g, 29,3 mmol), ciclopropil amina (4,20 ml, 58,7 mmol), acetato de potasio (5,77 g, 58,6 mmol), acetato cúprico monohidratado (0,50 g, 2,5 mmol) y trietilamina (4,9 ml, 35,19 mmol) en alcohol isopropílico se agita a 80°C. Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se concentra bajo vacío, y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1,0 M, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío y se purifica a través de cromatografía de columna rápida (5% de alcohol isopropílico/1% de ácido fórmico/94% de diclorometano) para lograr ácido 3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico como un sólido (4,62 g). MS CI: m/z 248 (MH⁺).

993
258
997

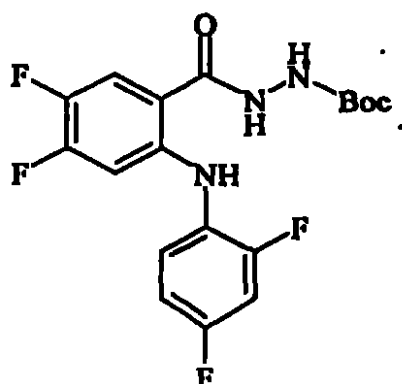
EJEMPLO 13

*Síntesis de t-Butil ésteres hidrazincarboxílicos***1. terc-Butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico**

A una solución de ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 12) (1,32 g, 6,19 mmol) y carbazato de terc-butilo (1,30 g, 9,75 mmol) en diclorometano (30 ml) se agrega 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,87 g, 9,75 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano y se lava con NaHCO₃ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:2) para lograr terc-butil éster del ácido N'-(2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico como un sólido (1,65 g). MS EI: m/z 328 (M⁺).

994
239
998

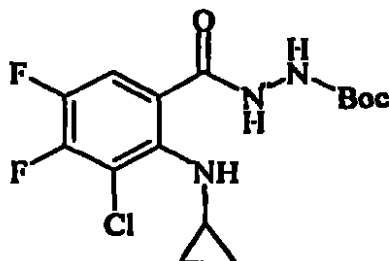
2. *tert*-Butil éster del ácido [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoil]hidrazincarboxílico



A una solución de ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoico (2,18 g, 7,6 mmol) y carbazato de *tert*-butilo (1,57 g, 11,8 mmol) en diclorometano (30 ml) se agrega 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (2,25 g, 11,77 mmol). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano y luego se lava con NaHCO₃ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:3) para lograr el *tert*-butil éster del ácido [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenbenzoil]-hidrazincarboxílico como un sólido (2,20 g). MS EI: m/z 400 (M⁺).

995
260
999

3. terc-Butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico

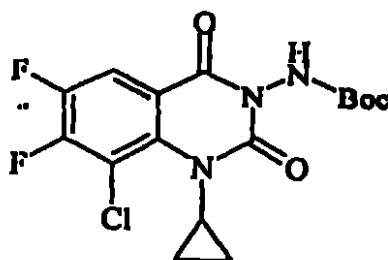


A una solución de ácido 3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico (2,09 g, 8,45 mmol) en diclorometano (30 ml) se agrega carbazato de terc-butilo (1,67 g, 12,7 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (2,43 g, 12,7 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano y luego se lava con NaHCO_3 saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:2) para lograr terc-butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico como un sólido (1,93 g). MS EI: m/z 360 (M^+).

996
26
1000

EJEMPLO 14

Síntesis del terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)carbámico

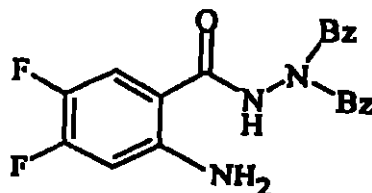


A una solución del terc-butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 17) (1,93 g, 5,34 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agrega carbonato de potasio (3,69 g, 26,7 mmol) y trifosgeno (2,06 g, 6,95 mmol). La mezcla de la reacción se refluje durante 90 minutos, se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y solución salina, luego se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:2) para lograr terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-carbámico (1,27 g). MS EI: m/z 386 (M^+).

997
262
1001

EJEMPLO 15

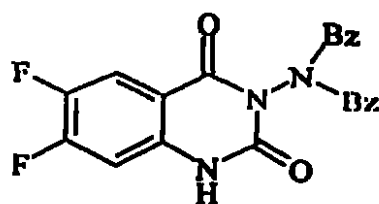
Síntesis de la 2,2-dibencilhidrazida del ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico



Ácido 4,5-difluoroantranílico (4,73 g, 27,3 mmol) y N,N-dibencilhidrazina (8,69 g, 42 mmol) se combinan en 200 ml de cloruro de metileno. Luego se se agrega clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) (7,85 g, 41 mmol) a esta solución, y la mezcla se agita durante 18 horas a 25°C. La solución se lava en NaHCO₃ saturado, solución salina y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se concentra para dar 15,8 g de un aceite oscuro y se purifica mediante cromatografía (SiO₂, CHCl₃) para dar 3,4 g del compuesto del título como un sólido. MS CI: m/z 368 (MH⁺).

