RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO B.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica

01/4183

1049

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT 830.036 010-1

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

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 01004183 00000003 Folios: 672
Fecha (AMD): 2001-03-29 11:05:09
Transito : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 329 CONFLUHEN
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

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 sera reconocida, que los países miembros cumplirán los artículos1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de Paris 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

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

Transversal 6a. No. 27-10 * Edificio Antares - Penthouse * Telefax 283 09 42 * Tels. 334 72 84 - 341 70 03
E-mail:rodmayasso@cable.net.co * Bogotá, D.C.

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Químico Farmacéutico

Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

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

1.- Prioridad **No.60/241.267**
FECHA DE PRESENTACIÓN: 18 –Octubre-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.

A black and white copy of this document is not official

1051

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 Fifteenth day of February, A.D., 2001

7. by Secretary of State, State of Florida

8. No. 2001-3693

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Katherine Harris

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

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

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

Coolom bip
1052

PA 256671

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 30, 2001

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: ***60/241,267***
FILING DATE: ***October 18, 2000***

ARACELI MATOS-SILVA
Notary Public - State of Florida
My Commission Expires Oct 26, 2004
Commission # CC973896

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

10-19-00 ... A/PROV

Please type a plus sign (+) inside this box → [+]

Docket Number: A0000072L2-01CA

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity) 1053

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

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Paul	Bird	11407-73 Ave., Edmonton, Alberta, T6G 0E2, Canada
Edmund Lee	Ellsworth	6998 Kestrel Court, Brighton, MI 48116, USA
Dat Quoc	Nguyen	4828-13 Ave., Edmonton, AB, T6L 6J8, Canada
Joseph Peter	Savelon	22372 Antler Drive, Novi, Michigan 48375 USA

☒ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONES 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	ZIP	48105
Country	United States	Telephone	(734) 622-6215	Fax	(734) 622-1553

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification — Number of Pages: 242

☐ Drawing(s) — Number of Sheets:

☒ Other (specify): 10 Claims on 18 pgs., Abstract on 1 pg.

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

☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 23-0455

FILING FEE AMOUNT: $160.00

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: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Charles W. Ashbrook DATE October 18, 2000

TYPED or PRINTED NAME Charles W. Ashbrook REGISTRATION NO. (if appropriate) 27,610

TELEPHONE (734) 622-6215

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

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

PWLARGEREV04

10/19/00 PTO
60/241267 10/18/00
Express Mail No. EJ 707 264 924 US Docket Number: A0000072L2-01CA
101800 .267 .192 .00

1054

PROVISIONAL 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)
Howard Daniel Hollis	Showalter	3578 Lamplighter Drive, Ann Arbor, MI 48103 USA
Rajeshwar	Singh	7927-22 Ave., Edmonton, AB, T6K 1Z2, Canada
Michael Andrew	Siler	4866 Club Place, Ypsilanti, MI 48197, USA
Tuan Phong	Tran	43817 Argonne Ct., Canton, MI 48188 USA
Brian Morgan	Watson	3916 Brian Place, Carmel, IN 46033 USA
Judy	Yip	6306, 4607-30 Ave., Edmonton, AB, T6L 6W7, Canada

602412567 101800

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on 10/16/00 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

PTO/SB/16(REV04)

1055

A0000072L2-01CA

Express Mail No. EJ 707 284 924 US
Docket Number: A0000072L2-01CA
Oct. 18, 2007 4:26PM

3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONES AND ANTIBACTERIAL AGENTS

3-AMINOQUINAZOLIN-2,4-DIONES AND ANTIBACTERIAL AGENTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of the Invention

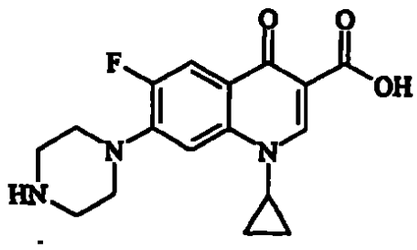
This invention relates to certain novel 3-aminoquinazolin-2,4-diones that have potent antibacterial activity. Specifically, the compounds of this invention are potent *in vivo* antibacterial agents. In addition, this invention relates to a method of inhibiting both wild-type and quinolone resistant mutants of DNA gyrase. This invention further relates to a method of treating patients having antibiotic resistance and in need of treatment.

0024126T.101800

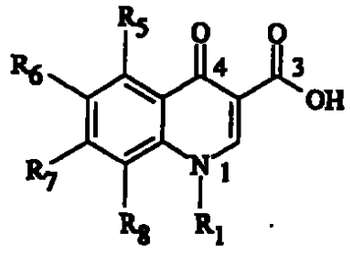
Summary of the Related Art

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 the resistance problem and calling for new antibacterial agents with novel structures or mechanisms to offer alternatives to existing therapeutic choices.

The quinolone antibacterials such as 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 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:

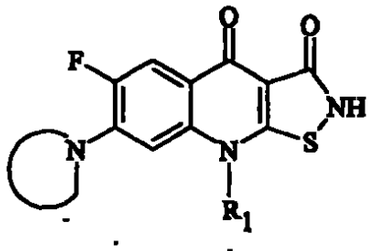


The quinolones have a distinct structure activity relationship which is defined by several thousands of analogs prepared over the last 30 years (Progress in Drug Research, editor S. Mitsuhashi, 1992;38:11-147). In the quinolone SAR (referring to the formula below representing substituted quinolines), it is well-established that the N_1 group, in combination with the C_3-carboxyl and the C_4-carbonyl, are essential for activity, and that any substituents at C_2 detract from activity (*J. Antimicrob. Chemother.*, 1994;33:685 and Gootz, supra., 1996). It is also well-established that R_6 is ideally fluorine, and that R_7 is a nitrogen containing heterocycle. R_1 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 N_1/C_4-carbonyl/C_3-carboxyl relationship.

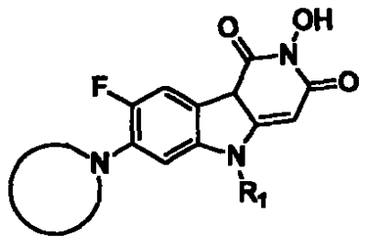
Attempts to design novel quinolone mimics have focused on the N_1/C_4-carbonyl/C_3-carboxyl relationship. Certain tricyclic isothiazole analogs were designed to keep an all-planar relationship, and to have the NH of the isothiazole ring be as acidic as the quinolone CO_2H (*Chu, Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1990;16:215).



5024126?.101800

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.

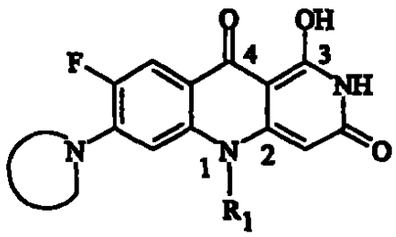
Several publications (US Patent No. 5,283,248; *J. Med. Chem.*, 1992;35:1358; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995;39:163) cite tricyclic compounds (such as the structure below) having antibacterial activity and inhibition of DNA gyrase.



S024+1267.101800

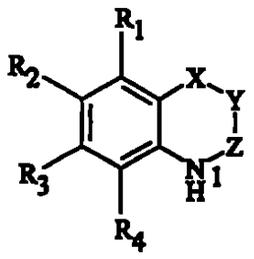
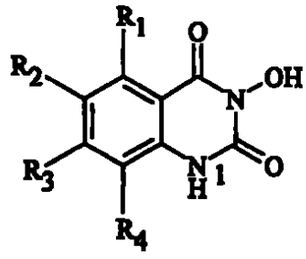
For such compounds, the relationship of the N_1 to the C_4-carbonyl is skewed. Compounds of this type are ineffective against bacteria that are quinolone resistant.

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).



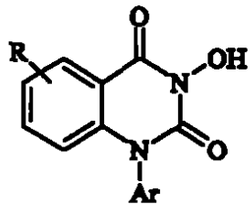
These agents are reported to possess antibacterial and gyrase activity. While the ideal N_1-C_4-carbonyl relationship is maintained, the C_2 region, where substitution is undesirable, is part of a fused-ringed system. In fact, none of the quinolone mimics depicted above mirrors the quinolone parent structure, since all contain an extra third ring fused at C_2.

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

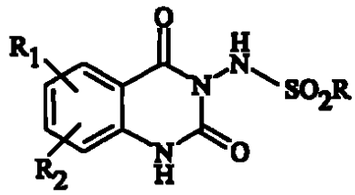
X, Y, and Z are chosen to provide hydrogen bond acceptor and donator groups. Among the compounds depicted are some N-hydroxy-quinazoline-2,4-diones, where R_1-R_4 can represent hydroxy, amino, nitro, a variety of alkyls, esters, and amides. In all cases, the substituent on N_1 is hydrogen. None of the substituents R_1-R_4 are nitrogen containing heterocycles. No antibacterial activity is disclosed for these compounds.

United States Patent No. 5,155,110 describes certain N_1-aryl-N-hydroxy-quinazoline-2,4-diones as cyclooxygenase and lipoxygenase 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.

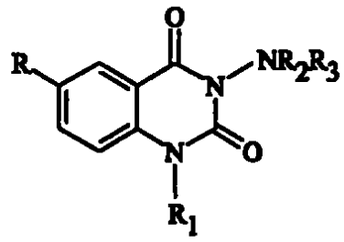
The compounds taught in International Publication No. WO 95/19346 are known AMPA, NMDA, and kinase receptor antagonists.



002+1267.101800

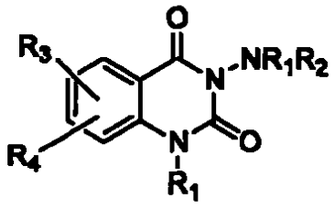
R substituents are defined as alkyl or phenyl. R_1 and R_2 are defined as H, alkyl, alkoxy, alkenyl, halogen, NO_2, (un)substituted NH_2, CN, etc. Again, no antibacterial activity is disclosed for these compounds.

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



R is defined as H, Me, or Cl; R_1 and R_2 as H or Me; and R_3 as Me or t-butyl. Alternatively, R_2 and R_3, together with the nitrogen atom to which they are attached, can form a heterocyclic ring such as piperidinyl, morpholinyl, etc. Once again, the compounds are not reported to have antibacterial activity.

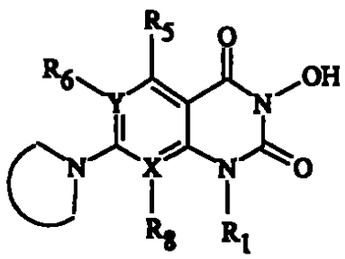
A number of publications teach compounds having certain diuretic and sedative activities and with the generic structure as follows (ES 80/489675, JP 80/33323, BE 80/199792, FR 78/33438, JP 70/97932, Baronnet R.; Callendret R.; Blanchard L. ; Foussard-Blanpin O.; Bretaudeau *J.* , *Eur. J. Med.–Chim.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



These are compounds in which NR_1R_2 can form a heterocycle, or R_1 and R_2 independently can represent H or a small alkyl. R_3 and R_4 can represent H, halogen, sulphonamide, alkyl, or alkoxy. No antibacterial activity is reported for these compounds.

6024126?.101800

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



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 CO_2H (*Chu, Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1990;16:215). These compounds inhibit DNA gyrase and topoisomerase IV, and demonstrate antibacterial activity *in vitro*.

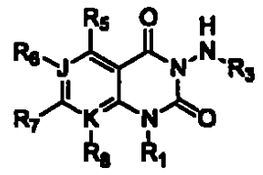
It is well-known in the pharmacological sciences that hydroxamic acids similar to that of the 3-hydroxyquinazolin-2,4-diones described above can be rapidly metabolized (Jakoby W.E. (ed); *Enzymatic Bases of Detoxication*, Vol. 2, Academic Press, New York, NY, 1980). It is also well-established that the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

5024267.101800

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the extraordinary discovery by the inventors that replacement of the –OH of the 3-position of the 3-hydroxyquinazolin-2,4-diones with an $-NH_2$ to generate the 3-aminoquinazolin-2,4-diones provides a series of compounds that demonstrates improved antibacterial activity. The same substituent not only enhances antibacterial activity, but also improves the in vivo efficacy of these compounds. In addition, these 3-aminoquinazoline-2,4-diones potently inhibit DNA gyrase but are not cross resistant with quinolone mutants that are no longer sensitive to agents such as ciprofloxacin. These observations further enhance the desirable properties of these agents as antibacterials.

Described are compounds of Formula I which are new:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

R_1 is H, a straight or branched alkyl of 1 to 6 carbons, cycloalkyl of 3 to 6 carbons, a heterocycle of 4 to 6 atoms having 1 to 2 heteroatoms, or a phenyl group, each is optionally substituted by R, F, Cl, OR, or $N(R)_2$ wherein R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 6 atoms having 0 to 1 degrees of unsaturation, a ring of 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms, phenyl group, or an aromatic heterocycle; each may be substituted by F, Cl, CN, NO_2, OH, NH_2; also, two R's may form a 3- to 7-membered ring with the atom to which it is attached. The ring may have 0 to 1 heteroatoms;

R_3 is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, and COR wherein R is as defined above;

R_5, R_6, and R_8 are each independently H, methyl, ethyl, F, Cl, Br, NO_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, acetylenic, vinylic, $(CR_2)_nOR$, $(CR_2)_nCO_2R$, $(CR_2)_nCONR_2$, $(CR_2)_nN(R)_2$, $(CR_2)_nNRCOR$, $(CR_2)_nCOR$, $(CR_2)_nSO_2R$, $(CR_2)_nSO_2N(R)_2$ where R is defined above.

R_1 and R_8 may together form a ring of 6 to 7 atoms having 1 to 2 heteroatoms which ring may be substituted by one or more R's wherein R is as defined above;

R_7 is selected from R_5, R_6, R_8, a carbocycle of 3 to 7 carbons, a phenyl, or a heterocyclic ring of 4 to 7 atoms, a fused heterocyclic ring of 8 to 10 atoms, a bicyclic heterocycle of 6 to 9 atoms, or a spiro heterocycle of 7 to 12 atoms each having 1 to 4 heteroatoms, and each of which is optionally substituted by one or

5024126.7.101800

more of R', F, Cl, $(C(R)_2)_nN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$, O, $(C(R)_2)_nCON(R)_2$, $(C(R)_2)_nCOR$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$ wherein R is defined above and R' is defined as R which is defined above; any of the adjacent groups R_5-R_8 may together form a 5- to 7-membered ring having 0 to 2 heteroatoms, which rings may be substituted by any of the groups described for R_7;

n is an integer of from 0 to 3; and

J and K are each independently carbon or nitrogen with the understanding that if J or K is nitrogen, no substituent R_6 or R_8, respectively, is attached.

The invention is also a pharmaceutical composition of the above compounds and methods of using the compounds as pharmaceuticals useful in the treatment of bacterial infection.

0024267.10180D

DETAILED DESCRIPTION

Preferred compounds of the invention are those of Formula I in which:

R_1 is methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, *t*-butyl, 2-fluorocyclopropyl, 1- or 2-methylcyclopropyl, cyclopropylmethyl, vinyl, phenyl, substituted phenyl, heteroaryl, or substituted heteroaryl;

R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 6 atoms, a ring of 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms, or a phenyl group, each may be substituted by F, Cl, OH, NH_2; alternatively two R's may form a 3- to 7-membered ring having 0 to 2 additional heteroatoms;

R_3 is H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl and COR wherein R is as defined above and R_5, R_6, and R_8 are independently H, methyl, ethyl, F, Cl, Br, NO_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, C≡CH, CH=CH_2, $(C(R)_2)_nOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, $(C(R)_2)_nCON(R)_2$, $(C(R)_2)_nN(R)_2$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(CR_2)_nCOR$, $(CR_2)_nSO_2R$, $(CR_2)_nSO_2N(R)_2$ where R is a straight or branched alkyl of 1 to 4 carbons, a cycloalkyl of 3 to

6 carbons wherein the alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by F, Cl, OR, or $N(R)_2$;

R_7 is selected from R_5, R_6, R_8, a heterocyclic ring of 4 to 7 atoms, a fused heterocyclic ring of 8 to 10 atoms or a bicyclic heterocycle of 6 to 9 atoms, each having 1 to 4 heteroatoms, and each of which may be substituted by one or more of R, F, Cl, $(C(R)_2)_nNR_2$, $(C(R)_2)_nOR$, O, $(C(R)_2)_nCONR_2$, $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nCOR$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, wherein R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 6 atoms having 0 to 1 degrees of unsaturation, a ring of 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms, or a phenyl group, each may be substituted by F, Cl, CN, NO_2, OH, NH_2; also, two R''s together may form a 3- to 7-membered ring with the atom to which it is attached which ring may have 0 to 1 heteroatoms;

n is an integer from 0 to 3; and

J and K are each independently carbon or nitrogen.

Other preferred compounds of the invention are those of Formula I wherein any two of the adjacent groups R_5-R_8 may together form a 5- to 7-membered ring having 0 to 2 heteroatoms and such rings may be substituted by any of the groups described for R_7;

n is 0 to 3;

R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 4 carbons, a ring of 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms or a phenyl, each may be optionally substituted by F, Cl, OR, CN, NO_2, or $N(R)_2$; and

J and K are carbon.

More preferred compounds of the invention are those of Formula I in which:

R_1 is ethyl, cyclopropyl, 2-fluorocyclopropyl, cyclopropylmethyl, *t*-butyl, or phenyl and heteroaryl optionally substituted by Me, F, Cl, OR, or $N(R)_2$;

R_3 is H, alkyl, aryl, substituted aryl, heteroaryl, substituted heteroaryl, COR;

0024126?.101800

R_5, R_6, and R_8 are each independently selected from H, F, Cl, Br, CH_3, ethyl, NH_2, $CH{=}CH_2$, C≡CH, NO_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F and OCH_3, OEt, OCF_2, OCF_3, OCH_2CF_3:

R_7 is selected from R_5, R_6, R_8, a heterocyclic ring of 4 to 7 atoms, a fused heterocyclic ring of 8 to 10 atoms or a bicyclic heterocycle of 6 to 9 atoms, each having 1 to 4 heteroatoms, and each of which may be substituted by one or more of R', F, Cl, $(C(R)_2)_nNR_2$, $(C(R)_2)_nOR$, O, $(C(R)_2)_nCON(R)_2$, $(C(R)_2)_nCOR$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$, a straight or branched alkyl of 1 to 4 atoms, or a phenyl group which may also be substituted as described above;

n is an integer from 0 to 3; and K is a carbon or nitrogen and J is a carbon.

R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 4 carbons, a ring of 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms or a phenyl, each may be optionally substituted by F, Cl, OR, CN, NO_2, or NH_2; and

R' is methyl, ethyl, phenyl, or a 2,3, or 4-pyridyl each of which may be substituted with F, Cl, CH_3, $(CH_3)_nN(R)_2$, or OR.

Still more preferred compounds of the invention are those of Formula I in which:

R_1 is ethyl, cyclopropyl, *t*-butyl, or phenyl, optionally substituted by F, Cl, OR, or NR_2;

R_3 is H, alkyl, substituted aryl, heteroaryl, CN, and COR;

R_5, R_6, and R_8 are each independently selected from R, F, Cl, Br, NH_2, NO_2, OCH_3, OEt, OCH_2CF_3, CN, C≡CH, and CF_3, CHF_2, CH_2F;

R_7 is a 5- or 6-membered ring heterocycle, having 1 to 2 heteroatoms, optionally substituted by alkyl, branched alkyl, cycloalkyl; spiro-fused carbocyclic ring of 3 to 7 atoms, $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$, and $(C(R)_2)_nOR$ or $(C(R)_2)_nN(R)_2$; a [4.3.0]-bridged heterocycle with 1 to 2 heteroatoms, optionally substituted by $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$ or $(C(R)_2)_nN(R)_2$; a [3.1.0]-bridged heterocycle having 1 heteroatom, optionally substituted by

502426.7 010800

$(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR or $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$; a bridged heterocycle of 7 to 9 atoms having 1 to 3 heteroatoms, or a spiro heterocycle of 7 to 12 atoms having 1 to 2 heteroatoms optionally substituted by $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, and $(C(R)_2)_n$OR, which heterocycles may also be substituted by R', F, Cl, or OH;

n is an integer from 0 to 3;

R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 6 atoms, which may be substituted by F, Cl, OH, NH_2; alternatively two R's may form a 3- to 7-membered ring having 0 to 2 additional heteroatoms or a carbocycle of 3 to 7 atoms;

R' is a straight or branched alkyl of 1 to 4 carbons, a phenyl or a heterocycle of 5 or 6 atoms with 1 or 2 heteroatoms optionally substituted by F, Cl, OH, CN, NO_2, or $(CH_2)_n$N$(R)_2$; also, two R''s may form a cyclopropyl or a cyclobutyl ring; and

K is carbon or nitrogen; and

J is carbon.

Still other more preferred compounds of Formula I are those in which

R_1 is ethyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, *t*-butyl, or phenyl, optionally substituted by F, Cl, OR, or N$(R)_2$.

R_3 is H;

Other still more preferred compounds are those of Formula I, wherein two adjacent groups R_5-R_8 form a 5- or 6-membered ring having 1 to 2 heteroatoms and which may be substituted by any of the groups described above for R_7;

n is 0 to 1;

R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 4 carbons, a ring of 3 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms or a phenyl, optionally substituted by F, Cl, OH, CN, NO_2, or NH_2; and

K and J are independently carbon or nitrogen with the understanding that if K or J is nitrogen, no substituent R_6 or R_8 is attached.

60241257.101800

Other still more preferred compounds are those of Formula I wherein R_1 and R_8 form a 5- or 6-membered ring having 1 to 2 heteroatoms and where the ring is optionally substituted with H, CH_3, CH_2CH_3, F, N(R) or OCH_3;

R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 3 atoms or phenyl optionally substituted by F, Cl, OH, or NH_2;

R_5 and R_6 are each independently H, F, Cl, Br, NO_2, NH_2, CH_3, $CHCH_2$ or R_5 and R_6 may form a ring of 5 to 7 atoms having 0 to 2 heteroatoms;

R_7 is selected from R_5, R_6 and R_8, isopropane, cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, a heterocyclic ring of 4 to 7 atoms, a fused heterocyclic ring of 8 to 10 atoms, or a bicyclic heterocycle of 6 to 9 atoms, each having 1 to 4 heteroatoms, and each of the above may be optionally substituted by one or more of R', F, Cl, $(CR_2)_nN(R)_2$, $(CR_2)_nOR$, $(C(R)_2)_n$=NOR, and $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, wherein R' is methyl, ethyl, isopropyl, phenyl, spiro-fused carbocyclic ring of 3 to 7 atoms, a heterocycle of 5 to 6 atoms having 1 to 2 heteroatoms, each of which may be substituted by F, Cl, CH_3, $(CH_2)_nN(R)_2$, or OR;

n is an integer of 0 to 3; and

J and K carbon.

Still other more preferred compounds in the invention are those of Formula I where

R_1 is ethyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl or fluorocyclopropyl;

R is H, ethyl, propyl, isopropyl or phenyl, each optionally substituted with F, Cl, OH, or NH_2;

R_3 is H;

R_5, R_6, and R_8 are each independently H, F, Cl, Br, methyl, ethyl, HC=CH2, C≡CH, OMe, OEt, OCF_3, CF_3, CHF_2, CH_2F, or any two adjacent R_5-R_8 may form a ring of 5 to 6 atoms having 0 to 2 heteroatoms;

R_7 is a carbocycle of 3 to 6 atoms, a heterocycle of 5 to 6 atoms having 1 to 2 heteroatoms, a fused heterocycle having 9 atoms and 2 heteroatoms, a

6024126v1 - 101800

bicyclic heterocycle of 6 to 8 atoms having 1 to 2 heteroatoms, each of which may be substituted by one or more of R', F, $N(R)_2$, $CH_2N(R)_2$, $CH_2CH_2N(R)_2$, $(CH_3)N(R)_2$, $C(CH_3)_2N(R)_2$, CH_2OH, CH_2CH_2OH, or OH, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$ wherein R' is methyl, ethyl, or phenyl optionally substituted by any of the above;

J is carbon; and

K is carbon or nitrogen.

Most preferred compounds in the invention are those of Formula I where

R_1 is ethyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, *t*-butyl, phenyl, or a 2,3,4-pyridyl optionally substituted by F, OH, or $N(R)_2$;

R is H, methyl, or ethyl;

R' is methyl, ethyl, isopropyl, phenyl, a heterocycle of 5 to 6 atoms containing 1 to 2 heteroatoms, each of which may be substituted by F, Cl, CH_3, $(CH_2)_nN(R)_2$, or OR; two R' can form a carbocyclic ring or spiro-fused carbocyclic ring of 3 to 7 atoms;

R_3 and R_3' are each independently H;

R_5 is H, F, Me or NH_2;

R_6 is H, F, Cl, Br, OCH_3, or NO_2;

R_8 is H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, OCF_3, OCH_3, OBt, $OCHF_2$, OCH_2F CF_3, CHF_2, CH_2F, or C≡CH;

R_7 is a 5- or 6-membered ring heterocycle, having 1 to 2 heteroatoms, optionally substituted by$(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$, and $(C(R)_2)_nN(R)_2$; a [4.3.0]-bridged heterocycle, with 1 to 2 heteroatoms, which may be optionally substituted by $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$, and $(C(R)_2)_nN(R)_2$; a [3.1.0]-bridged heterocycle, having 1 heteroatom, which may be optionally substituted by $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$, and $(C(R)_2)_nN(R)_2$; a bridged heterocycle of 7 to 9 atoms having 1 to 3 heteroatoms, which may be optionally substituted by $((C(R)_2)_n$=NOR,

6024126 7-101800

$(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR, and $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$, which heterocycles may also be substituted by R', F, Cl, or OH; two R' may form a ring:

n is 0 to 1;

J is carbon; and

K is carbon or nitrogen.

Still other most prefered compounds of Formula I are those in which R_1 and R_8 together form a ring of 6 to 7 atoms having 1 to 2 heteroatoms which ring may be substituted by one or more small alkyls.

R_3 is H, alkyl, substituted aryl, heteroaryl and COR;

R_5 and R_6 are each independently selected from H, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl, Br, NH_2, NO_2, OCH_3, OEt, CN, C≡CH, and CF_3, CHF_2, CH_2F;

R_7 is a 5- or 6-membered ring heterocycle, having 1 to 2 heteroatoms, optionally substituted by alkyl, branched alkyl, cycloalkyl; spiro-fused carbocyclic ring of 3 to 7 atoms, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, and $(C(R)_2)_n$OR or $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$; a [4.3.0]-bridged heterocycle with 1 to 2 heteroatoms, optionally substituted by $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR or $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$; a [3.1.0]-bridged heterocycle having 1 heteroatom, optionally substituted by $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR or $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$; a bridged heterocycle of 7 to 9 atoms having 1 to 3 heteroatoms, or a spiro heterocycle of 7 to 12 atoms having 1 to 2 heteroatoms optionally substituted by $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, and $(C(R)_2)_n$OR, which heterocycles may also be substituted by R', F, Cl, or OH;

n is an integer from 0 to 3;

R' is a straight or branched alkyl of 1 to 4 carbons, a phenyl or a heterocycle of 5 or 6 atoms with 1 or 2 heteroatoms optionally substituted by F, Cl, OH, CN, NO_2, or $(CH_2)_n$N$(R)_2$; also, two R''s may form a cyclopropyl or a cyclobutyl ring; and

R is H, a straight or branched alkyl of 1 to 6 atoms, which may be substituted by F, Cl, OH, NH_2; alternatively two R's may form a 3- to

6024126.7 101800

7-membered ring having 0 to 2 additional heteroatoms or a carbocycle of 3 to 7 atoms;

J and K are carbon.

Still most preferred are compounds:

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

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-methylpyrrolidin-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;

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;

3-Amino-7-[(S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-6,8-difluoro-1H-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;

3-Amino-7-(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;

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

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

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

02412867.101800

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

3-Amino-7-(3-aminomethylpyrrolidin-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;

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

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

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)-1-cyclopropyl-8-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate;

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

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

3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylmethyl-8-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-1-ethyl-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

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

602412567.101800

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

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

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

3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-8-carbonitrile hydrochloride;

3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate;

3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

5-Amino-9-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-fluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diazaphenalene-4,6-dione hydrochloride;

5-Amino-9-[(R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-8-fluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diazaphenalene-4,6-dione hydrochloride;

2-Amino-8-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-fluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione, hydrochloride;

2-Amino-8-[(R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-9-fluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione hydrochloride;

3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione, hydrochloride;

3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione, hydrochloride;

WO 2004/087678 PCT/US2004/010800

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(octahydropyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(octahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(3-aminomethylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

trans-3-Amino-7-(3-aminomethyl-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(R)-3-((R)-1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride;

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

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

3-Amino-7-[7-(1-aminoethyl)-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

1-(3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidine-3-carboxylic acid amide;

3-Amino-[7-trans-3-aminomethyl-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(5-methylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl)-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione;

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

602412567.1018DO

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

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

3-Amino-7-[trans-3-amino-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

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

N-[1-(3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-ylmethyl]methanesulfonamide hydrochloride;

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

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

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

N-[1-(3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-ylmethyl]methanesulfonamide;

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

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

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

602412967.101800

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

3-Amino-7-(trans-3-aminomethyl-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)piperidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[3-(aminoethyl)piperidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[4-(1-aminoethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[4-(1-aminoethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(3-amino-3-phenylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-7-(7-aminomethyl-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(7-aminomethyl-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

602412567 · 10180

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

3-Amino-7-(3-amino-4-methoxypyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(3-amino-4-methoxypyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(3-amino-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-7-[(R)-3 (-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-ethyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid trifluoroacetate;

1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid trifluoroacetate;

3-Amino-7-(1-aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(1-aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-7-(octahydropyrrolo [3,4-b]pyridin-6-yl)-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-7-(trans-3-aminomethyl-4-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(trans-3-aminomethyl-4-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

602412267 101800

3-Amino-7-(trans-3-amino-4-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-7-(3-amino-3-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-7-pyrrolidin-1yl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-pyrrolidin-1yl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl) pyrrolidin-1-yl]-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-7-[(R)-3-((S)-1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

(S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-7-[3-(1-ethylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

3-Amino-7-(6-amino-1-methyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

602412867 · 10180

cis-3-Amino-7-(3-aminomethyl-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

trans-3-Amino-7-(3-aminomethyl-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(1-amino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

3-Amino-7-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

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

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

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

3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(R)-3-((S)-1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;

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

502412567.1 01800

502425267.101800

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(R)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-(R)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-(S)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-(R)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412697.101800

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412567 · 101800

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

602426 7.101800

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(R)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412567 · 101800

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-(R)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-(S)-1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412567 · 101800

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-(R)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methooxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412567.101800

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-ethoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methooxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412967.101800

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

602412267.101800

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}urea;

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

602412567.101800

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4,4-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2,4-dione;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethylurea;

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-methylethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

602412671.101800

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-methoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-phenoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-phenoxyethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

602412 7.101800

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4,4-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-ethoxyethyl)-4,4-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-methoxypropyl)-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methyl-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethylurea;

602412567.101800

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethylurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethylurea;

3-Amino-7-(3-aminomethylphenyl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-aminomethylphenyl)-8-methyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-aminomethylphenyl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-aminomethylphenyl)-8-chloro-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-aminomethylphenyl)-8-methyl-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-aminomethylphenyl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

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

3-Amino-7-(2-aminomethylthiazol-4-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(2-aminomethylthiazol-4-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(2-aminomethylthiazol-4-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(2-aminomethylthiazol-4-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412867.101800

3-Amino-7-(2-aminomethylthiazol-4-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

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

3-Amino-7-[2-(1-aminoethyl)thiazol-4-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[2-(1-aminoethyl)thiazol-4-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[2-(1-aminoethyl)thiazol-4-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[2-(1-aminoethyl)thiazol-4-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-[2-(1-aminoethyl)thiazol-4-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(5-aminomethylthiophen-3-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(5-aminomethylthiophen-3-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(5-aminomethylthiophen-3-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(5-aminomethylthiophen-3-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(5-aminomethylthiophen-3-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(5-aminomethylthiophen-3-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

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

3-Amino-7-(4-aminomethyl-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-aminomethyl-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412867.101800

3-Amino-7-(4-aminomethyl-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-aminomethyl-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione

3-Amino-7-(4-aminomethyl-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

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

3-Amino-7-(4-(1-aminoethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-aminoethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-aminoethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-aminoethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-aminoethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-methylethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-methylethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-methylethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-methylethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-methylethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methyl-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-methylethyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-8-methoxy-1-cyclopropyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-5,8-dimethyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

0241257.101800

3-Amino-7-(3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-5,8-dimethyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3-Amino-7-(3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-methoxy-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione;

602412567 101800

Examples of carbocyclic groups with heteroatoms (or heterocycles) include, but are not limited to, the following:

Here, the term "alkyl" means a straight or branched hydrocarbon radical having from 1 to 12 carbon atoms unless otherwise specified and includes, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, undecyl, and dodecyl. The alkyl groups may contain one or more sites of unsaturation such as double or triple carbon-carbon bonds. The alkyl group is unsubstituted or substituted by from 1 to 3 substituents selected from F, Cl, Br, OH, NH_2, CN, NO_2, OCH_3, OCH_2CH_2OH, $NHCH_3$, or $N(CH_3)_2$.

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 may contain double bonds. The cycloalkyl ring may be unsubstituted or substituted by from 1 to 3 substituents selected from alkyl, alkoxy, thioalkoxy all as defined herein, hydroxy, thiol, nitro, halogen, amino, formyl, carboxyl, nitrile, -NH-CO-R, -CO-NHR-, $-CO_2R$, -COR, aryl, or heteroaryl wherein alkyl (R), aryl, and heteroaryl are defined as herein.

The term "heterocycle" means a heterocyclic radical which is 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furanyl, 2- or 3-pyrrolyl, 2-, 4-, or 5-imidazolyl, 3-, 4-, or 5-pyrazolyl, 2-, 4-, or 5-thiazolyl, 3-, 4-, or 5-isothiazolyl, 2-, 4-, or 5-oxazolyl, 3-, 4-, or 5-isoxazolyl, 3- or 5- 1,2,4-triazolyl, 4- or 5- 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 2-, 3-, or 4-pyridinyl, 3-, 4-, or 5-pyridazinyl, 2-pyrazinyl, 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinolinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl, 1- or 2-piperazinyl, 2-, 3-, or 4-morpholinyl, 2-, 3-, or 4-thiomorpholinyl, 1-, 2-, or 3-pyrrolidinyl, 2- or 3-tetrahydrofuranyl, 2-, 3-, or 4-tetrahydropyranyl, 2- 3-, or 4-piperidinyl, 1-, 2-, 4-, 5-, or 6-tetrahydropyrimidinyl, 2-dioxolinyl, 2-, 4-, or 5-imidazolidinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolinyl, unsubstituted or substituted by 1 to 2 substituents selected from alkyl as defined above. For heterocycles containing sulfur, the oxidized sulfur heterocycles containing SO or SO_2 groups are also included.

The acids, alcohols, and amines which appear in the invention may have to be protected before or during preparation of the final product.

For purposes of the syntheses of the compounds of the present invention, reactive functional groups present in starting materials, reaction intermediates, or reaction products may be protected during chemical reactions using protecting groups which render the reactive functional groups substantially inert to the reaction conditions (see for example, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2 ed., T. W. Green and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991). Thus, for example, protecting groups such as the following may be utilized to protect suitable amino, hydroxyl, and other groups of related reactivity: carboxylic acyl groups, such as formyl, acetyl, trifluoroacetyl; alkoxycarbonyl groups, such as ethoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), β,β,β-trichloroethoxycarbonyl (TCEC), β-iodoethoxycarbonyl; aryloxycarbonyl groups, such as benzyloxycarbonyl, *p*-methoxybenzyloxycarbonyl, phenoxycarbonyl; trialkyl silyl groups, such as trimethylsilyl and *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS); and groups such as trityl, tetrahydropyranyl, vinyloxycarbonyl, *o*-nitrophenylsulfenyl, diphenylphosphinyl, *p*-toluenesulfonyl, and benzyl may all be utilized. The

5021426 7.101800

1097

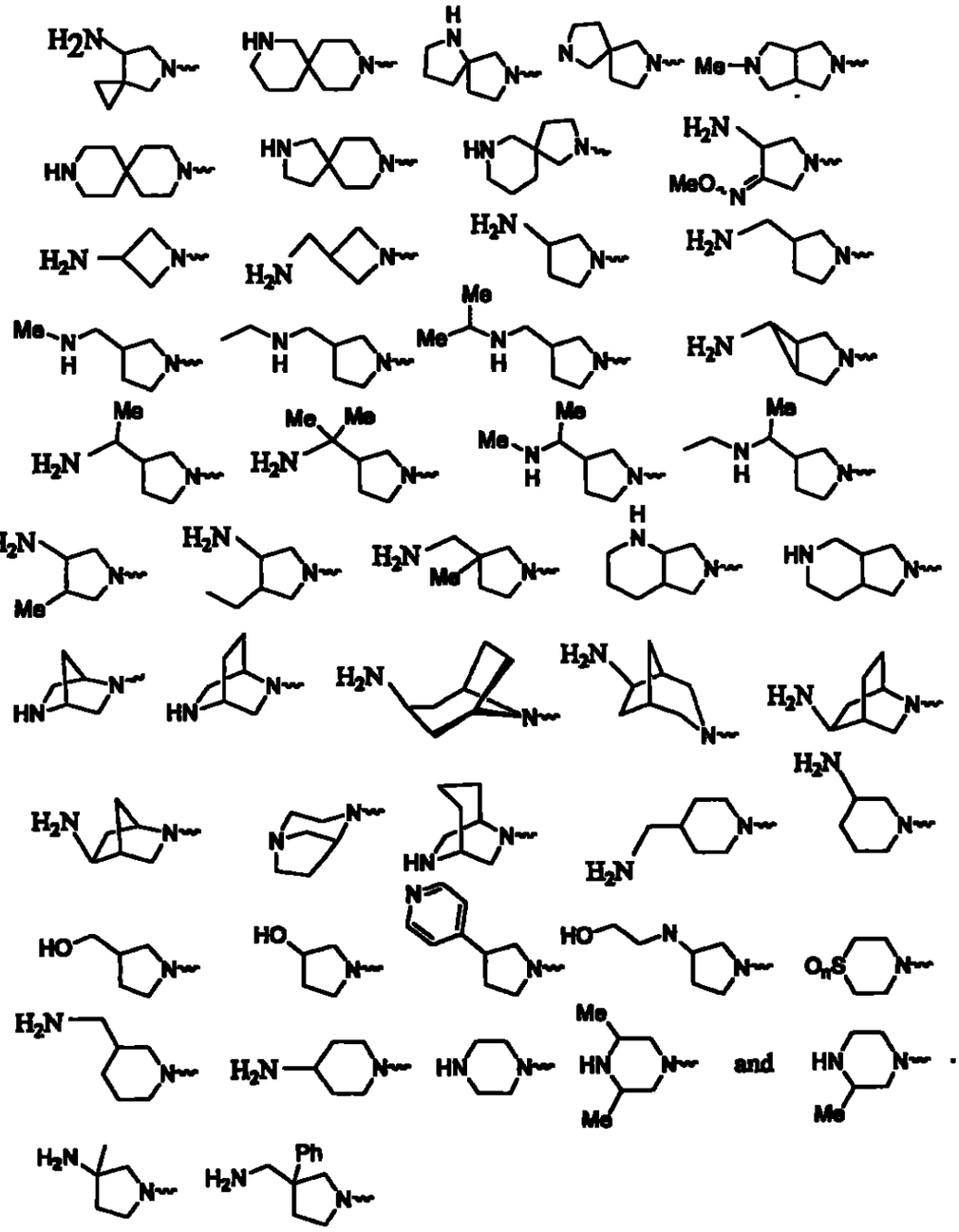
protecting group may be removed, after completion of the synthetic reaction of interest, by procedures known to those skilled in the art. For example, a BOC group may be removed by acidolysis, a trityl group by acidolysis or hydrogenolysis, TBDMS by treatment with fluoride ions, and TCEC by treatment with zinc.

Fused heterocyclic rings of from 8 to 10 atoms include but are not limited to 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinolinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl.

Heterocycles include but are not limited to:

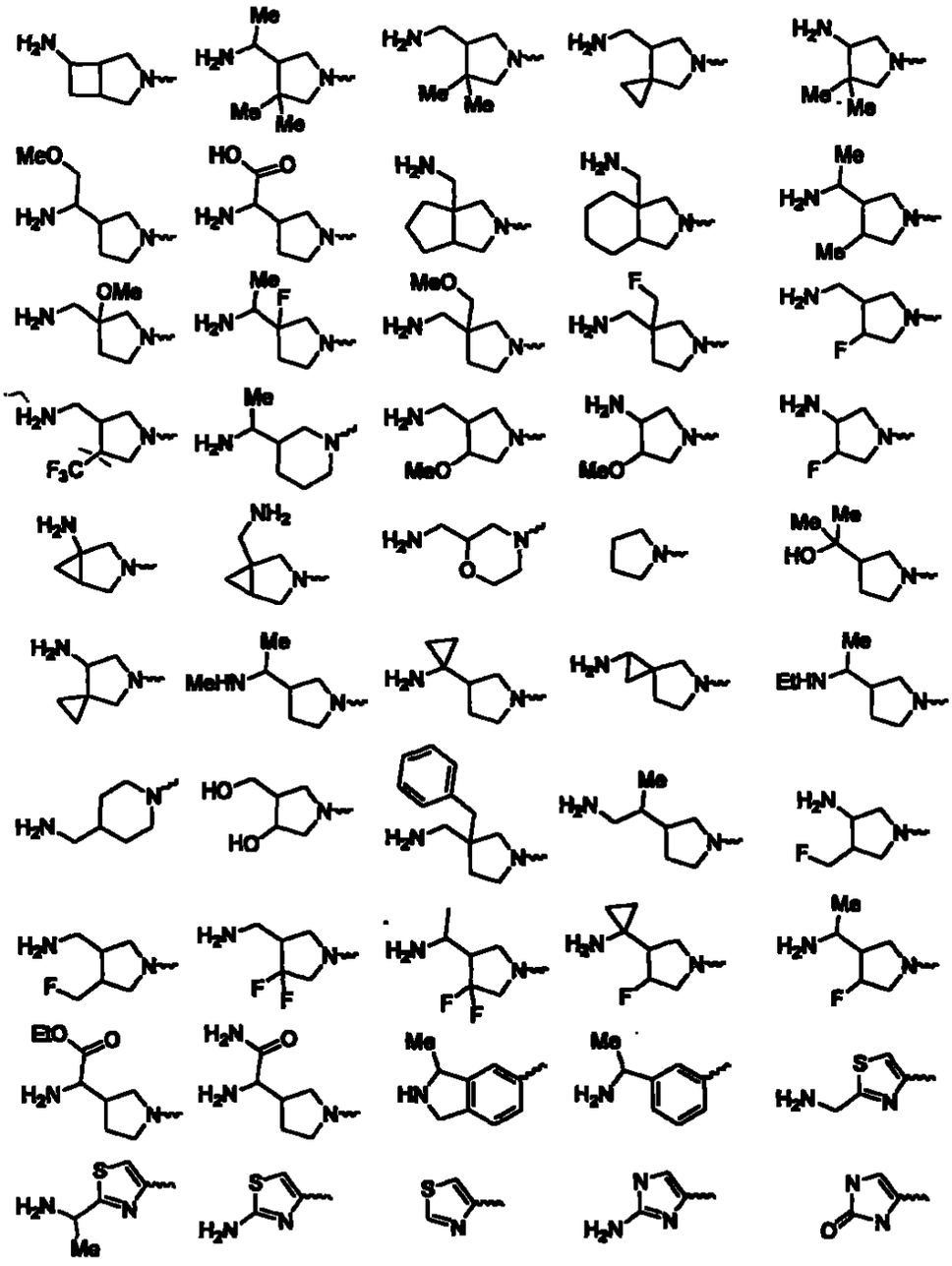
602412567 · 101800

1098



6024267 .101800

1099



Numerous heterocycles as those depicted above are known in the art and are prepared by literature methods such as *J. Med. Chem.*, 1992;35:1764; *J. Med.*

0028126?.101800

Chem., 1996;39:3070; *Synlett.*,1996:1097; and *J. Med. Chem.*, 1986;29:445. Any of the primary or secondary amines may be substituted by alkyl.

Some of the compounds of Formula I are capable of further forming pharmaceutically acceptable acid-addition and/or base salts. All of these forms are within the scope of the present invention.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula I include salts derived from nontoxic inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, hydrofluoric, phosphorous, and the like, as well as the salts derived from nontoxic organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanoic acids, hydroxy alkanoic 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, acetate, trifluoroacetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinates suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzensoulfonate, 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, chloroprocaine, choline, diethanolamine, dicyclohexylamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine (see, for example, Berge S.M., supra., 1977).

5024125T.101800

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 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.

602412697 .101800

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, 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.

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 homogenous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

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.

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.

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

0241257.101800

preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, 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, 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.

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.

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 convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

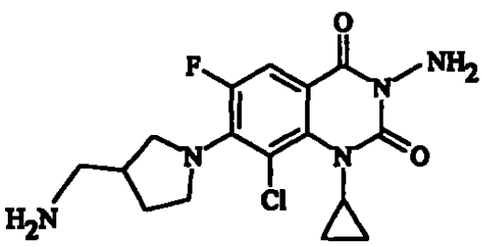
Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and each center may exist in the R or S configuration. The present invention includes all diastereomeric, enantiomeric, and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof. Additionally, the compounds of the present invention may exist as geometric isomers. The present invention includes all cis,

602412567.101800

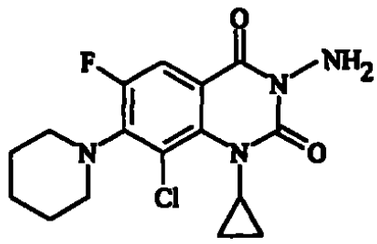
trans, syn, anti, entgegen (E), and zusammen (Z) isomers as well as the appropriate mixtures thereof.

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

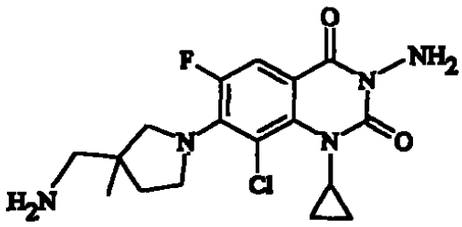
Table 1



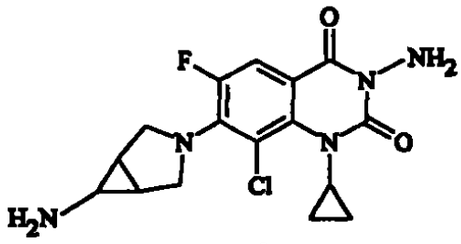
1



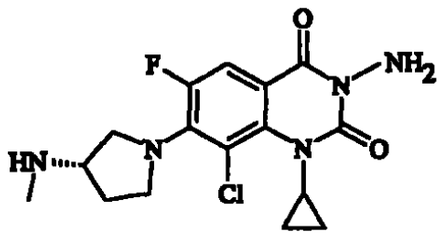
2



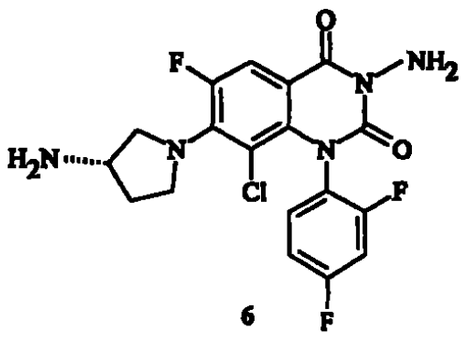
3



4

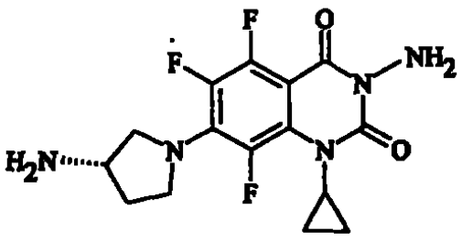


5

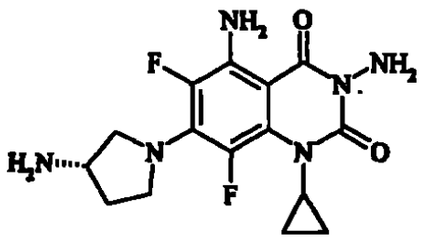


6

WO 2004/026287 PCT/US2003/029800

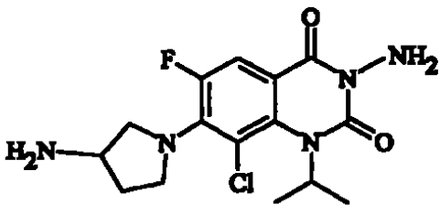


9

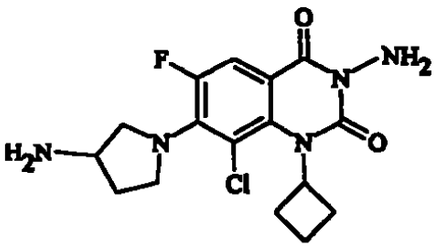


11

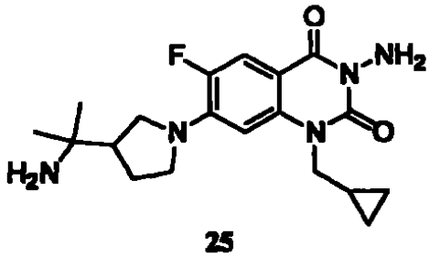
Table 1 (cont'd)



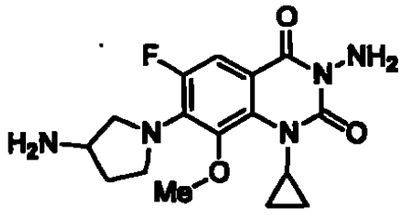
18



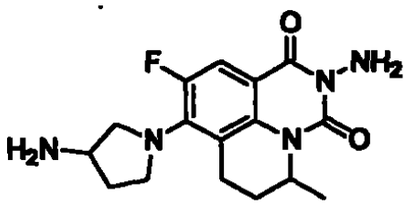
21



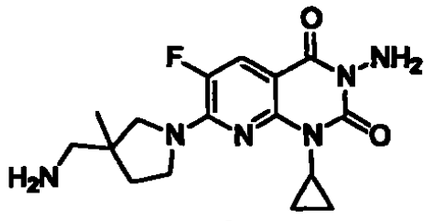
25



33



42



46

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.

WO 2004/126767 PCT/US2004/018000

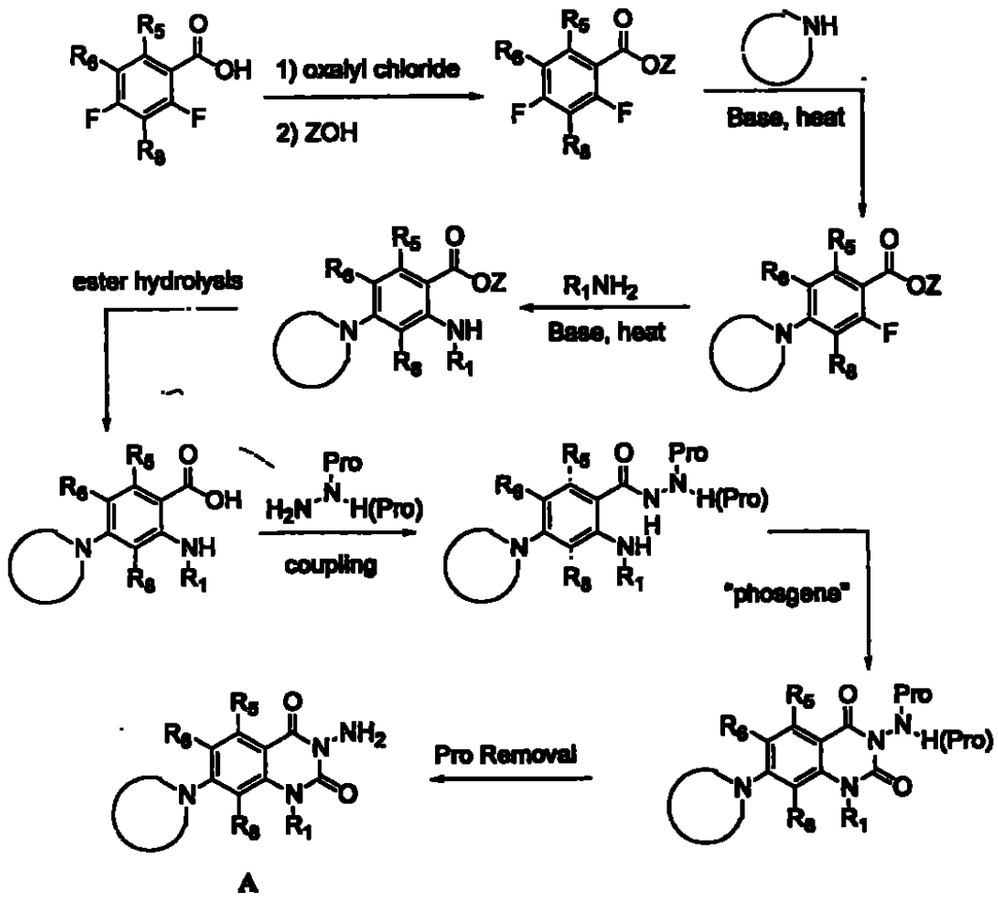
The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the specification or the claims in any way.

An illustration of the preparation of compounds of the present invention is shown in Schemes 1-22. R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, and R_8 are as defined above for Formula I. The R_7 heterocyclic and aromatic side chains that are absent from the literature are prepared as described in Schemes A1 –A8. 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 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.

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.

602412567 .101800

Scheme 1



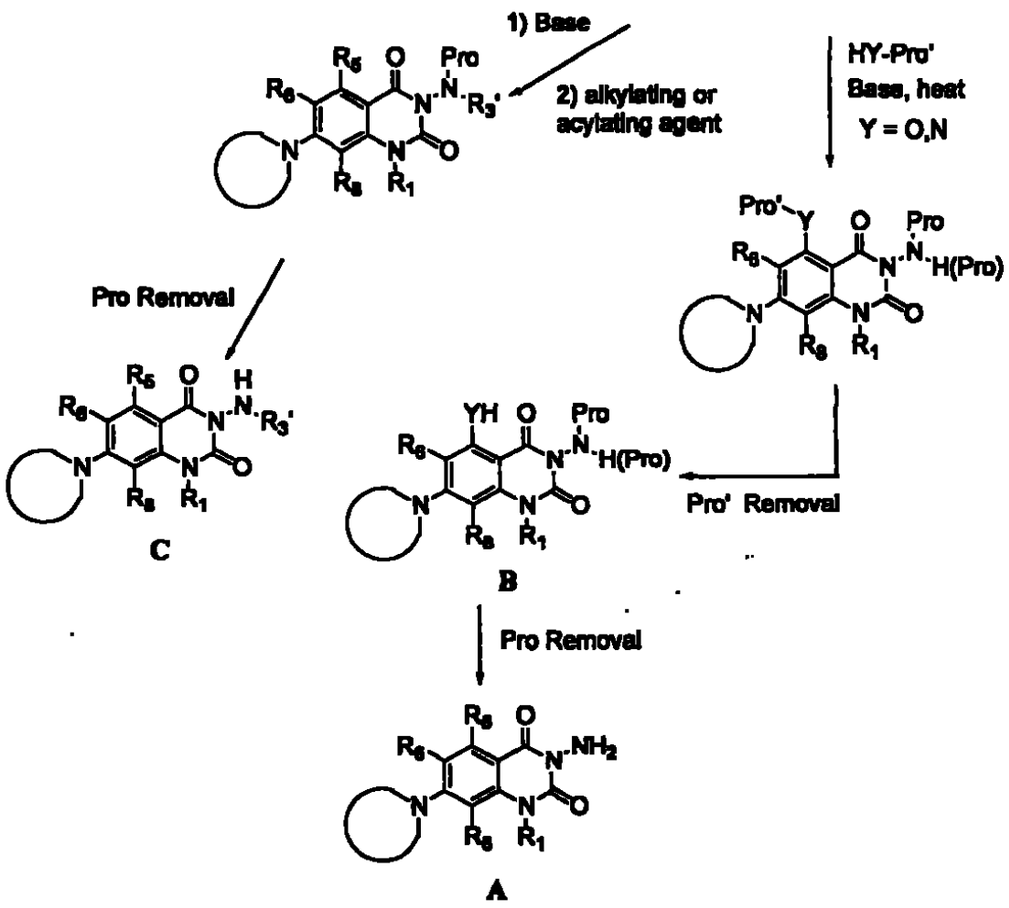
6024126.7 .101800

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 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 [Suzuki, Akira. Pure Appl. Chem. (1994), 66(2), 213-22 and Stille, John K. Angew. Chem. (1986), 98(6), 504-19].

The preparation of the 2-substituted-amino compound from the 4-heterocyclic phenyl derivative requires the displacement of a F or Cl (at the 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. At this point, the protecting group may be removed to give the free amine A, which can represent a final product.

5024125.7 - 101800

Scheme 1(cont.)



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 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.

If R_5 = F, it is activated towards displacement with a nucleophile HY-Pro' where Y = N and O. Other leaving groups such as chlorine, bromine, or sulfonyl may also be employed in solvents such as ethanol, DMSO, DMF, THF and the like at temperatures of 0 – 120 °C.

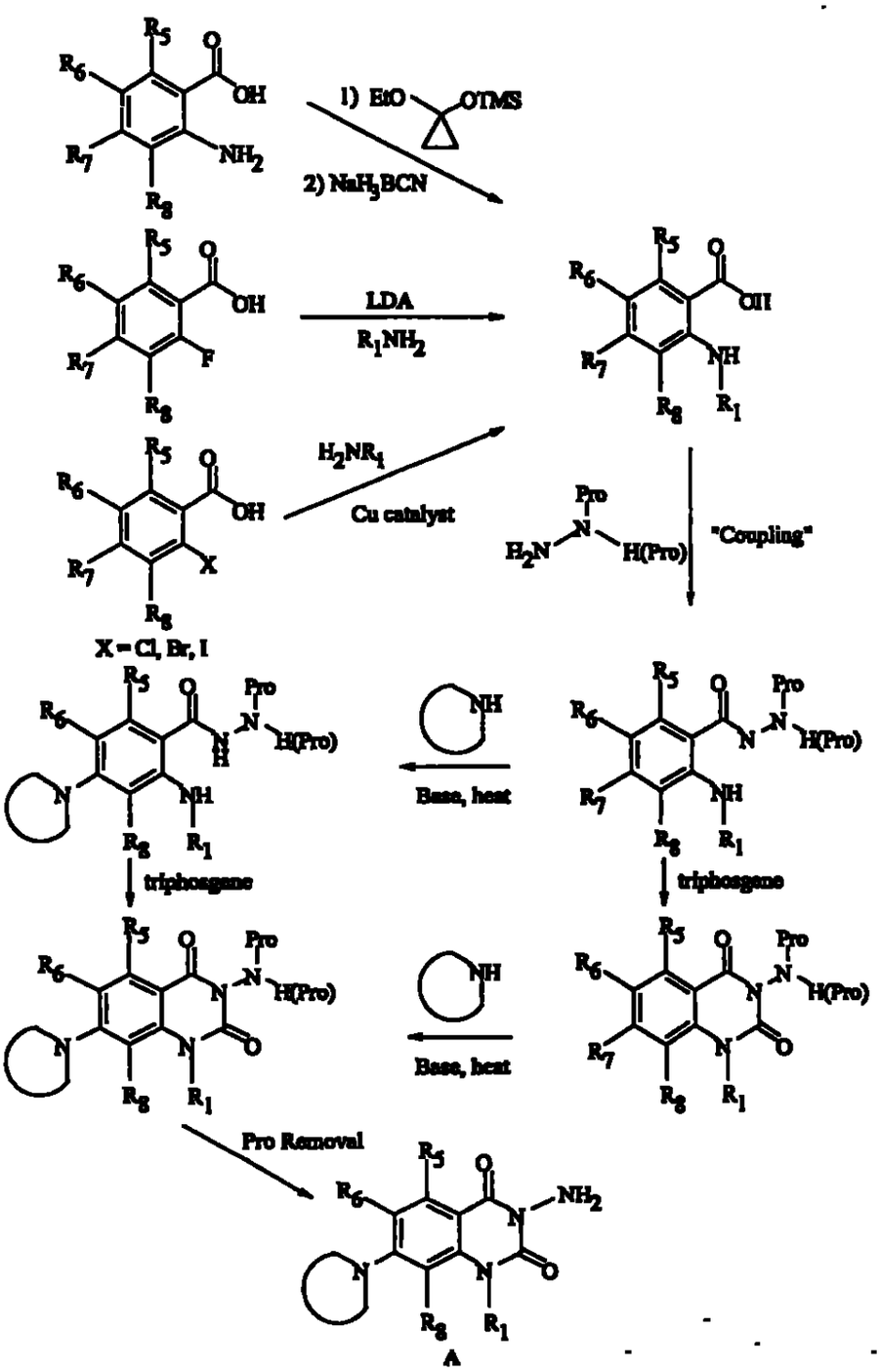
5021257.101800

1110

The protecting groups (Pro) may be selectively removed by hydrogenation, acid or base treatment, metal catalysis, or a number of other methods described in protecting group art. When Pro is benzyl, the benzyl may be removed with Pd/C and hydrogen. A t-butyl carbamate group may be removed by alcoholic HCl, TFA, or TFA in dichloromethane, ethyl acetate or diethyl ether. Allylic carbamates may be removed by $PhSiH_3$ and Pd catalyst. Solvents such as alcohol, THF, alcohol/THF, alcohol/THF/DMF, diethyl ether, etc. are generally employed.

02412687.101800

Scheme 2



602412697 .10180D

In Scheme 2, the *ortho*-aminobenzoic acid is cyclopropanated (where R_1 is cyclopropyl) according to the method of Gillaspy (*Tetrahedon Letters*, 1995: 7399) to provide the cyclopropyl amine. When R_1 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 R_1NH_2. Alternatively, when R_1 is any primary amine, including but not limited to cyclopropyl, t-butyl or isopropyl, the R_1 can be introduced via a Cu catalyst such as copper bronze or cupric acetate (R_1NH_2 and X = I, Br or Cl) in the presence of a base such as potassium acetate, triethylamine, or pyridine.

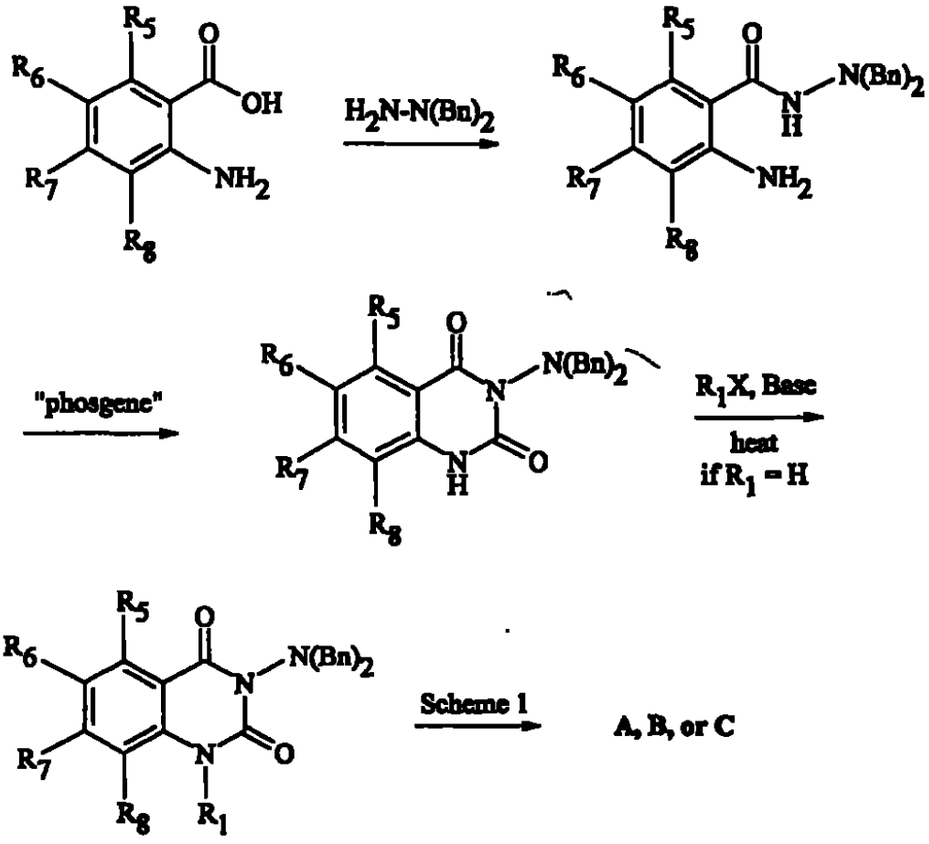
The resulting R_1-substituted amine from above is then coupled to an appropriately protected hydrazine to provide the corresponding amide using methods commonly employed in the literature. The corresponding amide can be further reacted, if R_7 is a leaving group, with various heterocyclic amines to form 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, 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 quinazoline-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 $NaHCO_3$.

Alternatively, the corresponding amide is first cyclized and then the R_7 displaced to afford the same product. Deprotection provides the final product A.

WO 96/41267 PCT/US96/10180

Scheme 3



WO 02/41287 PCT/US01/01800

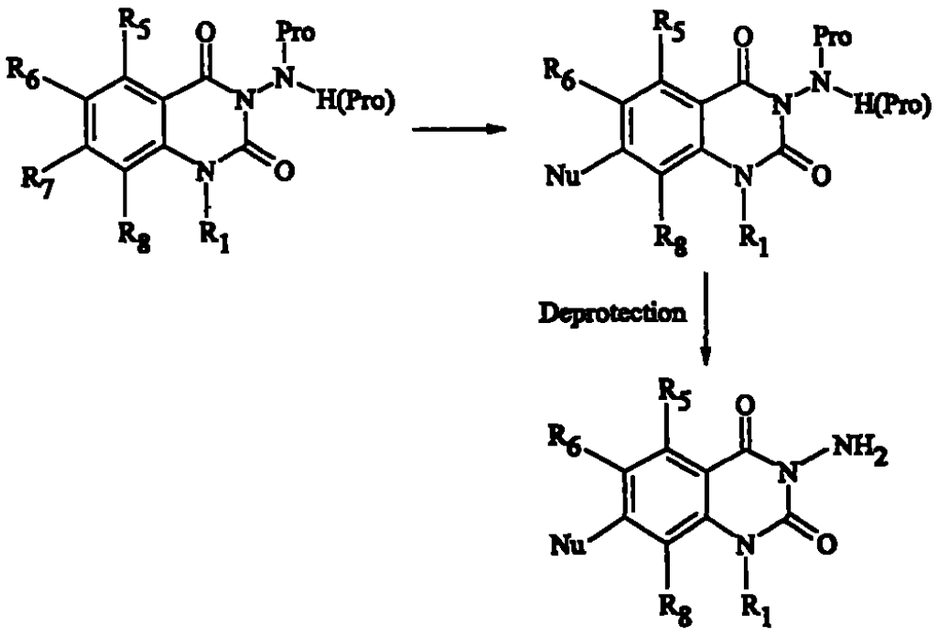
Scheme 3 allows for the introduction of an alkyl substituent when R_1 is hydrogen. Dibenzyl substituted hydrazines (H_2N-$(Bn)_2$) or an equivalent protecting group can be coupled to an *ortho*-aminobenzoic acid under a variety of conditions typically described in the literature to provide N-protected 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 alkanol, or DMF. Also, R_1X can include ethyl iodide, ethyl bromide,

1119

dicthyl 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.

Displacement of leaving groups at R_7 as shown in Schemes 1, 2, and 3 is not limited to nitrogen heterocycles. Other nucleophiles (Nu) such as CH_3O-, N_3-, R_2NH, R-NH_2, and RS- also displace an F, Cl, or NO_2 leaving group at R_7 in as shown in Scheme 4.

Scheme 4



When the leaving group is a triflate or higher halide, organo tin reagents or organoboronates may be used with palladium catalysts to deliver a carbon nucleophile. 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).

602412567 ,101800

All of the chemistry depicted and described in Schemes 1 to 4 would apply using the definitions of J and K in Formula I. When either J or K is nitrogen, the displacement chemistry would indeed be more facile than when J and K are carbon.

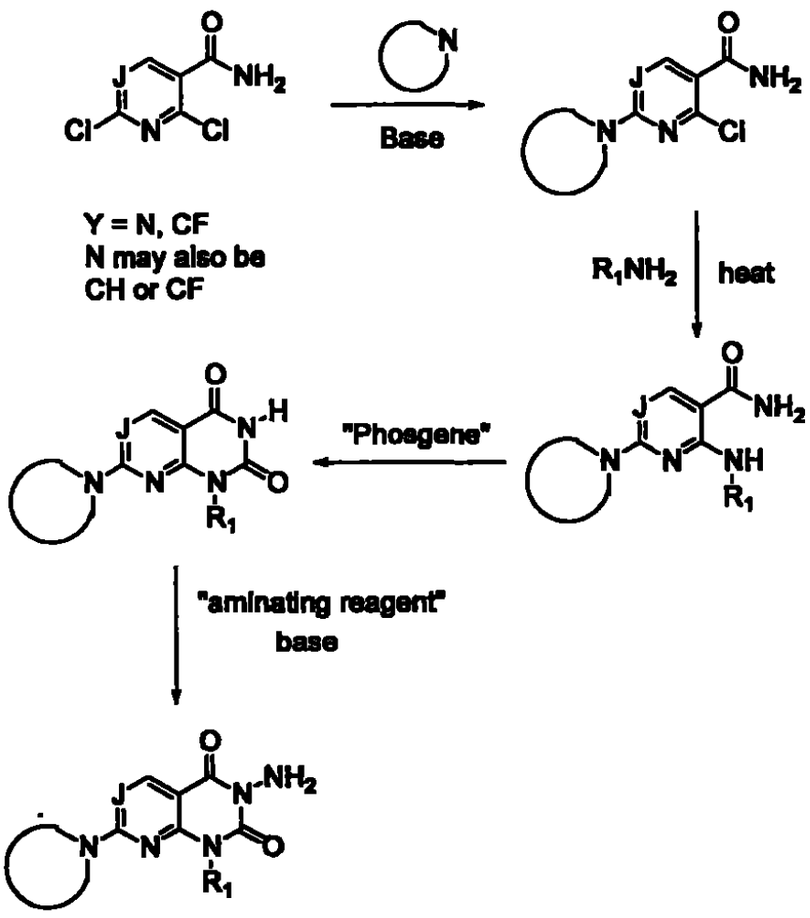
Compounds of the invention where J and/or K of Formula I are nitrogen may be prepared by the Schemes 1, 2, 3, and 4 or by routes which take advantage of the activation of leaving groups *ortho* and *para* to the nitrogen. Such routes will systematically introduce R_7 and R_1 in Formula IV. This methodology also applies to cases in Formula I where K-R_8 is C-H or C-F and J-R_6 is C-F.

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 J = N or J-R_6 = CF, the 4-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 R_1NH_2 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 (*Scl. Pharm.*,1984; 52: 46-50) to give the final product.

6024126.7 101800

1116

Scheme 5



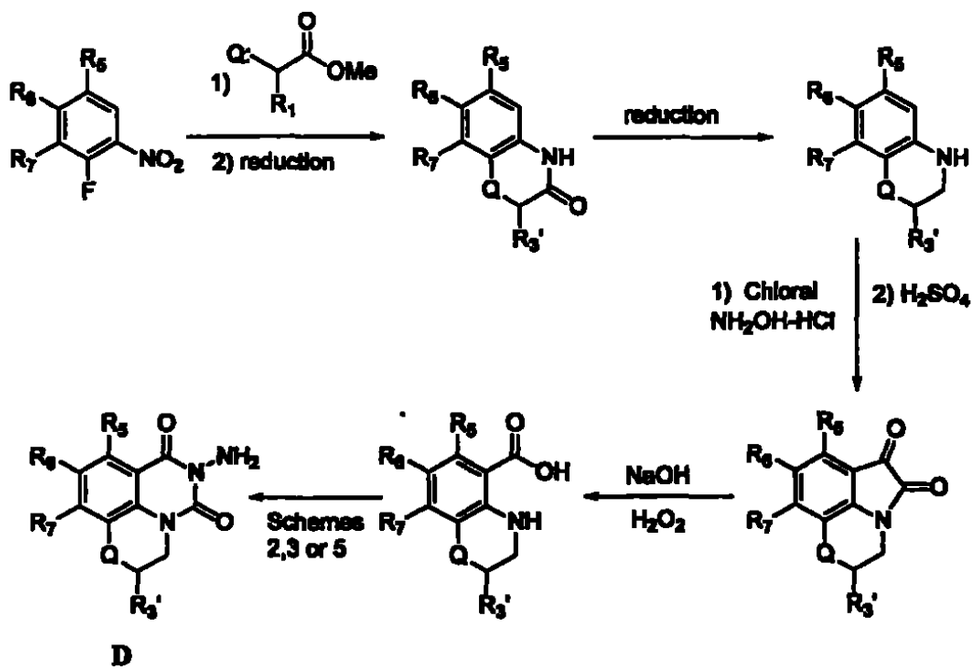
Tricyclic compounds (ie, where R_1 and R_8 form a ring in Formula I) can be prepared according to Schemes 6 and 7. Schemes 6 and 7 differ in the introduction of the R_1 substitutions in D and E wherein $R_1 = R_1'$ and R_1 is as defined above for Formula I. In Scheme 6, the *ortho*-fluoro nitro compound (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, H_2 over Pd/C, or an active metal in acid such as iron or tin in HCl or acetic acid. The newly formed amine readily cyclizes with the ester (other acid analogs may be employed such as

002412567.101800

1117

thioesters, amides, and the like). The cyclized product is then reduced with 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



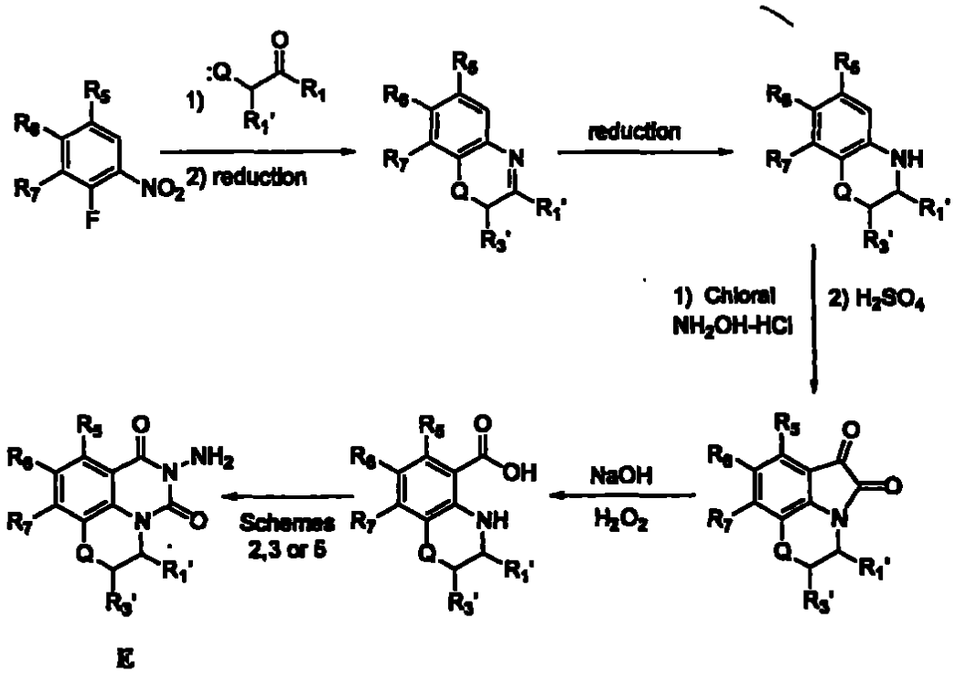
D

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

5024125 7.101800

imine, which is further reduced with H_2 on Pd/C or by chemical hydride reducing agents such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride to give the dihydroquinoline. Such reductive aminations are well-known in the art and are 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 R_7 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.

Scheme 7



E

In Scheme 8, the target tricylic 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. In this sequence, the resulting

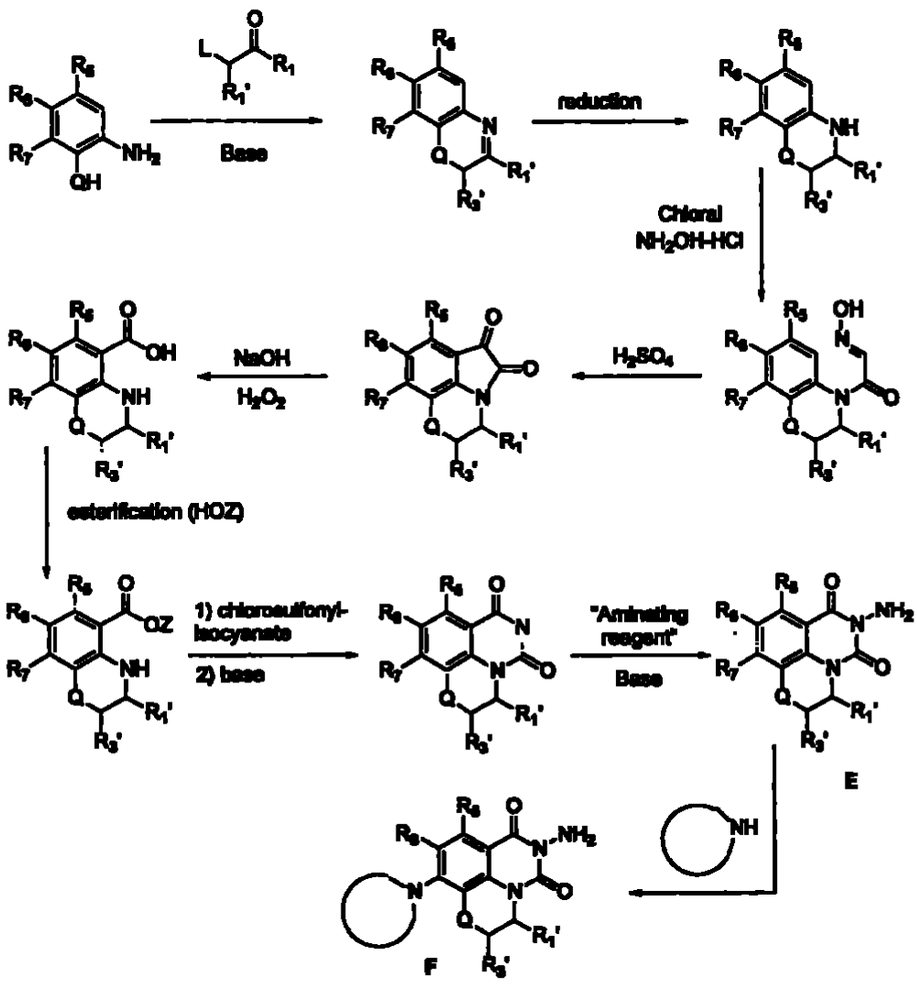
502412 7.101800

aniline forms a cyclic imine, which is further reduced with H_2 on Pd/C or by chemical hydride reducing agents such as sodium borohydride or sodium cyanoborohydride to give the dihydroquinoline. Such reductive aminations are well-known in the art and are typically performed in THF, alcohol, water alcohol mixtures, or in water DMF mixtures. This intermediate is 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 by first forming an ester followed by treatment with chlorosulfonylisocyanate or the like at temperatures of 0°C and below followed by treatment with but not limited to bases such as triethylamine or disopropylethylamine. Amination can then be carried out in the same manner as described in Scheme 5 to provide E. When R_7 = Cl or F, compounds D (Scheme 6) and E (Schemes 7 and 8) can be coupled with various heterocyclic amines to produce the desired derivatives. Alternatively, carbocycles and aryls may also be introduced at R_7 using palladium catalyzed couplings of tin or bornate carbocycles and aryls if R_7 is a Br, I or triflate.

0241267.101800

1120

Scheme 8



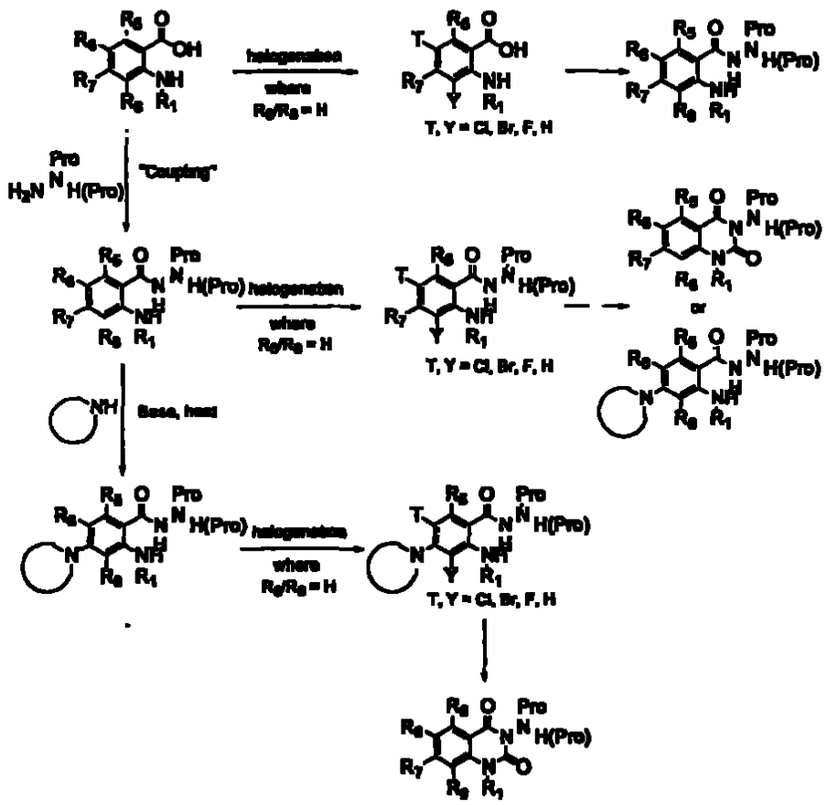
602412967 · 101800

It is recognized from Schemes 6, 7, and 8 that R_1 and $R_{1'}$ 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

1121

benzoic acids using chiral amines such as camphorsulfonamide, benzylamine, or the like. The isomers can then be separated and the chiral amide hydrolyzed.

Scheme 9



Scheme 9 illustrates cases where it is advantageous to convert R_6 or R_8 = H to R_6 or R_8 = 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-chlorosuccinamide, *t*-butylhypochlorite, chlorine gas, and the like. Similarly,

5024126 7.101800

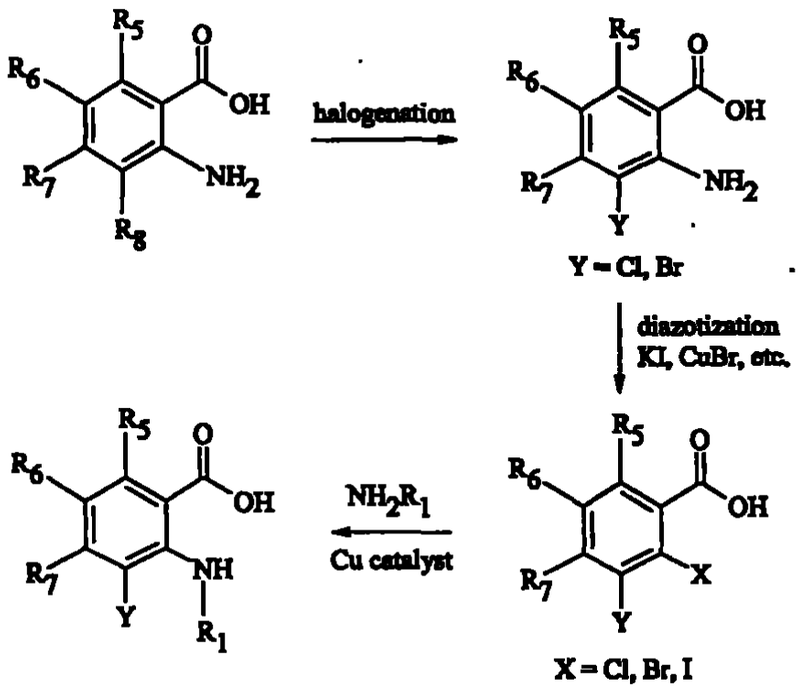
1122

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 quinazoline-2,4-diones.

In Scheme 10, structures where R_8 = H is halogenated, as described in Scheme 9, provide 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.

0024267 .101800

Scheme 10

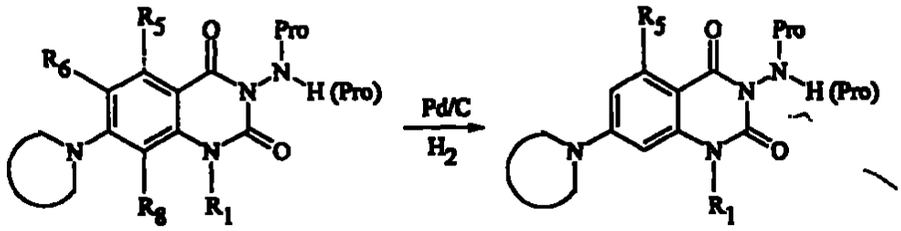


Dehalogenation of compounds where R_6 or R_8 = Cl or Br is accomplished, for example, with metal catalysis under hydrogen pressure

1123

(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



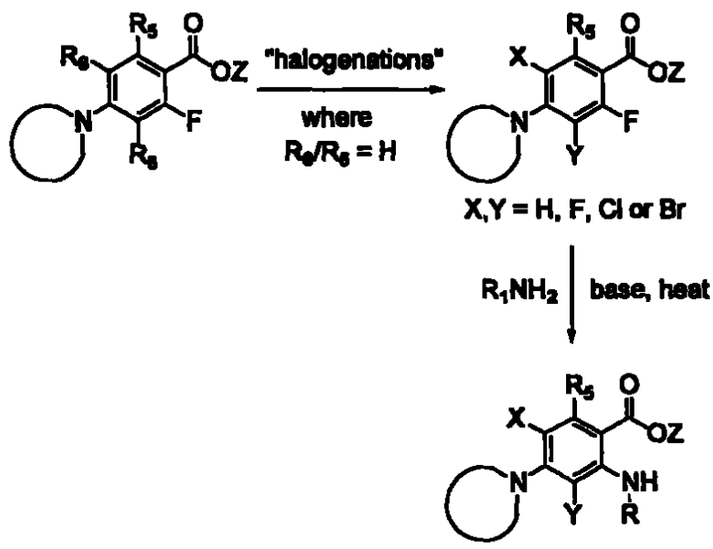
R_6 and/or R_8 = Cl, Br

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 = Cl or Br) (Scheme 12). If both R_6 and R_8 = 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.