EJEMPLO 16

Síntesis de la 3-Dibencilamino-6,7-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona

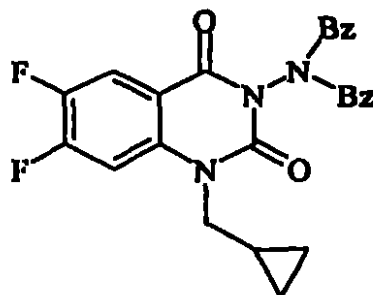
998
263
1002

La 2,2-dibencilhidrazida del ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 15) (0,81 g, 2,2 mmol) y trifosgeno (0,33 g, 1,1 mmol) se combinan en 100 ml de cloruro de metileno y se agita a 25°C durante 20 horas. La solución se vierte en 200 ml de NaHCO₃ saturado, las capas se separan, y la capa acuosa se lava tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y luego se concentran para dar 0,86 g del compuesto del título como un sólido. MS CI: m/z 394 (MH⁺).

EJEMPLO 17

Síntesis de la 3-Dibencilamino-6,7-difluoro-1-sustituido-1H-quinazolin-2,4-diona

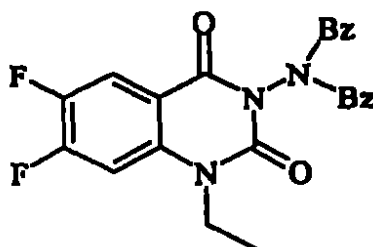
1. 3-Dibencilamino-6,7-difluoro-1-ciclopropilmetil-1H-quinazolin-2,4-diona



999
264
1003

Una solución de la 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Ejemplo 16) (0,43 g, 1,1 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se agrega a una suspensión de hidruro de sodio (0,05 g, 1,3 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida y se agita durante 30 minutos. Se agrega bromometilciclopropano (0,16 ml, 1,6 mmol) y la mezcla se agita a 25°C durante 18 horas. La reacción se extingue con 1 ml de agua y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en cloroformo, se lava con agua, solución salina y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se concentra y se purifica mediante cromatografía (SiO₂, CHCl₃) para dar 0,33 g del compuesto del título como un sólido. MS CI: m/z 448 (MH⁺).

2. 3-Dibencilamino-6,7-difluoro-1-etil-1H-quinazolin-2,4-diona



Una solución de la 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Ejemplo 16) (0,43 g, 1,1 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se agrega a una suspensión de hidruro de sodio (0,05 g, 1,3 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida y se agita durante 30 minutos. Se agrega yoduro de etilo (0,13 ml,

100263
1004

1,6 mmol) y la mezcla se agita a 25°C durante 18 horas. La reacción se extingue con 1 ml de agua y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en cloroformo, se lava con agua, solución salina y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se concentra y se purifica mediante cromatografía (SiO_2 , CHCl_3) para dar 0,34 g del compuesto del título como un sólido, punto de fusión 133°C-135°C, MS CI: m/z 422 (MH^+).

EJEMPLO 18

Cloración

Método General de Cloración

A una solución de un terc-butil éster del ácido benzoilhidrazincarboxílico (Ejemplo 13) en ácido acético (5 ml) se agrega N-clorosuccinimida (1,2 eq.). Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO_3 saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) para lograr el terc-butil éster del ácido cloro-benzoilhidrazincarboxílico correspondiente.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el Método General de Cloración precedente:

1001
266
1005

(a) terc-Butil éster del ácido N'-(4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 542 (MH⁺)).

(b) terc-Butil éster del ácido N'-4-[4-(terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 528 (MH⁺)).

(c) terc-Butil éster del ácido N'-(4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 556 (MH⁺)).

(d) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabíciclo[3.1.0]hex-3-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 540 (MH⁺)).

(e) terc-Butil éster del ácido N'-(4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 542 (MH⁺)).

1002
264
1606

(f) *tert*-Butil éster del ácido N'-[4-[(S)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-H-amino]pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (CDCl₃): δ 9,70 (bs, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,93-6,82 (m, 1H), 6,70-6,62 (m, 2H), 6,48-6,34 (m, 2H), 4,91-4,87 (bs, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,50-3,28 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,94-1,66 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), (MS CI: m/z 601 (MH⁺)).

(g) *tert*-Butil éster del ácido N'-[4-[(S)-7-*tert*-butoxicarbonilamino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 554 (MH⁺)).

(h) *tert*-Butil éster del ácido N'-[4-(pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 413 (MH⁺)).

(i) *tert*-Butil éster del ácido N'-[4-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 530 (MH⁺)).

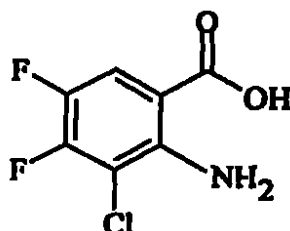
(j) *tert*-Butil éster del ácido N'-[4-[3-(*tert*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-3-

1003
268
407

cloro-5-fluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 542 (MH⁺)).