602412567-101800

1179

Scheme 12

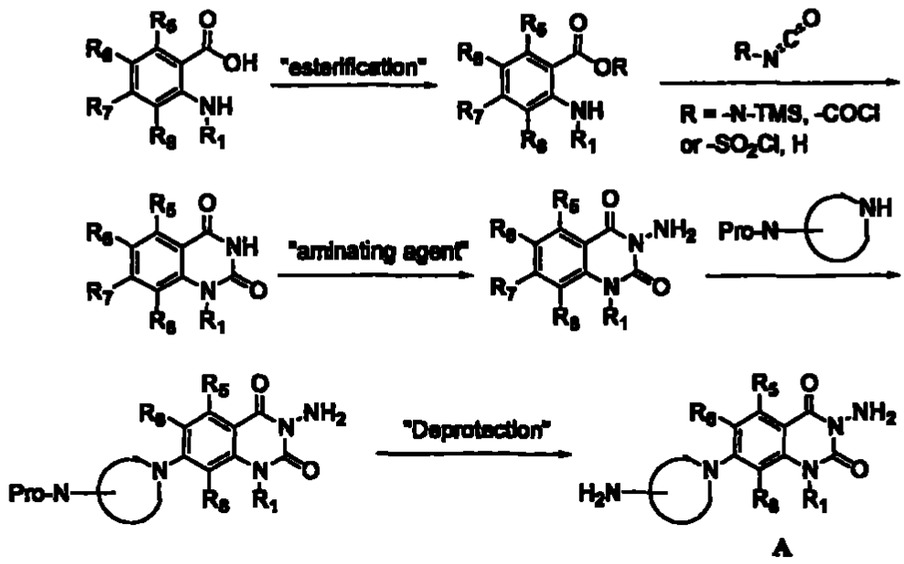


602412567 - 101800

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

1125

Scheme 13

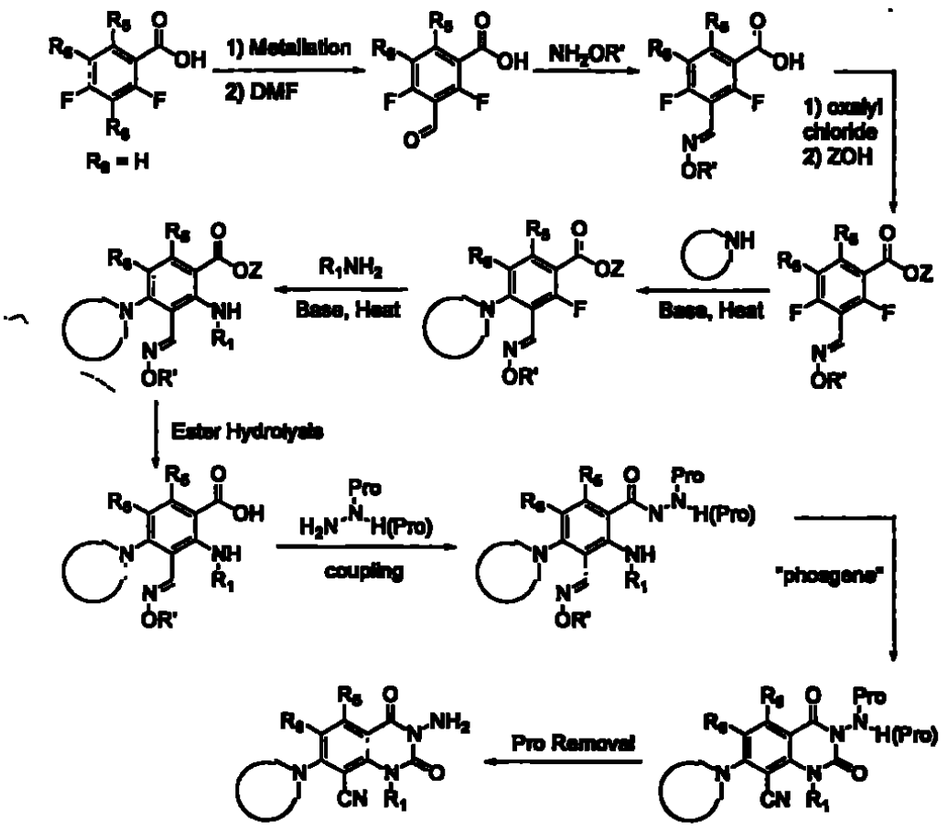


In order to introduce a cyano group into the R_8 of structure A, the approach shown in Scheme 14 is taken. When a benzoic acid is substituted as shown in Scheme 14 and R_8 is equal to H, the benzoic acid can be metallated with a strong base such as lithium hexamethyldisilazane or lithium diisopropylamine. The resulting metallated species can then be quenched with dimethylformamide or an equivalent to provide an aldehyde that can be converted to an oxime by one skilled in the art (other electrophiles such as alkyl halides, activated amides, esters and halide sources such as 1,2-dichloro-tetrafluoroethane may also be employed to provide other benzoic acid derivatives that can be used as defined in Schemes 1, 2, 13 and 15.). The synthesis can then be completed as defined in Scheme 1, the oxime being converted into a cyano under the cyclization conditions required to form the quinazolinedione ring system. Deprotection provides compound A where R_8 = -CN.

602412 7.101800

1176

Scheme 14



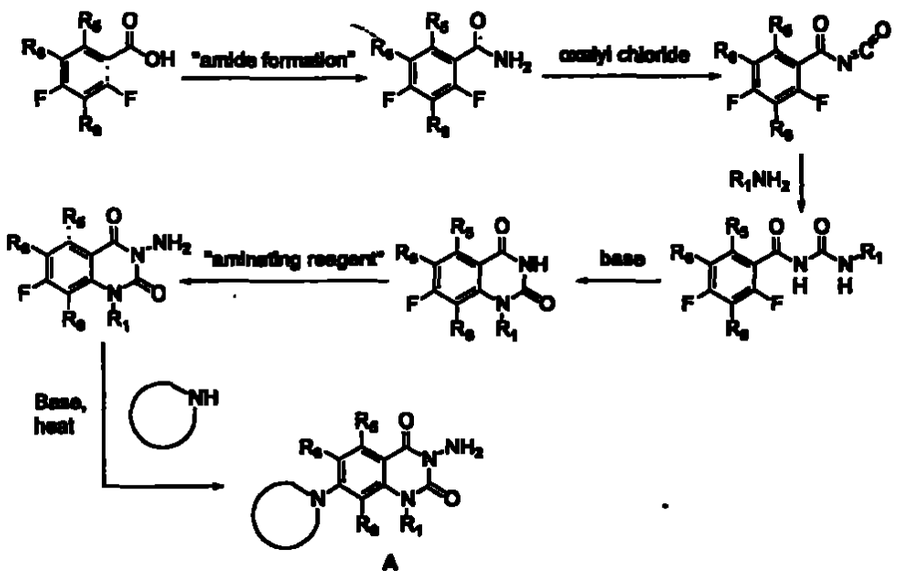
6024126?.JO1800

Another alternative for the preparation of A is demonstrated in Scheme 15. Readily available appropriately substituted benzoic acids can be converted into benzamides by a number of methods by one skilled in the art. A benzamide can then be treated with oxalyl chloride in a chlorinated solvent such as dichloroethane or an equivalent to provide an isocyanate that upon treatment with a substituted primary amine generates a benzoyl substituted urea. This intermediate can be cyclized to form a quinazolinedione ring system by treatment with sodium hydride, potassium hexamethyldisilazane or other non-nucleophilic bases in tetrahydrofuran (THF)/dimethylformamide, THF with 18-crown-6, THF/dioxane, THF/glyme, THF/diglyme, dimethoxyethane/toluene or an equivalent. The quinazolinedione can then be aminated with a number of aminating reagents as described by Kloetzer (*Sci. Pharm.*,1984; 52: 46-50). The

1127

resulting 3-aminoquinazolinedione ring system can then be readily coupled with an appropriately substituted heterocyclic amine such as, but not limited to, those noted above by treatment with a base such as triethyl amine, diisopropylethyl amine, tetramethyl guanidine, and the like in solvents such as dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, dimethylacetamide, sulfolane or the equivalent. Any protecting group associated with the heterocyclic amine side chain is then removed by methods known to those skilled in the art.

Scheme 15

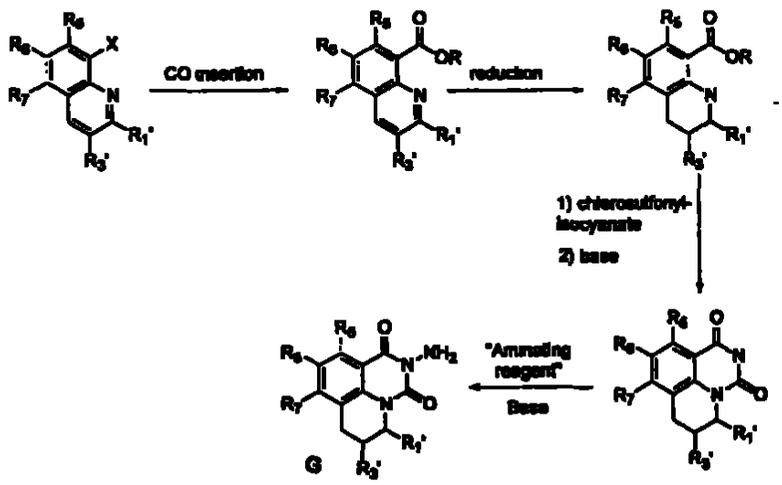


6024125 7.101800

Tricyclic compounds (ie, where R_1 and R_8 form a carbocyclic ring in invention Formula I) can be prepared according to Scheme 16 where a palladium mediated carbon monoxide insertion on a quinoline (X = Br, I, or triflate) under well-precedented conditions gives rise to an ester. The quinoline ring can then be hydrogenated to provide a tetrahydroquinoline by one skilled in the art. The remainder of Scheme 16 follows that of Scheme 8 to provide G, substituted with a displaceable substituent at R_7, that may be further reacted with nucleophiles to give compounds of Formula I when R_7 is substituted such that it can be displaced.

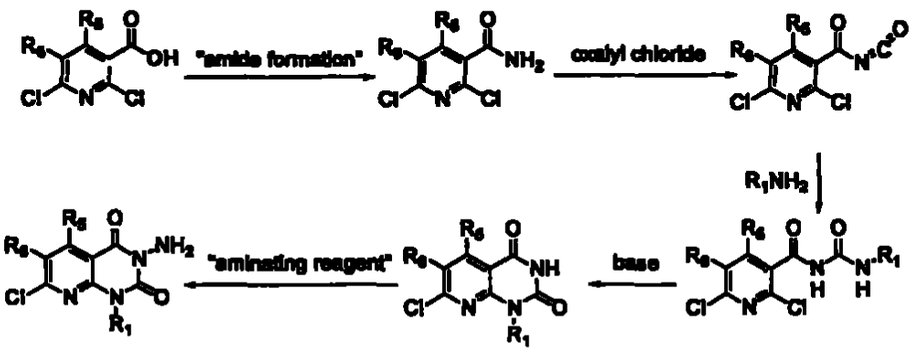
Scheme 16

1128



Compounds of the invention of Formula I may be prepared by the Schemes 1, 2, 3, 4 and 6 or by routes such as the one demonstrated in Scheme 17, which follows closely from the chemistry shown in Scheme 15. with the activation of leaving groups *ortho* and *para* to the nitrogen. The two leaving groups ortho to the pyridine nitrogen are generally chlorine, but fluorine, alkylthiol, and sulfoxides are also good leaving groups for such compounds.

Scheme 17

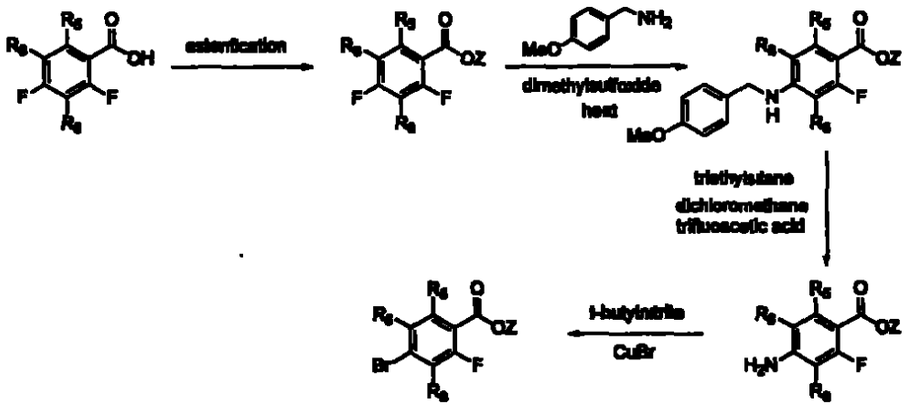


Substituted benzoic acids where a bromide is required at R_7 in the preparation of compounds of Formula I can be prepared as shown in Scheme 18. A difluoro substituted benzoic acid is reacted with oxalyl chloride or an equivalent reagent (including acid anhydride), and the acid halide or anhydride is reacted

602412567.101800

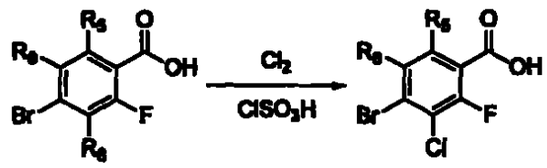
with an alkanol to afford the respective ester (Z=methyl, ethyl, isopropyl, etc.). The ester is then reacted with 4-methoxybenzylamine or an equivalent to produce the desired 4- substituted benzoic acid derivative. This intermediate can then be treated with triethylsilane and trifluoroacetic acid in a chlorinated solvent such as dichloromethane or an equivalent to provide an aniline derivative. Alternatively, one skilled in the art might also employ transition metal catalysis. The resulting aniline is then subjected to diazotization and converted to a bromide by treatment with cuprous bromide. The ester is then hydrolyzed by well-known methods to the desired benzoic acid.

Scheme 18



In Scheme 19, 4-bromo-2-fluorobenzoic acid derivatives can be selectively chlorinated by treatment with chlorine gas in chlorosulfonic acid at from 40 – 100 °C.

Scheme 19



R_8 = H

In Scheme 20, readily available appropriately substituted 4-bromobenzoic acids can be converted into benzamides by a number of methods by one skilled in the art. A benzamide can then be treated with oxalyl chloride in a chlorinated

6024126 7.101800

1130

solvent such as dichloroethane or an equivalent to provide an isocyanate that upon treatment with a substituted primary amine generates a benzoyl substituted urea. This intermediate can be cyclized to form a quinazolinedione ring system by treatment with sodium hydride, potassium hexamethyldisilazane or other non-nucleophilic bases in tetrahydrofuran/dimethylformamide, tetrahydrofuran with 18-crown-6, toluene/dioxane, tetrahydrofuran/glyme, tetrahydrofuran/diglyme, glyme/toluene or an equivalent. The quinazolinedione can then be aminated with a number of aminating reagents as described in Scheme 15. The resulting 3-aminoquinazolinedione ring system can then be readily coupled with a stannane or boronic acid of a substituted phenyl or substituted aromatic heterocycle.

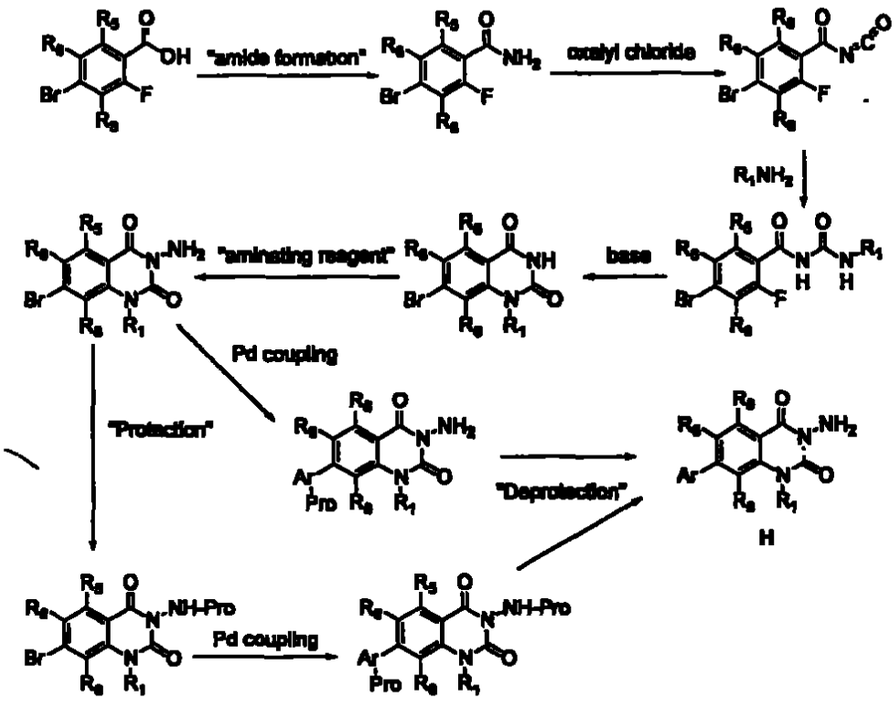
Alternatively, the 3-position amine can be protected with a protecting group such as a tert-butyl carbamate or trifluoroacetamide. Protecting groups of these types are well known in the art. The 3-derivatized aminoquinazolinedione ring system can then be coupled via palladium catalysis with an aromatic stannane or boronic acid.

Each of the outlined routes, upon deprotection by standard procedures well-outlined in the literature, provides compound H represented by invention Figure I where R_7 is a substituted phenyl or substituted aromatic heterocycle.

Scheme 20

602412567 · 101800

1131

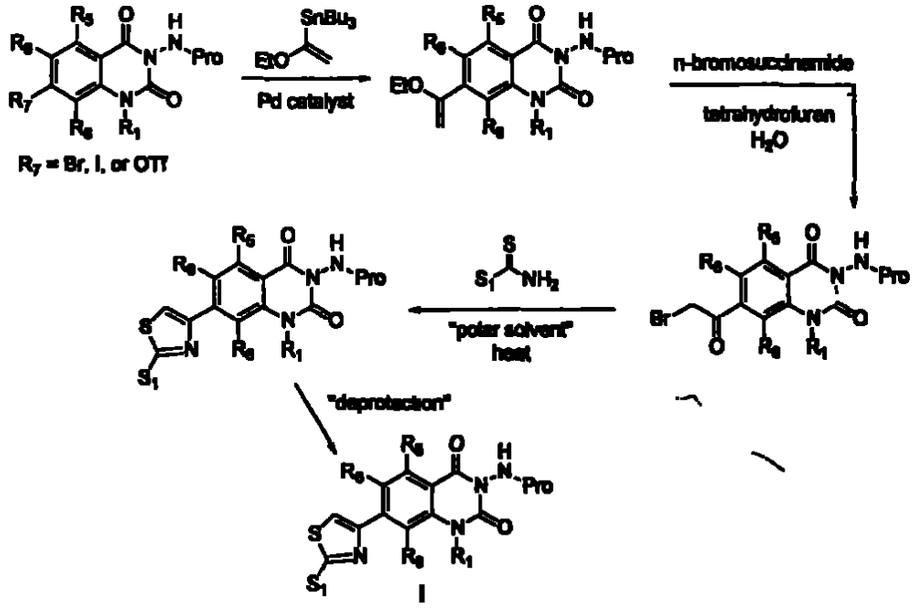


Compounds also represented by the invention of Formula I are also prepared by the route of Scheme 21 where R_7 is represented in this case by a substituted thiazole. A 3-protected 3-amino-7-bromoquinazolinedione from Scheme 20 is coupled with 1-tributyl-ethoxyvinyltin under under a number of conditions as described by Stille. The resulting adduct can then be treated with a brominating reagent such as n-bromosuccinimide and the like in tetrahydrofuran/ H_2O to provide an α-bromoketone. Treatment of this intermediate with a thioamide (or thiourea) in a polar solvent such as dimethyl formamide, dimethylacetamide, or ethanol or the like at elevated temperature provides the formed thiazole. Deprotection by known methods can then be applied to provide I (S_1 = H, lower alkyl, substituted alkyl, NH_2, NH-alkyl) with a thiazole or amino thiazole at R_7.

Scheme 21

602412567 .101800

1132



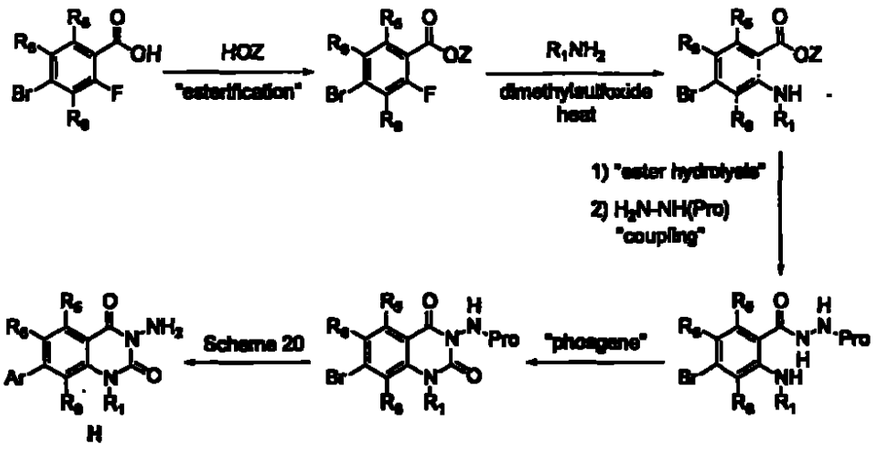
I

Alternatively, 7-aromatic or heterocyclic aromatic compounds II of invention Figure I are prepared as shown in Scheme 22. A 4-bromo-2-fluorobenzoic acid (Schemes 18 or 19) that has been esterified by one skilled in the art, is treated with a substituted primary amine in dimethylsulfoxide (DMSO) at elevated temperature to provide an anthranilic ester. The resulting aniline is then coupled to an appropriately protected hydrazine to provide the corresponding amide using methods commonly employed in the literature. The resulting anilino derivative is then cyclized to generate the quinazoline-2,4-dione by treatment with a phosgene equivalent including CDI, phosgene, triphosgene and the like in ethereal solvents, chlorinated hydrocarbons or aromatic hydrocarbons in the presence of a base such as triethylamine or $NaHCO_3$. The quinazolin-2,4-dione ring system is then further modified as described in Scheme 20.

Scheme 22

60241267.101800

1133



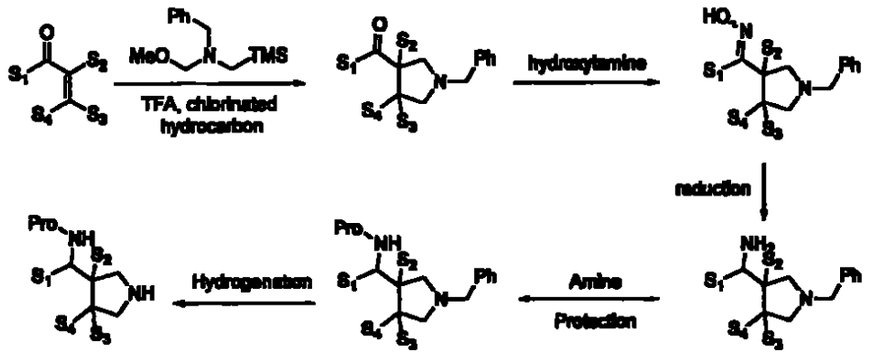
The synthesis of the side chains associated with R_7 of generic structure I are shown in the following schemes or are found and in the literature. Those of ordinary skill in the art will be able to make and use the entire scope of compounds disclosed herein. The substitutions associated with these schemes are exemplified in the included examples.

In Scheme A1, appropriately activated enones can undergo [3+2] cycloadditions under the conditions described by Tsuge et al. [Recent advances in azomethine ylid chemistry. In: Advances in Heterocyclic chemistry (Katritsky, A. ed.) Academic Press San Diego, 231-349] in a chlorinated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, or dichloroethane and the like in the presence of a catalytic acid such as trifluoacetic acid to provide substituted pyrrolidines (S_1, S_2,S_3,S_4 = independently alkyl, substituted alkyl, aryl). These intermediates can then be treated with hydroxylamine or any O-alkylated or –arylated hydroxylamine under a variety of conditions known to those skilled in the art to provide oximated substituted pyrrolidines. The oximes can then be reduced to amines with lithium aluminum hydride, diisobutylaluminum hydride, borane or by selective catalytic hydrogenation by those skilled in the art. The resulting primary amines can then be protected using a number of methods as decribed in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by Theodora Green. The benzylic pyrrolidine can then be deprotected by hydrogenation and the resulting pyrrolidine

02412567 .101800

used in the preparation of 3-aminoquinazolinediones and congeners as shown in schemes 1- 17.

Scheme A1

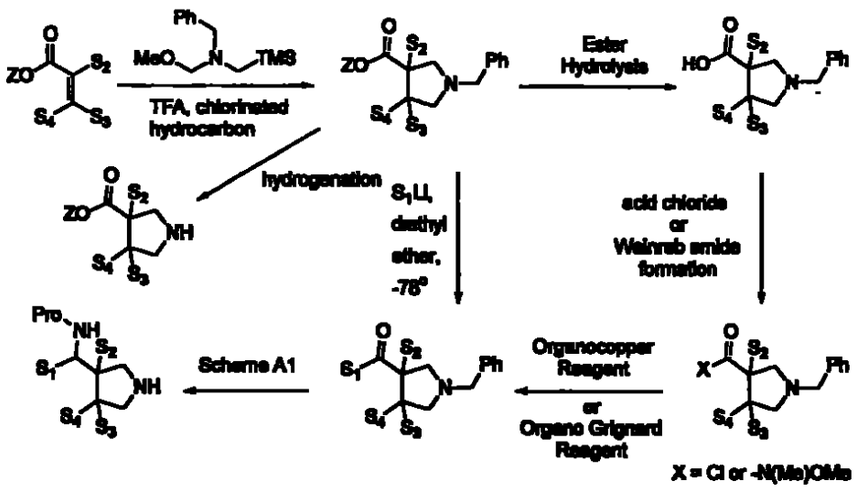


WO 02/41857 PCT/US01/43800

In Scheme A2, enoates (or vinylogous nitriles) may also be used in [3+2] cycloadditions to provide 3- and 4-substituted pyrrolidines. The ester (or nitrile) functionality can then be treated directly with alkyl lithium reagents at low temperature in ether to provide S_1 substituted ketones or the ester can be hydrolyzed under conditions usually employed by those skilled in the art to provide carboxylic acids. This intermediate can then be transformed into an acid chloride with oxalyl chloride and catalytic dimethyl formamide in solvents such dichloromethane or chloroform or into an activated amide [Singh, Jaimala; Satyamurthi, N.; Aidhen, Indrapal Singh. J. Prakt. Chem. (Weinheim, Ger.) (2000), 342(4), 340-347]. An acid chloride can be converted into a ketone using organocopper reagents [Lipshutz, Bruce H.; Sengupta, Saumitra. Org. React. (N. Y.) (1992), 41 135-631] and Weinreb amides converted into ketones according to the methods described by Weinreb [Tetrahedron Lett. (1981), 22(39), 3815-18] using organo Grignard reagents. The resulting ketones can then be converted into pyrrolidines (Substituents defined as in Scheme A1.) as described in Scheme A1.

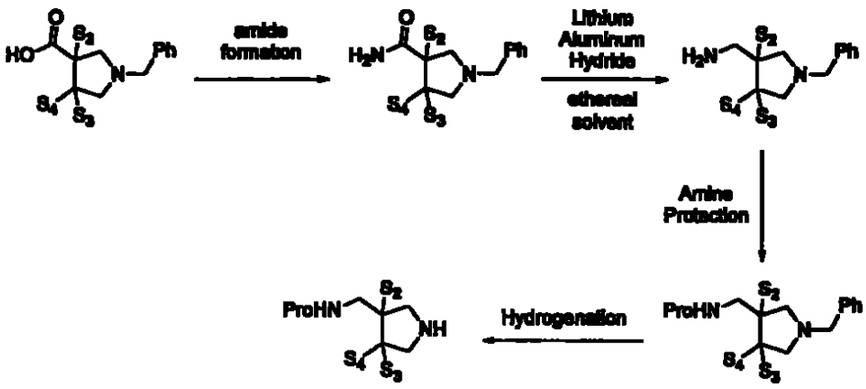
Scheme A2

1133



In Scheme A3, 3-carboxylic acid N-benzyl substituted pyrrolidines (Scheme A2) can be converted into amides by a number of methods well-precedented in the literature and by those who practice the art. The amides can then be treated with lithium aluminum hydride in an ethereal solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran or the like to provide amines that can be protected as described in Scheme A1. Hydrogenation with palladium catalysis provides an appropriately substituted pyrrolidine (S_2,S_3,S_4 = independently alkyl, lower alkyl, aryl).

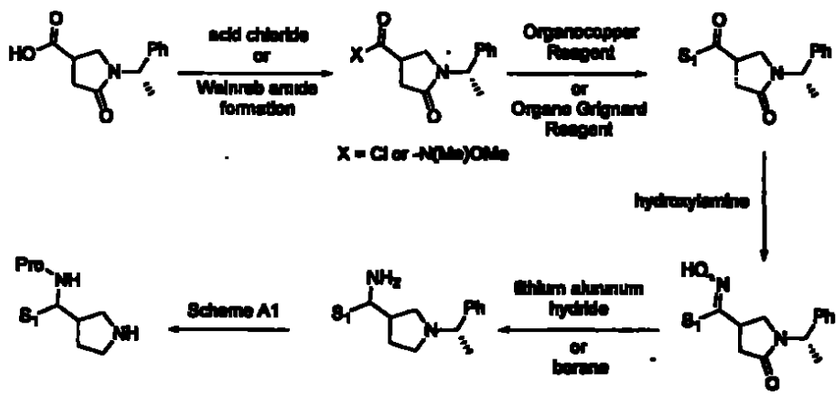
Scheme A3



502412267 .101800

In Scheme A4, a 3-carboxypyrrolidinone [Culbertson, Townley P.; Domagala, John M.; Nichols, Jeffery B.; Priebe, Stephen; Skeean, Richard W. J. Med. Chem. (1987), 30(10), 1711-15] can be converted into an acid chloride or Weinreb amide in the same fashion as that defined in Scheme A3 and acid chlorides treated with an organocopper reagent or an organo Grignard reagent for a Weinreb amides to provide a ketones that can be manipulated as described in Scheme A1 to provide an appropriately substituted pyrrolidine with a variety of substitutions at S_1 (alkyl, lower alkyl, substituted alkyl, aryl) The use of S-methylbenzyl (or R-methylbenzyl) as a protecting group for the pyrrolidine nitrogen allows for the separation of enantiomers and diastereomers at any step in the reaction sequence.

Scheme A4



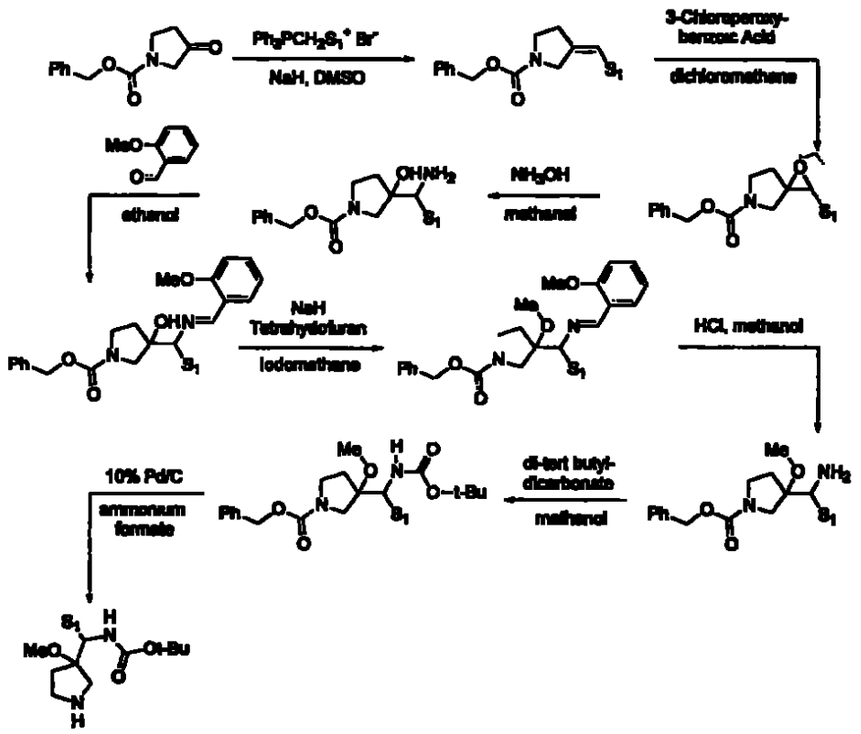
In Scheme A5, carboxybenzyl protected 3-pyrrolidinone is treated with a Wittig salt in the presence of sodium hydride or an equivalent in dimethylsulfoxide or any polar aprotic solvent as practiced by those skilled in the art. The resulting olefin is then oxidized with 3-chloroperoxybenzoic acid in dichloromethane or other suitable chlorinated hydrocarbon to provide an epoxide. Treatment with ammonium hydroxide in methanol, ethanol, dimethylformamide, dimethylacetamide or the like generates an aminoalcohol. Methylation of the tertiary hydroxyl can then be carried out by formation of a Schiff-base followed by alkoxide formation with sodium hydride and treatment with iodomethane. Hydrolysis of the Schiff-base under standard conditions liberates the amine.

60241267.101800

1137

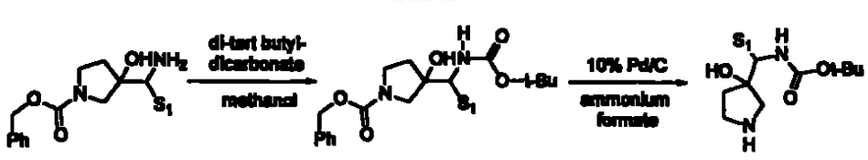
Treatment with di-*tert*-butyldicarbonate in methanol or by any number of methods well known in the literature followed by hydrogenation via palladium catalysis provides side chains (S_1 = alkyl, lower alkyl and aryl) that can be used in the synthesis of compounds of Formula I.

Scheme A5



In Scheme A6, an aminoalcohol intermediate described in Scheme A5, is treated with di-*tert*-butyldicarbonate in methanol or other amine protection strategies, familiar to those skilled in the art, can be utilized. Hydrogenation under palladium catalysis provides substituted pyrrolidine side chains that are used in the synthesis of compounds of Formula I.

Scheme A6



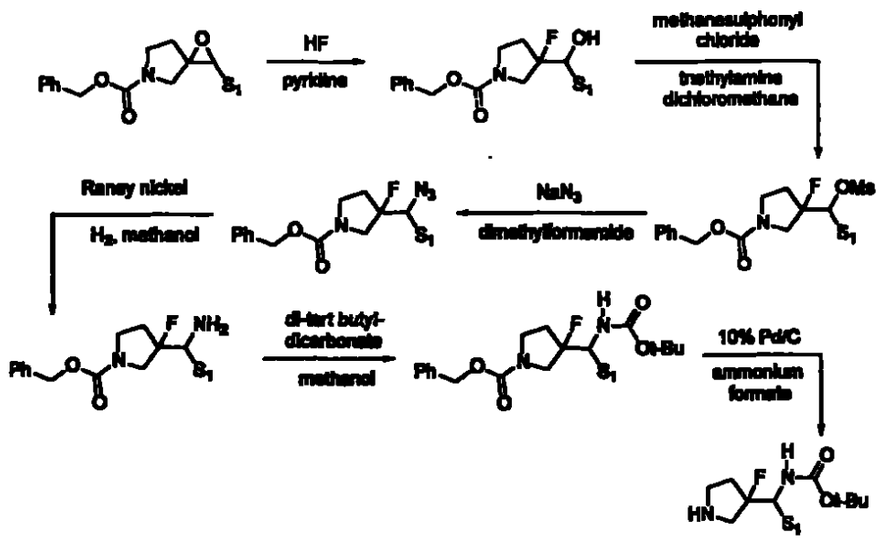
602412567 .101800

1138

In Scheme A7, an epoxide intermediate (Scheme A5) is selectively opened with hydrofluoric acid in pyridine and the resulting secondary alcohol treated with methanesulfonylchloride, or an equivalent sulfonating reagent, in dichloromethane or another chlorinated hydrocarbon and triethylamine. Other appropriate bases would include diisopropylethylamine, pyridine, collidine, *n*-methylmorpholine and the like. The mesylate is then displaced with sodium azide and reduced with Raney nickel under hydrogen pressure in methanol. Such transformations are well-precedented in the art. The resulting amine is then treated with di-tert-butyldicarbonate in methanol as shown in Schemes A4-A6 and the product hydrogenated to provide the side chain as shown above.

6024267.101800

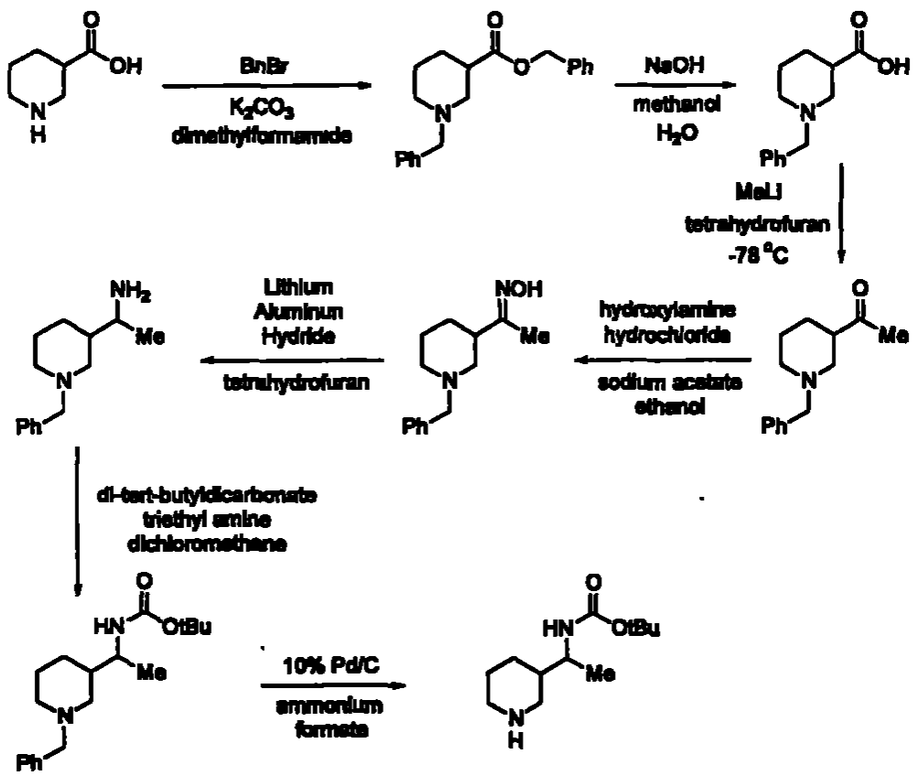
Scheme A7



The synthesis of 3-substituted piperidines is demonstrated in Scheme A8. Esterification and alkylation of 3-piperidine carboxylic acid is simultaneously accomplished by treatment with a benzylbromide in a polar solvent such as dimethylformamide or dimethylsulfoxide and a base such as potassium carbonate (K_2CO_3) or an equivalent. The ester is then hydrolyzed and the resulting carboxylic acid converted to a methyl ketone by treatment with methyllithium at low temperature. This intermediate is then converted to an oxime by a number of methods known by those skilled in the art. The oxime is reduced with lithium

aluminum hydride in tetrahydrofuran to provide an amine and then treated with di-*tert*-butyldicarbonate in dichloromethane and triethylamine as a base. As shown in Schemes A4-A6, the product is then hydrogenated to provide side chain.

Scheme A8



It is recognized from Schemes A1 – A8 that substitutions on a pyrrolidine, piperazine, or piperidine ring 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 any of the intermediates may be performed with techniques of fractional crystallization using mandelic acid, tartaric acid, or other chiral, optically pure acid resolving agents. Chiral benzylic amines can be used in the preparation of starting materials for the above schemes and chiral amides may also be prepared using chiral acids, such as mandelic acid

WO 2004/076209 PCT/US2004/005800

and the like. The isomers can then be separated and the chiral amine hydrogenated or chiral amide hydrolyzed.

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

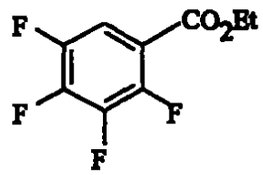
Representative examples of methods for preparing intermediates of the invention are set forth below.

502412267.101 00

Example 1

Synthesis of Benzoates

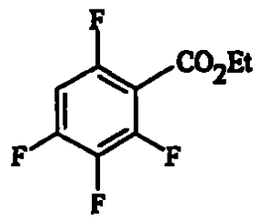
(a) 2,3,4,5-Tetrafluorobenzoic acid ethyl ester



A solution of 2,3,4,5-tetrafluorobenzoic acid (4.68 g, 24.1 mmol) in 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 concentrated to dryness and subsequently co-evaporated from benzene. The resulting acid chloride is diluted with 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 $NaHCO_3$ and extracted with chloroform. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum

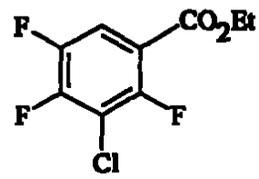
to afford the title compound (5.37 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.67–7.55 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).

(b) 2,3,4,6-Tetrafluorobenzoic acid ethyl ester



2,3,4,6-Tetrafluorobenzoic acid (4.8 g, 24.7 mmol) in 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 *N,N*-dimethylformamide (2 drops). The mixture is warmed to room temperature and stirred for 2 hours. The solution is coevaporated with benzene to yield an oil that is taken up in 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 $NaHCO_3$ and extracted with chloroform. The organic phase is washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to provide the title compound (3.3 g). This material is used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.93-6.75 (*m*, 1H), 4.42 (*q*, 2H), 1.39 (t, 3H).

(c) 3-Chloro-2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester



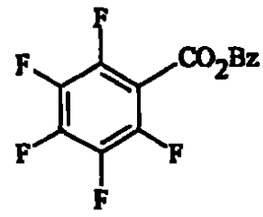
To a solution of 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoic acid (Example 20, 4.90 g, 23.3 mmol) in dichloromethane (50 mL) is added oxalyl chloride (5.1 mL, 58.2 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (1 drop). After 45 minutes, the reaction mixture is concentrated under vacuum. The resulting residue is dissolved in

602412567 · 101800

1192

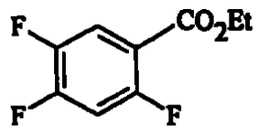
dichloromethane (50 mL) and treated with ethanol (10 mL, 172 mmol). After 30 minutes, the reaction mixture is diluted with dichloromehtane and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated to afford the title compound (5.59 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.76-7.68 (m, 1 H), 4.40 (q, 2 H), 1.39 (t, 3 H).

(d) 2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoic acid benzyl ester



A solution of 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoic acid (15.25 g, 71.9 mmol), 4-dimethylaminopyridine (4.4 g, 36.0 mmol) and benzyl alcohol (7.4 mL, 71.5 mmol) in 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 $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to yield the title compound as a white solid (16.7 g). This material is used without further purification. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.49-7.27 (m, 5 H), 5.40 (s, 2 H).

(e) 2,4,5-Trifluorobenzoic acid ethyl ester



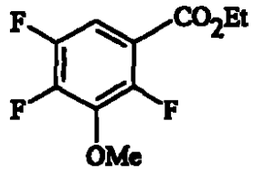
To a solution of 2,4,5-trifluorobenzoic acid (10.85 g, 61.6 mmol) in dichloromethane (100 mL) is added oxalyl chloride (13.5 mL, 154 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (1 drop). After 45 minutes, the reaction mixture is concentrated under vacuum. The resulting residue is dissolved in dichloromethane

02412657 .101800

1193

(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 $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated to afford the title compound as an oil (12.23 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): 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).