EJEMPLO 19

Síntesis del ácido 3-cloro-4,5-difluoroantranílico

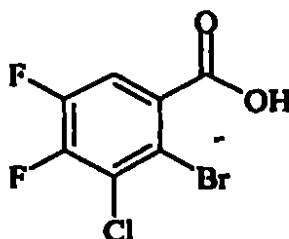


A una solución de ácido 4,5-difluoroantranílico (2,45 g, 14,2 mmol) en diclorometano (25 ml) se agrega ácido acético (10 ml) y terc-butil éster del ácido hipocloroso (1,75 ml, 15,6 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida (5% de alcohol isopropílico/1% de ácido fórmico/94% de diclorometano) para lograr el ácido 3-cloro-4,5-difluoroantranílico como un aceite (2,97 g). MS CI: m/z 206 (M⁺).

1004
269
1008

EJEMPLO 20

Síntesis del ácido 2-bromo-3-cloro-4,5-difluorobenzoico

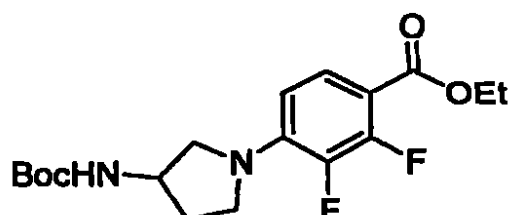


Una solución de bromuro cuproso (10,96 g, 49,2 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se enfría a 0°C y luego se agregan terc-butyl nitrito (7,31 ml, 61,5 mmol) y ácido 3-cloro-4,5-difluoroantranílico (Ejemplo 19) (8,51 g, 41,0 mmol). La mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y después de 20 horas el solvente se remueve bajo vacío. El residuo resultante se disuelve en acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1,0 M, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (5% de alcohol isopropílico/1% de ácido fórmico/94% de diclorometano) para lograr el ácido 2-bromo-3-cloro-4,5-difluorobenzoico como un sólido (7,96 g). MS CI: m/z 271 (MH⁺).

EJEMPLO 21

Síntesis de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoato

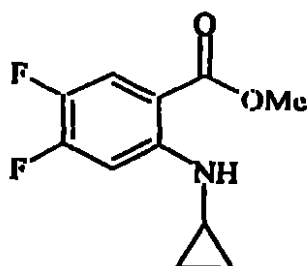
1005
270
4009



A una solución de etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoato (Ejemplo 2) (3,50 g, 9,50 mmol) en diclorometano (80 ml) se agrega ácido acético (8 ml) y terc-butil hipoclorito (1,75 ml, 15,6 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:4) para lograr etil 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-5-cloro-2,3-difluorobenzoato (3,75 g) como un aceite. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,69 (dd, 1H), 4,85-4,76 (bd, 1H), 4,50-4,20 (m, 3H), 3,90-3,74 (m, 2H), 3,62-3,36 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

EJEMPLO 22

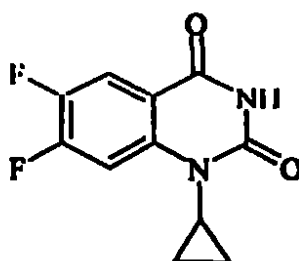
Síntesis de metil 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoato

1006
277
1010

A una solución de ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 12) (6,0 g, 28,1 mmol), diclorometano (100 ml) y metanol (20 ml), se agrega (trimetilsilil)diazometano (solución 2,9 M en hexano) gota a gota hasta que cesa la evolución de gas. La solución se agita a temperatura ambiente durante 0,5 hora y se agrega 88% de ácido fórmico gota a gota hasta que cesa la evolución de gas. Se agrega agua, y la solución se extrae con diclorometano, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando hexano/EtOAc (9:1) como el eluyente para lograr 5,4 g del compuesto del título como un aceite claro. MS CI: m/z 228 (MH^+).

EJEMPLO 23

Síntesis de la 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona

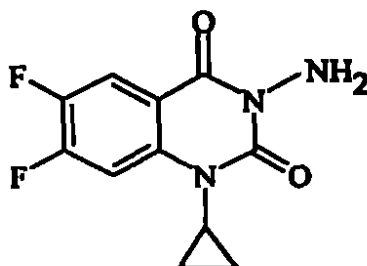
1057
272
2046

A una solución de etil 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoato (Ejemplo 22) (5,0 g, 22,0 mmol) diclorometano seco (120 ml) bajo una atmósfera de N_2 , se agrega isocianato de clorosulfanilo (3,11 g, 22 mmol). La solución reacciona a temperatura ambiente durante 4 horas, el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se enfría a $-20^{\circ}C$ y se agrega una solución salina fría (100 ml) con tampón de $NaHCO_3$. La solución se calienta a temperatura ambiente durante 1 hora. El volumen se reduce en la mitad con una corriente de aire, y el sólido se recoge mediante filtración. El sólido seco se agrega a una solución de trietilamina (5 ml) en THF (250 ml) y se refluje toda la noche. La reacción se enfría, el solvente se remueve bajo presión reducida, se disuelve en agua (100 ml), y se acidifica a pH 1-2 con ácido clorhídrico 1,0 M. El precipitado resultante se recoge mediante filtración para lograr 2,0 g del compuesto del título. MS CI: m/z 239 (MH^+).