(f) 2,4,5-Trifluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester

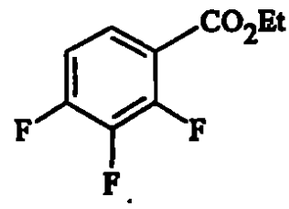


A solution of 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoic acid (2.513 g, 12.19 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0°C is treated with oxalyl chloride (5.4 mL, 61.9 mmol) followed by *N,N*-dimethylformamide (4 drops). The mixture is stirred at 0°C for 5 minutes and then at room temperature for 2.5 hours. The mixture is concentrated to near dryness and then co-evaporated from benzene. The resulting acid chloride is diluted with 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 $NaHCO_3$ solution, and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to afford the title compound as a light yellow liquid (2.82 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.47 (ddd, 1 H), 4.39 (q, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H).

(g) 2,3,4-Trifluorobenzoic acid ethyl ester

602412967 · 101800

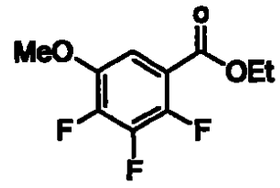
1194



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 $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated to afford the title compound as 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).

6024267.101800

(h) 2,3,4-Trifluoro-5-methoxybenzoic acid ethyl ester

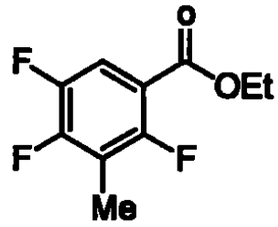


A solution of 2,3,4-trifluoro-5-methoxybenzoic acid (Hayashi et al. Bull. Chem. Soc. Jap. (1972), 45(9), 2909-14, 3.443 g, 16.7 mmol) in dichloromethane (100 mL) at 0 °C is treated with oxalyl chloride (7 mL, 80 mmol) followed by *N,N*-dimethylformamide (4 drops). The mixture is stirred at room temperature for 3.5 hours, concentrated to near dryness, and co-evaporated with benzene. The acid chloride is then diluted with dichloromethane, cooled to 0 °C, and treated with absolute ethanol (10 mL, 170 mmol). The resulting solution is stirred at room temperature for 20 hours, poured into saturated $NaHCO_3$ solution

1195

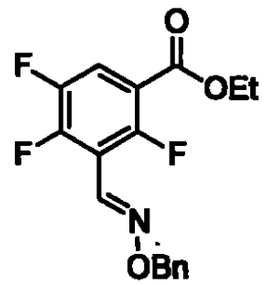
and extracted with dichloromethane. The organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to afford the title compound (3.785 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.29 (m, 1H), 4.42 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.44 (t, 3H).

(i) 2,4,5-Trifluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester



A solution of 3-methyl-2,4,5-trifluorobenzoic acid (Shimizu, Tamaki; Asai, Tomoyuki; Kumai, Seisaku Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1997) Japanese Appl. JP 95-219069, 4.3 g, 22.6 mmol) in dichloromethane (100 mL) at 0 °C is treated with oxalyl chloride (4.2 g, 33 mmol) followed by *N,N*-dimethylformamide (2 drops). The mixture is stirred at room temperature for 3 hours, concentrated and dried in vacuo. The acid chloride is diluted with dichloromethane, cooled to 0 °C, and treated with absolute ethanol (10 mL, 170 mmol). The resulting solution is stirred at room temperature for 20 hours, poured into saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with dichloromethane. The organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to afford the title compound (3.8 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67-7.26 (m, 1H), 4.44 (q, 2H), 2.27 (dd, 3H), 1.42 (t, 3H).

(j) 3-(Benzyloxyiminomethyl)-2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester



602412567 .101800

1196

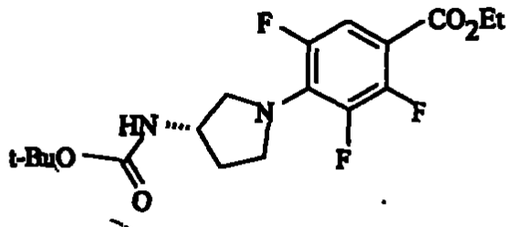
2,4,5-Trifluoro-3-formylbenzoic acid (N. Horiuchi, T. Yonezawa, K. Chiba, H. Yoshida, PCT Int.Appl. (1999) WO 97-JP2918, 5.70 g, (27.9 mmol), triethylamine (11 mL, 78.9 mmol), O-benzylhydroxylamine hydrochloride (4.47 g, 28.0 mmol) and anhydrous tetrahydrofuran (150 mL) are stirred at room temperature for 50 hours. The mixture is poured into brine and the pH adjusted to 5.5–6.0 using 1.0 M hydrochloric acid. The mixture is extracted with ethyl acetate. The organic phase is dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in *vacuo* to provide 3-(benzyloxyiminomethyl)-2,4,5-trifluorobenzoic acid (8.63 g), which is used without further purification. ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.82-9.18 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94-7.68 (m, 1H), 7.55-7.23 (m, 5H), 5.23 (d, 2H). MS (EI, M-1) m/z = 308. 3-(Benzyloxyiminomethyl)-2,4,5-trifluorobenzoic acid (0.117 g, 0.378 mmol), 4-dimethylaminopyridine (0.023 g, 0.189 mmol), anhydrous ethanol (0.030 mL, 0.517 mmol) are mixed in dichloromethane (6 mL), cooled to 0 °C, and treated with 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.082 g, 0.427 mmol). After 2 hours at 0 °C and room temperature for 21 hours, the solvents are evaporated. The residue is dissolved in chloroform, washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in *vacuo*. Purification by chromatography (1:8 ethyl acetate/hexanes) provided the title compound (0.068 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.27 (s, 1H), 7.87-7.66 (m, 1H), 7.49-7.28 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.48-4.29 (q, 2H), 1.46-1.31 (t, 3H).

602412567.101800

Example 2

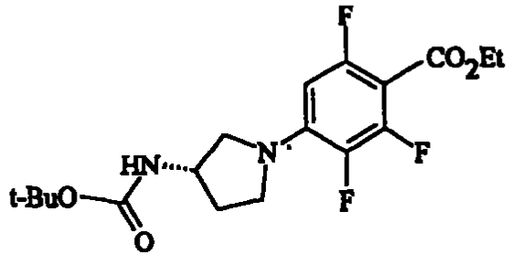
Synthesis of 4-Heterocyclic Benzoates

(a) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2,3,5 trifluorobenzoic acid ethyl ester



A solution of 2,3,4,5-tetrafluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1a, 4.03 g, 18.1 mmol), (S)-pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester (4.02 g, 21.6 mmol [Sanchez, Joseph P.; Domagala, John M.; Heifetz, Carl L.; Priebe, Stephen R.; Sesnie, Josephine A.; Trehan, Ashok K. J. Med. Chem. (1992), 35(10), 1764-73.]), 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 by flash column chromatography (1:7 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (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).

(b) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2,3,6-trifluorobenzoic acid ethyl ester

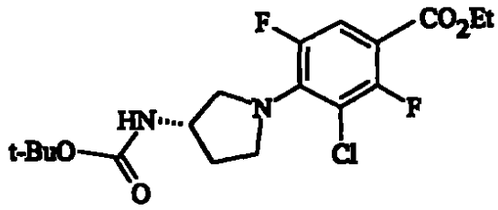


6024126 7 101800

1198

A solution of 2,3,4,6-tetrafluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1b, 5.1 g, 22.9 mmol), triethylamine (22 mL, 157 mmol), and (S)-pyrrolidin-3-ylcarbamic acid tert-butyl ester (5.2 g, 27.9 mmol]) in acetonitrile (60 mL) is stirred at room temperature for 64 hours. The mixture is concentrated in vacuo and the residue dissolved in chloroform, washed with $NaHCO_3$ and then brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to afford a solid. The solid is purified by column chromatography (1:1:7 ethyl acetate/chloroform/hexanes) to afford the title compound (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).

(c) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester

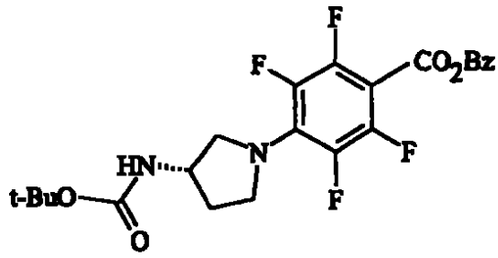


To a solution of 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1c, 5.50 g, 23.05 mmol) in acetonitrile (25 mL) is added triethylamine (6.43 mL, 46.1 mmol) and (S)-pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester (4.72 g, 25.4 mmol). After 48 hours, the mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated to afford the title compound (9.34 g). MS CI: *m/z* 405 (MH^+).

US 2412867 A1 20180800

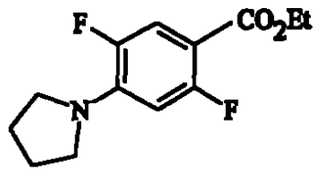
1199

(d) 4-[(S)-3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoic acid benzyl ester



A solution of 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoic acid benzyl ester (Example 1d, 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 the title compound 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).

(e) 4-(Pyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester

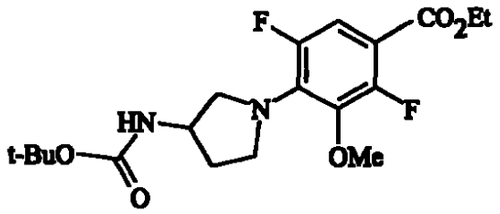


To a solution of 2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1e, 4.32 g, 21.2 mmol) in acetonitrile (25 mL) is added triethylamine (5.9 mL, 42.3 mmol) and pyrrolidine (2.2 mL, 25.4 mmol). After 24 hours, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated to afford the title compound as an oil (5.25 g). MS CI: *m/z* 256 (MH^+).

6024267.101800

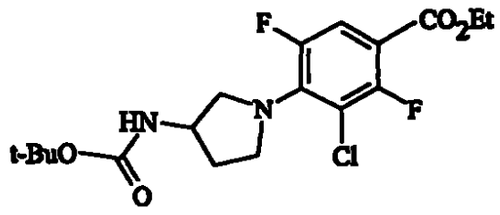
1150

(f) 4-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester



A solution of 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 1f, 2.821 g, 12.05 mmol), pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester (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 drynesss and poured into saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum. The resulting residue is purified by flash column chromatography (1:7 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound as a yellow solid (3.743 g). MS EI: *m/z* 401 (M^+).

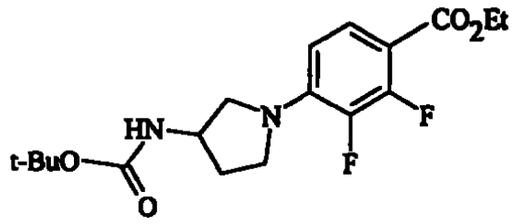
(g) 4-[3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester



To a solution of 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1e, 5.50 g, 23.05 mmol) in acetonitrile (25 mL) is added triethylamine (6.43 mL, 46.1 mmol) and pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester (4.72 g, 25.4 mmol). After 48 hours, the mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated to afford the title compound (9.2 g). MS CI: *m/z* 405 (MH^+).

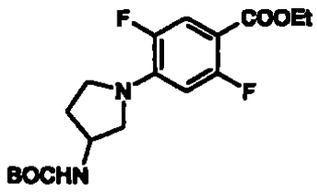
0241267.101800

(h) 4-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoic acid ethyl ester



A solution of 2,3,4-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1g, 3.70 g, 18.1 mmol), pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester (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 $NaHCO_3$ solution. The mixture is then extracted with chloroform, and the combined organic extracts are washed with brine, dried with Na_2SO_4, filtered, and the mixture concentrated in vacuo. The resulting residue is then purified by column chromatography (1:7 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (4.70 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): 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).

(i) 4-(3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester



To a solution of 2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1e, 14.8 g, 72.4 mmol) in acetonitrile (225 mL) is added triethylamine (65 mL, 466 mmol) and pyrrolidin-3-ylcarbamic acid tert-butyl ester (16.07 g, 86.2 mmol),. After 45 hours, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with

502412567.101800

saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated to afford an oil. The resulting residue is purified by flash chromatography (1:5 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound. MS (ES, M+1) m/z= 371 mp 98-100°C.

Example 2. General Procedure A.

A mixture of 4-fluoro substituted benzoic acid ester (1 eq), substituted pyrrolidine (1.3 – 2.5 eq), and triethylamine (2 – 10 eq.) in *N,N*-dimethylacetamide or acetonitrile is heated to 50 - 100 °C for 15 - 60 hours. The solution is then concentrated to near dryness, poured into saturated $NaHCO_3$ solution, and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting residue is purified by column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford 4-pyrrolidinyl substituted benzoic acid esters.

6024267.101800

The following compounds are synthesized according to General procedure A of Example 2.

(k) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2,5-difluoro-3-methyl-benzoic acid ethyl ester (Compound 10) (MS ES, MH^+) m/z= 385) using 2,4,5-trifluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Example 1i) and pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester.

(l) 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Compound 11) (MS ES, MH^+) m/z= 399) using 2,4,5-trifluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Example 1i) and 3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidine [Rogers, Daniel Harry; Saunders, John; Williams, John Patrick. DE 19955794]).

(m) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2,3-difluoro-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (Compound 12)(MS ES, MH^+) m/z= 401.) using 2,3,4-trifluoro-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 1h) and pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester.

(n) 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Compound 13)(MS ES, MH^+) m/z= 415) using 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 1f) and 3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidine [Rogers, Daniel Harry; Saunders, John; Williams, John Patrick. DE 19955794]).

(o) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-3-ethoxy-2,5-difluoro-benzoic acid ethyl ester (Compound 14). (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (dd, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.34-3.4 (m, 9H), 2.23-1.81 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (t, 3H), 1.33 (t, 3H); ((MS ES, MH^+) m/z= 415.) using 3-ethoxy-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester [Sanchez, Joseph P.; Gogliotti, Rocco D.; Domagala, John M.; Gracheck, Stephen J.; Huband, Michael D.; Sesnie, Josephine A.; Cohen, Michael A.; Shapiro, Martin A. J. Med. Chem. (1995), 38(22), 4478-87.] and pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester

(p) 3-(Benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Compound 15) (MS ES, MH^+) m/z= 504.) using 3-(benzyloxyiminomethyl)-2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1j) and pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester.

(q) 3-Chloro-2,5-difluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-ylpyrrolidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester (Compound 16)(^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41–7.51 (m, 1H), 5.40–5.30 (m, 1H), 4.34–4.24 (q, 2H), 4.13–3.45 (m, 4H), 2.65–2.50 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 1H), 1.34–1.27 (t, 3H).) using 3-chloro-2,4,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 1c) and 1-pyrrolidin-3-yl-1H-[1,2,3]triazole [Singh, Rajeshwar; Singh, Inder Pal; Thomas, George; Singh, Maya Prakash; Micctich, Ronald George; Fahti-Afshar, Rakhshandeh; Doerksen, Thomas Roger, PCT Int. Appl. (1992), WO 9210492 A1].

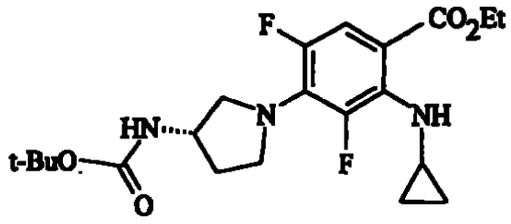
Example 3

WO 02/41267 PCT/US01/01800

02412657.101800

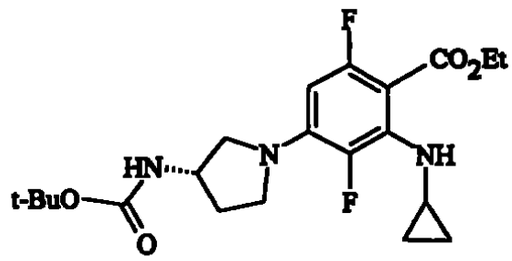
Synthesis of 2-Substituted-Amino Benzoates

(a) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoic acid ethyl ester



A solution of 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3,5-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2a, 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 the title compound (1.77 g). ^{1}H 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), 2.92-2.80 (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).

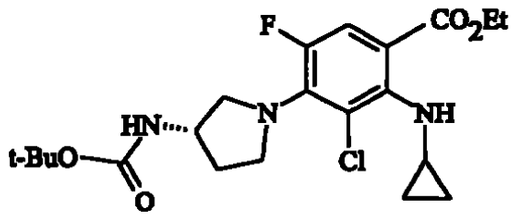
(b) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoic acid ethyl ester



A solution of 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3,6-trifluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2b, 5.4 g, 13.9 mmol), cyclopropylamine (40 mL, 577 mmol), and dimethyl sulfoxide (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 the title compound (4.80 g). ^{1}H 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).

(c) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid ethyl ester

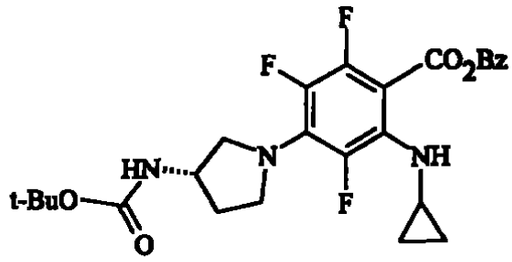


A solution of 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2c, 9.34 g, 23.1 mmol), cyclopropylamine (16 mL, 228 mmol), and dimethyl sulfoxide (30 mL) is heated in a sealed tube at 110°C for 3 days. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, 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 the title compound (4.41 g). MS CI: *m/z* 442 (MH^+).

602412567 - 101800

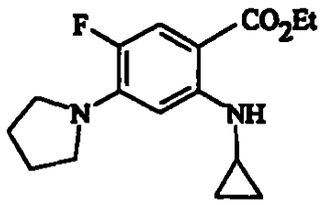
1456
1156

(d) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoic acid benzyl ester



A solution of 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoic acid benzyl ester (Example 2d, 2.5 g, 5.3 mmol), cyclopropylamine (40 mL, 577 mmol), and dimethyl sulfoxide (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 the title compound as a solid (2.31 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): 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).

(e) 2-Cyclopropylamino-5-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylbenzoic acid ethyl ester

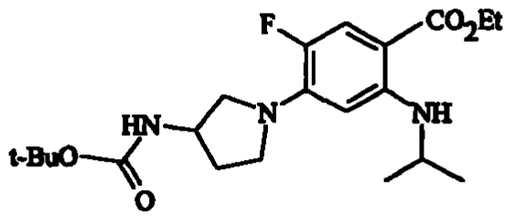


4-(Pyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2e, 5.25 g, 20.6 mmol) and cyclopropylamine (30 mL, 428 mmol) are stirred in dimethyl sulfoxide (30 mL) at 110°C for 3 days in a sealed tube. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$,

602412567 .101 00

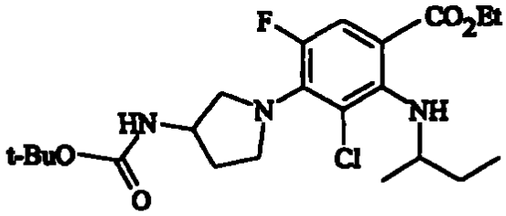
filtered, and the filtrate concentrated to afford a brown residue. The residue is purified via flash column chromatography (1:9 hexanes/dichloromethane) to afford the title compound as a solid (5.39 g). MS CI: *m/z* 293 (MH^+).

(f) 4-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoic acid ethyl ester



4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2j, 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) to provide the title compound as a solid (1.6 g). MS: *m/z* 410 (MH^+).

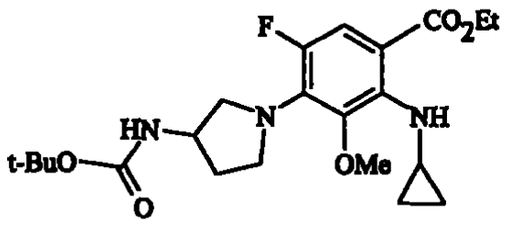
(g) 4-[(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-sec-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoic acid ethyl ester



4-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2c, 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/hexanes) provides the title compound as a yellow syrup (3.69 g). MS EI: *m/z* 458 (MH^+).

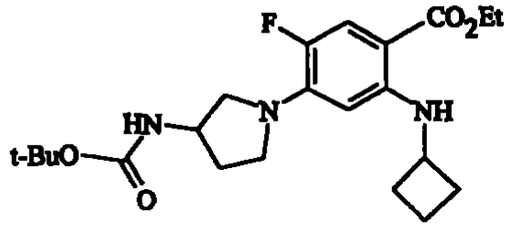
602412267.101800

(h) 4-[3-tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester



A solution of 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 2f, 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 the title compound as a yellow solid (0.875 g). ^{1}H 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).

(i) 4-[3-tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoic acid ethyl ester

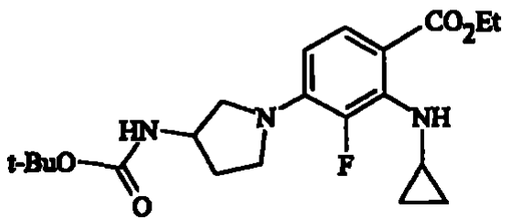


A solution of 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (2j, 3.059 g, 8.26 mmol) and cyclobutylamine (15.0 mL, 175 mmol) in dimethyl sulfoxide (20 mL) is heated in a sealed vessel for 4 days at 110°C. Compressed air is blown into the black solution to remove excess cyclobutylamine. The solution is concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (1:5 ethyl acetate/hexanes) to afford the title

602412567 - 101800

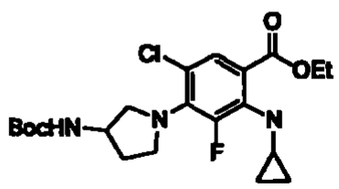
compound as a yellow solid (1.715 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.67 (bs, 1H), 7.48 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.77-4.64 (bs, 1H), 4.38-4.18 (m, 3H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.80-3.42 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (t, 3H).

(j) 4-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid ethyl ester



A solution of 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2h, 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 the title compound (1.57 g). ^{1}H 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), 3.00-2.88 (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).

(k) 4-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid ethyl ester



A solution of 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2,3-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 21, 3.75 g, 9.3 mmol) and

602412967 - 101800

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 the title compound (2.0 g). ^{1}H 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).

Example 3 General Procedure A

A solution of 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-fluorobenzoic acid ethyl esters (Example 2) and cyclopropylamine (10 – 15 eq) in dimethyl sulfoxide and triethylamine (2 – 5 eq.) is heated in a sealed glass tube for 3 days at 140 °C. Compressed air is blown into the mixture to remove excess cyclopropylamine. The resulting solution is concentrated under vacuum and purified by column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford 4-(substituted pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-benzoic acid esters.

The following compounds are synthesized according to General procedure A of Example 3.

602412567 .101 00

(l) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Compound 12) ((MS ES, MH^+) m/z= 422.) using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2,5-difluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Example 2k).

(m) 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Compound 13). ((MS ES, M+1) m/z= 436.) using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Example 2l).

(n) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-fluoro-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (Compound 14). ((MS ES, M+1) m/z= 439) using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2,3-difluoro-5-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 2m).

(o) 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Compound 15). (MS ES, MH^+) m/z= 453) using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2,5-difluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 2n)

(p) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-ethoxy-5-fluorobenzoic acid ethyl ester ((MS ES, MH^+) m/z= 452). using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-3-ethoxy-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2o).

(q) 3-(Benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid ethyl ((MS ES, MH^+) m/z= 541) using 3-(benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2p).

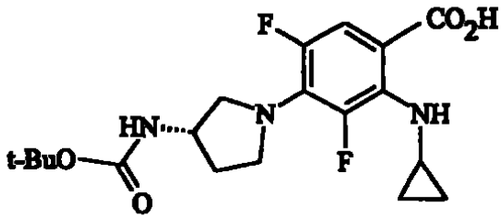
(r) 3-Chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-yl-pyrrolidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.19 (bs, 1H), 5.53–5.39 (m, 1H), 4.36–4.21 (q, 2H), 4.14–4.01 (m, 1H), 3.98–3.83 (m, 1H), 2.71–2.58 (m, 1H), 2.43–2.29 (m, 1H), 1.41–1.28 (t, 3H), 0.73–0.59 (m, 2H), 0.52–0.37 (m, 2H)) using 3-chloro-2,5-difluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-yl-pyrrolidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester (Example 2q)

602412567 .101800

Example 4

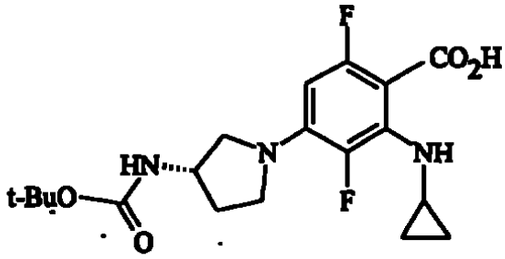
Ester Hydrolysis

(a) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoic acid



A solution of 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3a,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, and partially concentrated in vacuo. The resulting solution is acidified to pH 6 with aqueous 1*N* hydrochloric acid, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% $NaHCO_3$ and extracted with chloroform. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound 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).

(b) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrridin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoic acid



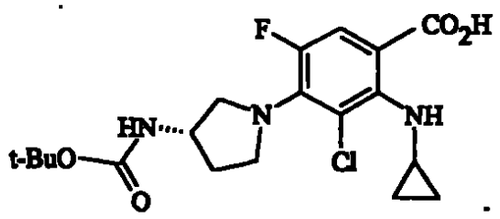
602412567.101800

1163

A solution of 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3b, 1.45 g, 3.40 mmol) and aqueous sodium hydroxide (1.33*N*, 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 water, and then partially concentrated in vacuo. The resulting solution is acidified to pH 6 with aqueous 1*N* hydrochloric acid, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to give the title compound 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), 0.45-0.36 (m, 2H).

6024257.101800

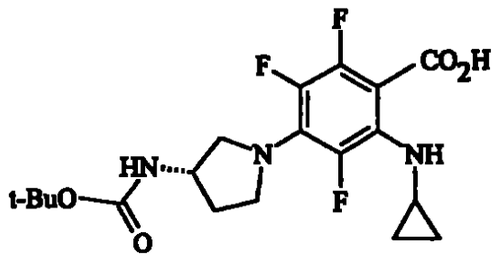
(c) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoic acid



To a solution of 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3c, 2.90 g, 6.56 mmol) in methanol (30 mL) and tetrahydrofuran (30 mL) is added a 1*N* 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 1*N* hydrochloric acid, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and filtrate concentrated to the title compound as a solid (2.74 g). MS CI: *m/z* 414 (MH^+).

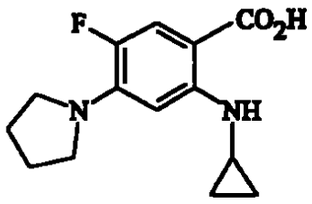
602412671.101800

(d) 4-[(S)-3-tert-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoic acid



A solution of benzyl 4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoate (Example 3d, 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 Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to afford 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrridin-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-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).

(e) 2-Cyclopropylamino-5-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylbenzoic acid

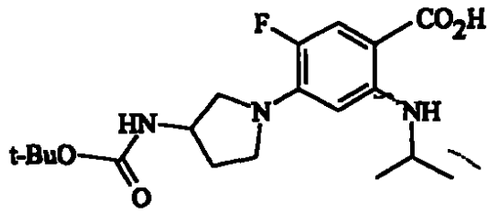


To a solution of 4-(pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3e, 3.10 g, 10.4 mmol) in methanol (50 mL) and tetrahydrofuran (20 mL) is added 1*N* solution of sodium hydroxide (35 mL). The reaction mixture is stirred at 80°C for 20 hours, cooled to room temperature, and diluted with ethyl acetate. The organic layer is washed with 1*N* hydrochloric acid,

4465
1160

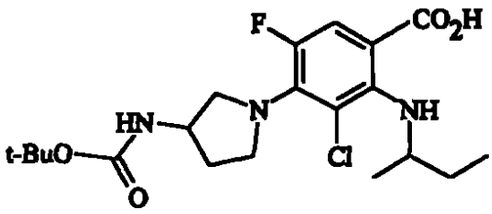
water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated to afford the title compound as a solid (2.47 g). MS CI: *m/z* 263 (M^+).

(f) 4-[3-tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoic acid



A solution of 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoic acid ethyl ester (Example 3f, 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 concentrated. The resulting solution is acidified to pH 7-8 with aqueous 1.0 M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to give the title compound as a solid (1.25 g). MS EI: *m/z* 380 (M^+).

(g) 4-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrolidin-1-yl]-2-sec-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoic acid

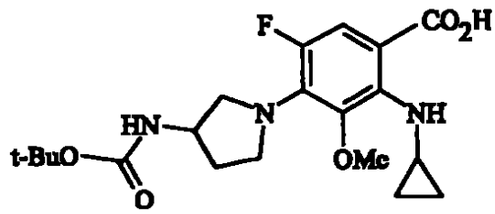


A solution of 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3g, 3.57 g, 7.79 mmol), 1.0 N sodium hydroxide (50 mL), and methanol (80 mL) are heated at 80°C for 16.5 hours. The mixture is partially evaporated, diluted with water (150 mL), and the pH adjusted to 7.0-8.0 using 1.0 M hydrochloric acid. The

02412597.101800

mixture is extracted with ethyl acetate, dried over Na_2SO_4, and concentrated under vacuum to give the title compound as an off-white solid (3.26 g) which is used without further purification. MS EI: *m/z* 430 (M^+).

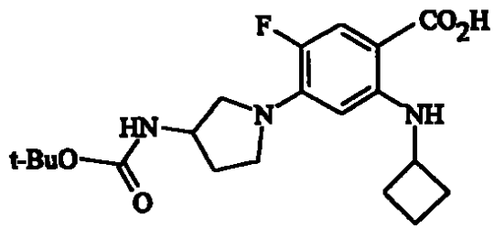
(k) 4-[3-tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid



A solution of 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 3h, 0.173 g, 0.395 mmol) and aqueous sodium hydroxide (1.33 *N*, 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 1*N* hydrochloric acid, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% $NaHCO_3$ solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated in vacuo to afford the title compound as a yellow solid (0.160 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): 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).

(l) 4-[3-tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoic acid

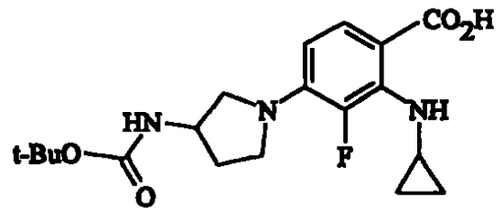
6024126 7.101800



A solution of 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3i, 1.51 g, 3.58 mmol) and aqueous sodium hydroxide (1.33 *N*, 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 water, and partially concentrated under vacuum. The resulting solution is acidified to pH 6 with aqueous 1.0 *N* hydrochloric acid, and then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% $NaHCO_3$ solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated under vacuum to afford the title compound as a yellow solid (1.353 g). MS EI: *m/z* 394 (MH^+).

602412567.101800

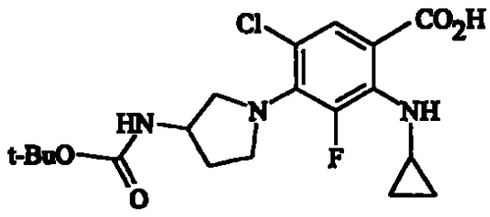
(j) 4-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid



A solution of. 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3j, 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 Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound (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).

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



A solution of 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3k, 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 Na_2SO_4, filtered, and concentrated to give the title compound (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).

Example 4 General Procedure A

A solution of 4-(substituted-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylaminobenzoic acid ester (Example 3) and aqueous sodium hydroxide (10 – 20 eq, 1.0 N) in tetrahydrofuran and methanol is heated for 16 - 24 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 1.0 *N* hydrochloric acid then the pH is adjusted to pH 7-8 with 5% $NaHCO_3$ solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated in *vacuo* to afford 4-(substituted-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylaminobenzoic acid.

602412567 .101800

1169

The following compounds are synthesized according to General procedure A of Example 4.

(l) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid (Compound 12) ((MS ES, MH^+) m/z= 394.) using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Example 3l).

(m) 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid (Compound 13) ((MS ES, M+1) m/z= 408.) using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid ethyl ester (Example 3m).

(n) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-fluoro-5-methoxybenzoic acid (Compound 14) (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 12.50 (bs, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.07-3.90 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.42-3.29 (m, 2H), 2.88-2.71 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.70-0.57 (m, 2H), 0.46-0.32 (m, 2H).) using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-fluoro-5-methoxy-benzoic acid ethyl ester (Example 3n)

(o) 4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid (Compound 15). MS (ES, M+1) m/z= 424 using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid ethyl ester (Example 3o)

(p) 4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-ethoxy-5-fluorobenzoic acid (Compound 16) ((MS ES, MH^+) m/z= 424) using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-ethoxy-5-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3p)

(q) 3-(Benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid (Compound 17). ((MS ES: m/z= 513 (MH+)) using 3-(benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid ethyl ester (Example 3q)

(r) 3-Chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)benzoic acid (Compound 19). (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ

6024267.101800

1170

8.50 (bs, 1H), 8.03 (s, 1 H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7, 5.54–5.39 (m, 1H), 4.13–3.97 (m, 1H), 3.92–3.85 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.78–2.60 (m, 1H), 2.39–2.33 (m, 1H), 0.70–0.58 (m, 2H), 0.58–0.46 (m, 2H)) using 3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)benzoic acid ethyl ester (Example 3r).

Example 5

Synthesis of 4-Heterocyclic-benzoylhydrazinecarboxylic acid t-butyl esters

General Procedure A

A solution of a substituted benzoylhydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester from Example 13 (where R_7 = F), heterocyclic amine (2 eq.), and triethylamine (10 eq.) is stirred in dimethyl sulfoxide or *N,N*-dimethylformamide (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 $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated to afford a brown residue. Trituration with diethyl ether or purification via flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) yields 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 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.5 eq.). The mixture is stirred at room temperature for 20 hours, poured into saturated $NaHCO_3$, and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) afford the title compounds.

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

502412567.101800

1171

(a) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 508 (MH^+)) using (2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) and 3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidine (General method A).

(b) *N'*-4-[4-(*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 494 (MH^+)) using (2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) and 4-*tert*-butoxycarbonylpiperazine (General method A).

(c) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 522 (MH^+)) using (2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) and 3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-3-methylpyrrolidine [Sanchez, J. P.; Bridges, A. J.; Bucsh, R.; Domagala, J. M.; Gogliotti, R. D.; Hagen, S. E.; Heifetz, C. L.; Joannides, E. T.; Seanie, J. C.; et al. J. Med. Chem. (1992), 35(2), 361-7.] (General method A).

(d) *N'*-[4-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 506 (MH^+)) using (2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) and (3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)carbamic acid tert-butyl ester [Brighty, Katherine Elizabeth.(1991) EP 413455] (General method A).

(e) *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl-N-methylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. (MS CI: *m/z* 508 (MH^+)) using (2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) and (S)-3-(*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methylamino)pyrrolidine [[Chu, Daniel T.; Li, Qun; Cooper, Curt S.; Fung, Anthony K. L.; Lee, Cheuk M.; Plattner, Jacob J., PCT Int. Appl. (1995), 255 pp. WO 9510519], (General method A).

602412657 .101800

1172

(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^+)) using [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13b) and (S)-pyrrolidin-3-ylcarbamic acid tert-butyl ester (General method A).

(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^+) using 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoic (Example 4a)(General method B).

(h) *N'*-{4-[(S)-3-*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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)) using 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoic acid (Example 4b)(General Method B).

(i) *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoyl}hydrazine carboxylic acid *tert*-butyl ester. (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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)) using 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoic acid (Example 4d) (General Method B).

602412267 101800

1173

(j) *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic *tert*-butyl ester. (MS CI: *m/z* 528 (MH^+)) using 4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid (Example 4c) (General method B).

(k) *N'*-[(S)-4-(7-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 520 (MH^+)) using (2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) and (5-azaspiro[2,4]hept-7-yl)carbamic acid tert-butyl ester(General method A).

(l) *N'*-{4-[(*R*)-3-(1-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/z* 570 (MH^+) using (3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13c) and [(*R*)-3-(1-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methylethyl)pyrrolidine [Fedij, Victor; Lenoir, Edward A., III.; Suto, Mark J.; Zeller, James R.; Wemple, James. Tetrahedron: Asymmetry (1994), 5(7), 1131-4.] (General method A).

(m) *N'*-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]-hydrazinecarboxylic *tert*-butyl ester. (MS CI: *m/z* 379 (MH^+)) using 2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-pyrrolidin-1-ylbenzoic acid (Example 4e)(General Method B).

(n) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoyl}hydrazine carboxylic acid *tert*-butyl ester (MS EI: *m/z* 496 (MH^+)) using 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoic acid (Example 4f)(General Method B).

(o) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS EI: *m/z* 544 (MH^+)) using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoic acid (Example 4g) (General method B).

602412687.101800

1174

(p) *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^+)) using 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid (Example 4h) (General method B).

(q) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS EI: *m/z* 394 (M^+)) using 4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoic acid (Example 4i) (General method B).

(r) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (MS EI: *m/z* 494 (MH^+)) using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid (Example 4j)(General method B).

(s) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester. (^1H NMR ($CDCl_3$): 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)) using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoic acid (Example 4k) (General Method B).

(t) *N'*-[4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester ((MS ES, MH^+) m/z= 508) using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid (Example 4l) (General method B).

602412567 .101800

1175

(u) N'-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoyl}hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (MS ES, MH^+) m/z= 522) using 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoic acid (Example 4m) (General method B).

(v) *N'*-[4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-fluoro-5-methoxybenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. (MS ES, MH^+) m/z= 525)) using 4-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-fluoro-5-methoxybenzoic acid (Example 4n) (General method B).

(w) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester ((MS ES, MH_2^{+2}) m/z= 539) using 4-[3-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoic acid (Example 4o) (General method B).

(x) *N'*-[3-(Benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. ((MS ES, MH^+) m/z= 627) using 3-(benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoic acid (Example 4q) (General method B)

(y) *N'*-[3-Chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)benzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.90 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H, 7.52 (d, 1H), 7.17 (bs, 1H), 5.51–5.41 (m, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.06–3.95 (m, 1H), 3.87–3.74 (m, 1H), 3.61–3.55 (m, 1H), 3.48–3.36 (m, 1H), 2.97–2.90 (m, 1H), 2.77–2.59 (m, 1H) 2.42–2.31 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.68–0.50 (m, 4H)) using 3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-ylpyrrolidin-1-yl)benzoic acid (Example 4r) (General method B).

(z) *N*-(1-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-piperidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluorophenyl}methanoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/e* 522 (MH^+)) from piperidin-3-ylmethylcarbamic acid *tert*-butyl ester [Hilpert, Kurt; Ackermann, Jean; Banner, David W.; Gast, Alain;

602412697.101800

1176

Gubernator, Klaus; Hadvary, Paul; Labler, Ludvik; Mueller, Klaus; Schmid, Gerard; et al. J. Med. Chem. (1994), 37(23), 3889-901.] and (2-Cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) (General method A).

(aa) *N*-[1-(4-{3-[(*tert*-Butoxycarbonylisopropylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}-2-cyclopropylamino-5-fluorophenyl)methanoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/e* 550 (MH^+)) using isopropylpyrrolidin-3-ylmethylamine [Mich, Thomas F.; Culbertson, Townley P US 4550103] and (2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13a) (General method B).

(bb) *N'*-(1-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylaminophenyl}methanoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. MS CI: *m/e* 524 (M^++1) using (3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13c) and 3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidine (General method A).

(cc) *N'*-[4-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-ethoxy-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z= 537 (MH^+)) from (4-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-ethoxy-5-fluorobenzoic acid (Example 4p) (General method A).

602412967-101800

1177

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 benzoylhydrazinecarboxylic 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 $MgSO_4$, and filtered. The filtrate is concentrated under vacuum and purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford a the title compounds.

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 or acetonitrile (3 mL) at 80°C for 48 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The resulting residue is purified via flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford a the title compounds

General Method C

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 the title compounds.

6024267.101800

1178

General Method D

A suspension of benzoylhydrazinecarboxylic 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 title compounds.

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. The organic solution is washed with 1.0 N hydrochloric acid, saturated $NaHCO_3$, brine, and dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated to give the title compounds.

General Method F

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 or acetonitrile (3 mL) at 80°C for 20 - 40 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The resulting residue is redissolved in methylene chloride and then treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (2 eq). After 1h, the reaction mixture is concentrated and the product purified via flash column chromatography (ethylacetate/hexanes) to afford the title compounds.

0241267-1018 0

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

(a) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)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^+)) from *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester. (Example 18a) (General method A)

(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^+)) from *N'*-4-[4-(*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 18b)(General method A).

(c) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-methylpyrrolidin-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^+)) from *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 18c) (General method A).

(d) [7-(6-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-azabicyclo[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^+)) from *N'*-[4-(6-tert-Butoxycarbonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (Example 18d) (General method A).

(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^+)) from *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonyl-N-methylamino)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (example 18e) (General method A).

602412567 .101800

(f) {7-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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)) from *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonyl-N-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 18f) (General method A).

(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 (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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)) from *N'*-{4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5-difluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5g) (General method A).

(h) {7-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-5,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 538 (M^+)) from *N'*-{4-[(S)-3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,6-difluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5h) (General method A)

(i) {7-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester. (MS CI: *m/z* 556 (MH^+)) from *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-3,5,6-trifluorobenzoyl}hydrazine carboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5i) (General method A)

(j) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)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* 552 (MH^+)) from *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-

602412567.101800

butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl}hydrazinecarboxylic *tert*-butyl ester (Example 5j) (General method A).

(k) [7-(3-Hydroxymethylpyrrolidin-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* 467 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester (Example 14) and 3-Hydroxymethylpyrrolidine (Roussi, Georges; Zhang, Jidong, Tetrahedron Lett. (1988), 29(28), 3481-2.) (General method B).

(l) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)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* 580 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester (Example 14) and 3-(*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)pyrrolidine [Antonsson, Karl Thomas; Bylund, Ruth Elvy; Gustafsson, Nils David; Nilsson, Nils Olov Ingemar. WO 9429336] (General method B).

(m) [7-(7-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-azaspiro[2.4]hept-5-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* 580 (MH^+)) from *N*□-[(S)-4-(7-*tert*-butoxycarbonylamino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 18g) (General method A).

(n) {7-[(R)-3-(1-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)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* 596 (MH^+) from *N'*-{4-[(*R*)-3-(1-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5l) (General method A).

(o) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 534 (MH^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-

602426?.101800

1182

2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6a) (General method C)

(p) [7-(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* 437 (MH^+)) using *N'*-[4-(Pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-benzoyl]hydrazinecarboxylic *tert*-butyl ester (Example 18h) (General method A).

(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^+)) using *N*□-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (Example 18i) (General method A).

(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^+)) using *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-*sec*-butylamino-3-chloro-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5o) (General method A).

(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^+)) using *N'*-{4-[3-*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5p) (General method D).

(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^+)) using *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5q) (General method A).

(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^+)) using *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-

502412567.101800

1183

1-yl]-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (Example 5r)(General method D).

(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 (^{1}H 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)) using *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylamino-3-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester. (Example 5s) (General method D)

(w) [(S)-1-(1-Cyclopropylmethyl-3-dibenzylamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (MS CI, *m/z* = 614 (MH^+)) using 3-dibenzylamino-6,7-difluoro-1-cyclopropylmethyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 17a) and (S)-pyrrolidin-3-ylcarbamic acid tert-butyl ester. (General method E).

(x) {1-[(R)-1-(Cyclopropylmethyl-3-dibenzylamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-1-methylethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (MS CI: *m/z* = 656 (MH^+)) using 3-dibenzylamino-6,7-difluoro-1-cyclopropylmethyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 17a) and (*R*)-3-(1-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)pyrrolidine (General method E)

(y) [(S)-1-(3-Dibenzylamino-1-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (mp 104-106°C, MS CI: *m/z* =588 (MH^+)) using 3-dibenzylamino-6,7-difluoro-1-ethyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 17b) and and (S)-pyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester (General method E).

(z) [(R)-1-(3-Dibenzylamino-1-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-1-methyl-1-pyrrolidin-3-ylethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* = 630 (MH^+)) using 3-dibenzylamino-6,7-difluoro-1-ethyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 17b) and (R)-(1-*tert*-butoxycarbonylamino-1-methylethyl)pyrrolidine (General method E).

602412567 · 101800

(aa) [7-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester. ((MS ES, MH^+) m/z= 534) using *N'*-[4-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5t) (General Method D)

(bb) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES, MH^+) m/z= 548)) using *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methylbenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5u) (General Method D.

(cc) [7-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-fluoro-6-methoxy-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester ((MS ES, MH_2^+) m/z= 551) using *N'*-[4-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-fluoro-5-methoxybenzoyl]-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5v) (General Method D).

(dd) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester ((MS ES, MH_2^{+2}) m/z= 565) using *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-3-methoxybenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5w) (General Method D).

(ee) [7-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-ethoxy-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester ((MS ES, MH_2^{+2}) m/z= 565) from *N'*-[4-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-3-ethoxy-5-fluorobenzoyl]-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester (Example 5cc) (General method A).

(ff) [7-(3-*tert*-Butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester ((MS ES, MH^+) m/z= 545) from *N'*-[3-(benzyloxyiminomethyl)-4-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluoro-

602412567.101800

1185

benzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5x) (General method A).

(gg) [8-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.26 (bs, 1H), 5.51–5.39 (m, 1H), 4.17–4.07 (m, 1H), 3.99–3.88 (m, 1H), 3.71–3.66 (m, 1H), 3.57–3.45 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 1H), 2.74–2.60 (m, 1H), 2.44–2.32 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 0.76–0.49 (m, 4H)) from N'-[3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)benzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5y) (General method A).

(hh) [7-(3-Carbamoylpiperidin-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* 496 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and 3-carbamoylpiperidine (General method B).

(ii) {7-[(trans-3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-4-trifluoromethylpyrrolidin-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* 635 (M^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (Example 14) and trans-3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-4-trifluoromethylpyrrolidine [Li, Qun; Wang, Weibo; Berst, Kristine B.; Claiborne, Akiyo; Hasvold, Lisa; Raye, Kathleen; Tufano, Michael; Nilius, Angela; Shen, Linus L.; Flamm, Robert; Alder, Jeff; Marsh, Kennan; Crowell, DeAnne; Chu, Daniel T. W.; Plattner, Jacob J Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8(15), 1953-1958.]) (General method B).

(jj) 8-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-7-{3-[(2,2,2-trifluoro-ethylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 548 (M^+)) using (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester (Example 14) and {3-[(2,2,2-trifluoroethylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester [Domagala, John M.; Mich, Thomas F.; Sanchez, Joseph P. US 5097032] (General method B),

502412857.101800

(kk) [8-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(5-methylhexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 494 (MH^+)) using (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and 5-methyloctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole [Ohnmacht, Cyrus J., Jr.; Draper, Clyde W.; Dedinas, Robert F.; Loftus, Philip; Wong, J. J. J. Heterocycl. Chem. (1983), 20(2), 321-9.] (General method B).

(ll) [8-Chloro-1-cyclopropyl-7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 494 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and (2,7-diaza-spiro[4.4]non-2-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Culbertson, Townley P.; Sanchez, Joseph P.; Gambino, Laura; Seanie, Josephine A. J. Med. Chem. (1990), 33(8), 2270-5] (General method B).

(mm) (7-[3-Benzyl-3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)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* 658 (MH^+) using (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and (3-benzylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5o) (General method B)

(nn) {7-[(R)-3-((S)-1-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)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^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester (Example 14) and (R)-(S)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Johnson, Don R.; Szoteck, Deedee L.; Domagala, John M.; Stickney, Thomas M.; Michel, Andre; Kampf, Jeffrey W. J. Heterocycl. Chem. (1992), 29(6), 1481-8.] (General method B)

(oo) [8-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-hydroxyiminopyrrolidin-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester ((MS CI: *m/z* 469 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and

602412967 · 101800

1187

and pyrrolidin-3-one oxime (Example A7) (General method B).

(pp) [7-trans-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-trifluoromethylpyrrolidin-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* 622 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and trans-(4-trifluoromethylpyrrolidin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester[Fukui, Hideto; Shibata, Tetsuo; Naito, Takanobu; Nakano, Jun; Maejima, Tetsuro; Senda, Hisato; Iwatani, Wakao; Tatsumi, Yoshiyuki; Suda, Masahiro; Aurika, Tadashi. Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8(20), 2833-2838.]) (General method B)

(qq) (7-{(R)-3-(S)-1-(*tert*-Butoxycarbonylmethylamino) ethyl] 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* 596 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and (R)-3-((S)-1-methylaminoethyl)pyrrolidine [J. Het. Chem., 29, 1481 (1992)] (General method F).

(rr) trans-[7-((3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-phenylpyrrolidin-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* 630 (MH^+)) using (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and trans-4-phenylpyrrolidin-3-ylamine carbamic acid *tert*-butyl ester [Bucsh, Ruth A.; Domagala, John M.; Laborde, Edgardo; Sesnie, Josephine C. J. Med. Chem. (1993), 36(26), 4139-51] (general method B).

(ss) trans-{7-[3-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-(4-hydroxyphenyl)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: *m/z* 646 (MH^+)) using (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and and trans-4-(4-hydroxyphenyl)pyrrolidin-3-ylamine carbamic acid *tert*-butyl ester [Bucsh, Ruth A.; Domagala, John M.; Laborde, Edgardo; Sesnie, Josephine C. J. Med. Chem. (1993), 36(26), 4139-51] (General procedure B).

602412697 .101800

(tt) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)piperidin-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* 580 (M^+)) using (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and (piperidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (General method B).

(uu) (7-{3-[(*tert*-Butoxycarbonylisopropylamino)methyl]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 608 (M^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and 3-(isopropylaminomethyl)pyrrolidine. [Domagala et al. J. Med. Chem. 1994, 3889-901](General method F).

(vv) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-6,8-dichloro-1-cyclopropyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*- butyl ester (MS CI: *m/z* 584 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and (pyrrolidine-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (General method B).

(ww) [7-(3-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-phenylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, 1H), 7.50-7.29 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.18-3.85 (m, 3H), 3.78-3.52 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.58-2.39 (m, 1H), 1.62-0.62 (m, 22H)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and (3-phenylpyrrolidin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A30) using general method B.

(xx) {7-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES:m/z=582 (MH^+)) from (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14) and trans-(4-methylpyrrolidin-3-yl)carbamic

602412567 .101800

acid *tert*-butyl ester [Kuniyoshi, M.; Seigo, S.; Keiji, H.; Takayoshi, I.; Eur. Pat. Appl. EP 208210 (1987)] using general procedure F.

Example 7

Deprotection of Quinazolin-2,4-diones

General Method A

Hydrogen chloride gas is bubbled into diethyl ether (or dichloromethane or dichloroethane 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-2*H*-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 (or dichloromethane or dichloroethane) and hexanes, and dried under vacuum to afford the hydrochloride salt of the desired deprotected amine as a solid.

General Method B

A compound is dissolved in trifluoroacetic acid and stirred at 0°C for 3 - 8 hours. The acid is removed by blowing compressed air over the solution or concentrate in vacuo. The residue is twice co-evaporated with ethanol and dried in vacuo to yield the trifluoroacetate salt of the title compound as a solid.

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 the title compound.

602412 7.10180D

General Method D

Hydrogen chloride gas is bubbled through a solution of substrate in diethyl ether, and the solution stirred for 2 hours. The solvent is removed under reduced pressure to afford the desired title compound as a solid.

General Method E

A solution of substrate in ethanol is treated with a solution of ethanol saturated with gaseous hydrogen chloride. The reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours and the solvent is removed in vacuo. The residue is dissolved in water, filtered through a fiber glass pad to clarify and lyophilized. The solid residue is triturated with ether, filtered, washed with ether and dried in vacuo.

General Method F

A solution of 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b), 1.2 eq. of heterocyclic amine side chain, and 1:3 *N,N*-diisopropylethylamine / acetonitrile is heated at 50 °C for 18 hours. The reaction mixture is diluted with water, cooled to 0 °C and the solid is removed by filtration, washed with 50% aqueous acetonitrile and dried in vacuo to give a solid that is dissolved in ethanol and treated with a solution of ethanol saturated with gaseous hydrogen chloride. The mixture is then stirred at room temperature for 18 hours. The solvent is removed in vacuo and the residue is triturated with ether. The solid is removed by filtration, washed with ether and dried in vacuo.

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

(a) 3-Amino-7-(3-aminomethylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 1). (mp 153-155°C, MS CI: *m/z* 368 (MH^+)) from 7-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-

602412567 · 101800

2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6a) using general method A.

(b) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-piperazin-1-yl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 2). mp 156-159°C, MS CI: *m/z* 354 (MH^+)) from 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 (Example 6b) using general method A.

(c) 3-Amino-7-[3-(aminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 3) (mp 166-168°C, MS CI: *m/z* 382 (MH^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6c) using general method A.

(d) 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 (Compound 4) (mp 111-114°C, MS CI: *m/z* 366 (MH^+)) from [7-(6-*tert*-butoxycarbonylamino-3-azabicyclo[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 (Example 6d) using general method A.

(e) 3-Amino-7-((S)-3-N-methylaminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 5)(mp 118-120°C, MS CI: *m/z* 368 (MH^+)) from {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 (Example 6e) using general method A.

(f) 3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 6)(mp 184-186°C, MS CI: *m/z* 427(MH^+)) from {7-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6f) using general method A.

602425267 101800

(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^+)) from 7-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6g) using general method A.

(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^+)) from {7-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylamino-5,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6h) using general method A

(i) 3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 9)(mp 271°C (dec.), MS CI: *m/z* 356 (MH^+)) from {7-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2*H*-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6i) using general method A.

(j) 3-Amino-7-(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^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-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 (Example 6a) using general method A.

(k) 7-((S)-3-Aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-3,5-diamino-6,8-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 11) (mp 215-218°C (dec.), MS EI: 352 (M^+)) from {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 (Example 10) using method A.

(l) 3-Amino-7-(3-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 12)(mp 78-80°C, MS CI: *m/z* 369 (MH^+)) from [7-(3-hydroxymethylpyrrolidin-

60241267 - 101800

1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 6k) using method A.

(m) 3-Amino-7-(3-aminoethylpyrrolidin-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^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)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 (Example 6l) using method A.

(n) 3-Amino-7-((S)-7-amino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 14) (mp 177-179°C. MS CI: *m/z* 380 (MH^+) from [7-(7-*tert*-butoxycarbonylamino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6m) using general method A.

(o) 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)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^+)) from {7-[(R)-3-(1-*tert*-Butoxycarbonylamino-1-methylethyl)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 (Example 6n) using method A.

(p) 3-Amino-7-(3-aminomethylpyrrolidin-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^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6o) using general method A.

(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^+)) from [7-(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 (Example 6p) using general method A.

502412657 .101800

0194

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

(s) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolin-1-yl)-1-*sec*-butyl-8-chloro-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 19)(mp = 115°C) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-*sec*-butyl-8-chloro-6-flouro-2,4-dioxo-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6r) using general method B.

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

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

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

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

602412567 · 101800

02412567.101800

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 (Example 6v) using general method B.

(x) 3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropylmethyl-8-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 24)(mp = >250°C, MS CI: m/z = 334 (MH^+)) from [(S)-1-(1-cyclopropylmethyl-3-dibenzylamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 6w) using general method C.

(y) 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropylmethyl-8-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 25) (mp = >250°C, MS CI: *m/z* = 376 (MH^+)) from {1-[(R)-1-(cyclopropylmethyl-3-dibenzylamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-1-methylethyl}carbamic acid tert-butyl ester (Example 6x) using general method C.

(z) 3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-ethyl-8-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 26)(mp = 248-251°C, MS CI: m/z=308 (MH^+)) from [(S)-1-(3-dibenzylamino-1-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-carbamic acid tert-butyl ester (Example 6y) using general method C.

(aa) 3-Amino-1-ethyl-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 27) (mp = >250°C, MS CI: *m/z* = 350 (MH^+)) from [(R)-1-(3-dibenzylamino-1-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-1-methyl-1-pyrrolidin-3-ylethyl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 6z) using method C.

(bb) 3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 28). mp = >250°C, MS CI: *m/z* = 320 (MH^+) from 3-amino-{7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 25) using general method A.

(cc) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 29) (mp = 110-

112 °C. MS ES, MH^+) m/z= 334) from [7-(3-tert-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6aa) using general method B.

(dd) 3-Amino-7-(3-aminomethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 30) (mp = 82-84 °C. MS ES, m/z= 348 (MH^+)) from {7-[3-(tert-butoxycarbonylaminomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid tert-butyl ester (Example 6bb) using general method B.

(ee) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-fluoro-6-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 31) (mp = 208-210 °C. MS ES, m/z= 350(MH^+)) from [7-(3-tert-butoxycarbonylamino-pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-fluoro-6-methoxy-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6cc) using general method A.

(ff) 3-Amino-7-(3-aminomethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 32) (mp = 180-182 °C. MS ES, m/z= 364 (MH^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6dd) using general method A.

(gg) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-ethoxy-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 33) (mp = 220 °C. MS ES, m/z= 364 (MH^+)) from [7-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-8-ethoxy-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 6ee) using general method A.

(hh) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-8-carbonitrile hydrochloride (Compound 34)(mp = 277 °C. MS ES, m/z= 345 (MH^+)) from [7-(3-*tert*-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl)-8-cyano-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-

6024126 7.101800

1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 6ff) using general method A.

(ii) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-1H-quinazoline-2,4-dione trifluoroacetate (Compound 35). (mp = 145–147 °C. MS ES, m/z= 406 (MH+)) from [8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6gg) using general method B.

(jj) 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 36). (mp 215-217 °C) from {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28a) using general method E.

(kk) 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 37) (mp 221-223 °C) from {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28b) using general method A.

(ll) 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 38) (mp 197-199 °C) from {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28c) using general method E.

(mm) 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 39) (mp 192-194 °C) from {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28d) using general method E.

(nn) 5-Amino-9-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-8-fluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diazaphenalene-4,6-dione hydrochloride (Compound 40) (mp 202-204°C) from [(S)-1-(5-amino-8-fluoro-3-methyl-4,6-dioxo-2,3,5,6-

002412 7 .101800

1198

tetrahydro-4H-1-oxa-3a,5-diazaphenalen-9-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 28e) using general method E.

(oo) 5-Amino-9-[(R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-8-fluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diazaphenalene-4,6-dione hydrochloride (Compound 41)(mp 192-194°C) from {(S)-1-[(R)-1-(5-amino-8-fluoro-3-methyl-4,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-4H-1-oxa-3a,5-diazaphenalen-9-yl)-pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28f) using general method E.

(pp) 2-Amino-8-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-9-fluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione, hydrochloride (Compound 42)(mp 202-204°C) from [(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-methyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazolin-8-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28g) using general method E.

(qq) 2-Amino-8-[(R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-9-fluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione hydrochloride (Compound 43) (mp 197-199°C) from {(R)-3-[(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-methyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazolin-8-yl)-pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28h) using general method E.

(rr) 3-Amino-7-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 44)(mp 213-215 °C) from [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28i) using general method E.

(ss) 3-Amino-7-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione, hydrochloride (Compound 45) (mp 268-270 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and and 3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylcarbamic acid tert-butyl ester using general method F.

(tt) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione, hydrochloride (Compound 46) (mp 187-189 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-

502412567 • 101800

1199

d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and [1-methyl-(3-methylpyrrolidin-3-yl)]methylcarbamic acid *tert*-butyl ester [J. Med. Chem. 1992, 361-7] using general method F.

(uu) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(octahydropyrrolo[3,4-c]pyridin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 47) (mp 200-203 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and (3aS,7aR)-octahydropyrrolo[3,4-c]pyridine-5-carboxylic acid tert-butyl ester (Example A27) using general method F.

(vv) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(octahydropyrrolo[3,4-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 48) (mp 200-202 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and octahydropyrrolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester using general method F.

(ww) 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 49)(mp >260 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and (R)-3-(1-amino-1-methylethyl)-pyrrolidine using general method F.

(xx) 3-Amino-7-(3-aminomethylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione, dihydrochloride(Compound 50)(mp 152-154 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and (3-aminomethylpiperidin-1-yl)carbamic acid tert-butyl ester [Hilpert, Kurt et al. J. Med. Chem. (1994), 37(23), 3889-901]) using general method F.

(yy) trans-3-Amino-7-(3-aminomethyl-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 51) (mp 214-216 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and 3-aminomethyl-4-trifluoromethylpyrrolidine [Li, Q; Wang, W.; Berst, K.B.; Claiborne, A.; Hasvold, L.; Raye, K.; Tufano, M.; Nilius, A.; Shen L. L.; Flamm, R.; Alder, J.;

502412G7.101 00

602426267.101800

Marsh, K.; Crowell, D.; Chu, D.T.W.;Plattner, J.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 1953-1958, (1998)] using general method F.

(zz) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(R)-3-((R)-1-methylamino-ethyl)pyrrolidin-1-yl]-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 52) (mp 137-139 °C) from 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b) and (R)-3-((R)-1-methylaminoethyl)pyrrolidine using general method F.

(aaa) 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride (Compound 53) (mp >260°C) from {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28j) using general method E.

(bbb) 3-Amino-7-[3-(1-aminopropyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 54) (MS CI: *m/z* 376 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]propyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28ooo) using general method E.

(ccc) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-7-[(R)-3-((S)-1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 55)(mp 153-5 °C) from {(S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-ethyl}methylcarbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28ppp) using general method E.

(ddd) 3-Amino-7-[7-(1-aminoethyl)-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 56)(mp 178-80 °C. MS CI: *m/z* 388 (MH^+)) from {1-[5-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-5-aza-spiro[2.4]hept-7-yl]-ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28qqq) using general method E.

(eee) 1-(3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidine-3-carboxylic acid amide (Compound 58). (mp = 141-4 °C. MS CI: *m/z* 396 (MH^+)) from [7-(3-carbamoylpiperidin-1-yl)-8-

chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]-carbamic acid *tert*-butyl ester using general method A (Example 6hh).

(fff) 3-Amino-[7-trans-3-aminomethyl-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 59) (mp 171-3 °C, MS CI: *m/z* 436 (MH^+)) from {7-[trans-3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6ii) using general method E.

(ggg) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-{3-[(2,2,2-trifluoro-ethylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 60) (mp 163-4 °C, MS CI: *m/z* 450 (MH^+)) from 8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-7-{3-[(2,2,2-trifluoroethylamino)methyl]-pyrrolidin-1-yl}-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6jj) using general method E.

(hhh) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(5-methylhexahydro-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl)-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 61) (mp 133-5 °C, MS CI: *m/z* 394 (MH^+)) from [8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(5-methylhexahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrol-2-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6kk) using general method E.

(iii) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione (Compound 62) (mp 147-9 °C, MS CI: *m/z* 394 (MH^+)) from [8-chloro-1-cyclopropyl-7-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-yl)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6ll) using general method E.

(jjj) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-benzylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 63) (mp 148-50 °C, MS CI: *m/z* 458 (MH^+)) from (7-[3-benzyl-3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)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 (Example 6mm) using general method E.

602412567 . 101800

(kkk) 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 64) (mp 164-6 °C, MS CI: *m/z* 382 (MH^+)) from {7-[(R)-3-((S)-1-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)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 (Example 6nn) using general method E.

(lll) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-quinazoline-2,4-dione (Compound 65)(mp 147-9 °C, MS CI: *m/z* 368 (MH^+)) from) [8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-yl)-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6oo) using general method E.

(mmm) 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 66)(mp 181-3 °C, MS CI: *m/z* 422 (MH^+)) from [7-(trans-3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6pp) using general method E.

(nnn) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(R)-3-(S)-1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 67) (mp 122-4 °C, MS CI: *m/z* 396 (MH^+)) from (7-{(R)-3-(S)-1-(*tert*-butoxycarbonylmethylamino)ethyl]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 (Example 6qq) using general method E.

(ooo) 3-Amino-7-(trans-3-amino-4-phenylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 68) (mp 174-5 °C, MS CI: *m/z* 430 (MH^+)) from [7-(trans-3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-phenylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6rr) using general method E.

(ppp) 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-(4-hydroxyphenyl)pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 69) (mp >200 °C, MS CI: *m/z* 446 (MH^+)) using 7-[trans-3-*tert*-

1203

butoxycarbonylamino-4-(4-hydroxyphenyl)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 (Example 6ss) and general method E.

(qqq) *N*-[1-(3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-ylmethyl]methanesulfonamide hydrochloride (Compound 70) (mp 109-112 °C, MS CI: *m/e* 446 (MH^+)) from {8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(methanesulfonylaminomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 36) using general method E.

(rrr) 3-Amino-7-(3-aminomethylpiperidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 71) (mp 131-133 °C. MS CI: *m/z* 382 (MH^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)piperidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6tt) using general method E.

(sss) 3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(isopropylamino-methyl)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 72)(mp 125-127 °C, MS CI: *m/z* 410 (MH^+)) from (7-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl-isopropylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6uu) using general method E.

(ttt) 3-Amino-7-(3-aminomethylpyrrolidin-1-yl)-6,8-dichloro-1-cyclopropyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 73)(mp 147-9 °C, MS CI: *m/z* 384 (MH^+)) from {7-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-pyrrolidin-1-yl]-6,8-dichloro-1-cyclopropyl-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*- butyl ester using general method E.

(uuu) *N*-[1-(3-Amino-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-ylmethyl]methanesulfonamide (Compound 74) (mp 109-12 °C, MS CI: *m/z* 446 (MH^+)) from {8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(methanesulfonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 36) using general method E.

602412567 .101800

(vvv) 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 75) (mp 194-196 °C; ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (bs, 3H), 7.47 (d, 1H), 4.68 (bs, 3H), 3.59-3.23 (m, 7H), 2.49 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.62-0.50 (m, 2H); MS ES: m/z = 362 (MH^+)) from {1-[1-[(R)-3-(S)-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid-*tert*-butyl ester (Example 28k) using general method A.

(www) 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 76) (mp 200-202 °C; MS ES: m/z = 376 (MH^+)) from {1-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-1-methylethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28l) using method A.

(xxx) 3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Commpound 77) (mp 190-192 °C; ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 8.07 (bs, 3H), 7.49 (d, 1H), 3.89-3.10 (m, 12H), 2.42 (s, 3H), 2.39-2.08 (m, 2H), 1.29 (d, 3H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.62-0.52 (m, 2H); MS ES: m/z = 392 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methoxypyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28m) using general method A.

(yyy) 3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-3-fluoropyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 78) (mp 190-192 °C; MS ES: m/z = 396 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-fluoropyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28o) using general method A.

(zzz) 3-Amino-7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 79) (mp 238-240 °C; MS ES: m/z = 334 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-

002412567 · 101800

1205

methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28p) using general method A.

(aaaa) 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 80) (mp 245-247 °C; MS ES: m/z = 362 (MH^+)) from {1-(S)-[1-(R)-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28q) using general method A.

(bbbb) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 81) (mp 172-177 °C; MS ES: m/z = 392 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28r) using general method A.

(cccc) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-fluoromethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 82) (mp 160-163 °C; MS ES: m/z = 380 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-fluoromethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28s) using general method A.

(dddd) 3-Amino-7-(trans-3-aminomethyl-4-trifluoromethylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 83) (mp 205-207 °C; MS ES: m/z = 432 (MH^+)) from [trans-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-trifluoromethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28t) using general method A.

(eeee) 3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)piperidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 84) (mp 198 °C. MS ES: m/z = 392 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28u) using general method A.

502412567 - 101800

(ffff) 3-Amino-7-[3-(aminoethyl)piperidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 85) (mp 200 °C; ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 8.25 (bs, 3H), 7.52 (d, 1H), 6.36 (bs, 3H), 3.54-2.80 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.02-1.15 (m, 8H), 1.02-0.50 (m, 4H); MS ES: m/z = 376(MH+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28v) using general method A.

(gggg) 3-Amino-7-[4-(1-aminoethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 86) (mp 230 °C; MS ES: m/z = 406 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28w) using general method A.

(hhhh) 3-Amino-7-[4-(1-aminoethyl)-3,3-dimethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 87) (mp 246 °C; MS ES: m/z = 390 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28x) using general method A.

(iiii) 3-Amino-7-(3-amino-3-phenylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 88) (mp 236 °C MS ES: m/z = 410 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-phenylpyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28z) using general method A.

(jjjj) 3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 89) (mp 240 °C, MS ES: m/z = 376 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28y) using general method A.

502412567 - 101800

(kkkk) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-phenylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 90) (mp 227-231 °C, MS ES: m/z = 424 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)3-phenylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28aa) using general method A.

(llll) 3-Amino-7-(7-aminomethyl-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 91) (mp 167 °C, MS ES: m/z = 374 (MH^+)) from [5-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-5-azaspiro[2.4]hept-7-ylmethyl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 28bb) using general method A.

(mmmm) 3-Amino-7-(7-aminomethyl-5-azaspiro[2,4]hept-5-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 92) (mp 178 °C, MS ES: m/z = 390 (MH^+)) from [5-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-5-azaspiro[2.4]hept-7-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28cc) using general method A.

(nnnn) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 93) (mp 202 °C, MS ES: m/z = 380 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-hydroxypyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28dd) using general method A.

(oooo) 3-Amino-7-(3-aminomethylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 95) (mp 219-221 °C, MS ES: m/z = 362 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28ee) using general method A.

(pppp) 3-Amino-7-(3-amino-4-methoxypyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 96) (mp >250 °C. MS ES: m/z = 364 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-

502412567.101800

methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methoxypyrrolidin-3-yl] carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28ff) using general method A.

(qqqq) 3-Amino-7-(3-amino-4-methoxypyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 97) (mp >250 °C, MS ES: m/z = 380 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methoxypyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 28gg) using general method A.

(rrrr) 3-Amino-7-(3-amino-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 98) (mp >250 °C, MS ES: m/z = 368 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28hh) using general method A.

(ssss) 3-Amino-7-(3-aminomethyl-3-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 99) (mp 210 °C, MS ES: m/z = 362 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28ii) using general method A.

(tttt) 3-Amino-7-[(R)-3 (-((S)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-ethyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 100) (mp 155-157 °C, MS ES: m/z = 376 (MH^+)) from {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-8-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28jj) using general method A.

(uuuu) 1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid trifluoroacetate (Compound 101) (mp 252 °C (decomp), MS ES: m/z = 379 (MH^+)) from 1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 28kk) using general method B.

(vvvv) 1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid trifluoroacetate

0241267.101800

(Compound 102) (mp 226 °C (decomp), MS ES: m/z = 363 (MH+)) from 1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 28ll) using general method A.

(wwww) 3-Amino-7-(1-aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 103) (mp 183-185 °C, MS ES: m/z = 376 MH^+)) from [3-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethyl]yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28mm) using general method A.

(xxxx) 3-Amino-7-(1-aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 104) (mp189-194 °C, MS ES: m/z = 360 (MH^+)) from [3-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethyl]yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28nn) using general method A.

(yyyy) 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 105) (mp 175-179 °C, MS ES: m/z = 378 (MH^+)) from {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28oo) using general method A.

(zzzz) 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 106) (mp 172-176 °C, MS (ES: m/z = 362 (MH^+)) from {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28pp) using general method A.

(aaaaa) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-7-(octahydropyrrolo [3,4-b]pyridin-6-yl)-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 107) (mp 220 °C, MS ES: m/z = 374 (MH^+)) from 6-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)octahydropyrrolo[3,4-

602412 7.101800

b]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 28qq) using general method A.

(bbbbb) 3-Amino-7-(trans-3-aminomethyl-4-methylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 108) (mp 215-217 °C, MS ES: m/z = 382 (MH+)) from {7-[trans-3-(tert-butoxycarbonyl-aminomethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Compound 109) (Example 6xx) using general method A.

(ccccc) 3-Amino-7-(trans-3-aminomethyl-4-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 110) (mp 189 °C, MS ES: m/z = 378 (MH+)) from [trans-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28rr) using general method A.

(ddddd) 3-Amino-7-(trans-3-aminomethyl-4-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 111) (mp 220 °C. MS ES: m/z = 362 (MH^+)) from [trans-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28ss) using general method A.

(eeeee) 3-Amino-7-(trans-3-amino-4-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 112) (mp 209 °C, MS ES: m/z = 364 (MH^+)) from [trans-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 28tt) using general method A.

(fffff) 3-Amino-7-(3-aminomethylmorpholin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 113) (mp 195 °C, MS ES: m/z = 380 (MH^+)) from [4-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)morpholin-2-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28uu) using general method A.

602412 7 .10180D

(ggggg) 3-Amino-7-(3-aminomethylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 114) (mp 201 °C, MS ES: m/z = 378 (MH^+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-ylmethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28vv) using general method A.

(hhhhh) 3-Amino-7-[3-(1-aminoethyl)-4-methylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 115) (mp 204.5 °C. MS ES: m/z = 392 (MH^+)) from {1-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid tert-butyl ester (Example 28ww) using general method A.

(iiiii) 3-Amino-7-(3-amino-3-phenylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 116) (mp 198-200 °C, MS ES: m/z = 430 (MH^+)) from [7-(3-*tert*-butoxycarbonylamino-3-phenylpyrrolidin-1-yl)-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 6ww) using general method A.

(jjjjj) 3-Amino-7-(3-amino-3-methylpyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 117) (mp 237-240 °C, MS ES: m/z = 348 (MH^+)) from [1-(1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-yl]]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28xx) using general method A.

(kkkkk) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-7-pyrrolidin-1yl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 118) (mp 178-180 °C. MS ES: m/z = 319 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-7-pyrrolidin-1-yl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28yy) using general method A.

(lllll) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-pyrrolidin-1yl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 119) (mp 92-94 °C, MS ES: m/z= 335 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-pyrrolidin-1-yl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28zz) using general method A.

(mmmmm) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)pyrrolidin-1-yl]-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride

502412567.101800

(Compound 120) (mp 116-120 °C, MS ES: m/z = 377 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl) pyrrolidin-1-yl]-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28aaa) using general method E.

(nnnnn) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl) pyrrolidin-1-yl]-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 121) (mp 134 °C (decomp), MS ES: m/z = 393 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl) pyrrolidin-1-yl]-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28bbb) using general method E.

(ooooo) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-7-[(R)-3-((S)-1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 122) (mp 182-185 °C, MS ES: m/z = 376 (MH^+)) from {(S)-1-[(R)-3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-7-[(R)-3-((S)-1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28ccc) using general method E.

(ppppp) (S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-7-[3-(1-ethylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 123) (mp 185-190 °C. MS ES: m/z = 406 (MH+)) from (S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-7-[3-(1-ethylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28ddd) using general method E.

(qqqqq) 3-Amino-1-cyclopropyl-7-[(R)-3-((S)-1-ethylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 124) (mp 210-215 °C, MS ES: m/z = 390 (MH^+)) from 3-Amino-1-cyclopropyl-7-[(R)-3-((S)-1-ethylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28eee) using general method E.

(rrrrr) 3-Amino-7-(6-amino-1-methyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 125) (mp >190 °C, MS ES: m/z = 390(MH^+)) from 3-amino-7-(6-amino-1-methyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28fff) using general method E.

602412671.101800

(ssss) 3-Amino-7-(4-aminomethylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 126) (mp 201 °C. MS ES: m/z = 378 (MH+)) from 3-amino-7-(4-aminomethylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28hhh) using general method E.

(tttt) 3-Amino-7-(3-aminomethylazetidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 127) (MS ES: m/z = 350 (MH^+)) from 3-amino-7-(3-aminomethylazetidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 28ggg) using general method E.

(uuuuu) cis-3-Amino-7-(3-aminomethyl-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 128) (mp 169-79 °C, MS ES: m/z = 382 (MH+)) from cis-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28iii) using general method A.

(vvvvv) trans-3-Amino-7-(3-aminomethyl-4-fluoropyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 129) (mp 144-47 °C, MS ES: m/z = 382 (MH^+)) from trans-[1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28jjj) using general method A.

(wwwww) 3-Amino-7-(1-amino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 130) (mp >250 °C, MS APCI: m/z = 376 (MH+)) from [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-(1-amino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)]carbamic acid tert-butyl ester (Example 28kkk) using general method A

(xxxxx) 3-Amino-7-(3a-aminomethyloctahydroisoindol-2-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 131) (mp >250 °C, MS APCI: m/z = 418 (MH+)) from 1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-

602412 7.10180D

3-aminomethyloctahydroisoindol-2-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28lll) using general method A

(yyyyy) 3-Amino-7-(3a-aminomethyloctahydroisoindol-2-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 132) (mp >250 °C, MS APCI: m/z = 402 (MH^+)) from 1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)- 3-aminomethyloctahydroisoindol-2-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28mmm) using general method A

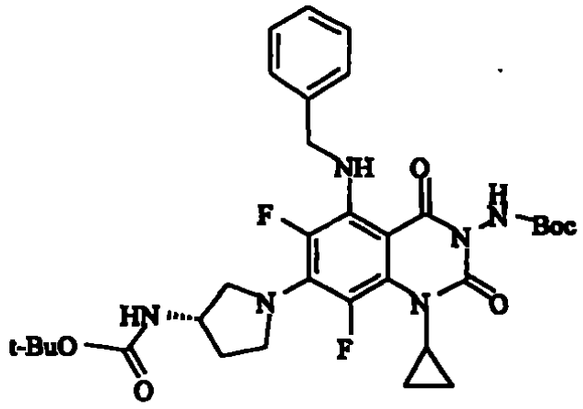
(zzzzz) 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoethylpyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 133) (mp 228-230 °C, MS APCI: m/z = 378 (MH^+)) from {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 28nnn) using general method E

(aaaaaa) 3-Amino-7-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione hydrochloride (Compound 134) (mp 180-182 °C; MS ES: m/z = 346(MH^+)) from [3-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamic acid tert-butyl ester (Example 28n) using general method A.

602412671.101800

Example 8

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

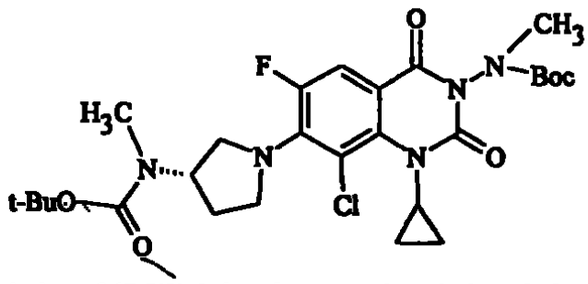


A solution of {7-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester from Example 6 (0.51 g, 0.914 mmol), triethylamine (1.3 mL, 9.3 mmol), and benzylamine (0.50 mL, 4.6 mmol) in dimethyl sulfoxide (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). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 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), 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).

602412 7.10180D

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}-methylcarbamic acid tert-butyl ester

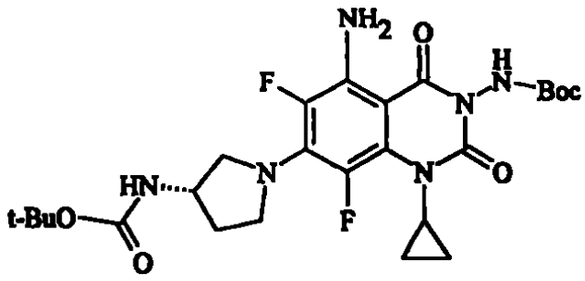


To a solution of {7-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonyl-N-methylamino)-pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester from Example 6 (0.238 g, 0.421 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere is added 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^+).

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

6024126.101800

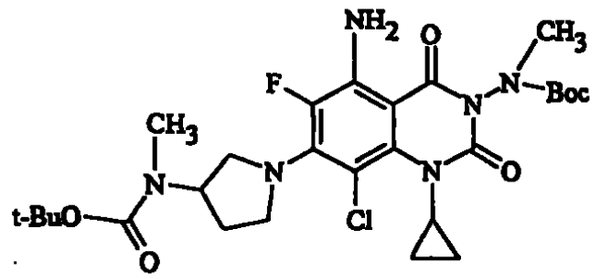


{7-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-benzylamino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester from Example 8 (0.435 g, 0.676 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) is hydrogenated at room temperature and atmospheric pressure over 20% 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). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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).

WO 2004/126757 PCT/US2004/018800

Example 11

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



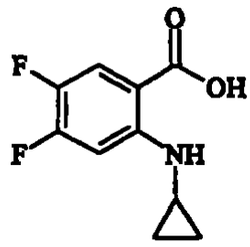
Hydrogen chloride gas is bubbled into diethyl ether (30 mL) for 15 minutes. The resulting solution is then cooled to 0°C and added to {7-[(S)-

3-(*tert*-butoxycarbonylmethylamino)pyrrolidin-1-yl]-8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}methyl-carbamic acid *tert*-butyl 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 CI: *m/z* 382 (MH^+).

Example 12

Synthesis of N-Substituted Anthranilic Acids

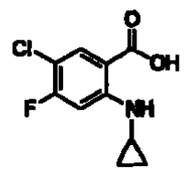
(a) 2-Cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid



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 1.0 M hydrochloric acid, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated under vacuum to afford as a beige solid (1.32 g). MS CI: *m/z* 212 (M^+).

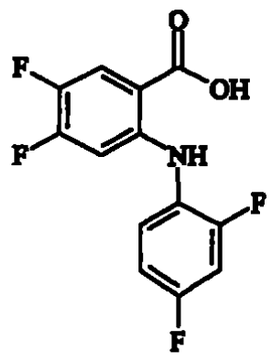
(b) 5-Chloro-2-cyclopropylamino-4-fluorobenzoic acid.

602412 7 .101800



To a solution of 4,5-difluoroanthranilic acid (1.20 g, 6.37 mmol) in anhydrous methanol (50 mL) is added molecular sieves (3 Å), acetic acid (3.70 mL, 65.3 mmol) and [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane (5.12 mL, 25.5 mmol). After 30 minutes, sodium cyanoborohydride (2.03 g, 31.9 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 1.0 M hydrochloric acid, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate is concentrated under vacuum to afford as a beige solid (1.78g). MS CI: *m/e* 228 (M^+).

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

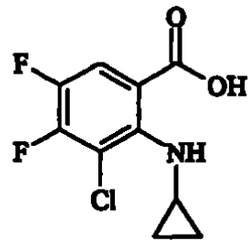


Lithium diisopropylamide is generated at -5°C by combining diisopropylamine (7.2 mL, 51 mmol) and n-butyllithium (33 mL, 53mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (150 mL) under an inert atmosphere. After 0.5 hour, the solution is cooled to -78°C and 2,4-difluoroaniline (3.46 mL, 34 mmol) is added and stirred 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

602412687 .101800

18 hours. A saturated solution of hydrogen chloride/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 1.0 M hydrochloric acid, 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). ^{1}H 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^+).

(d) 3-Chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid



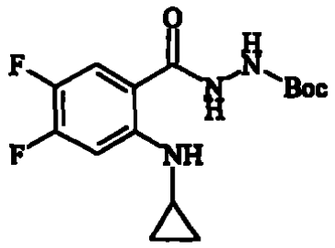
In a sealed tube a mixture of 2-bromo-3-chloro-4,5-difluorobenzoic acid (Example 20, 7.96 g, 29.3 mmol), cyclopropyl amine (4.20 mL, 58.7 mmol), potassium acetate (5.77 g, 58.6 mmol), cupric acetate monohydrate (0.50 g, 2.5 mmol), and triethylamine (4.9 mL, 35.19 mmol) in isopropyl alcohol is stirred 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 1.0 M hydrochloric acid, 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 (5% isopropyl alcohol/1% formic acid/94% dichloromethane) to afford the title compound (4.62 g). MS CI: *m/z* 248 (MH^+).

602412687.101800

Example 13

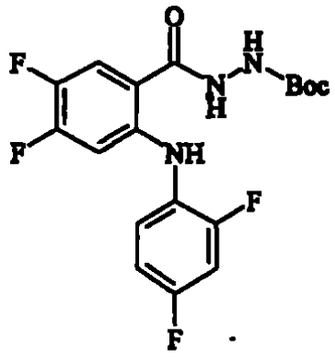
Synthesis of Hydrazinecarboxylic t-Butyl Esters

(a) (2-Cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester



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, the reaction mixture is diluted with dichloromethane 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 N□-(2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester as a solid (1.65 g). MS EI: *m/z* 328 (M^+).

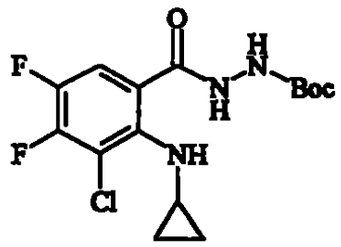
(b) [2-(2,4-Difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester



602412867.101800

To a solution of 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoic acid (Example 12, 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 $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over Na_2SO_4, concentrated under vacuum, 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^+).

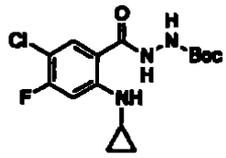
(c) (3-Chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of 3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid (Example 12d, 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 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 the title compound (1.93 g). MS EI: *m/z* 360 (M^+).

(d) (5-Chloro-2-cyclopropylamino-4-fluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid tert-butyl ester

602412567.101800

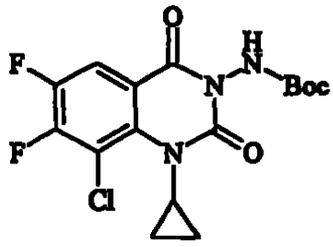


To a solution of 5-chloro-2-cyclopropylamino-4-fluorobenzoic acid (Example 12, 1.48 g, 6.46 mmol) in dichloromethane (50 mL) is added *tert*-butyl carbazate (1.28 g, 9.69 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (1.86 g, 9.69 mmol). After 16 hours, the reaction mixture is diluted with dichloromethane 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 (1.04g). MS CI: *m/e* 344 (M^++1).

602412687 .1 1800

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

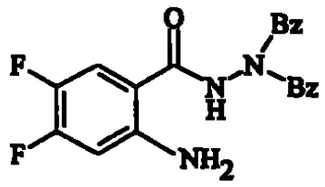


To a solution of (3-chloro-2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 13c) (1.93 g, 5.34 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) is added potassium carbonate (3.69 g, 26.7 mol) and triphosgene (2.06 g, 6.95 mmol). The reaction mixture is refluxed for 90 minutes, 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 the title compound (1.27 g). MS EI: *m/z* 386 (M^+).

Example 15

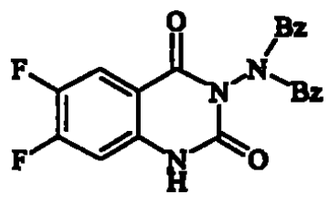
Synthesis of 2-Amino-4, 5-difluorobenzoic acid, 2,2-dibenzylhydrazide



4,5-Difluoroanthranilic acid (4.73 g, 27.3 mmol) and N,N-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 $NaHCO_3$, brine, and dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated to give 15.8 g of a dark oil and purified via chromatography (SiO_2, $CHCl_3$) to give 3.4 g of the title compound as a solid. MS CI: *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) (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 $NaHCO_3$, the layers are separated, and the aqueous layer is washed three times with ethyl acetate. The combined organic layers are dried over

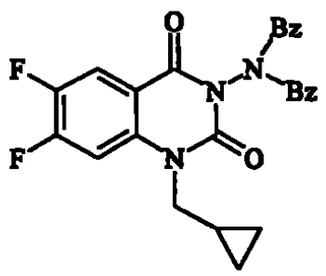
5024267.101800

magnesium sulfate and then concentrated to give 0.86 g of the title compound as a solid. MS CI: *m/z* = 394 (MH^+).