108
273
1072

EJEMPLO 24

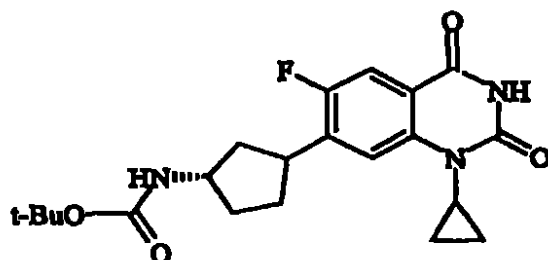
Síntesis de la 3-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona



A una solución de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Ejemplo 23) (2,0 g, 8,92 mmol) en dioxano (7,5 ml) y dimetilformamida (7,5 ml) se agrega NaH (60% de dispersión en aceite, 428 mg, 10,7 mmol). La solución se calienta a 60°C durante 10 minutos y se enfría a temperatura ambiente. A la solución enfriada se agrega O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (1,77 g, 8,92 mmol) y la solución se calienta a 80°C durante 30 minutos. La solución roja resultante se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo picado y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el solvente se remueve bajo presión reducida. El sólido resultante se tritura con Et₂O y se seca con aire para lograr 1,44 g del compuesto del título. MS CI: m/z 254 (MH⁺).

EJEMPLO 25

Síntesis de la 7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona



A una solución de 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona (Ejemplo 24) (50,0 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (74 mg, 0,74 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agrega terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (74 mg, 0,40 mmol). La solución se refluje durante 18 horas, el solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se tritura con agua. El sólido se recoge mediante filtración y se seca al aire para lograr 74 mg del compuesto del título. MS CI: m/z 420 (MH⁺).

EJEMPLO 26

*Ensayos Biológicos***General**

Los compuestos de la presente invención son evaluados para demostrar las actividades antibacterianas in vitro y en vivo y la inhibición de enzimas bacterianas.

1010
27
7014

Ensayo Antibacteriano

Los compuestos de la presente invención se ensayan contra un surtido de organismos gramnegativos y grampositivos usando técnicas de microtitulación estándar (Cohen et al, Antimicrob. Agents Chemother., 1985;28:766; Heifetz et al, Antimicrob. Agents Chemother., 1974;6:124). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 2 y se comparan con dos 3-hidroxiquinazolin-2,4-dionas.

Ensayo de la Girasa de ADN

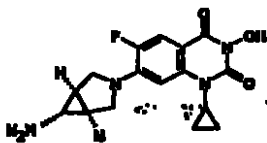
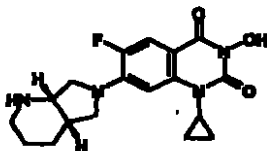
Los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad de la girasa de ADN se determinan en el ensayo de inhibición de superenrollado, siguiendo las condiciones de reacción recomendadas por el proveedor de la enzima (Lucent, Ltd., Leicester, UK) siguientes: Las reacciones se realizan en tampón G (35 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 24 mM de KCl, 4 mM de MgCl₂, 2 mM de DTT, 1,8 mM de espermidina, 1 mM de ATP, 0,1 mg/ml de albúmina de suero bovino). Plásmido pBR322 relajado (0,25 µg, Lucent, Ltd., Leicester, UK) reacciona con 1 U de girasa E. coli (Lucent, Ltd., Leicester, UK) en la ausencia o presencia de compuestos en ensayo, durante 30 minutos a 37°C. Las reacciones son detenidas agregando SDS y proteinasa K a las respectivas concentraciones finales de 1% y 0,5 mg/ml.

1011
276
1015

Después de estar otros 30 minutos a 37°C, se agrega un décimo del volumen de 10X de tampón de carga (0,3% de azul de bromofenol, 16% de Ficoll, 10 mM de Na_2HPO_4) y las reacciones se cargan en geles de agarosa y son sometidos a electroforesis. La concentración de compuestos de la Fórmula I de la invención representativos que inhiben el 50% de la actividad de superenrollado de la girasa de ADN se da como un IC_{50} y se registra en la Tabla 2.

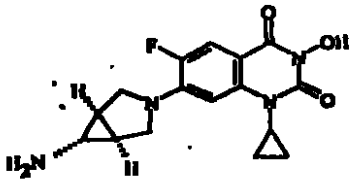
1012
777
1016

TABLA 2. Actividades Antibacteriana y de girasa E. coli

Número o Estructura del Compuesto	Concentraciones Inhibidoras Mínimas µg/ml						Girasa E.Coli
	Gramnegativas			Grampositivas			IC ₅₀ (µM)
	E.coli MC4100	E.coli B90	E.coli Tol C	E. faecalis RB1	S. aureus 29213	S. pyogenes C203	
1	2,0	1,0	0,25	1,0	0,5	0,13	1,0
2	16,0	4,0	2,0	>64	>64	>64	26,0
7	2,0	0,5	0,25	8,0	8,0	4,0	1,3
9	2,0	1,0	0,5	32,0	16,0	16,0	3,0
11	2,0	0,5	0,25	8,0	8,0	4,0	11,0
12	16,0	0,25	0,13	4,0	2,0	8,0	2,1
14	4,0	0,25	0,5	8,0	8,0	4,0	2,4
	1,0	0,25	0,25	4,0	4,0	2,0	0,9
	8,0	2,0	1,0	64,0	32,0	32,0	5,0

La actividad en vivo se obtiene cuando los compuestos se ensayan de acuerdo con el procedimiento de Miller et al, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944;57:261. La dosis protectora mediana (PD₅₀) se determina en ratones a los que se dan inyecciones sistémicas letales (Tabla 3). Dos 3-aminoquinazolin-2,4-dionas son comparadas con una 2-hidroxiquinazolin-2,4-diona.

1013
278
1017TABLA 3. Dosis Protectora Mediana En Vivo (PD₅₀) en Ratones

Número o Estructura del Compuesto	Organismo	PD ₅₀ (mg/kg)
1	<i>S. pyogenes</i>	12
10	<i>E. coli</i>	72
	<i>S. pyogenes</i>	>100

Ensayo de Antibacterianos con Resistencia Cruzada

Los compuestos de la presente invención se ensayan contra un surtido de organismos *E. coli* y *S. aureus* resistentes a la ciprofloxacina descritos abajo usando técnicas de microtitulación estándar (Cohen, et al, Antimicrob. Agents Chemother., 1985;28:766; Heifetz, et al, Antimicrob. Agents Chemother., 1974;6:124). Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 3 y se comparan con dos 3-hidroxiquinazolin-2,4-dionas.

Organismos *E. coli* y *S. aureus*

E. coli JL4: *E. coli* W3110 + Tol C- (cepa deficiente de bomba Tol C con antecedente de *E. coli* W3110)

E. coli LLM-1: Isógeno a E. coli JL4 con mutación D87G (ácido aspártico a glicina en la posición 87) en la QRDR (región de determinación de resistencia a quinolona)

S. aureus UC-76: Cepa de laboratorio sensible típica (tipo silvestre)

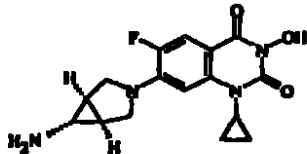
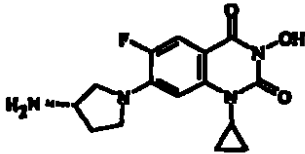
S. aureus 2552: Isógeno a S. aureus UC-76, con bomba norA regulada hacia arriba

S. aureus 2554: Isógeno a S. aureus 2552, con mutación de punto en la posición 80 de la subunidad grlA

S. aureus 2558: Isógeno a S. aureus 2554, con mutación de punto en la posición 84 de la subunidad gyrA

1015
280
1014

TABLA 4. Actividades Antibacterianas contra Cepas Resistentes a la Ciprofloxacina

Número o Estructura del Compuesto	Concentraciones Inhibidoras Mínimas µg/ml					
	E.coli JL4	E.coli LLM1	S.aureus UC-76	S.aureus 2552	S.aureus 2554	S.aureus 2558
8-1	0,13	0,5	0,13	1	1	1
8-3	0,5	1	1	2	2	4
8-12	0,06	0,25	1	1	1	2
	0,25	4	4	32	32	>64
	0,5	2	4	>64	>64	>64

Las imitaciones de quinolonas descritas en esta invención muestran actividad gramnegativa y grampositiva. Los compuestos también muestran inhibición de la actividad/girasa de ADN bacteriana.

Finalmente, los compuestos demuestran una actividad protectora en vivo en ratones y no son altamente citotóxicos para las

10/6
28/10/20

células de mamíferos, indicando selectividad para las bacterias.

Los siguientes ejemplos adicionales ilustran formulaciones típicas para su uso de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 37

1. Formulación de Tabletas

Ingrediente	Cantidad (mg)
Compuesto No. 10	50
Almidón de maíz (mezcla)	15
Almidón de maíz (pasta)	5
Lactosa	50
Estearato de calcio	2
Fosfato de dicalcio	<u>28</u>
	150

El compuesto 10 se mezcla hasta lograr uniformidad con la mezcla de almidón de maíz, lactosa, y fosfato de dicalcio. La pasta de almidón de maíz se prepara como una pasta acuosa al 10% y se mezcla hasta lograr uniformidad con la otra mezcla. La granulación húmeda se pasa a través de un tamiz de malla 8 estándar. Los gránulos húmedos se secan y luego se mezclan hasta lograr uniformidad con el estearato de calcio y se prensan en una tableta. Tales tabletas se administran en forma

p17
22
1071

oral a pacientes que sufren infecciones bacterianas a razón de una a cuatro veces por día.

2. Formulación de Cápsulas

Ingredientes	Cantidad (mg)
Compuesto No. 25	120
Lactosa USP	150
Almidón	100
Estearato de magnesio	5
	150

Los ingredientes se mezclan hasta lograr uniformidad y se empaquetan en una cápsula de gelatina blanda. Las cápsulas se administran a razón de una a dos por día a un paciente infectado con bacterias resistentes a antibióticos de quinolona disponibles comercialmente.

3. Preparación Líquida

Ingrediente	Cantidad
Compuesto No. 18	500 mg
Agua	1.000 mg

El compuesto se disuelve en agua y la solución se asperja sobre superficies de madera y en instalaciones de duchas para controlar y eliminar el crecimiento bacteriano.