Example 17

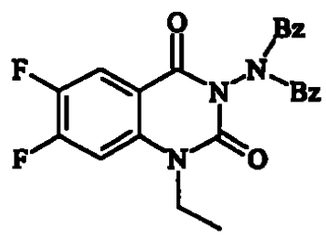
Synthesis of 3-Dibenzylamino-6,7-difluoro-1-substituted-1H-quinazoline-2,4-dione

(a) 3-Dibenzylamino-6,7-difluoro-1-cyclopropylmethyl-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 *N,N*-dimethylformamide is added to a suspension of sodium hydride (0.05 g, 1.3 mmol) in 10 mL of *N,N*-dimethylformamide 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 in vacuo. The residue is dissolved in chloroform, washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated and purified via chromatography (SiO_2, $CHCl_3$) to give 0.33 g of the title compound as a solid. MS CI: *m/z* = 448 (MH^+).

(b) 3-Dibenzylamino-6,7-difluoro-1-ethyl-1H-quinazoline-2,4-dione



602412267 "101800

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 *N,N*-dimethylformamide is added to a suspension of sodium hydride (0.05 g, 1.3 mmol) in 10 mL of *N,N*-dimethylformamide and stirred for 30 minutes. Ethyl iodide (0.13 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 in vacuo. The residue is dissolved in chloroform, washed with water, brine, and dried over magnesium sulfate. The solution is concentrated and purified via chromatography (SiO_2, $CHCl_3$) to give 0.34 g of the title compound as a solid. mp = 133-135°C, MS CI, *m/z* = 422 (MH^+).

602412671.101800

Example 18

Chlorination

General Chlorination Method

To a solution of a benzoylhydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5) 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 $NaHCO_3$, 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 (ethyl acetate/hexanes) to afford the corresponding chloro-benzoylhydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester.

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

(a) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 542 (MH^+)) from *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)pyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5a).

(b) *N'*-4-[4-(*tert*-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS

CI: *m/z* 528 (MH^+)) from *N'*-4-[4-(*tert*-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5b).

(c) *N'*-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/z* 556 (MH^+)) from *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)-3-methylpyrrolidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5c).

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

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

(f) *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-Butoxycarbonyl-N-amino)pyrrolidin-1-yl]-3-chloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoyl}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^+)) from *N'*-{4-[(S)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoyl}-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5f).

(g) *N'*-[4-((S)-7-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: 554 (MH^+)) from *N'*-[(S)-4-(7-*tert*-butoxycarbonylamino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)-2-cyclopropylamino-5-fluorobenzoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5k).

602412677.10180

1228

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

(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^+)) from *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-fluoro-2-isopropylaminobenzoyl}hydrazine carboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5n).

(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^+)) from *N'*-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl]-2-cyclobutylamino-5-fluorobenzoyl}hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5q)

(k) *N'*-(1-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)piperidin-1-yl]-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorophenyl}methanoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/e* 556 (MH^+)) from *N'*-(1-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylaminomethyl)piperidin-1-yl]-2-cyclopropylamino-5-fluoro-phenyl}methanoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5z).

(l) *N'*-[1-(4-{3-[(*tert*-Butoxycarbonylisopropylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}-3-chloro-2-cyclopropylamino-5-fluorophenyl)methanoyl]hydrazine-carboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/e* 584 (MH^+)) from *N'*-[1-(4-{3-[(*tert*-butoxycarbonylisopropylamino)methyl]pyrrolidin-1-yl}-2-cyclopropylamino-5-fluorophenyl)methanoyl]hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5aa).

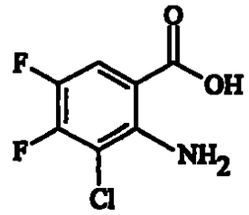
(m) *N'*-(1-{4-[3-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-3,5-dichloro-2-cyclopropylaminophenyl}methanoyl)hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (MS CI: *m/e* 558 (MH^+)) from *N'*-(1-{4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino-methyl)pyrrolidin-1-yl]-5-chloro-2-cyclopropylaminophenyl}methanoyl)-hydrazinecarboxylic acid *tert*-butyl ester (Example 5bb).

602412567 .101800

Example 19

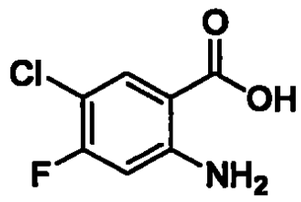
Chlorination of Substituted Benzoic Acids

(a) Synthesis of 3-Chloro-4,5-difluoroanthranilic acid



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 $MgSO_4$, 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). MS CI: *m/z* 206 (M^+).

(b) 5-Chloro-4-fluoroanthranilic acid.

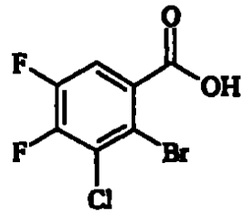


To a solution of 4-fluoroanthranilic acid (0.882g, 5.69mmol) in methylene chloride (50mL) and acetic acid (10mL) is added *tert*-butyl hypochlorite (0.71mL, 6.25mmol) solution in dichloromethane (1mL) dropwise over 1min. After 90min, the reaction mixture is washed with water and brine. The organic layer is dried over MgSO4, filtered, and the filtrate concentrated to afford 5-chloro-4-fluoroanthranilic acid (1.20g). MS CI: *m/e* 188 (M^+).

6024126.7.101800

Example 20

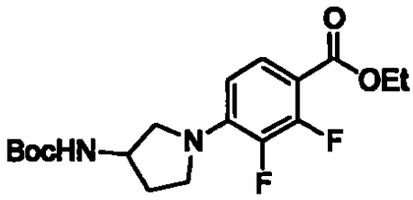
Synthesis of 2-Bromo-3-chloro-4,5-difluorobenzoic acid



A solution of cuprous bromide (10.96 g, 49.2 mmol)) in acetonitrile (100 mL) is cooled to 0°C and then *tert*-butyl nitrite (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 1.0 M hydrochloric acid, 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 (5% isopropyl alcohol/1% formic 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 4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoic acid ethyl ester



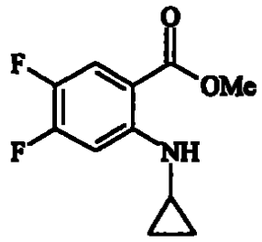
To a solution of 4-[3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-2,3-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 2) (3.50 g, 9.50 mmol) in dichloromethane (80 mL) is added acetic acid (8 mL) and *tert*-butyl hypochlorite (1.75 mL, 15.6 mmol). After 20 minutes, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer is dried over sodium

602412657 .101800

sulfate, filtered, and the filtrate concentrated. The resulting residue is purified by column chromatography (1:4 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (3.75 g) as an oil. ^{1}H 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 2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid methyl ester



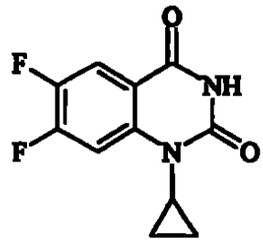
To a solution of 2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid (Example 12a) (6.0 g, 28.1 mmol), dichloromethane (100 mL), and methanol (20 mL) is added (trimethylsilyl)diazomethane (2.9 M solution in hexane) dropwise until the evolution of gas stops. The solution is stirred at room temperature for 0.5 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 MgSO4, 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 of the title compound as a clear oil. MS CI: *m/z* 228 (MH^+).

602412567.101800

1232

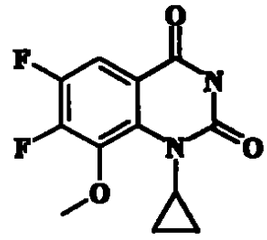
Example 23

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



To a solution of 2-cyclopropylamino-4,5-difluorobenzoic acid ethyl ester (Example 22) (5.0 g, 22.0 mmol) in dry dichloromethane (120 mL) under a N_2 atmosphere is added chlorosulfanyl 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°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 water (100 mL), and acidified to pH 1-2 with 1.0 M hydrochloric acid. The resulting precipitate is collected via filtration to afford 2.0 g of the title compound. MS CI: *m/z* 239 (MH^+).

(b) 1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione

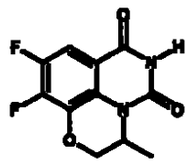


A solution of 1-cyclopropyl-3-(3-methoxy-2,4,5-trifluorobenzoyl)urea (Example 27b, 0.94 g, 3.26 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and *N,N*-dimethylformamide (5 mL) is treated with sodium hydride (0.275 g, 6.8 mmol, 60% in mineral oil

5 241267.10180

dispersion) and heated at reflux for 16 hours. The mixture is cooled, treated with saturated NH_4Cl and extracted with dichloromethane. The organic layer is then washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography (1:3 ethyl acetate/hexanes) afforded the title compound. MS (EI, M+1) m/z= 269.

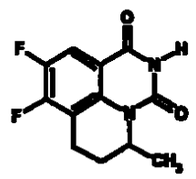
(c) Synthesis of 8,9-Difluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diaza-phenalene-4,6-dione



A solution of 1.5 g (6.2 mmoles) of 7,8-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-carboxylic acid methyl ester (Example 32a) in 25 mL of dichloromethane is cooled to –20 °C and treated dropwise with 0.92 g (6.5 mmoles) of chlorosulfonyl isocyanate. The reaction is stirred at room temperature for 18 hours and the solvent removed in vacuo. The residue is treated with a saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane. The organic layer is dried (MgSO4), filtered and concentrated in vacuo. The residue is dissolved in 50 mL of tetrahydrofuran and the resulting solution is treated with 5.0 g (5.0 mmoles) of triethylamine. After heating at reflux for 4 hours, the solvent is removed in vacuo and the residue is triturated with 5 mL of dichloromethane/ethyl acetate (80:20). The insoluble material is removed by filtration, washed with the above solvent mixture (2 mL) to give 0.25 g of the title compound, mp 259-261 °C. The filtrate is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane/ethyl acetate (80:20) to give 0.38 g of starting material. Continued elution afforded an additional 0.2 g of the title compound. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.78 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 1.23 (d, 3H).

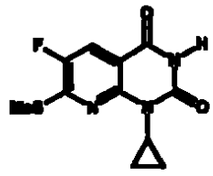
(d) Synthesis of 8,9-Difluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione

6024126?.101800



A solution of 1.07 g (4.4 mmoles) of 5,6-difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-8-carboxylic acid methyl ester (Example 32) in 25 mL of dichloromethane is cooled to –20 °C and treated dropwise with 0.85 g (6.0 mmoles) of chlorosulfonyl isocyanate. The reaction is stirred at –20 °C for 1 hour, treated with 1.0 g (12 mmoles) of solid sodium acetate and the solvent is removed in vacuo. The residue is cooled in an ice bath and triturated with a saturated solution of sodium acetate in brine. The precipitate is removed by filtration, washed with the sodium acetate solution and dried in vacuo. The dried precipitate is washed with ether to remove starting material and dried in vacuo. The dried solid is suspended in 40 mL of dry tetrahydrofuran, cooled to 5 °C and treated portionwise with 1.2 g (12 mmoles) of sodium tert-butoxide. After the addition is complete, the reaction mixture is stirred at 5 °C for 30 minutes, the bath is removed and the reaction is stirred to room temperature over 1 hour. The solvent is removed in vacuo; the residue is dissolved in water, cooled to 5 °C and acidified with formic acid. The resulting precipitate is removed by filtration, washed with water and dried in vacuo affording 0.8 g of the title compound, mp 212-214 °C.

(e) 1-Cyclopropyl-6-fluoro-7-methylsulfanyl-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione.



A solution of 4.1 g (15.2 mmoles) of ethyl 2-cyclopropylamino-5-fluoro-6-methylsulfanylnicotinate (Example 34) in 125 mL of dichloromethane is cooled to –20 °C and treated dropwise with 5.24 g (37 mmoles) of chlorosulfonyl isocyanate. The reaction is stirred at –20 °C for 3 hours and allowed to come to room temperature overnight. The mixture is recooled to –20 °C and treated with

602412 7 · 101800

6.8 g (80 mmoles) of solid sodium acetate. After stirring for 1 hour without cooling, the solvent is removed in vacuo without heating. The residue is triturated with a saturated solution of sodium acetate in brine and extracted with ethyl acetate (3x75 mL). The combined organic layers are dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue is suspended in 100 mL of tetrahydrofuran and treated with 3.6 g (32 mmoles) of solid sodium tert-butoxide and stirred at room temperature for 36 hours. The solvent is removed in vacuo, the residue triturated with 100 mL of 0.1 M formic acid and extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organic layers are washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give a residue which is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane to give 0.75 g of the title compound, mp 220-222 °C.

6024126? .101800

General Procedure A.

Sodium hydride (3 eq, 60% mineral oil dispersion) is added portionwise to a solution of 1-cyclopropyl-3-benzoylurea (Example 27) in 20:1 tetrahydrofuran / *N,N*-dimethylformamide at –25 °C. The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes, then refluxed overnight. It is poured into ice water and the solution is acidified with 10% hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract is washed with brine, dried and concentrated. The residue is purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford 8-substituted 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-diones.

The following compounds are synthesized according to General Procedure A of Example 23:

(e) 1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (bs, 1H), 7.83 (dd, 1H), 3.37-3.35 (m, 1H), 2.60 (dd, 3H), 1.31-1.12 (m, 2H), 0.71-0.63 (m, 2H) from 1-cyclopropyl-3-(2,4,5-trifluoro-3-methylbenzoyl)urea. (Example 27c).

(f) 1-Cyclopropyl-6,7-difluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione. (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37 (bs, 1H), 7.96 (dd, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.61

(d, 3H), 1.26-1.14 (m, 2H), 0.81-0.73 (m, 2H)) from 1-cyclopropyl-3-(3,4,6-trifluoro-2-methylbenzoyl)urea (Example 27d).

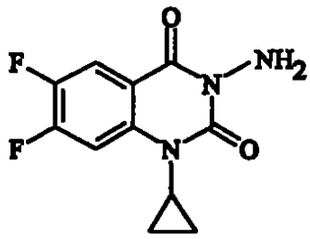
(g) 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-ethyl-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9.41 (bs, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 3H), 1.30-1.10 (m, 5H), 0.75-0.67 (m, 2H)) from 1-cyclopropyl-3-(3-ethyl-2,4,5-trifluorobenzoylurea (Example 27e).

(i) 7-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (mp 214-216 °C) from 1-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-5-fluoro-pyridine-3-carbonyl)urea (Example 27a).

60241267.101 00

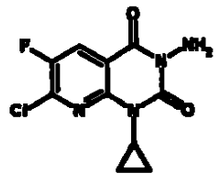
Example 24

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



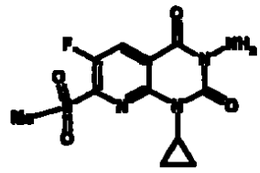
To a solution of 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione (Example 23a, 2.0 g, 8.92 mmol) in dioxane (7.5 mL) and dimethylformamide (7.5 mL) is added NaH (60% dispersion in oil, 428 mg, 10.7 mmol). The solution is heated to 60°C for 10 minutes and cooled to room temperature. To the cooled 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 to room temperature, poured over crushed ice, and extracted with EtOAc. The combined organic layers are dried over $MgSO_4$, filtered, and the solvent removed under reduced pressure. The resulting solid is triturated with Et_2O and air dried to afford 1.44 g of the title compound. MS CI: m/z 254 (MH^+).

(b) 3-Amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione.



A solution of 3.83 g (15 mmoles) of 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 23i) in 50 mL of dimethylformamide-dioxane (1:1) is cooled to 0 °C and treated portionwise with 0.8 g (20 mmoles) of 60% sodium hydride-mineral oil. The reaction is stirred to room temperature for 30 minutes, re-cooled to 0 °C and 3.2 g (16 mmoles) of 2,4-dinitrophenylhydroxylamine is added all at once. After stirring at room temperature overnight, the dioxane is removed in vacuo and the residue is diluted to 300 mL with ice and water and stirred at 5 °C for 1 hour. The precipitate is removed by filtration, washed with water, ether and dried in vacuo to give 2.65 g of the title compound, mp 192-194 °C. A second crop, (0.6 g) could be isolated by evaporating the filtrate and triturating the residue with petroleum ether.

(c) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-7-thiosulfonic acid



A solution of 0.47 g (1.57 mmoles) of 1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-7-thiosulfonic acid (Example 35) in 20 mL of dimethylformamide-dioxane (1:1) is treated portionwise with 0.08 g (2.0 mmoles) of 60% sodium hydride-mineral oil. The reaction is stirred at room temperature for 1 hour and 0.32 g (1.6 mmoles) of 2,4-dinitrophenylhydroxylamine is added all at once. After stirring at room temperature overnight, the dioxane is removed in vacuo and the residue is diluted to 100 mL with ice and water and stirred at 5 °C for 1 hour. The aqueous solution is extracted with ethyl acetate (3x50 mL) with the combined organic layers being washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give 0.4 g of the title compound, mp 167-169 °C.

002412567.101800

1238

General Procedure A. Example 24

To a solution of a 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 23) in 1:1 dry tetrahydrofuran or dioxane and dry *N,N*-dimethylformamide is added portionwise sodium hydride (1.1 eq., 60% mineral oil dispersion) at room temperature. After stirring at 50 °C for 20 - 30 minutes, the resulting solution is cooled to room temperature and 2,4-dinitrophenylhydroxylamine (4 eq.) is added. The mixture is heated at 60-80 °C for 30 minutes, cooled, and the dioxane removed reduced pressure. The residue is poured into ice water and extracted with ethyl acetate. The organic layers are combined, washed with brine, dried with Na_2SO_4, and concentrated in vacuo. The residue is purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford a 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione.

The compounds are synthesized according to General Procedure A of Example 24:

(d) 3-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (MS EI: m/z= 284 (MH^+)) from 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 23b).

(e) 3-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (dd, 1H), 5.20 (bs, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.61 (dd, 3H), 1.29-1.17 (m, 2H), 0.73-0.62 (m, 2H)) from 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 23e).

(f) 3-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (dd, 1H), 5.28 (bs, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.77 (d, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H)) from 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 23f).

(g) 3-Amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-ethyl-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.75 (t, 1H), 5.37 (bs, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 5H), 0.75-0.66 (m, 2H)) from 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-ethyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 23g).

5024126 7.101800

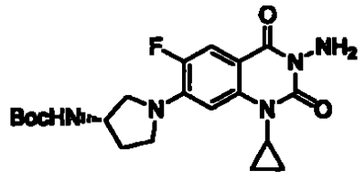
(h) 5-Amino-8,9-difluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diaza-phenalene-4,6-dione (mp 171-173 °C) from 8,9-Difluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diaza-phenalene-4,6-dione (Example 23c).

(i) 2-Amino-8,9-difluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione. mp 140 – 142 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.90 (m, 1H), 5.30 (bs, 2H), 5.07 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.31 (d, 3H)) from 8,9-difluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione (Example 23d).

60244 7.1 180

Example 25

Synthesis of [3-Amino-7-[(S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-quinazoline-2,4-dione



To a solution of 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1*H*-quinazoline-2,4-dione (Example 24a) (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 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

Synthesis of Benzamides

General Procedure A

A solution of an appropriately substituted benzoic acid, oxalyl chloride (1.5 eq.), and dichloromethane is treated with *N,N*-dimethylformamide (2 drops), the solution is stirred at room temperature for 2 hours. The mixture is concentrated under reduced pressure and the residue is dissolved in dry THF and slowly added

to a solution of ammonia in diethyl ether at –70 °C. The mixture is then allowed to warm to ambient temperature and stirred for 30 min. The mixture is then filtered and the resulting solid dissolved in ethyl acetate, washed with water and dried over Na_2SO_4. The solvent is then concentrated in vacuo to provide the desired amide.

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

(a) 3,4,6-Trifluoro-2-methylbenzamide. ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.89-6.77 (m, 1H), 6.41 (bs, 1H), 5.95 (bs, 1H), 2.39 (d, 3H) from 3,4,6-trifluorobenzoic acid [Hagen, Susan et al. Heterocycl. Chem. (1990), 27(6), 1609-16].

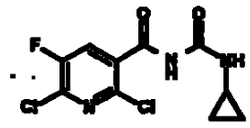
(b) 3-Ethyl-2,4,5-trifluorobenzamide (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78–7.60 (m, 1H), 6.61 (bs, 2H), 2.67 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)) from 3-ethyl-2,4,5-trifluorobenzoic acid [Takemura, PCT Int. Appl. (1996), WO 9623782)].

602412687 .JO180

Example 27

Synthesis of 1-cyclopropyl-3-benzoyl substituted urea.

(a) 1-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-5-fluoro-pyridine-3-carbonyl)urea



A solution of 5.8 g (27.8 mmoles) of 2,6-dichloro-5-fluoronicotinamide [(Chem. Pharm. Bull., 35, 2280 (1987)] in 60 mL of dichloromethane is treated dropwise with 5.1 g (40 mmoles) of oxalyl chloride and the reaction mixture is heated at reflux for 18 hours. The solvent is removed in vacuo and the residue is dissolved in 50 mL of dichloromethane, which is also removed in vacuo. The residue is dissolved in 50 mL of dichloromethane, cooled to –20 °C and treated dropwise with 2.28 g (40 mmoles) of cyclopropylamine. The reaction mixture is stirred at -20° to –10 °C for ½ hour, then allowed to come to room temperature over 2 hours. The solvent is removed in vacuo and the residue is triturated with 25 mL of

dichloromethane, which is also removed in vacuo to give 8.0 g of the title compound, mp 171-173 °C.

General Procedure A.

To a solution of substituted benzamide (example 26), in 1,2-dichloroethane is added oxalyl chloride (1.5 eq) and the mixture refluxed for 16 hours. The solvent is then removed under reduced pressure to obtain a crude isocyanate. The isocyanate is then taken up into dioxane, cooled to 0°C and treated with cyclopropylamine (1.5 eq) in dioxane. The mixture is then warmed to ambient temperature and stirred for 3 hours. The mixture is then concentrated under reduced pressure, dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The resulting residue is then purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford the 1-cyclopropyl-3-benzoyl urea.

602412567.101801

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

(b) 1-Cyclopropyl-3-(2,4,5-trifluoro-3-methoxy-benzoyl)urea (MS ES (MH^+): m/z= 289) from 2,4,5-trifluoro-3-methoxybenzamide [Masuzawa, Kuniyoshi; Suzue, Seigo; Hirai, Keiji; Ishizaki, Takayoshi Eur. Pat. Appl. (1987), EP 230295].

(c) 1-Cyclopropyl-3-(2,4,5-trifluoro-3-methylbenzoyl)urea. (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, 1H), 8.48 (bs, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.30 (dd, 3H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.67-0.59 (m, 2H)) from 2,4,5-trifluoro-3-methylbenzamide [Masuzawa, Kuniyoshi; Suzue, Saigo; Hirai, Keiji; Ishizaki, Takayoshi. Eur. Pat. Appl. (1987) EP 237955]

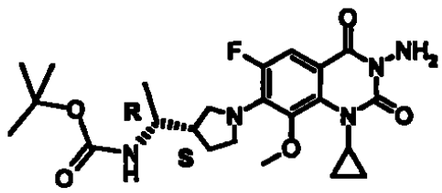
(d) 1-Cyclopropyl-3-(3,4,6-trifluoro-2-methylbenzoyl)urea (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.99 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 6.93-6.80 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.35 (d, 3H), 0.84-0.71 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H)) from 3,4,6-trifluoro-2-methylbenzamide (Example 26a).

(e) 1-Cyclopropyl-3-(3-ethyl-2,4,5-trifluorobenzoyl)urea (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76–8.69 (bd, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.76–7.63 (m, 1H), 2.84–2.72

(m, 3H), 1.27–1.20 (m, 3H), 0.91–0.81 (m, 2H), 0.71–0.61 (m, 2H)) from 3-ethyl-2,4,5-trifluorobenzamide (Example 26b).

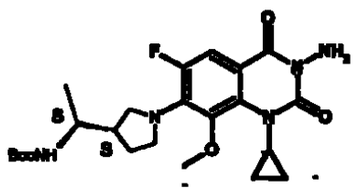
Example 28

(a) Synthesis of {(R)-1-[(S)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester



A solution of 0.57 g (2.0 mmoles) of 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d), 0.64 g (3.0 mmoles) of ((S)-(R)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [J. Het. Chem., 29, 1481 (1992)], 0.81 g (8.0 mmoles) of triethylamine and 10 mL of dimethyl sulfoxide is heated at 110 °C for 4 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured into 150 mL of ice and water and extracted with ethyl acetate (2 x 125 mL). The combined organic layers are washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give 1.1 g of crude product. Chromatography on flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane/ethanol (9:1) provided 0.92 g of the title compound, mp 96-98 °C.

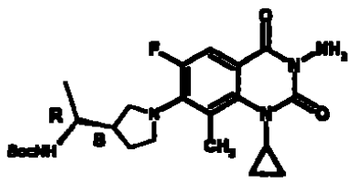
(b) Synthesis of {(S)-1-[(S)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl-pyrrolidin-3-yl]ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester



0024126?.10180D

A solution of 0.57 g (2.0 mmoles) of 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (example 24d), 0.64 g (3.0 mmoles) of ((S)-(S)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [J. Het. Chem., **29**, 1481 (1992)], 0.81 g (8.0 mmoles) of triethylamine and 10 mL of dimethyl sulfoxide is heated at 110 °C for 4 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured into 150 mL of ice and water and extracted with ethyl acetate (2 x 125 mL). The combined organic layers are washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give 1.08 g of crude product. Chromatography on flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane/ethanol (9:1) provided 0.9 g of the title compound, mp 87-89 °C.

(c) Synthesis of {(R)-1-[(S)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester

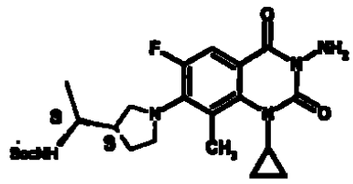


A solution of 0.5 g (1.9 mmoles) of 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e), 0.64 g (3.0 mmoles) of ((S)-(R)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester, 0.81 g (8.0 mmoles) of triethylamine and 10 mL of dimethyl sulfoxide is heated at 110 °C for 24 hours. After thin layer chromatography showed incomplete reaction, an additional 0.43 g (2.0 mmoles) of pyrrolidine derivative and 0.81 g (8.0 mmoles) of triethylamine are added and the reaction is heated at 120 °C for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured into 200 mL of ice and water and extracted with ethyl acetate (2 x 125 mL). The combined organic layers are washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give 1.1 g of crude product. Chromatography on flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with ethyl acetate provided 0.4 g of the title compound, mp 86-88 °C.

6024125 7.101800

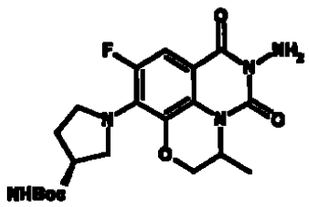
1244

(d) Synthesis of [(S)-1-[(S)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester



A solution of 0.5 g (1.9 mmoles) of 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e), 0.64 g (3.0 mmoles) of ((S)-(S)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester, 0.81 g (8.0 mmoles) of triethylamine and 10 mL of dimethyl sulfoxide is heated at 110 °C for 24 hours. After thin layer chromatography showed incomplete reaction, an additional 0.43 g (2.0 mmoles) of pyrrolidine derivative and 0.81 g (8.0 mmoles) of triethylamine are added and the reaction is heated at 120 °C for 18 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, poured into 200 mL of ice and water and extracted with ethyl acetate (2 x 125 mL). The combined organic layers are washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give 1.3 g of crude product. Chromatography on flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with 400 mL of dichloromethane/ethyl acetate (8:2), 600 mL of (6:4) and 1 L of (4:6) provided 0.46 g of the title compound, mp 84-86 °C.

(e) Synthesis of [(S)-1-(5-Amino-8-fluoro-3-methyl-4,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-4H-1-oxa-3a,5-diazaphenalen-9-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester

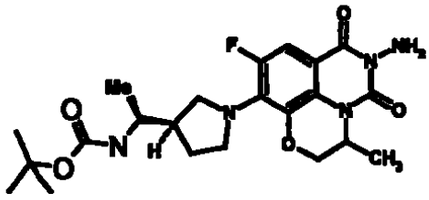


A solution of 0.2 g (0.75 mmoles) of 5-amino-8,9-difluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diazaphenalene-4,6-dione (Example 24h), 0.58 g (2.0 mmoles) of (S)-3-pyrrolidinylcarbamic acid *tert*-butyl ester [J. Med. Chem., 35, 1764, (1992)], 0.5

502412567 · 101800

g (0.5 mmoles) of triethylamine and 20 mL of acetonitrile is heated at reflux for 18 hours. The solvent is removed in vacuo and the residue is partitioned between dichloromethane-water. The organic layer is washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane/ ethanol (95:5) to give 0.34 g of the title compound, mp 114-116 °C.

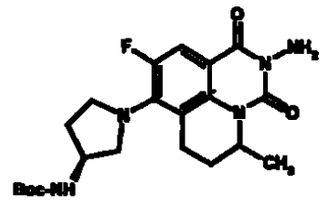
(f) [(S)-1-[(R)-1-(5-Amino-8-fluoro-3-methyl-4,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahydro-4H-1-oxa-3a,5-diazaphenalen-9-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl]carbamic acid tert-butyl ester



A solution of 0.11 g (0.41 mmoles) of 5-amino-8,9-difluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1-oxa-3a,5-diazaphenalene-4,6-dione (Example 24h), 0.26 g (1.3 mmoles) of ((R)-(S)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [J. Het. Chem., 29, 1481 (1992)], 0.25 g (2.5 mmoles) of triethylamine and 10 mL of acetonitrile is heated at reflux for 18 hours. The solvent is removed in vacuo and the residue is partitioned between ethyl acetate-water. The organic layer is washed with water, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane/ ethanol (95:5) to give 0.14 g of the title compound. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43 (d, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.20 (d, 3H).

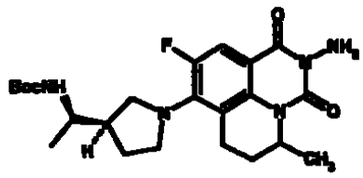
(g) [(S)-1-(2-Amino-9-fluoro-5-methyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazolin-8-yl) pyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester

6024127 7.101800



A solution of 0.12 g (0.45 mmoles) of 5-amino-8,9-difluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione (Example 24i), 0.34 g (1.8 mmoles) of (S)-3-pyrrolidinylcarbamic acid *tert*-butyl ester [J. Med. Chem., 35, 1764, (1992)], 0.2 g (2.0 mmoles) of triethylamine and 7 mL of dimethyl sulfoxide is heated at 110 °C for 18 hours. The reaction is cooled to room temperature, diluted with 80 mL of ice and water and stirred at 5 °C for 1 hour. The resulting precipitate is removed by filtration, washed with water and dried in vacuo. The solid is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane/ ethanol (9:1) to give 0.14 g of the title compound, mp 98-100 °C.

(h) {(R)-3-[(S)-1-(2-Amino-9-fluoro-5-methyl-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazolin-8-yl)pyrrolidin-3-yl]ethylcarbamic acid tert-butyl ester



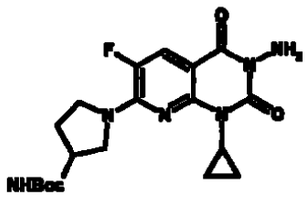
A solution of 0.12 g (0.45 mmoles) of 5-amino-8,9-difluoro-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2,1-ij]quinazoline-1,3-dione (Example 24i), 0.39 g (1.8 mmoles) of ((R)-(S)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [J. Het. Chem., 29, 1481 (1992)], in 5 mL of dimethyl sulfoxide is heated at 110 °C for 18 hours. . The reaction is cooled to room temperature, diluted with 80 mL of ice and water and stirred at 5 °C for 1 hour. The resulting precipitate is removed by filtration, washed with water and dried in vacuo. The solid is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane/ ethanol (9:1) to give 0.13 g of the title compound, mp 93-95 °C.

602412 7.10180D

1247

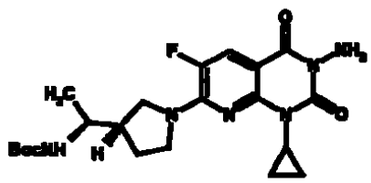
602412867 .101800

(l) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester.



A solution of 0.11 g (0.4 mmoles) of 3-amino-7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 24b), 0.105 g (0.56 mmoles) of (S)-3-pyrrolidinylcarbamic acid tert-butyl ester (J. Med. Chem., 35, 1764, 1992), 1.2 mL of N, N-diisopropylethylamine and 3 mL of acetonitrile is heated at 50 °C for 18 hours. The reaction mixture is diluted with 9 mL of water, cooled to 0 °C and the solid is removed by filtration, washed with 50% aqueous acetonitrile and dried in vacuo to give 0.14 g of the title compound, mp 108-110 °C.

(l) {(S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester



A solution of 0.12 g (0.38 mmoles) of 3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-7-thiosulfonic acid (Compound 24c) in 10 mL of acetonitrile is treated with 0.24 g (1.14 mmoles) of ((R)-(S)-1-pyrrolidin-3-ylethyl)carbamic acid tert-butyl ester [J. Het. Chem., 29, 1481 (1992)], 0.25 g (2.5 mmoles) of triethylamine and stirred at room temperature for 18 hours then 50 °C for 1 hour. The solvent is removed in vacuo and the residue is partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (25 mL). The organic layer is washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo to give 0.28 g. Chromatography on flash grade silica gel (230-400 mesh) column (2x12 cm)

eluting with dichloromethane/ethanol (95:5) provided 0.1 g of the title compound, mp 175-177 °C.

General Procedure A

A solution of Example 24, 1-2.5 eq of heterocyclic amine side chain , and 3-3.5 eq 1,8-diazabicyclo-5,4,0-undecen-7-ene (DBU) or triethylamine are stirred in dimethyl sulfoxide (1mL) at 130 °C for 3 – 48 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated. The resulting residue is purified via flash column chromatography (isopropanol / dichloromethane) to afford the product.

General Procedure B

A solution of Example 24 and heterocyclic diamine side chain (1.5 – 3.0 eq.) are stirred in dimethyl sulfoxide at 130 °C for 3h. After cooling to room temperature the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated. The resulting residue is redissolved in dichloromethane and while stirring, di-*tert*-butyl dicarbonate (0.41g, 1.87mmol) is added. After 1h, the reaction mixture is concentrated and the product is purified via flash column chromatography (1:1 EtOAc/hexanes) to afford the product.

General procedure C

A solution of Example 24, heterocyclic diamine side chain (1.5 – 3.0 eq.) and tetramethyl guanidine (1-5.0 eq.) is stirred in dimethyl sulfoxide at (80-130 °C) for 3-24h. After cooling to room temperature the reaction mixture is diluted with water and saturated NH_4Cl. The solid is washed with water and dried to give the crude solid. The product is purified via flash column chromatography (SiO_2) using ($CHCl_3$/MeOH or ethyl acetate/hexanes) to afford the product.

The following compounds are synthesized according to the General Procedures A, B and C of Example 28:

502412567.101800

(k) {1-[(R)-1-((S)-3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 462 (MH+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (R)-((S)-1-pyrrolidin-3-yl)ethylcarbamic acid *tert*-butyl ester [Kimura, Y.; Atarashi, S.; Takahashi, M.; Hayakkawa, I., *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1442 (1994)].) using general method A.

(l) {1-[(S)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-1-methylethyl}carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z = 476 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and [(S)-(pyrrolidin-3-yl)-1-methylethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester using general method A.

(m) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methoxypyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 492 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and [1-(3-methoxypyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5b) using general method A.

(n) [3-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z = 446 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and 3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylcarbamic acid tert-butyl ester [Brighty, Katherine Elizabeth.(1991) EP 413455] using general method A.

(o) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-fluoropyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 496 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (4-fluoro-pyrrolidin-3-yl)ethylcarbamic acid tert-butyl ester (Example A5c) using general method A.

(p) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z = 434 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24f) and (pyrrolidin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester using general method A.

602412657 .101800

(q) {1-(R)-[1-(S)-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES:m/z = 462 (MH+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24f) and ((R)-((S)-1-pyrrolidin-3-yl-ethyl)amine using general method A.

(r) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z = 493 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (3-methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5d) using general method A.

(s) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-fluoromethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid tert-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.97 (bs, 2H), 4.61-4.10 (m, 4H), 3.72-3.19 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.00-1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.21-1.10 (m, 2H), 0.68-0.56 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and 1-(3-fluoromethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid tert-butyl ester [Li, Q; Wang, W.; Berst, K.B.; Claiborne, A.; Hasvold, L.; Raye, K.; Tufano, M.; Nilius, A.; Shen L. L.; Flamm, R.; Alder, J.; Marsh, K.; Crowell, D.; Chu, D.T.W.;Plattner, J.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 1953-1958, (1998)] using general method A.

(t) [trans-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-trifluoromethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid tert-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.75 (bs, 1H), 3.97-3.68 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.51-3.13 (m, 4H), 2.98-2.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.20-1.08 (m, 2H), 0.71-0.55 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and [trans-(4-trifluoromethylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester [Li, Q; Wang, W.; Berst, K.B.; Claiborne, A.; Hasvold, L.; Raye, K.; Tufano, M.; Nilius, A.; Shen L. L.; Flamm, R.; Alder, J.; Marsh, K.; Crowell, D.; Chu, D.T.W.;Plattner, J.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 1953-1958, (1998)] using general method A.

602412967 101800

(u) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS (ES, M+1) m/z = 492 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (1-piperidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5e) using general method A.

(v) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 476 (MH^+)) from from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and 1-(piperidin-3-yl)ethylcarbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5e) using general method A.

(w) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 506 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and [1-(4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5f) using general method A.

(x) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 490 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and [1-(4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5f) using general method A.

(y) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z = 476 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and [1-(4-methylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid tert-butyl ester (Example A5g) using general method A.

(z) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-phenylpyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, 1H), 7.50-7.12 (m, 5H), 5.19 (bs, 2H), 4.07-3.70 (m, 3H), 3.62-3.34 (m, 2H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.50-0.95 (m, 11H), 0.62 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-

502412567.101800

8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (3-phenylpyrrolidin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A30) (using general method A).

(aa) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-phenylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (d, 1H), 7.50-7.29 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.18-3.85 (m, 3H), 3.78-3.52 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.58-2.39 (m, 4H), 1.62-0.62 (m, 15H) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (3-phenylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5p) using general method A.

(bb) [5-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-5-azaspiro[2.4]hept-7-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: *m/z* = 474 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (5-azaspiro[2,4]hept-7-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5h) using general method A.

(cc) [5-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-5-azaspiro[2.4]hept-7-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 490 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and 5-azaspiro[2,4]hept-7-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5h) using general method A.

(dd) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-hydroxypyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 480 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (3-hydroxypyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5i) using general method A.

(ee) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (REF) (MS ES: m/z = 462 (MH+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (piperidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester [Hilpert, Kurt; Ackermann, Jean; Banner, David W.; Gast, Alain; Gubernator, Klaus; Hadvary, Paul; Labler, Ludvik; Mueller, Klaus; Schmid, Gerard; et al., J. Med. Chem. (1994), 37(23), 3889-901] using general method A.

602412567.101800

(ff) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methoxypyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60-7.54 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.20-3.85 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.61 (s, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and 4-(methoxypyrrolidin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Li, Q.; Cooper, C.S.; Anthony, K.L.; Lee, C.M.; Plattner, J.J.; Ma, Z. and Wang, W.; WO 9639407 (1996)] using method A.

(gg) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methoxypyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21 (d, 1H), 5.23-5.14 (m, 3H), 4.33-3.22 (m, 13H), 1.40 (s, 9H), 1.18 (m, 2H), 0.60 (s, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and 4-(methoxypyrrolidin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Li, Q.; Cooper, C.S.; Anthony, K.L.; Lee, C.M.; Plattner, J.J.; Ma, Z. and Wang, W.; WO 9639407 (1996)] using method A.

(hh) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7.40-7.34 (d, 1H), 5.30-4.80 (m, 3H) 4.50-3.10 (m, 10H), 1.47 (s, 9H), 1.30-0.50 (m, 4H), from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and 4-(fluoropyrrolidin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Li, Q.; Wang, W.; Berst, K. B.;Claiborne, A.; Hasvold, L.; Raye, K.; Tufano, M.; Nilius, A.; Shen, L. L.; Flamm, R.; Alder, J.; Marsh, K.; Crowell, D.; Chu, D. T. W.; Plattner, J. J.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, *8*, 1953-58, (1998)] using general method A.

(ii) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 462 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (3-methylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [J. Med. Chem, 1992, 361-367] using general method A.

602412567 - 101800

(jj) {(S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-8-ethyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 476 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-8-ethyl-6,7-difluoro-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24g) and ((R)-[(S)-1-pyrrolidin-3-yl-ethyl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester using general method A.

(kk) 1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.88-3.58 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and pyrrolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester [Hayakawa, Isao; Tanaka, Yoshiaki. EP 101829] using general method A.

(ll) 1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.70-3.40 (m, 5H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.67-0.57 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and pyrrolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester [Hayakawa, Isao; Tanaka, Yoshiaki. EP 101829] using general method A.

(mm) [3-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethyl]yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, 1H), 5.31 (bs, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.82-3.01 (m, 11H), 1.45 (s, 9H), 1.42-1.34 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 3H), 0.71-0.63 (m, 2H), from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5j) using general method A.

(nn) [3-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethyl]yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 460) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A5j) using general method A.

(oo) {(R)-1-[(S)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 478 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (R)-1-((S)-pyrrolidine-3-yl)ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Schroeder, M. C.; Kiely, J. S.; Johnson, D. R.; Szotek, D. L.; Domagala, J. M.; Stickney, T. M.; Kampf, J. W., *J. Heterocyclic Chem.*, *29*, 1481, (1992)] using general method A.

(pp) {(R)-1-[(S)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid tert-butyl ester ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51-7.44 (d, 1H), 5.17 (bs, 2H), 4.62 (bs, 0.5H), 4.58 (bs, 0.5H), 3.79-3.74 (m, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 9H),1.23-1.19 (d, 3H), 1.08-1.02 (m, 2H) 0.76-0.62 (m, 2H).(MS ES: m/z = 462) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and and (R)-1-((S)-pyrrolidine-3-yl)ethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester using general method A.

(qq) 6-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)octahydropyrrolo[3,4-b]pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61-7.55 (d, 1H), 5.16 (bs, 2H), 4.52 (bs, 0.5H), 4.48 (bs, 0.5H), 4.95-3.38 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.36-1.83(m, 3H),1.46 (s, 9H), 1.21-1.17 (m, 5H), 0.65-0.57 (m, 2H), from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and octahydropyrrolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester using general method A.

(rr) [(trans)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 478 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (trans-4-methylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Kumiyoshi, M.; Seigo, S.; Keiji, H.; Takayoshi, I.; Eur. Pat. Appl. EP 208210 (1987)] using general method A.

602412567 ,101800

(ss) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z = 462 (MH+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (4-methylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid tert-butyl ester [Kuniyoshi, M.; Seigo, S.; Keiji, H.; Takayoshi, I.; Eur. Pat. Appl. EP 208210 (1987)] using general method A.

(tt) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: *m/z* = 464 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (4-methylpyrrolidin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Di Cesare, P.; Bouzard, D.; Essiz, M.; Jacquet, J. P.; Ledoussai, B.; Kiechet, J. R.; Remuzon, P.; Kessler, R. E.; Fung-Tmoc, J.; Desiderio, *J. J. Med. Chem.*, *35*, 4205, (1992)] using general method A.

(uu) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)morpholin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 480 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and 1-(morpholin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Araki, K.; Kuroda, T.; Uemori, S.; Moriguchi, A.; Ikeda, Y.; Hirayama, F.; Yokoyama, Y.; Iwao, E.; Yakushiji, T. *J. Med. Chem.*, *36*, 1356, (1993)] using general method A.

(vv) [1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)piperidin-3-ylmethyl]carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z = 478 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and 1-piperidin-3-ylmethylcarbamic acid tert-butyl ester [Hilpert, Kurt et al. J. Med. Chem. (1994), 37(23), 3889-901] using general method A.

(ww) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-methylpyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 492 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and [1-(4-methylpyrrolidin -3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (A5g) using general method A.

602412567.101800

(xx) [1-(1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-3-methylpyrrolidin-3-yl]]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.71-3.37 (m, 6H), 2.45-2.20 (m, 4H), 1.45 (s, 12H), 1.21-1.08 (m, 2H), 0.61 (d, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and 3-methylpyrrolidin-3-ylcarbamic acid *tert*-butyl ester [Yoshida, Toshihiko; Yamamoto, Yoichi; Orita, Hitomi; Kakiuchi, Masato; Takahashi, Yoshie; Itakura, Masakazu; Kado, Noriyuki; Yasuda, Shingo; Kato, Hideo; et al. Chem. Pharm. Bull. (1996), 44(7), 1376-1386] using general method A

(yy) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-7-pyrrolidin-1-yl-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ 7.61–7.54 (d, 1H), 5.15 (bs, 2H), 3.51–3.40 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.01–1.95 (m, 4H), 1.21–1.11 (m, 2H), 0.67–0.62 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and pyrrolidine using general method A.

(zz) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-pyrrolidin-1-yl-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ 7.49–7.42 (d, 1H), 5.13 (bs, 2H), 3.66–3.54 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.42–3.31 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 4H), 1.17–1.07 (m, 2H), 0.69–0.61 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and pyrrolidine using general method A.

(aaa) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(1-hydroxyethyl-1-methyl) pyrrolidin-1-yl]-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and 1-methyl-1-pyrrolidin-3-yl-ethanol (Example A5n) using gneral method A.

(bbb) 3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl) pyrrolidin-1-yl]-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (d, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.60-3.30 (m, 3H), 2.40-2.22 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.09-0.85 (m, 2H),

502412267 · 101180

0.75-0.57 (m, 2H)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and 1-methyl-1-pyrrolidin-3-yl-ethanol (Example A5n) using general method A.

(ccc) 1-[(R)-1-(3-(S)-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-5-methyl-7-[3-(1-methylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-1H-quinazoline-2,4-dione (MS ES: m/z = 376 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-5-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and methyl-((R)-((S)-1-pyrrolidin-3-yl)ethyl)amine using general method A.

(ddd) 1-[(R)-1-(3-(S)-Amino-1-cyclopropyl-7-[3-(1-ethylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl)-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (MS ES: m/z = 406 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and ethyl-((R)-((S)-1-pyrrolidin-3-yl)ethyl)amine [Domagala, John M.; Hagen, Susan E.; Joannides, Themis; Kiely, John S.; Laborde, Edgardo; Schroeder, Mel C.; Sesnie, Josephine A.; Shapiro, Martin A.; Suto, Mark J.; Vanderroest, Steven. J. Med. Chem. (1993), 36(7), 871-82] using general method A.

(eee) 3-Amino-1-cyclopropyl-7-[(R)-3-((S)-1-ethylaminoethyl)pyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (MS ES: m/z = 390 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and ethyl-((R)-((S)-1-pyrrolidin-3-yl)ethyl)amine using general method A.

(fff) 3-Amino-7-(6-amino-1-methyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (MS ES: m/z = 390 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and 1-methyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-6-ylamine [Kim, C. S.; Kim, J. W.; Lee, J. M.; Youn, Y. S.; Shin, Y. J.; Lee, K. H.; Kim, J. H.; Jung, Y. H.; An, S. H., WO 94/15933] using general method A.

(ggg) 3-Amino-7-(3-aminomethylazetidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (MS ES: m/z = 350 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and azetidin-3-ylmethylamine [Okada, T.; Ezumi, K.; Yamakawa, M.; Sato, H.;

6024125 .101800

Tsuji, T.; Tsushima, T.; Motokawa, K.; Komatsu, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, 41:126-131, (1993)] using general method A.

(hhh) 3-Amino-7-(4-aminomethylpiperidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (MS ES: m/z = 378 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and piperidin-4-ylmethylamine using general method A.

(iii) [(cis)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 482 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (cis-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [A5k)] using general method A.

(jjj) [(trans)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 482 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (trans-4-methylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester [A5l] using general method A.

(kkk) [1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-(1-amino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS APCI: m/z = 476 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 14d) and 1-amino-5-azaspiro[2.4]hept-5-yl)]carbamic acid *tert*-butyl ester [Li, Qun; Chu, Daniel T. W.; Claiborne, Akiyo; Cooper, Curt S.; Lee, Cheuk M.; Raye, Kathleen; Berst, Kristine B.; Donner, Pamela; Wang, Weibo; et al., J. Med. Chem. (1996), 39(16), 3070-3088.] using general method C.

(lll) [1-(3-Amino-7-(3a-aminomethyloctahydroisoindol-2-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl]carbamic acid *tert*-butyl ester (MS APCI: m/z = 518 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24d) and (3a-aminomethyloctahydro-isoindol-2-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester [Ma, Zhenkun; Chu, Daniel T. W.; Cooper, Curt S.; Li, Qun; Fung, Anthony K. L.;

6024126.7, 101800

Wang, Sanyi; Shen, Linus L.; Flamm, Robert K.; Nilius, Angela M.; Alder, Jeffery D.; Meulbroek, Jonathan A.; Or, Yat Sun., J. Med. Chem. (1999), 42(20), 4202-4213.] using general method C.

(mmm) 3-Amino-7-(3a-aminomethyloctahydroisoindol-2-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (MS APCI: m/z = 502 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and 3a-aminomethyloctahydroisoindol-2-ylcarbamic acid-tert-butyl ester [Ma, Zhenkun; Chu, Daniel T. W.; Cooper, Curt S.; Li, Qun; Fung, Anthony K. L.; Wang, Sanyi; Shen, Linus L.; Flamm, Robert K.; Nilius, Angela M.; Alder, Jeffery D.; Meulbroek, Jonathan A.; Or, Yat Sun., J. Med. Chem.(1999), 42(20), 4202-4213.] using general method C.

(nnn) {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-butyl ester (MS APCI: m/z = 476 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 14d) and ((R)-(S)-1-pyrrolidin-3-yl)ethylcarbamic acid *tert*-butyl ester [J. Het. Chem., 29, 1481 (1992)] using general method C.

(ooo) {1-[1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrrolidin-3-yl]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (MS: *m/e* 476 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and (1-pyrrolidin-3-yl-propyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester [Kimura, Y.; Atarashi, S.; Takahashi, M.; Hayakkawa, I., *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 1442 (1994)].) using general method A.

(ppp) {(S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)pyrrolidin-3-yl]-ethyl}-methyl-carbamic acid dimethylethyl ester (MS: *m/e* 476 (MH^+)) from from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and methyl-(R)-((S)-1-pyrrolidin-3-yl)ethylamine [Plummer, Janet S.; Emery, Lori A.; Stier, Michael A.; Suto, Mark J. Tetrahedron Lett. (1993), 34(47), 7529-32.]) using general method A.

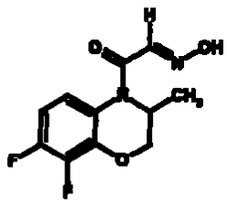
(qqq) {1-[5-(3-Amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)-5-aza-spiro[2.4]hept-7-yl]ethyl}carbamic acid *tert*-

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

butyl ester (MS CI: *m/e* 488 (MH^+)) from 3-amino-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methyl-1H-quinazoline-2,4-dione (Example 24e) and [1-(5-aza-spiro[2.4]hept-7-yl)ethyl]carbamic acid tert-butyl ester (Example A5a) using general method A.

Example 29

(7,8-Difluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)-oxoacetaldehyde oxime

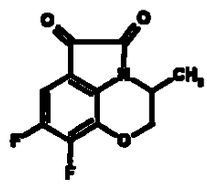


A solution of 8.27 g (50 mmoles) of chloral hydrate in 125 mL of water is treated with 112.8 g (0.35 mmoles) of sodium sulfate decahydrate. The mixture is stirred and treated with a solution of 7,8-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-benz[1,4]oxazine [Chem. Pharm. Bull., 32, 4907 (1984)] hydrochloride [prepared by dissolving 8.26 g (44.6 mmoles) of the free base in 50 mmoles of concentrated hydrochloric acid in 70 mL of 50% aqueous ethanol]. The reaction is stirred and a solution of 9.8 g (140 mmoles) of hydroxylamine hydrochloride in 50 mL of water is added. After heating at 75-80 °C for 3 hours, the reaction is stirred at room temperature overnight. The resulting precipitate is removed by filtration, washed with water and the wet filter cake is dissolved in dichloromethane. The organic solution is washed with water, dried ($MgSO_4$), decolorized with charcoal, filtered and concentrated in vacuo to give 10.5 g of the title compound, mp 188-190 °C.

Example 30

Synthesis of 6,7-Difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-5-oxa-2a-aza-acenaphthylene-1,2-dione.

S024126/7.101 00

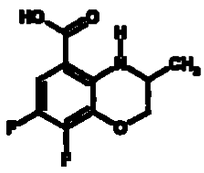


A solution of 45 mL of 98% sulfuric acid in 18 mL of water is heated to 50-60 °C and treated portionwise over 30 minutes with 10.5 g (41 mmoles) of (7,8-difluoro-3-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-4-yl)oxoacetaldehyde oxime (Example 29). After the addition is complete, the reaction is heated to 80 °C for 15 minutes and poured onto 200 mL of ice and water. The mixture is stirred until the ice melts and the solid is removed by filtration, washed with water and the wet filter cake is dissolved in dichloromethane. The organic solution is washed with water (2 x 200 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo affording 7.1 g of the title compound, mp 169-171 °C.

602412687 .101800

Example 31

Synthesis of 7,8-Difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-carboxylic acid

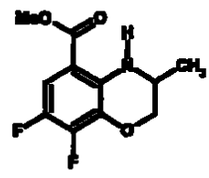


A suspension of 6.9 g (28.8 mmoles) of 6,7-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-5-oxa-2a-aza-acenaphthylene-1,2-dione (Example 30) in 250 mL of 4.5% aqueous sodium hydroxide is treated dropwise with 16.4 mL of 30% hydrogen peroxide over 1 hour. The reaction is filtered to remove a trace of insoluble material and the filtrate is acidified to pH 4.5 with acetic acid. After cooling to 5 °C, the precipitate is removed by filtration, washed with water and dried in vacuo to give 5.5 g of the title compound, mp 200-202 °C.

Example 32

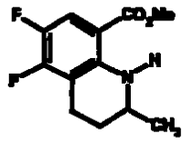
Synthesis of Anthranilic Esters.

(a) 7,8-Difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-carboxylic acid methyl ester



A solution of 2.1 g (9.1 mmoles) of 7,8-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-5-carboxylic acid (Example 31) in 50 mL of methanol is cooled to 0 °C and saturated with hydrogen chloride gas. The reaction is stirred at room temperature for 18 hours, recooled to 0 °C and resaturated with hydrogen chloride gas. After stirring an additional 24 hours at room temperature, the solvent is removed in vacuo and the residue is partitioned between dichloromethane-5% aqueous sodium bicarbonate (200:100 mL). The organic layer is separated, washed with 5% aqueous sodium bicarbonate, water, dried (MgSO4), filtered and concentrated in vacuo affording 1.9 g of the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.27 (bs, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 1.22 (d, 3H).

(b) Synthesis of 5,6-Difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-8-carboxylic acid methyl ester



A solution of 8.0 g (33.7 mmoles) of 5,6-difluoro-2-methylquinoline-8-carboxylic acid methyl ester (Example 33) in 100 mL of glacial acetic acid is treated with 2.15 g of platinum on carbon (0.8 g of active catalyst + 62.8% water) and then shaken in a hydrogen atmosphere at temperatures of 24-29 °C and pressures of 23.9-46.6 psi for 3 hours. The catalyst is removed by filtration and the solvent is

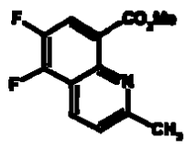
5024267.101800

removed in vacuo at 50 °C. The residue is triturated with water (50 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic layers are stirred with 5% sodium bicarbonate solution, washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane to give 5.6 g of the title compound as a light yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.66 (bs, 1H), 7.49 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.27 (d, 3H).

602426?.101800

Example 33

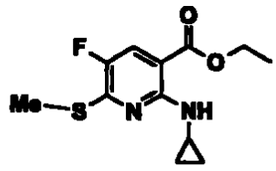
Synthesis of 5,6-Difluoro-2-methylquinoline-8-carboxylic acid methyl ester



In a stainless steel reactor, a solution of 9.53 g (36.9 mmoles) of 8-bromo-5,6-difluoro-2-methylquinoline [Chem. Pharm. Bull., 44, 642 (1996)], 6.8 g (67.6 mmoles) of triethylamine, 0.67 g (3.0 mmoles) of palladium (II) acetate, 1.28 g (3.1 mmoles) of 1,3-bis(diphenyl-phosphino)propane in 90 mL of dimethylformamide and 65 mL of methanol is flushed with nitrogen gas and pressurized to 550 psi with carbon monoxide. The reaction is rocked and heated to 75 °C for 24 hours, cooled to room temperature and evaporated in vacuo. The residue is triturated with water (50 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic layers are washed with water (2 x 50 mL), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated in vacuo. The residue is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane (200 mL), then dichloromethane/ethyl acetate (90:10) to give 8.0 g of the title compound, mp 99-101°C.

Example 34

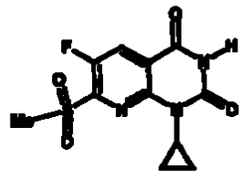
Synthesis of 2-cyclopropylamino-5-fluoro-6-methylsulfanylnicotinic acid ethyl ester



A solution of 8.7 g (34.8 mmoles) of 2-chloro-5-fluoro-6-methylsulfanylnicotinic acid ethyl ester [J. Med. Chem. 36, 2676, (1993)] and 5.7 g (100 mmoles) of cyclopropylamine in 100 mL of acetonitrile is heated at reflux for 18 hours. After TLC showed the presence of unreacted starting material, 4.12 g (72 mmoles) of cyclopropylamine is added and the reaction mixture is refluxed for 48 hours. The solvent is removed in vacuo and the residue is partitioned between dichloromethane (250 mL) and water (100 mL). The organic layer is washed with water, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The residue is chromatographed over flash grade silica gel (230-400 mesh) eluting with dichloromethane to give 6.5 g of the title compound, mp 67-69 °C.

Example 35

Synthesis of 1-Cyclopropyl-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-7-thiosulfonic acid

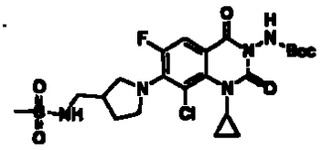


A solution of 0.65 g (2.4 mmoles) of 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-methylsulfanyl-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (Example 23e) in 20 mL of formic acid is treated with 1.83 g (19.5 mmoles) of urea-hydrogen peroxide and the reaction mixture is stirred at room temperature overnight. The resulting precipitate is removed by filtration, washed with water, ethyl acetate and dried in vacuo to give 0.63 g of the title compound, mp 300-302 °C.

6024267 101800

Example 36

Synthesis of {8-Chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(methanesulfonylamino-methyl)pyrrolidin-1-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2H-quinazolin-3-yl}carbamic acid tert-butyl ester.



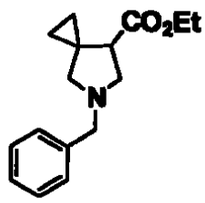
A solution of (8-chloro-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example 14, 0.37 g, 0.97 mmol) in acetonitrile (20 mL) is added pyrrolidin-3-yl-methylamine (0.115 g, 1.16 mmol) and triethylamine (2.7 mL, 19.3 mmol). After refluxing for 20h, the reaction mixture is cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate. The organic layer is washed with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated. The resulting residue is redissolved in methylene chloride (10mL) at 0 °C and while stirring, triethylamine (0.33 mL, 2.34 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.072 mL, 0.94 mmol) is added. After 2h, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated and the product is purified via flash column chromatography (1:1 EtOAc/hexanes) to afford {8-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[3-(methanesulfonylaminomethyl)pyrrolidin-1-yl]-2,4-dioxo-1,4-dihydro-2*H*-quinazolin-3-yl}carbamic acid *tert*-butyl ester (0.043g). MS CI: *m/e* 446 ((MH^+)-Boc).

Amine Side Chain Synthesis

Example A1

(a) 5-Benzyl-5-azaspiro[2,4]heptan-1-carboxylic acid ethyl ester

602412267 • 101800

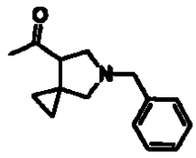


A solution of cyclopropylidene acetic acid ethyl ester (192 g, 1520 mmol [Salaun, Jacques; Bennani, Fatima; Compain, Jean Claude; Fadel, Antoine; Ollivier, Jean. J. Org. Chem. (1980), 45(21), 4129-35]) and N-(methoxymethyl)-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine (572 g, 2410 mmol [Gerlach, Kai; Hoffmann, H. M. R.; Wartchow, R J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1998), (22), 3867-3872.]) in dichloromethane (5.5L) was treated with a solution of 1.0 N trifluoroacetic acid in dichloromethane (80 mL) and the reaction is stirred at ambient temperature for 30 minutes. The solvent is then evaporated at reduced pressure and the product purified by Kugelrohr distillation (277 g). MS CI: m/z = 260 (MH^+).

002412671.101800

Example A2

(a) Synthesis of 1-(5-Benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)ethanone

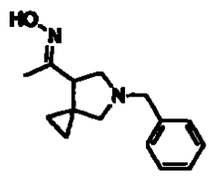


A solution (-78 °C) of 5-benzyl-5-azaspiro[2.4]heptane-7-carboxylic acid ethyl ester (Example A1a, 8.15 g, 31.4 mmol) in diethyl ether (200 mL) under a nitrogen atmosphere is treated with methyllithium (1.4*M* in diethyl ether, 22.4 mL, 31.4 mmol) over a period of 10 minutes. After 1h, reaction mixture is warmed to -10 °C and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The mixture is poured into a separatory funnel and the organic layer is washed with saturated aqueous ammonium chloride, water, and brine. The organic layer is

then dried with $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated. The resulting residue is purified via flash column chromatography (1% triethylamine/7% isopropanol/ 92% CH_2Cl_2) to afford the title compound (3.93 g). MS CI: *m/z* 230 (MH^+).

Example A3

(a) Synthesis of 1-(5-Benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)ethanone oxime



1-(5-benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)ethanone (Example A2a, 3.93 g, 17.1 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (1.78g, 25.7mmol) are stirred in pyridine (10 mL) at 90 °C. After 20h, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and the organic layer is washed with saturated $NaHCO_3$, water, and brine. The organic layer is dried with $MgSO_4$, filtered, and the filtrate concentrated to afford 1-(5-benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)ethanone oxime as an oil (3.07 g). MSCI: *m/z* 245 (MH^+).

General Method A

A solution of substrate, hydroxylamine hydrochloride (1.2 eq.), sodium acetate (0.9 eq.) in ethanol is stirred at room temperature for 2 hrs. The solvent is removed in vacuo and the residue is partitioned between ethyl acetate and saturated sodium chloride solution. The aqueous is reextracted with ethyl acetate and the combined extracts are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to afford the title compound.

The compounds below were prepared according to general method A.

(b) 1-(1-Benzylpiperidin-3-yl)ethanone oxime (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.28 (m, 5H), 3.92-3.68 (m, 2H), 3.28-3.0 (m, 4H), 2.88-2.62 (m,

6024267.101800

2H), 2.38-1.72 (m, 3H), 1.3-1.18 (m, 3H)) from 1-(1-benzylpiperidin-3-yl)ethanone (Example A23).

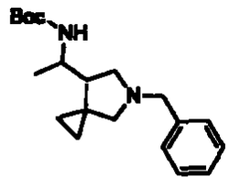
(c) 1-(1-Benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethanone oxime (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68-7.30 (m, 5H), 6.60-5.80 (bs, 1H), 3.80-2.38 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.38-0.96 (m, 7H)) from 1-(1-benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethanone (Example A18b).

(d) 1-(1-Benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethanone oxime (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.15 (m, 5H), 3.78-3.44 (m, 3H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.75-2.39 (m, 3H), 2.35-2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.18-0.95 (m, 3H)) from 1-(1-benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethanone (Example A23b).

602412567 · 101800

Example A4

(a) Synthesis of 1-(5-Benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)-ethyl]carbamic acid tert-butyl ester



To a solution of 1-(5-benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)ethanone oxime (Example A3a, 2.90g, 11.9mmol)) in methanol (100 mL) is added Raney-Nickel (2 g). Hydrogen is introduced to the reaction mixture at high pressure (48 psi) for 20h and the reaction mixture is filtered through celite, washed with methanol, and the combined filtrates concentrated in vacuo. The resulting residue is redissolved in dichloromethane (25 mL) and treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (3.24 g, 14.9 mmol). After 1h, the mixture is concentrated and the product purified via flash column chromatography (1% triethylamine/7% isopropanol/92% dichloromethane) to afford [1-(5-benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)-ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (1.47g). MS CI: *m/z* 331 (MH^+).

General Method A

Di-*tert*-butyl dicarbonate (0.69 g, 0.3 mmol) is added to a solution of amine in methanol (4 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 2 hours, the mixture is concentrated and the residue is purified by chromatography (SiO_2, ethyl acetate/hexanes) to afford the title carbamic esters.

General method B

An ice-cold solution of substrate in 2:1 methanol and water is treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (1.25 eq.). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 hours and extracted with dichloromethane. The organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The residue is purified by flash column chromatography (ethyl acetate/hexanes) to afford the title compounds.

General Method C

To a solution of substrate in dichloromethane is added di-*tert*-butyl dicarbonate (2 eq.) and triethylamine (2 eq). The resulting mixture is stirred at room temperature for 18 hrs and diluted with water. The organic extract is washed with water, brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in *vacuo*. The residue is then purified by column chromatography to afford the title compound.

Examples A4b- A4m are prepared according to general methods A, B and C.

(b) 3-(1-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)-3-methoxypyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.70 (ba, 1H), 3.91-3.22 (m, 8H), 2.03-1.75 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.16-1.11 (m, 3H)) from 3-(1-aminoethyl)-3-methoxypyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A13a) using general method A.

(c) 3-(1-*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)- 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (s, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.79 (d, 1H), 3.97-3.26 (m, 5H), 2.17-1.75 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (d, 3H)) from 3-(1-aminoethyl)- 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A13b) using general method A.

002412671.101800

1271

(d) (1-Benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.17 (m, 5H), 5.78 (bs, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.54-2.30 (m, 3H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)) from (1-benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-yl)methylamine (Example A13c) using general method B.

(e) [1-(1-Benzylpiperidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.3 (s, 5H), 4.46-4.30 (m, 1H), 3.62-3.42 (m, 4H), 2.94-2.62 (m, 3H), 2.0-1.0 (m, 8H), 1.44 (s, 9H)) from 1-(1-benzylpiperidin-3-yl)ethylamine (Example A13d) using general method C.

(f) [1-(1-Benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): Isomer-1: δ 7.36-7.22 (m, 5H), 3.82-3.38 (m, 2H), 2.98-1.78 (m, 5H), 1.52-1.0 (m, 19H). Isomer-2: δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.35-4.18 (m, 1H), 3.70-3.45 (m, 2H), 2.90-1.54 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.18-0.92 (m, 9H)) from 1-(1-Benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethylamine (Example A13e) using general method C.

(g) [1-(1-Benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.13 (m, 5H), 3.71-3.32 (m, 4H), 3.08-1.53 (m, 6H), 1.52-1.31 (m, 9H), 1.14-0.94 (m, 6H). MS ES: m/z = 319 (MH^+)) from 1-(1-benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethylamine (Example A13f) using general method C.

(h) (5-Benzyl-5-azaspiro[2,4]hept-7-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: *m/z* = 317 (MH^+)) from 1-(5-benzyl-5-azaspiro[2,4]hept-7-yl)methylamine (Example A13g) using general method C.

(i) (1-Benzyl-3-hydroxypyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 307 (MH^+)) from 3-aminomethyl-1-benzylpyrrolidin-3-ol [Grohe, K.; Schriewer, M.; Haller, I.; Metzger, K.; Endermann, R.; Zeiler, H. EP 0326916] using general method C.

(j) [3-(1-Phenylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethylcarbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 317 (MH^+)) from 1-[3-(1-Phenylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]methylamine (Example A13h) using general method C.

6024267.1018 0

(k) (1,3-dibenzylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid tert-butyl ester (MS EI+: m/z = 381 (MH^+)) using 1-(1,3-dibenzylpyrrolidin-3-yl)methylamine (Example A13i) using general method C.

(l) (1-Benzyl-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid tert-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (s, 5H), 5.04 (m, 1H), 5.04(m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.86–3.00 (m, 2H), 2.76 (d, 1H), 2.20–2.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)) from (1-benzyl-4-fluoropyrrolidin-3yl)methylamine [Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., Jacquet J.P., Kiechel J.R., Remuzon P., Weber, A., Oki T., Masuyoshi M., Kessler R.E., Fung-Tomc J., Desiderio J. *J. Med. Chem.*, *33*, 1344–1352, (1990)] using general method C.

(m) Cis-(1-benzyl-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (s, 5H), 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.76 (d, 1H), 2.60–2.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)) from cis-(1-benzyl-4-fluoro-pyrrolidin-3-yl)methylamine [Matsumoto, Junichi; Nakano, Junji; Chiba, Katsumi; Minamida, Akira; Nishimura, Yoshio, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1987), 11 pp. JP 62072660 A2 19870403] using general method C.

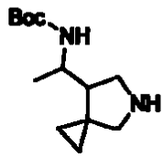
(n) Trans-(1-benzyl-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethylcarbamic acid tert-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (s, 5H), 5.25 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.40–2.40 (m, 5H), 1.47 (s, 9H) from trans-(1-benzyl-4-fluoropyrrolidin-3-yl)methylamine [Matsumoto, Junichi; Nakano, Junji; Chiba, Katsumi; Minamida, Akira; Nishimura, Yoshio, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1987), 11 pp. JP 62072660 A2 19870403] using general method C.

(o) (1-Benzyl-3-phenylpyrrolidine-3-ylmethyl)carbamic acid tert-butyl ester (MS ES: m/z= 367 (MH^+)) from (1-benzyl-3-phenylpyrrolidine-3-yl)methylamine ester [Hagen, S.; Domagala, J.M.; Heifetz, C.L.; Sanchez, J.P. and Solomon, M.; J. Med. Chem., 33, 849-854, (1990)] using general method C.

Example A5

(a) Synthesis of [1-(5-Azaspiro[2.4]hept-7-yl)ethyl]carbamic acid tert-butyl ester

6024267 "101800



A solution of [1-(5-benzyl-5-azaspiro[2.4]hept-7-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4a, 1.47g) in methanol (30 mL) in a Parr shaker is treated with 10% palladium on carbon (0.5 g) and hydrogen introduced (50 psi) for 24h. The reaction mixture is filtered through celite, washed with methanol, and the combined filtrate concentrated in vacuo to afford the title compound. MS CI: *m/z* 241 (MH^+).

General method A

To a solution of substrate in methanol is added ammonium formate (5 eq.) and 10% palladium on charcoal (0.75 wt. vol eq.). After 2 hours at reflux, the reaction mixture is cooled, diluted with dichloromethane and filtered. The filtrate is concentrated to afford the title compound.

Examples A5b-A5o are prepared using general method A.

(b) [1-(3-Methoxypyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5.30 (bs, 1H), 5.03 (dd, 1H), 3.92 (bs, 1H), 3.28-2.82 (m, 7H), 1.97-1.72 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.19-1.14 (m, 3H)) from 3-(1-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)-3-methoxypyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A4b) using general method A

(c) [1-(3-Fluoropyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4.89 (d, 1H), 3.95-3.61 (m, 1H), 3.21-2.70 (m, 4H), 2.11-1.53 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, 3H)) from 3-(1-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)- 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A4c) using general method A.

(d) (3-Methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5.25 (bs, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

602412687 .101800

1274

(MS ES: *m/z* = 245 (MH^+)) from (1-benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4d) using general method A.

(e) (1-Piperidin-3-ylethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4.52-4.32 (m, 1H), 3.68-3.18 (m, 4H), 2.74-2.42 (m, 1H), 2.02-1.2 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.30-1.04 (m, 3H)) from [1-(1-benzylpiperidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4e) using general method A.

(f) [1-(4,4-Dimethylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.28-5.85 (bs, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.92-1.80 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.0-(9H)) from [1-(1-benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4f).

(g) [1-(4-Methylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4.88-4.40 (m, 1H), 4.02-3.38 (m, 4H), 3.25-2.75 (m, 2H), 2.46-1.88 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31-1.04 (m, 6H)) from [1-(1-benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4g).

(h) (5-Azaspiro[2,4]hept-7-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: *m/z* = 227 (MH^+)) from (5-benzyl-5-azaspiro[2,4]hept-7-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4h).

(i) (3-Hydroxypyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: *m/z* = 217 (MH^+)) using (1-benzyl-3-hydroxypyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4i).

(j) (3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (MS ES: m/z = 213 (MH^+)) using [3-(1-phenylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ylmethylcarbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4j).

(k) cis-(4-Fluoropyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5.60–5.00 (m, 4H), 3.60–3.10 (m, 4H), 3.00 (t, 1H), 2.75–2.30 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)) using cis-(1-benzyl-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4l).

(l) trans-(4-Fluoropyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.60-5.70 (m, 2H), 5.25 (bs, 0.5H), 4.98 (bs, 0.5H), 3.70-2.90 (m, 5H) 2.90–2.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)) using trans-(1-benzyl-4-fluoropyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4m).

S 2412567.101800

(m) 3-Hydroxy-4-hydroxymethylpyrrolidine (^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 5.50-4.30 (bs, 3H), 4.30-1.50 (m, 8H)) using 1-benzyl-3-hydroxy-4-hydroxymethylpyrrolidine [Jaeger, E.; Biel, J. H. *J. Org. Chem.*, *30*, 740–744, (1965)].

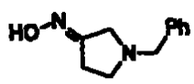
(n) 1-Methyl-1-pyrrolidin-3-yl-ethanol (MS ES: m/z = 130 (MH^+)) from 2-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)propan-2-ol (Example A25)

(o) (3-benzylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (mp = 183-185°C) from (1,3-dibenzylpyrrolidin-3-ylmethyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (Example A4K)

(p) A5p (3-Phenylpyrrolidine-3-ylmethyl)carbamic acid tert-butyl ester (MS APCI: m/z=277 (MH^+)) from (1-benzyl-3-phenylpyrrolidine-3-ylmethyl)carbamic acid tert-butyl ester (A4o).

Example A6

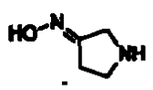
Synthesis of 1-Benzylpyrrolidin-3-one oxime



To a solution of 1-benzylpyrrolidin-3-one (1.0g, 5.71 mmol) in pyridine (5 mL) is added hydroxylamine hydrochloride (0.59 g, 8.57 mmol). After stirring at 90 °C for 5h, the reaction mixture is diluted with ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered, and filtrate concentrated to afford 1-benzylpyrrolidin-3-one oxime (1.11 g) as an oil. MS CI: *m/z* 191 (MH^+).

Example A7

Synthesis of Pyrrolidin-3-one oxime

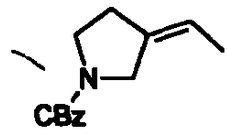


6 2412567 .101800

In a Parr shaker, 1-benzylpyrrolidin-3-one oxime (1.5 g) in methanol (20mL) is treated with 20% palladium on carbon (0.5g) under Hydrogen pressure (50 psi) for 24h. The mixture is then filtered through Celite, washed with methanol, and the combined filtrate concentrated in vacuo to afford the title compound as an oil (1.2g). MS CI: *m/e* 101 (M^++1).

Example A8

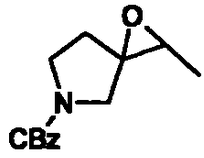
Synthesis of 3-Ethylidenepyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester



Under an inert atmosphere, sodium-hydride (0.160 g, 7 mmol) and ethyltriphenylphosphonium bromide (2 g, 5.4 mmol) are mixed in dry dimethyl sulfoxide (10 mL) and stirred for 40 minutes. 3-Oxopyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (1.18 g, 5.4 mmol [J. Med. Chem., 35, 1392 (1992)]) in dry dimethyl sulfoxide (5 mL) is added to the reaction and the mixture is stirred at 70 °C for 3 hours. The reaction is cooled, diluted with cold water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue is purified by column chromatography (65:35 hexanes/ethyl acetate) to afford the title compound, (0.650 g) as a viscous oil. ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37-7.28 (m, 5H), 5.40-5.32 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.97 (bs, 2H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.49 (bs, 2H), 1.65-1.60 (m, 3H).

Example A9

Synthesis of 2-Methyl-1-oxa-5-azaspiro[2,4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester



602412567 · 101800

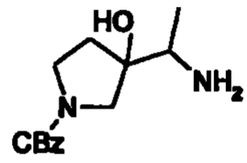
1277

A solution of 3-ethylidenepyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A8, 0.65 g, 2.8 mmol) and 3-chloroperoxybenzoic acid (0.86 g, 5 mmol) in dichloromethane (15 mL) is stirred at room temperature for 3 hours. The excess peracid is decomposed by the addition of 10% sodium sulfite. The organic layer is washed with 5% sodium bicarbonate solution, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue is purified by column chromatography (1:1 hexanes/ethyl acetate) to afford the title compound (0.310 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.26 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.73-3.55 (m, 3H), 3.34 (d. 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H), 1.90-1.62 (m, 1H), 1.33 (d, 3H).

60241267.101800

Example A10

Synthesis of 3-(1-Aminoethyl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester



A solution of 2-methyl-1-oxa-5-azaspiro[2,4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester (Example A9, 0.31 g, 1.25 mmol) in methanol (10 mL) and ammonium hydroxide (7 mL) is heated in a sealed tube at 100 °C for 16 hours. After cooling, the reaction mixture is dissolved ethyl acetate, washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford the title compound (0.340 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-7.26 (m, 5H), 5.28 (bs, 2H), 5.07(s, 2H), 3.56-3.16(m, 5H), 2.03-1.76 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

Example A11

Synthesis of 3-Hydroxy-3-{1-[(2-hydroxybenzylidene)amino]ethyl}pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

1278

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

A solution of 3-(1-aminoethyl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A10, 0.34 g, 0.93 mmol) and salicylaldehyde (0.147 g, 1.2 mmol) in dry ethanol (5 mL) is refluxed for 3 hours. After evaporation of the solvent, the residue is purified by column chromatography (30:70:0.01 ethyl acetate/hexanes/ammonium hydroxide) to afford the title compound (0.12 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39 (s, 1H), 7.41-7.25 (m, 7H), 6.97-6.85 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.65-3.34 (m, 5H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H).

002412567.101800

Example A12

Synthesis of 3-Methoxy-3-{1-[(2-methoxybenzylidene)amino]ethyl}pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester.

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

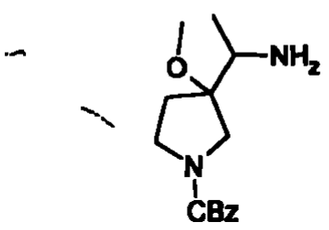
To a stirred solution of 3-hydroxy-3-{1-[(2-hydroxybenzylidene)amino] ethyl}pyrrolidine -1-carboxylic acid benzyl ester (Example A11, 0.120 g, 0.33 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) at 0 °C is added 0.024 g (1 mmol) of sodium hydride. The mixture is stirred at room temperature for 2 hours and methyl iodide (3 mL) is added and stirring was continued overnight. After evaporation, ethyl acetate and water are added to the residue. The organic layer is separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the title compound (0.125 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.41-7.32 (m, 6H), 7.01-6.88 (m,

1279

2H), 5.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.22 (m, 8H), 2.33-1.73 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 3H).

Example A13

(a) Synthesis of 3-(1-Aminoethyl)-3-methoxypyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester



A solution of 3-methoxy-3-{1-[(2-methoxybenzylidene)amino]ethyl-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A12, 0.120 g, 0.3 mmol) in 3 M hydrogen chloride in methanol (1 mL) is heated at 40 °C overnight. The reaction is basified, extracted with ethyl acetate and the organic layer is dried over Na_2SO_4. After concentration, the residue is purified by column chromatography (20:80 methanol/dichloromethane) to afford the title compound (0.060 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.29 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.64-3.19 (m, 8H), 2.47 (bs, 2H), 2.07-1.80 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 3H).

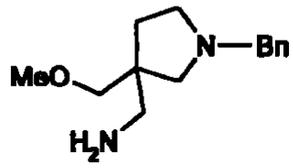
(b) 3-(1-Aminoethyl)- 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

A solution of 3-(1-azidoethyl)- 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A16, 0.16 g, 0.5 mmol) in methanol (10 mL) is treated with Raney nickel (100 mg, wet weight) and shaken in a hydrogen atmosphere at room

602412567.101800

temperature and at 55 psi for 17 hours. The catalyst is removed by filtration through Celite, and the solvent is removed in *vacuo* to afford the title compound (0.12 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (s, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.84-3.22 (m, 5H), 2.23-1.79 (m, 4H), 1.20 (d, 3H).

(c) 1-(1-Benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-yl)methylamine



Hydrazine hydrate (85 % solution in water, 0.372 g, 6.32 mmol) is added to a solution of 2-(1-benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl)isoindole-1,3-dione (Example A20, 1.581 g, 4.34 mmol) in ethanol (50 mL). The resulting mixture is refluxed for 4.5 hours, cooled and acidified with concentrated hydrochloric acid. The precipitate is removed by filtration and the filtrate is concentrated in *vacuo*. The residue is dissolved in ethanol/water (2:1) and the insoluble material is removed by filtration. The filtrate is basified to pH 10 with 1N sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to afford the title compound (0.910 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.15 (m, 5H), 3.57 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.38-1.10 (m, 2H).

General Method A

Lithium aluminium hydride (2 eq.) is slowly added to a solution of oxime, nitrile or amide derivative in dry tetrahydrofuran. After the addition is complete, the mixture is refluxed for 2 - 6 hrs, cooled in an ice bath and quenched with saturated sodium sulfate solution. The solid is removed by filtration and the filtrate is concentrated in *vacuo* to afford the title compound.

Examples A13d-i are prepared according to general method A.

WO 2004/076427 PCT/IB2004/000209

(d) 1-(1-Benzylpiperidin-3-yl)ethylamine (^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38-7.18 (m, 5H), 3.52-3.22 (m, 2H), 2.82-2.58 (m, 3H), 1.92-0.75 (m, 10H)) from 1-(1-benzylpiperidin-3-yl)ethanone oxime (Example A3b).

(e) 1-(1-Benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethylamine (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.22 (m, 5H), 3.66-3.42 (m, 2H), 2.94-2.10 (m, 5H), 1.32-0.88 (m, 10H)) from 1-(1-benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethanone oxime (Example A3c).

(f) 1-(1-Benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethylamine (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38-7.11 (m, 5H), 3.63-3.12 (m, 2H), 2.78-2.27 (m, 5H), 2.23-1.18 (m, 4H), 1.10-0.78 (m, 6H)) from 1-(1-benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethanone oxime (Example A3d).

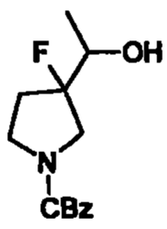
(g) 1-(5-Benzyl-5-azaspiro[2,4]hept-7-yl)methylamine (^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.36-7.21 (m, 5H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.1 (dd, 1H), 2.61-2.38 (m, 5H), 2.1-1.92 (m, 1H), 1.29 (bs, 2H), 0.72-0.32 (m, 4H)) from 5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptane-7-carboxylic acid amide (Example A24).

(h) 1-[3-(1-Phenylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-yl]methylamine (MS ES: m/z = 217 (MH^+)) from 3-(1-phenylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile [Takemura, M.; Kimura, Y.; Kawakami, K., EP 0807630].

(i) 1,3-Dibenzyl-3-pyrrolidinemethanamine (MS EI:m/z = 281 (MH^+)) from 1,3-dibenzyl -3- pyrrolidine carboxamide (Example A29).

Example A14

Synthesis of 3-Fluoro-3-(1-hydroxyethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester



602412687 .101800

A solution of 0.247 g, (1 mmol) of 2-methyl-1-oxa-5-azaspiro[2,4]heptane-5-carboxylic acid benzyl ester (Example A9) in dichloromethane (3 mL) is added to a polypropylene flask containing 0.5 mL of hydrogen fluoride-pyridine at –40 °C. The reaction is allowed to come to room temperature and stirring is continued for 3h. The reaction mixture is poured into an aqueous ice-cold ammonium hydroxide solution (30 mL) and extracted with dichloromethane. The organic layer is dried, filtered and concentrated to afford the title compound (0.267 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (s, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.96-3.34 (m, 5H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.33-1.26 (m, 3H).

Example A15

Synthesis of 3-Fluoro-3-(1-methanesulfonyloxyethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

To a –10 °C solution of 3-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A14, 0.267 g, 1.00 mmol), triethylamine (0.4 g, 4 mmol) and dichloromethane (10 mL) is added methanesulfonyl chloride (0.229 g, 2.00 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 2 hours and concentrated in vacuo. The residue is partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer is dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the title compound (0.330 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (s, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.99-4.81 (m, 1H), 3.76-3.37 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.25-1.96 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 3H).

Example A16

Synthesis of 3-(1-Azidoethyl)- 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

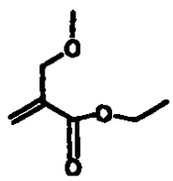
Error! Objects cannot be created from editing field codes.

To a solution of 3-fluoro-3-(1-methanesulfonyloxyethyl)pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Example A15, 0.25 g, 0.72 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) is added sodium azide (0.13 g, 2 mmol). The reaction mixture is heated at 120 °C overnight. The mixture is diluted with water and extracted with ethyl

acetate. The extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford the title compound (0.160 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.80-3.25 (m, 5H), 2.13-1.75 (m, 2H), 1.40 (d, 3H).

Example A17

Synthesis of 2-Methoxymethylacrylic acid ethyl ester



A solution of ethyl α-(bromomethyl)acrylate (0.99 g, 5.1 mmol [Villieras, J.; Rambaud, M.; *Synthesis*, 924-926, (1982)]) in methanol (10 mL) is added to an ice-cold solution of sodium methoxide (0.33 g, 6.1 mmol) in methanol (50 mL). The suspension is refluxed for 21 hours, cooled, diluted with water and extracted with dichloromethane. The organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue is purified by flash column chromatography (1:5 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (0.211 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6.33-6.26 (m, 1H), 5.88-5.80 (m, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.31 (t, 3H).