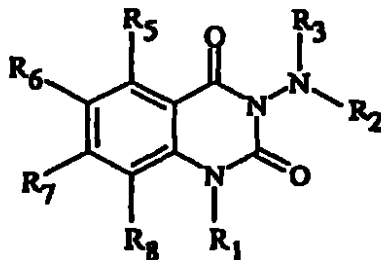
1018
203
1072

La invención y la forma y proceso para fabricarla y usarla, son conocidas en el arte en términos completos, claros, concisos y precisos que permiten a cualquier persona conocedora del arte a quien corresponda, fabricarla y usarla. Se ha de entender que se han descripto realizaciones preferidas de la presente invención y que se pueden hacer modificaciones en ella sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención que se expone en las reivindicaciones. Para señalar particularmente y reivindicar en forma distinguible el objeto considerado como la invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta memoria descriptiva.

1019
28
10-73**REIVINDICACIONES**

Habiendo descrito y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es:

1. Un compuesto de la fórmula



I

en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, o

R₁ es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde cada porción del anillo se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR', o

R₁ representa un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno,


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1020
285
1024

azufre y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR' ;

R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, nitrilo, COR , CONRR' , SO_2R , $\text{SO}_2\text{NRR}'$, $\text{N=CRR}'$, o

arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, donde cada porción del anillo se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR' , o

un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo,

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1021
286
1025

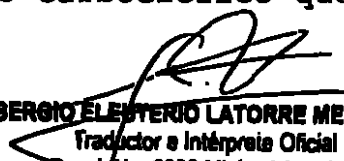
hidroxicarbonilo, alcoxycarbonilo, mono o
dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR' ;

R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, $(\text{CRR}')_n\text{OR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CO}_2\text{R}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CONRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NR}''\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{SO}_2\text{R}''$ o $(\text{CRR}')_n\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'$, o

R_1 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene 6-7 miembros sustituidos optativamente con uno, dos o tres grupos de R independientes, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene 3-12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(\text{CRR}')_n\text{OR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CO}_2\text{R}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CONRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NR}''\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n=\text{NOR}''$, o $(\text{CRR}')_n=\text{NR}''\text{R}'$, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1022
287
1076

3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR'$, $(CRR')_nNR'COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$;

n es 0, 1, 2, o 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si cualquiera de X o Y es N, entonces R₅ y R₆ no sean nada, respectivamente; y

R, R', R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, o arilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxil, amino, mono o dialquilamino, o

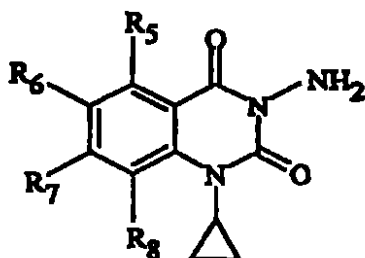
un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia : 991

1023.
288
1027

o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino, o dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino.

2. Un compuesto de la fórmula



II

y sales, ésteres, amidas y prodrogas farmacéuticamente aceptables de él,

en donde:

R₅, R₆, R₇ y R₈ independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'',

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1024
289
7078

$(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$, o
 $(CRR')_nSO_2NR''R''$, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R , OR , $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_n=NR''R''$, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R , OR , $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$;

n es 0, 1, 2, o 3;

X e Y son independientemente C o N , siempre que si cualquiera de X o Y es N , entonces R_8 y R_6 no sean nada, respectivamente;
 y


 SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1025
280
1029

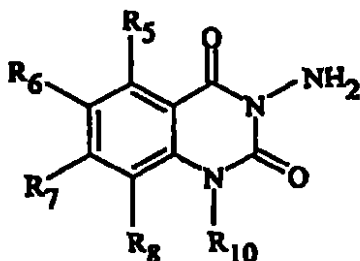
R, R', R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, o arilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, mono o dialquilamino, o un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino, o dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino.



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Fiscal No 2839 Minjusticia 1.991

1026
297
1030

3. Un compuesto de la fórmula



III

y sales, ésteres, amidas y prodrogas farmacéuticamente aceptables de él,

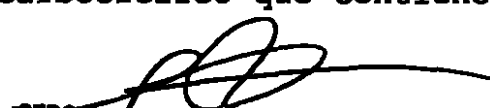
en donde:

R_{10} es alquilo inferior;

R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$, o $(CRR')_nSO_2NR''R''$, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_n=NR''R''$, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene


SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1027
292
1031

3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR'$, $(CRR')_nNR'COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$;

n es 0, 1, 2, o 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si cualquiera de X o Y es N, entonces R₉ y R₆ no sean nada, respectivamente; y

R, R', R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, o arilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, mono o dialquilamino, o

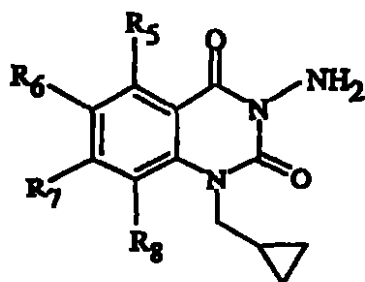
un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno,


SERGIO ELUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1028
293
1032

alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxil, amino, o mono o dialquilamino, o dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxil, amino, o mono o dialquilamino.

4. Un compuesto de la fórmula

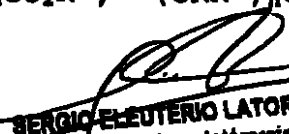


IV

y sales, ésteres, amidas y prodrogas farmacéuticamente aceptables de él,

en donde:

R₅, R₆, R₇ y R₈ independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, (CRR')_nOR'', (CRR')_nCO₂R'', (CRR')_nCONRR'',


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1029
29/4
1053

$(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$, o
 $(CRR')_nSO_2NR''R''$, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R , OR , $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_n=NR''R''$, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R , OR , $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$;

n es 0, 1, 2, o 3;

X e Y son independientemente C o N , siempre que si cualquiera de X o Y es N , entonces R_8 y R_6 no sean nada, respectivamente;
 y


 SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1030
295
1034

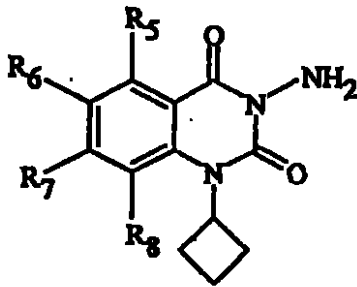
R, R', R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, o arilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, mono o dialquilamino, o un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino, o dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino.



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1031
292
A-35

5. Un compuesto de la la fórmula



V

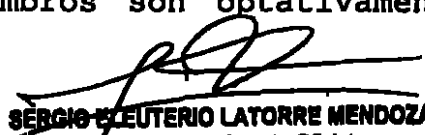
y sales, ésteres, amidas y prodrogas farmacéuticamente aceptables de él,

en donde:

R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$, o $(CRR')_nSO_2NR''R''$, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_n=NR''R''$, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1032
297
1036

heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR'$, $(CRR')_nNR'COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n=NOR''$, o $(CRR')_n=NR''R''$;

n es 0, 1, 2, o 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si cualquiera de X o Y es N, entonces R_5 y R_6 no sean nada, respectivamente; y

R, R', R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, o arilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, mono o dialquilamino, o

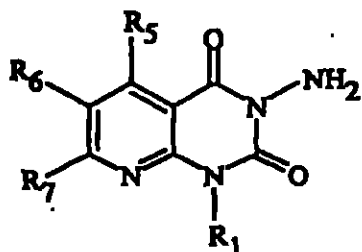
un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno,


SERGIO ELENTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1033
298
1037

alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino, o dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxilo, amino, o mono o dialquilamino.

6. Un compuesto de la fórmula



y sales, ésteres, amidas y prodrogas farmacéuticamente aceptables de él,

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, o

R₁ es arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde cada porción del anillo se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano,


SERGIO ELADIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

104285
108

nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR' , o

R_1 representa un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR' ;

R_5 , R_6 , y R_7 independientemente representan R , halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, $(\text{CRR}')_n\text{OR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CO}_2\text{R}''$, $(\text{CRR}')_n\text{CONRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NRR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{NR}''\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{COR}''$, $(\text{CRR}')_n\text{SO}_2\text{R}''$ o $(\text{CRR}')_n\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}''$, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene 3-12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R , OR , $(\text{CRR}')_n\text{OR}''$,


SERGIO E. LATORRE-MENDOZA
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusicia 1991

103535
1039

$(CRR')_n CO_2 R''$, $(CRR')_n CONRR''$, $(CRR')_n NRR''$, $(CRR')_n NR'' COR''$,
 $(CRR')_n COR''$, $(CRR')_n = NOR''$, o $(CRR')_n = NR'' R''$, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R , OR , $(CRR')_n OR''$, $(CRR')_n CO_2 R''$, $(CRR')_n CONRR''$, $(CRR')_n NRR''$, $(CRR')_n NR'' COR''$, $(CRR')_n COR''$, $(CRR')_n = NOR''$, o $(CRR')_n = NR'' R''$;

n es 0, 1, 2, o 3;

X e Y son independientemente C o N , siempre que si cualquiera de X o Y es N , entonces R_8 y R_6 no sean nada, respectivamente; y

R , R' , R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, o arilo o heteroarilo cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi


 SERGIO ELEUTERIO TORRE MENDOZA
 Traductor e Interpreté Oficial
 Resol. No. 2639 Minjusticia 1.991

1036 ~~25~~
1040

inferior, nitrilo, nitro, hidroxil, amino, mono o dialquilamino, o

un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxil, amino, o mono o dialquilamino, o

dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxil, amino, o mono o dialquilamino.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

R, R', R'' y R''' son independientemente hidrógeno, metilo, etilo o un grupo fenilo o un carbociclo que contiene de 3 a 6 átomos que tienen 0 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre, donde cada anillo se sustituye


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1037 362
1090

optativamente con F, Cl, OR, metilo, aminoalquilo o mono o dialquilaminoalquilo, o dos cualquiera de R, R', R'', y R''' forman un anillo de 3 a 7 miembros;

R₅ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o amino;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior o nitro;

R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, o acetilenilo, o nada si X es N;

R₇ es un grupo carbocíclico que contiene 5-6 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de halógeno, R, OR, (CRR')_nNRR'', (CRR')_n=NOR'' o (CRR')_n=NR''R'''; y n es 0 o 1.

8. Un compuesto seleccionado de:


SERGIO LEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1038
303
1042

clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-piperazín-1-il-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-N-metilaminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropilamino-6,8-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

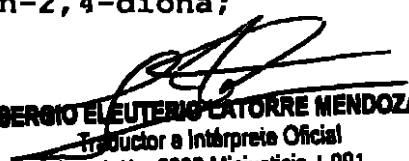
clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropilamino-5,8-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;


SERGIO ELEUTERIO CATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991.

1039
364
1043

clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminoetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-((S)-7-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-1-isopropil-1H-quinazolin-2,4-diona;

trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-sec-butil-8-cloro-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclobutilamino-6-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-cloro-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-cloro-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolin-2,4-diona;

clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropilmetil-6-fluoro-7-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona; y



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

104035
1044

clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropilmetil-6-fluoro-7-[3-(1-amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il]-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona.

9. Un método para tratar una infección bacteriana, el método comprende administrar a un paciente que tiene la infección bacteriana una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1.



SERGIO ELUPERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

32
104/104

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

APOSTILLE
(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2. FUE FIRMADO POR: ARACELI MATUS-SILVA

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE LA FLORIDA

4. LLEVA EL SELLO DE: NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE LA FLORIDA

CERTIFICADO

5. EN TALLAHASSE, FLORIDA

6. EL DIEZ Y OCHO DE DICIEMBRE DE 2000

7. POR EL SECRETARIO DE ESTADO, ESTADO DE LA FLORIDA

8. NO. 2000-27417

FIRMA KATHERINE HARRIS
SECRETARIO DE ESTADO

ADJUNTO A LOS DOCUMENTOS HAY UN SELLO DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MIAMI, 20 DICIEMBRE 2000

NO. AUTENTICACION 0051

EL CONSUL GENERAL CERTIFICA QUE LA SEÑORA KATHERINE HARRIS QUE AUTORIZA EL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCIA LEGALMENTE EN LA FECHA ALLI EXPRESADA, LAS FUNCIONES DE SECRETARIO DE ESTADO, Y QUE LA FIRMA Y SELLO QUE EN EL DOCUMENTO APARECEN COMO SUYOS SON LOS QUE USA Y ACOSTUMBRA EN SUS ACTOS OFICIALES. EL CONSULADO NO ASUME RESPONSABILIDAD ALGUNA POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

FIRMADO Y SELLADO POR EL CONSUL GENERAL
CARMENZA JARAMILLO GUTIERREZ
CONSUL GENERAL

DERECHOS DE TIMBRE: US\$ 7.00
FONDO ROT. US\$15.00

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL NO. 415827 DE MARZO 6 DEL 2001 ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

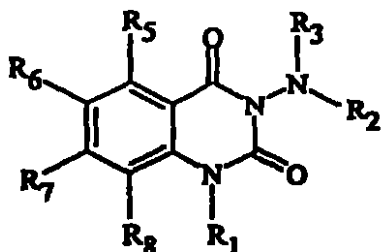

SERGIO CLEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

Sergio
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Lalone
415846
Mendez
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones interinas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL
2001 MAR -6 A N 11
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

1042302
1046RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se revelan compuestos de la Fórmula I



I

en donde:

R₁ es hidrógeno o alquilo inferior, o

R₁ es arilo (no) sustituido, heteroarilo (no) sustituido, arilalquilo (no) sustituido o heteroarilalquilo (no) sustituido, o

R₁ representa un grupo carbocíclico (no) sustituido que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos;

R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, nitrilo, COR, CONRR', SO₂R, SO₂NRR', N=CRR', o

arilo (no) sustituido, heteroarilo (no) sustituido, arilalquilo (no) sustituido o heteroarilalquilo (no) sustituido, o

un grupo carbocíclico (no) sustituido que contiene de 3, a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos;

R_5 , R_6 , R_7 y R_8 independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, acetilenilo, vinilo, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$ o $(CRR')_nSO_2NR''R''$, o

R_1 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico (no) sustituido que contiene 6-7 miembros, o

R_7 es un grupo carbocíclico (no) sustituido que contiene 3-12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son optativamente heteroátomos, o

dos cualquiera adyacentes de R_5 , R_6 , R_7 y R_8 junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico (no) sustituido que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos;

n es 0, 1, 2, o 3;

104A 309
10481

X e Y son independientemente C o N; y

R, R', R'' y R''' independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, o arilo (no) sustituido o heteroarilo (no) sustituido, o un grupo carbocíclico (no) sustituido que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos, o dos cualquiera adyacentes de R, R', R'' y R''' junto con el átomo al cual están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene 3-7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son optativamente heteroátomos.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos de la Fórmula I y métodos para usar los compuestos para tratar infecciones bacterianas.