02412687.101800

Example A18

General Method A

A solution of substrate and *N*-(methoxymethyl)-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine (1.3 eq.) in dichloromethane at 0 °C is treated with trifluoroacetic acid (0.07 eq). The mixture is stirred at room temperature for 3 hours, diluted with dichloromethane and washed successively with a saturated $NaHCO_3$ solution and brine. The organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to afford the title compounds.

The examples below (Example A18a-e) were prepared according to general method A.

(a) 1-Benzyl-3-methoxymethylpyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45-7.16 (m, 5H), 4.19 (q, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11-2.92 (m, 1H), 2.89-2.49 (m, 2H), 2.42-2.21 (m, 2H), 1.99-1.78 (m, 1H), 1.26 (t, 3H)) from 2-methoxymethylacrylic acid ethyl ester (Example A17).

(b) 1-(1-Benzyl-4,4-dimethylpyrrolidin-3-yl)ethanone (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.22 (m, 5H), 3.60 (d, 2H), 3.05-2.20 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)) from mesityl oxide.

(c) 1-Benzyl-4-methylpyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44-7.13 (m, 5H), 4.21-4.04 (q, 1H), 3.71-3.49 (m, 3H), 2.94-2.71 (m, 3H), 2.61-2.41 (m, 2H), 2.28-2.04 (m, 1H), 1.32-1.18 (t, 3H), 1.16-1.04 (d, 3H). MS ES: m/z = 248 (MH^+)) from ethyl crotonate.

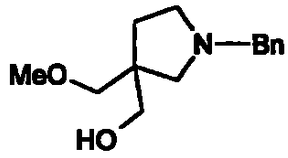
(d) Pyrrolidine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (MS ES: *m/z* =172 (MH^+)) from *tert*-butylacrylate.

(e) Ethyl 1,3-dibenzyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid (MS EI+: m/z=324 (MH^+)) from ethyl-2-phenylmethylacrylic acid [Vassiliou, Stamatia; Mucha, Artur; Cuniasse, Philippe; Georgiadis, Dimitris; Lucet-Levannier, Karine; Beau, Fabrice; Kannan, Rama; Murphy, Gillian; Knaeuper, Vera; Rio, Marie-Christine; Basset, Paul; Yiotakis, Athanasios; Dive, Vincent J. Med. Chem. (1999), 42(14), 2610-2620)

5021257.101800

Example A19

Synthesis of (1-Benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-yl)methanol

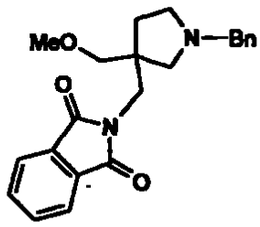


A solution of 1-benzyl-3-methoxymethylpyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (Example A18a, 2.30 g, 8.3 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) is added dropwise to an ice-cold suspension of lithium aluminum hydride (0.821 g, 22 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL). The resulting mixture is stirred at room temperature for 18 hours, cooled and quenched by the sequential dropwise

addition of 1N sodium hydroxide and water. The solids are removed by filtration, re-suspended in hot tetrahydrofuran and filtered. The combined filtrates are concentrated in *vacuo* and the residue is partitioned between dichloromethane and water. The organic extracts are dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to afford the title compound (1.71 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.17 (m, 5H), 3.84-3.43 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.54-2.14 (m, 3H), 1.98-1.50 (m, 2H).

Example A20

2-(1-Benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-ylmethyl)isoindole-1,3-dione

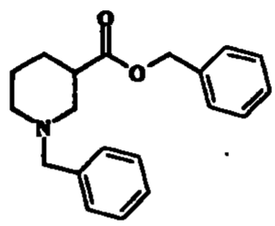


A solution of (1-Benzyl-3-methoxymethylpyrrolidin-3-yl)methanol (Example A19, 1.71 g, 7.27 mmol), triphenylphosphine (2.16 g, 8.22 mmol), phthalimide (1.14 g, 7.73 mmol) and anhydrous tetrahydrofuran is cooled to 0 °C and treated with diethyl azodicarboxylate (1.62 g, 9.31 mmol). The resulting mixture is stirred at room temperature for 18 hours and concentrated under vacuum. The residue is purified by flash column chromatography (1:5 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound, (0.58 g) as a solid. ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91-7.80 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.39-7.11 (m, 5H), 3.95-3.72 (m, 2H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.72-2.34 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 1H). MS ES: m/z 365 (MH^+).

Example A21

Synthesis of 1-Benzylpiperidine-3-carboxylic acid benzyl ester

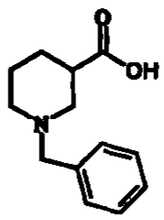
602412267 - 101800



To a solution of nipecotic acid (8.0 g, 61.9 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (80 mL) is added benzyl bromide (31.8 g, 186 mmol) and potassium carbonate (42.8 g, 310 mmol). The mixture is heated at 70 °C for 18 hrs and diluted with ethyl acetate and water. The organic extract is washed with 1.0 M hydrochloric acid, water and brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated in *vacuo*. The residue is purified by column chromatography (1:7 ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (8.6 g). ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7.27-7.42 (m, 10H), 5.07 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.88-2.49 (m, 3H), 2.32-1.32 (m, 6H).

Example A22

Synthesis of 1-Benzylpiperidine-3-carboxylic acid



To a solution 3.0 g (9.7 mmol) of 1-benzylpiperidine-3-carboxylic acid benzyl ester (Example A21) in methanol (20 mL) was added 1N sodium hydroxide (20 mL), and the reaction is stirred at room temperature for 18 hrs. The methanol is removed in vacuo and the basic aqueous solution is acidified to pH 4 with 1.0 M hydrochloric acid. After washing with ethyl acetate, the aqueous acid layer is lyophilized. The solid is suspended in methanol (10 mL), stirred for 10 minutes and filtered. The filtrate is evaporated in *vacuo* to afford the title compound (2.0 g). ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38-7.23 (m, 5H), 3.58 (s, 2H), 2.98-2.40 (m, 3H), 2.30-1.25 (m, 6H).

602412967 · 101800

Example A23

General procedure A

Methyl lithium (1.1 eq.) is added dropwise to a –70°C solution of substrate in tetrahydrofuran (15 mL). The resulting mixture is stirred at –70 °C for 1 hr, and then warmed to room temperature for 18 hrs. The reaction is diluted with ice water and ether and the organic layer is separated. The aqueous layer is extracted with ether and the combined extracts are dried with Na_2SO_4 and concentrated in *vacuo* to afford the title compound.

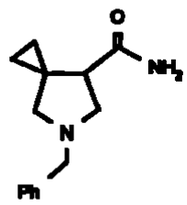
The following compounds are prepared according to general procedure A.

(a) 1-(1-Benzylpiperidin-3-yl)ethanone (^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7.38-7.22 (m, 5H), 3.45 (s, 2H), 2.85-2.48 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.16-1.06 (m, 6H)) from 1-benzylpiperidine-3-carboxylic acid (Example A22).

(b) 1-(1-Benzyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)ethanone (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42-7.18 (m, 5H), 3.71-3.45 (m, 3H), 2.89-2.33 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.12 (d, 3H)) from 1-benzyl-4-methylpyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (Example A18c).

Example A24

Synthesis of 5-Benzyl-5-azaspiro[2,4]heptane-7-carboxylic acid amide



5-Benzyl-5-azaspiro[2,4]heptane-7-carboxylic acid amide (3.32 g), is prepared from 5-benzyl-5-azaspiro[2,4]heptane-7-carboxylic acid (Example A28b, 5.0 g, 21.64 mmol) in dichloromethane by conversion to the acid chloride using oxalyl chloride (5.0 mL, 65 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (3 drops). The mixture is allowed to stir for 2h then concentrate in vacuo. The residue is redissolved in dichlormethane and the mixture is again concentrated in vacuo. The residue in dissoved in ether and treated with a solution of ammonia in ether. After 1h, the mixture is concentrated in vacuo to provide the title compound. ^{1}H NMR

502412 7 .101800

($CDCl_3$): δ 7.6 (bs, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 5.42 (bs, 1H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.19 (d, 1H), 2.83-2.64 (m, 2H), 2.4 (d, 2H), 0.96-0.58 (m, 4H).

Example A25

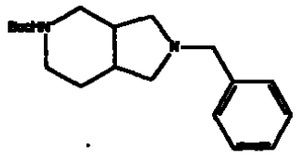
Synthesis of 2(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)propan-2-ol

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

To a 5 °C solution of 1-benzylpyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (0.467 g, 2.0 mmole) in tetrahydrofuran (25 mL) is added an etherial solution of methylmagnesium bromide (3.3 mL, 10 mmole). The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours, cooled to 0°C and saturated aqueous ammonium chloride (10 mL) is added followed by water (10 mL). The mixture is extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined organic extracts are washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under vacuum to afford the title compound (0.43 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.22 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.0 (bs, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

Example A26

Synthesis of 2-Benzyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyridine-5-carboxylic acid tert-butyl ester



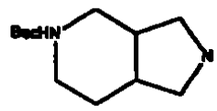
2-Benzyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyridine (21.6 g, 100 mmol {Himmler, Thomas; Petersen, Uwe;Bremm, Klaus-Dieter; Endermann, Rainer; Stegemann, Michael; Wetzstein, Heinz-Georg US5578604 (1995)] is dissolved in 1000 mL of dichloromethane containing triethylamine (16.7 mL, 120mmol). Then di-t-butyldicarbonate (22.6 g, 120 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The organic layer is washed with saturated

602412567 - 101800

$NaHCO_3$, brine, dried, and concentrated to provide 30 g of the title compound as an oil; MS EI+: 318 (MH^+).

Example A27

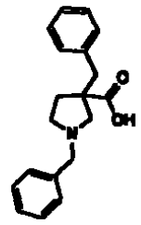
Synthesis of octahydropyrrolo[3,4-c]pyridine-5-carboxylic acid tert-butyl ester



2-Benzyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyridine-5-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Example A26, 24.98 g, 78.8 mmol)) in 400 mL of methanol is treated with 2.5 g of 20% Pd/C and shaken for 20.5 hours under 50 PSI of hydrogen. The solution is filtered and concentrated to afford 17.8 g of the title compound as a solid. MS APCI: m/z = 228 (MH^+).

Example A28

(a) Synthesis of 1,3-Dibenzylpyrrolidine-3-carboxylic acid



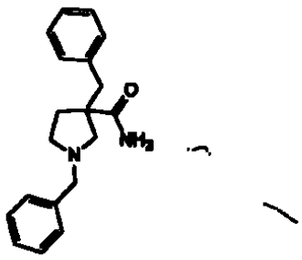
To a solution of 1,3-dibenzylpyrrolidine-3-carboxylic acid ethyl ester (Example A18e, 13.1 g, 41 mmol) in 250 mL of methanol is added 2N NaOH (46 mL, 92 mmol) and the reaction is heated to reflux for 24 hours. The solution is cooled, concentrated, redissolved in water and extracted with ether. The pH of the aqueous layer is adjusted to 7 and the precipitated solid is collected, to give 9.3 g of the title compound, MS EI+: m/z=296 (MH^+), mp 209-210 °C.

(b) 5-Benzyl-5-azaspiro[2,4]heptane-7-carboxylic acid (MS ES: m/z= 232) from 5-benzyl-7-ethoxycarbonyl-5-azaspiro[2,4]heptane (A1) using the method of A28a

6028412 7.101800

Example A29

Synthesis of 1,3-Dibenzylpyrrolidine-3-carboxylic acid amide

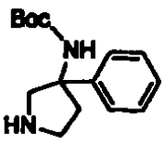


A mixture of 1,3-dibenzylpyrrolidine-3-carboxylic acid (Example A28, 4.0 g, 13.5 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazole (2.42 g, 14.9 mmol), and triethylamine (2.08 mL, 14.9 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) is heated at reflux for 1.5 h. The solution is cooled, poured into NH_4OH (300 mL), and stirred for 18 H. The mixture is extracted with chloroform, the organic layer is washed with water, dried, and concentrated to afford 4.13 g of the title compound as an oil; MS EI+: m/z = 295 (MH^+).

6 241267 .101800

ExampleA30

Synthesis of (3-Phenylpyrrolidin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester



(1-benzyl-3-phenylpyrrolidin-3-yl)carbamic acid tert-butyl ester [Hagen, Susan E.; Domagala, John M.; Heifetz, Carl L.; Sanchez, Joseph P.; Solomon, Marjorie. J. Med.Chem.(1990), 33(2), 849-54.] (2.79 g, 7.9 mmol) in 100 mL of methanol is treated with 1.0 g of 20% Pd/C and shaken for 17 hours under 50 psi of hydrogen. The solution is filtered and concentrated to afford 2.07 g of the title compound as a foam; MS EI+: m/z = 263 (MH^+).

Biological Assays

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.

Antibacterial Assay

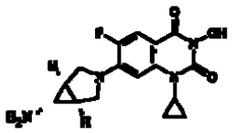
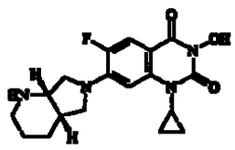
The compounds of the present invention are tested against an assortment of Gram negative and Gram positive organisms using standard microtitration techniques (Cohen, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1985;28:766; Heifetz, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974;6:124). The results of the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

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 μg, 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 assays. The concentration of drug inhibiting 50% of the supercoiling activity of DNA gyrase is given as an IC_{50} and recorded in Table 2.

602412677.101800

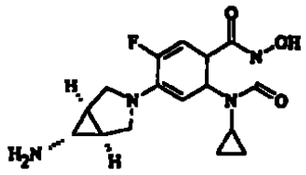
Table 2. Antibacterial and *E. coli* gyrase Activities

Compound Number or Structure	Minimum Inhibitory Concentrations μg/mL						*E. coli* gyrase
	Gram Negatives			Gram Positives			
	E. coli MC4100	*E. coli* B90	*E. coli* Tol C	*E. faecalis* RB1	*S. aureus* 29213	*S. pyogenes* C203	IC_{50} (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 (PD_{50}) 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.

6024267.101800

Table 3. In Vivo Median Protective Dose (PD_{50}) in Mice

Compound Number or Structure	Organism	PD50 (mg/kg)
1	S. pyogenes	12
10	*E. coli*	72
	*S. pyogenes*	>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)

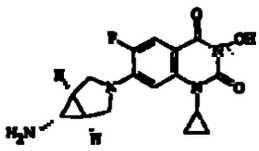
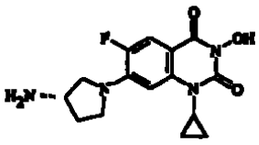
S. aureus 2552: Isogenic to *S. aureus* UC-76, with upregulated norA pump

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

0 8101.72674120

Table 4. Antibacterial Activities Against Ciprofloxacin Resistant Strains

Compound Number or Structure	Minimum Inhibitory Concentrations 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

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.

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.

6024126?.101800

Example 27

1. Tablet Formulation

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

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

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

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 antibodies.

602412567.101800

3. Liquid Preparation

Ingredient	Amount
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.

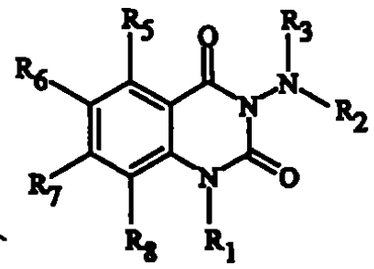
The invention and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood that the foregoing describes preferred embodiments of the present 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.

60241267.101800

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula



I

wherein

R_1 is hydrogen or lower alkyl, or

R_1 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, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR′, or

R_1 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 dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl, and NRR′;

R_2 and R_3 independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, nitrile, COR, CONRR′, SO_2R, SO_2NRR', N=CRR′, or

6024126.1.01800

1298

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, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$ or $(CRR')_nSO_2NR''R'''$, 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, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n{=}NOR''$, or $(CRR')_n{=}NR''R'''$, or

602412567-101800

1299

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, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR'$, $(CRR')_nNR'COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n{=}NOR''$, 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_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

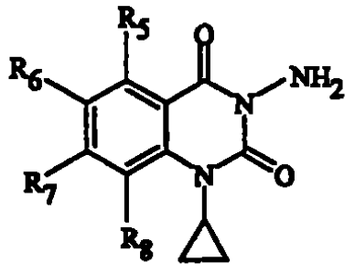
a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl,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

0024126?.101800

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.

2. A compound of the formula



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

wherein:

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

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 a carbocyclic group

602412697 .101800

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 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

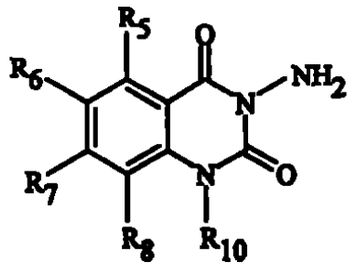
a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen , wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl,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

WO 01/92267 PCT/US01/18008

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

3. A compound of the formula



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

wherein:

R_{10} is lower alkyl;

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

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

5024126.7.101800

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_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

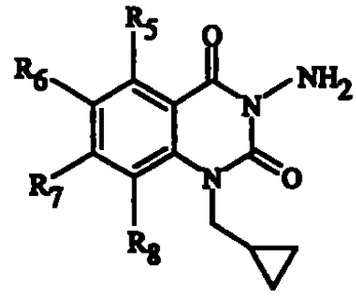
a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen , wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl,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

WO 02/41857 PCT/US01/01800

1304
1309

4. A compound of the formula



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

wherein:

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

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,

0 102'7 2174209

$(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n$=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_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

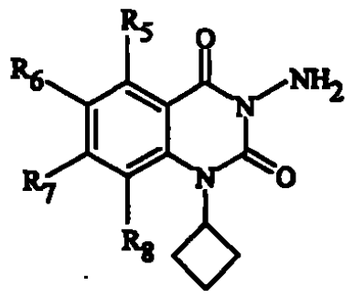
a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen , wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl,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

5. A compound of the formula

0024267.1018 0

1306



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

wherein:

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

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, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$,

602412267.101800

1307

$(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_n{=}NOR''$ 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 and R_6 are nothing, respectively; and

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

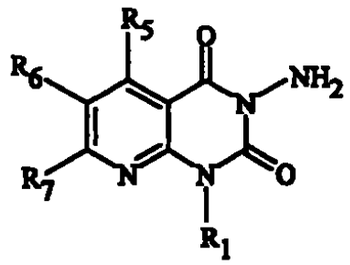
aryl or heteroaryl each of which is optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, nitrile, nitro, hydroxy, amino, or mono- or dialkylamino, or

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, 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.

6. A compound of the formula

602412 7.101800



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

wherein:

R_1 is hydrogen or lower alkyl, or

R_1 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, alkoxycarbonyl, mono- or dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl and NRR′, or

R_1 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 dialkylaminocarbonyl, aryl, heteroaryl and NRR′;

R_5, R_6, and R_7 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

R_7 is a carbocyclic group containing from 3-12 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected

602412567 101800

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 $(CRR')_n{=}NR''R'''$;

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_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,

602412567.101800

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 1wherein

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_8 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 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.

0 2018'10'29 4:26 7042

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

5 241267.101800

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;

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

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

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;

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)-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione hydrochloride; and

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.

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.

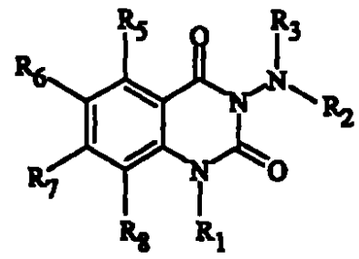
10. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1.

602412567.101800

1313

ABSTRACT

Disclosed are compounds of the Formula I



I

wherein:

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;

R_2 and R_3 independently represent hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, nitrile, COR, CONRR′, SO_2R, SO_2NRR', 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 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, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$, or $(CRR')_nSO_2NR'R'''$, 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

60241267.101800

any two adjacent of R_5, R_6, R_7, and R_8 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;

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

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.

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

602412567 .101800

~~346~~
315

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. fue firmado por Araceli Matus-Silva

3. actuando en su capacidad de Notario Público de la Florida

4. lleva el sello/estampilla de Notario Público del Estado de Florida

Certificado

5. en Tallahassee, Florida

6. a los Quince días de Noviembre de 2001

7. Por el Secretario de Estado del Estado de la Florida

8. No. 2001-3693

9. Sello/Estampilla 10. Firma:

KATHERINE HARRIS
Secretario de Estado

DSDE 99 (1-99)

ESTE DOCUMENTO CONTIENE UNA MARCA DE AGUA ARTIFICIAL EN EL REVERSO. SOSTENGALO A 45º. NO LO ACEPTE EXCEPTO SI SE VE

SERGIO EFEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1316

TRADUCCION.----------

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.----------

A TODOS AQUELLOS A QUIENES CORRESPONDA:----------

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.-

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.----------

30 de enero de 2001.----------

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE EL ADJUNTO ES COPIA FIEL OBTENIDA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MÁS ADELANTE QUE CUMPLE CON LOS REQUISITOS A FIN DE QUE SE OTORGUE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN EN VIRTUD DEL TITULO 35 DEL USC 111.-------

SOLICITUD NÚMERO: 60/241,267.----------

FECHA DE PRESENTACIÓN: 18 de octubre de 2000.----------

[Sigue una oblea que reza: OFICINA DE MARCAS Y PATENTES. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.] Por Autorización del COMISARIO DE MARCAS Y PATENTES.----------

[Sigue firma ilegible y debajo reza:] L. EDELEN.----------

Funcionario Certificador.----------

[En el margen superior izquierdo aparece un código de barras y debajo reza: 10/18/00].----------

1318
13P

Por favor, escribir a máquina un signo más (+) dentro del casillero [+].----------

Caso Número: A0000072L2-01CA.----------

CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE (Gran Empresa).----------

Este es un requisito para presentar la SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE en virtud del Titulo 37 del CFR Artículo 1.53(c).----------

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).----------

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]---

NOMBRE (primero y segundo (si lo hubiera)). APELLIDO. RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO).----------

Paul. Bird. 11407-73 Ave., Edmonton, Alberta, T6G OE2, Canadá.----------

Edmund Lee. Elisworth. 6899 Kestrel Court, Brighton, MI 48116, USA.----------

Dai Quoc. Nguyen. 4928-13 Ave., Edmonton, AB, 6J19, Canada.----------

Joseph Peter. Sanchez. 22372 Antler Drive, Novi, Michigan 48050, USA.----------

[x] *Los inventores adicionales se nombran en la página 2 adjunta al presente.*----------

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres).----------

AGENTES ANTIBACTERIANOS DE 3-AMINOQUINAZOLINA-2,4-DIONAS.--

DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA.----------

Dirigir toda la correspondencia a:----------

[ ] Número de Cliente [en blanco] [Sigue un espacio que reza:] Colocar la Etiqueta del Código de Barra del Número de Cliente en este lugar.----------

O----------

[x] Compañía o nombre individual: Charles W. Ashbrook.-----

Domicilio: Warner Lambert Company. 2800 Plymouth Road.-----

Ciudad: Ann Arbor. Estado: Michigan. ZIP: 48105.----------

País: ESTADOS UNIDOS. Teléfono: (734) 622-5215. Fax: (734)622-1553.----------

ADJUNTOS DE LA SOLICITUD (*marcar todo lo que corresponda*).-

[x] Memoria descriptiva: Número de Páginas: 242.----------

[ ] Dibujo(s): Número de Páginas: [en blanco].----------

[x] Otro (especificar): [10 reivindicaciones en 16 páginas, Resumen en 2 páginas].----------

FORMA DE PAGO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACIÓN PARA ESTA SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE(*marcar uno*).----------

[ ] Se adjunta orden de cheque o dinero para cubrir los aranceles de presentación.----------

[x] Por el presente el Comisario está autorizado a cargar

1320
1319

los aranceles de presentación adicionales o acreditar cualquier pago excesivo a la Cuenta de Depósito Número: 23-0455. MONTO DE LOS ARANCELES DE PRESENTACION : $ 150,00.---

La invención fue realizada por una entidad del Gobierno de los Estados Unidos o en virtud de un contrato con una entidad del Gobierno de los Estados Unidos. [x] No. [ ] Si, el nombre de la entidad del Gobierno de los Estados Unidos y el número de contrato del Gobierno son: [en blanco].-----

Presentado con todo respeto.----------

FIRMA [ilegible]. Fecha: 18 de octubre de 2000.----------

NOMBRE IMPRESO O ESCRITO A MAQUINA: Charles W. Ashbrook.

REGISTRO Nº (*si fuera apropiado*): 27.610.----------

TELEFONO: (734)622-5215.----------

USAR SOLAMENTE PARA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE PATENTE PROVISIONAL.----------

ENVIAR A : Casilla de Solicitud Provisional de Patente; Subcomisario de Patentes, Washington, D.C. 20231.----------

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s).----------

[Siguen tres columnas que de izquierda a derecha rezan:]---

NOMBRE (primero y segundo (si lo hubiera)). APELLIDO. RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO).----------

Howard Daniel Hollis. Showalter. 3578 Lamplighter Drive, Ann Arbor, MI 48103 USA.----------

1320
1320

Rajeshwar. Singh. 7927-22 Ave., Edmonton, AB, T6K 1Z2, Canada.----------

Michael Andrew. Stier. 4886 Club Place, Ypsilanti, MI 48197 USA.----------

Tuan Phong. Tran. 43517 Argonne Ct., Canton, MI 48188 USA.-

Brian Morgan. Watson. 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033 USA.----------

Judy. Yip. #306, 4607-20 Ave., Edmonton, AB, T6L 5W7, Canada.----------

Certificado de Envío por Correo Expreso.----------

Por el presente certifico que esta carátula de solicitud provisional de patente, la solicitud provisional de patente y el arancel serán depositados en 18 de octubre de 2000 en el Servicio Postal de los Estados Unidos de América "Oficina Postal de Correo Expreso al Destinatario" en virtud del Título 37 del CFR artículo 1.10. y dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington D.C. 20231.----------

[Sigue una firma ilegible y debajo reza:] Firma de la persona que envía la correspondencia.----------

Nombre tipeado o impreso de la persona que envía la correspondencia: Diane L. Ostrowski.----------

AGENTES ANTIBACTERIANOS DE 3-AMINOQUINAZOLINA-2,4-DIONAS

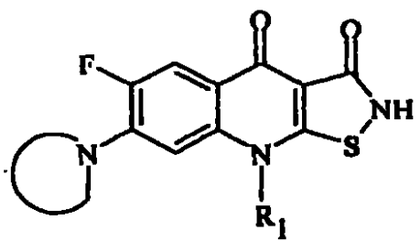
Campo de la invención

Esta invención se relaciona con 3-aminoquinazolina-2,4-dionas que tienen potente actividad antibacteriana. Específicamente, los compuestos de esta invención son potentes agentes antibacterianos *in vivo*. Además, esta invención se relaciona con un método para inhibir tanto los mutantes de tipo silvestre como los resistentes a la quinolona de la girasa de ADN. Esta invención se relaciona con un método para tratar pacientes que tienen resistencia a los antibióticos y que necesitan tratamiento.

Resumen del Arte Relacionado

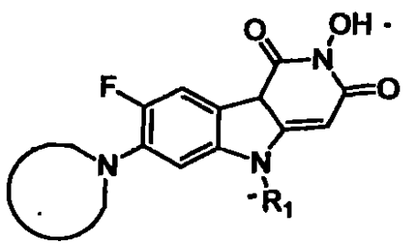
La resistencia a los antibióticos es un problema mundial (*J. Med. Chem.*, 1996;39:3853) con un potencial catastrófico (*Southern Med. J.*, 1995;88:797). En 1995, una Fuerza de Tareas de la Sociedad Estadounidense de Microbiología emitió recientemente un informe que define el problema de la resistencia y que busca nuevos agentes antibacterianos con estructuras o mecanismos novedosos para ofrecer alternativas para las opciones terapéuticas existentes.

1323
1322



Aunque mantienen una excelente actividad antibacteriana, estos compuestos también muestran una actividad antitumor y de topoisomerasa de mamíferos (*Drugs of the Future*, 1992;17:1101). Estas actividades son indeseadas en un agente antibacteriano.

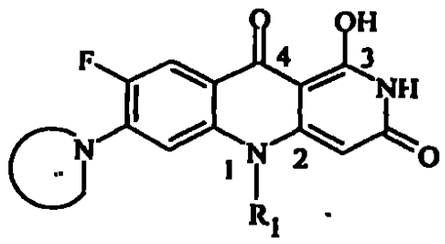
Varias publicaciones (Patente Estadounidense NO. 5.283.248; *J.Med. Chem.*, 1992;35:1358; *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995;39:163) revelan compuestos tricíclicos (tales como la estructura siguiente) que tienen actividad antibacteriana y actividad inhibidora de la girasa de ADN.



1329
1323

Para tales compuestos, la relación del N_1 al carbonilo de C_4 es sesgada. Los compuestos de este tipo son ineficaces contra bacterias que son resistentes a las quinolonas.

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

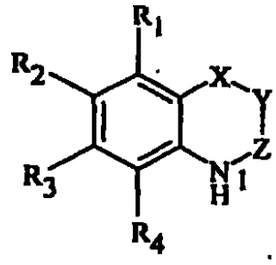


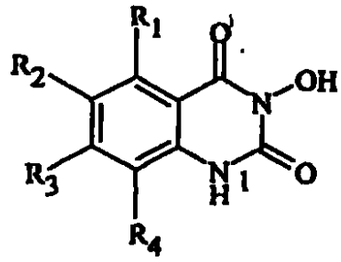
Se comunica que estos agentes poseen actividad antibacteriana y girasa.

Si bien se mantiene la relación N_1-carbonilo de C_4 de la quinolina ideal, la región de C_2, donde la sustitución es indeseable, es parte de un sistema de anillo fusionado. En realidad, ninguna de las imitaciones de quinolonas descriptas anteriormente se asemeja a la estructura de la quinolona principal, ya que todas contienen un tercer anillo extra fusionado en C_2.

1325
1329

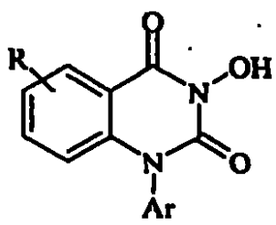
WO 96/04288 describe una serie de benzoheterociclos que son antagonistas receptores de glicina





donde X, Y y Z son grupos receptadores y donantes de unión de hidrógeno. Entre los compuestos representados, están las N-hidroxi-quinazolina-2,4-dionas, donde R_1-R_4 pueden representar hidroxi, amino, nitro, una variedad de alquilos, ésteres y amidas. En todos los casos, el sustituyente en N_1 es hidrógeno. Ninguno de los sustituyentes R_1-R_4 son heterociclos que contienen nitrógeno. No se revela ninguna actividad antibacteriana para estos compuestos.

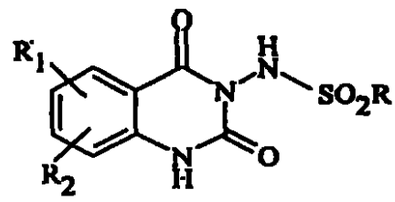
La Patente Estadounidense No. 5.155.110 describe N_1-aril-N-hidroxi-quinazolina-2,4-dionas como inhibidores de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa



1326
1325

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

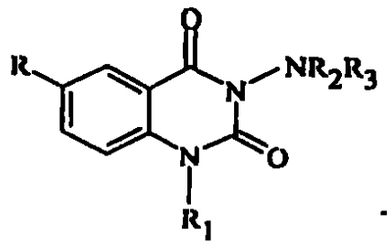
Los compuestos enseñados en la Publicación Internacional No. WO 95/19346 son conocidos como AMPA, NMDA y antagonistas de receptor de quinasa.



en donde los sustituyentes de R se definen como alquilo o fenilo, y R_1 y R_2 se definen como H, alquilo, alcoxi, alquenilo, halógeno, NO_2, NH_2 (no) sustituido, CN, etc. Nuevamente, no se revela ninguna actividad antibacteriana para estos compuestos.

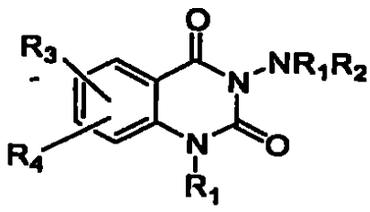
Kornet y sus colaboradores (Kornet M.J. et al, *J. Heterocyl. Chem.*, 1984;21:1533-1535) revelaron compuestos anticonvulsivos que tienen la fórmula

1327
1326



en donde 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. 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).

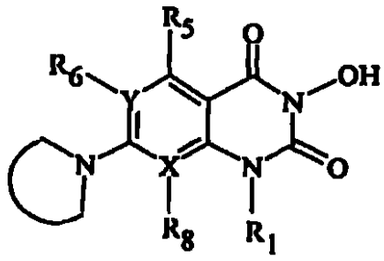


Éstos son compuestos en los cuales NR_1R_2 puede formar un heterociclo, o R_1 y R_2 independientemente pueden representar H

1378
1327

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-quinazolina-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 hidroxi 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 CO_2H (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*.

Es bien conocido en las ciencias farmacológicas que los ácidos hidroxámicos similares a los de 3-hidroxiquinazolina-2,4-

1328
1329

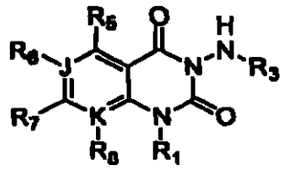
dionas mencionadas anteriormente se pueden metabolizar rápidamente (*Jakoby W.E. (ed); Enzymatic Bases of Detoxication*, vol. 2, Academic Press, New York, NY, (1980). También está bien establecido que los mecanismos por los cuales esto ocurre son glucuronidación, sulfación o hidrólisis.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con el extraordinario descubrimiento de los inventores de que el reemplazo de -OH de la posición 3 de 3-hidroxiquinazolina-2,4-dionas con un -NH2 para generar 3-aminoquinazolina-2,4-dionas proporciona una serie de compuestos que demuestran una actividad antibacteriana mejorada. El mismo sustituyente no sólo mejora la actividad antibacteriana sino que también mejora la eficacia in vivo de estos compuestos. Además, estas 3-aminoquinazolina-2,4-dionas inhiben la girasa de ADN, pero no tienen resistencia cruzada con los mutantes de quinolonas que ya no son sensibles a los agentes tales como la ciprofloxacina. Estas observaciones además mejorar las propiedades deseables de estos agentes como antibacterianos.

Se describen los compuestos de la Fórmula I que son nuevos

1330
1329



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos en donde:

R_1 es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, un heterociclo de 4 a 6 átomos de carbono con 1 a 2 heteroátomos, o un grupo fenilo, cada uno es opcionalmente sustituido por R, F, Cl, OR, o $N(R)_2$ donde R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono con 0 a 1 grados de insaturación, un anillo de 3 a 6 átomos con 0 a 2 heteroátomos, grupo fenilo, o un heterociclo aromático; cada uno puede ser sustituido por F, Cl, CN, NO_2, OH, NH_2; además, las dos R puede formar un anillo de 3 a 7 miembros con el átomo al cual está unido. El anillo puede tener 0 a 1 heteroátomos.

R_3 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y COR donde R es como se definió anteriormente;

R_5, R_6 y R_8 son cada uno independientemente H, metilo, etilo, F, Cl, Br, NO_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, acetilénico, vinílico, $(CR_2)_n(OR)$, $(CR_2)_nCO_2R$, $(CR_2)_nCONR_2$, $(CR_2)_nN(R)_2$, $(CR_2)_nNRCOR$, $(CR_2)_nCOR$, $(CR_2)_nSO_2R$, $(CR_2)_nSO_2N(R)_2$ donde R se define como anteriormente.

1331
1330

R_5 y R_6 pueden formar juntos un anillo cíclico que tiene de 1 a 2 que pueden ser sustituidos por una o más R donde R es como se definió anteriormente;

R_7 se selecciona de R_5, R_6, R_8, un carbociclo de 3 a 7 carbonos, un fenilo, o un anillo heterociclo de 4 a 7 átomos de carbono, un anillo heterocíclico fusionado de 8 a 10 átomos de carbono, un heterociclo bicíclico de 6 a 9 átomos, o un heterociclo espiro de 7 a 12 átomos, cada uno tiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por más de R', F, Cl, $(C(R)_2)_nOR$, O, $(C(R)_2)_nCON(R)_2$, $(C(R)_2)_nCOR$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$ donde R se define como anteriormente y R' se define como R que se definió anteriormente; cualquiera de los grupos adyacentes R_5-R_6 juntos pueden formar un anillo con 5 a 7 miembros con 0 a 2 heteroátomos, cuyos anillos pueden ser sustituidos por cualquiera de los grupos descriptos para R_7;

n es un número entero de 0 a 3; y

J y K con cada uno independientemente carbono o nitrógeno con el entendimiento de que si J o K es nitrógeno, no se une ningún sustituyente R_6 o R_8, respectivamente.

La invención también es una composición farmacéutica de los compuestos mencionados y métodos para usar los compuestos como productos farmacéuticos útiles en el tratamiento de infección bacteriana.

1352
1331

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos de la Fórmula I en la que:

R_1 es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, t-butilo, 2-fluorociclopropilo, 1- o 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, vinilo, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido;

R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, un anillo de 3 a 6 átomos con 0 a 2 heteroátomos, o un grupo fenilo; cada uno puede ser sustituido por F, Cl, OH, NH_2; además, las dos R pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0 a 2 heteroátomos;

R_3 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, y COR donde R es como se definió anteriormente y R_5, R_6 y R_8 son cada uno independientemente H, metilo, etilo, F, Cl, Br, NO_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, C≡CH, CH=CH_2, $(C(R)_2)_nOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, $(C(R)_2)_nCONR_2$, $(C(R)_2)_nN(R)_2$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(CR_2)_nCOR$, $(CR_2)_nSO_2R$, $(CR_2)_nSO_2N(R)_2$ donde R es alquilo recto o ramificado de 1 a 4 carbonos, un cicloalquilo de 3 a 6 carbonos donde el alquilo o el cicloalquilo es opcionalmente sustituido por F, Cl, OR, o $N(R)_2$;

R_7 se selecciona de R_5, R_6, R_8, un anillo heterociclo de 4 a 7 átomos, un anillo heterocíclico fusionado de 8 a 10 átomos, un heterociclo bicíclico de 6 a 9 átomos, cada uno

1353
1332

tiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por más de R, F, Cl, $(C(R)_2)_nNR_2$, $(C(R)_2)_nOR$, O, $(C(R)_2)_nCONR_2$, $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nCOR$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, , donde R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono con 0 a 1 grados de insaturación, un anillo de 3 a 6 átomos con 0 a 2 heteroátomos, o un grupo fenilo, cada uno puede ser sustituido por F, Cl, CN, NO_2, OH, NH_2; además, las dos R' pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros con el átomo al cual está unido. El anillo puede tener 0 a 1 heteroátomos;

n es un número entero de 0 a 3; y

J y K con cada uno independientemente carbono o nitrógeno.

Otros compuestos preferidos de la invención son los de la Fórmula I donde cualquiera de los dos grupos adyacentes R_5-R_8 juntos pueden formar un anillo de 5 a 7 miembros con 0 a 2 heteroátomos y dichos anillos pueden ser sustituidos por cualquiera de los grupos que se describen para R_7;

n es de 0 a 3;

R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 4 carbonos, un anillo de 3 a 6 átomos con 0 a 2 heteroátomos, o un grupo fenilo, cada uno puede ser opcionalmente sustituido por F, Cl, OR, CN, NO_2, o $N(R)_2$; y

J y K son carbono.

1339
1333

Los compuestos más preferidos de la invención son los de la Fórmula I en la que:

R_1 es etilo, ciclopropilo, 2-fluorociclopropilo, ciclopropilmetilo, *t*-butilo, o fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por Me, F, Cl, OR, o $N(R)_2$;

R_3 es H, alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, COR;

R_5, R_6 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, CH_3, etilo, NH_2, $CH{=}CH_2$, $C{\equiv}CH$, NO_2, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, y OCH_3, OEt, OCF_2, OCF_3, OCH_2CF_3;

R_7 se selecciona de R_5, R_6, R_8, un anillo heterociclo de 4 a 7 átomos, un anillo heterocíclico fusionado de 8 a 10 átomos, un heterociclo bicíclico de 6 a 9 átomos, cada uno tiene 1 a 4 heteroátomos, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por más de R', F, Cl, $(C(R)_2)_nNR_2$, $(C(R)_2)_nOR$, O, $(C(R)_2)_nCONR_2$, $(C(R)_2)_nCOR$, $(C(R)_2)_nNRCOR$, $(C(R)_2)_nCO_2R$, $(C(R)_2)_n{=}NOR$, $(C(R)_2)_n{=}NN(R)_2$, un alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos, o un grupo fenilo que también puede ser sustituido como se describió anteriormente;

n es un número entero de 0 a 3; y K es un carbono o nitrógeno y J es carbono.

R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 4 carbonos, un anillo de 3 a 6 átomos con 0 a 2 heteroátomos, o un grupo fenilo, cada uno puede ser opcionalmente sustituido por F, Cl, OR, CN, NO_2, o $N(R)_2$; y

1385
1334

R' es metilo, etilo, fenilo, o un 2,3, o 4-piridilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido con F, Cl, CH_3, $(CH_3)_nN(R)_2$, o OR.

R_5, R_6 y R_8 son cada uno independientemente seleccionados de R, F, Cl, Br, NH_2, NO2, OCH_3, OEt, OCH_2CF_3, CN, C≡CH, y CF_3, CHF_2, y CH_2F;

R7 es un anillo heterociclo de 5 a 6 miembros, con 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo; anillo carbocíclico espiro fusionado de 3 a 7 átomos, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, y $(C(R)_2)_n$OR, o $(C(R)_2)_nNR_2$,; un anillo con formación de puente[4.3.0] con 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR, o $(C(R)_2)_nNR_2$; un heterociclo con formación de puente[3.1.0] con 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido por $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR, o $(C(R)_2)_nNR_2$; un heterociclo con formación de puente con 7 a 9 átomos con 1 a 3 heteroátomos de 7 a 12 átomos con 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por $(C(R)_2)_nNR_2$, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, y $(C(R)_2)_n$OR, cuyos heterociclos también pueden ser sustituidos por R', F, Cl, o OH;

n es un número entero de 0 a 3;

R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos, que puede ser sustituido por F, Cl, OH, NH2; alternativamente las dos R pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0 a 2 heteroátomos adicionales o un carbociclo de 3 a 7 átomos;

R' es un alquilo recto o ramificado de 1 a 4 carbonos, un fenilo o un heterociclo de 5 o 6 átomos con 1 o 2 heteroátomos opcionalmente sustituidos por F, Cl, OH, CN, NO_2, o $(CH_2)_nN(R)_2$; además, dos R' pueden formar un ciclopropilo o un anillo ciclobutilo; y

K es carbono o nitrógeno; y

J es carbono.

Aún otros compuestos más preferidos de la Fórmula I aquellos en los que

R_1 es etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, t-butilo, o fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl, OR, o $N(R)_2$;

R_3 es H;

Otros compuestos aún más preferidos son aquellos de la Fórmula I, dónde dos grupos adyacentes R_5-R_8 forman un anillo de 5 a 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos y que se pueden sustituir por cualquiera de los grupos descriptos anteriormente para R_7;

n es 0 a 1;

R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 4 carbonos, un anillo de 3 a 6 átomos, con 0 a 2 heteroátomos o un fenilo, opcionalmente sustituido por F, Cl, OH, CN, NO_2, o NH_2; y

K y J son independientemente carbono o nitrógeno con el entendimiento que si K o J son nitrógeno, no se une ningún sustituyente R_6 o R_8.

1337
1336

Otros compuestos aún más preferidos con aquellos de la Fórmula I donde R_I y R_{II} forman un anillo de 5 a 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos y donde el anillo es opcionalmente sustituido con H, CH_3, CH_2CH_3, F, N(R) o OCH_3;

R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 3 átomos o fenilo opcionalmente sustituido por F, Cl, OH, o NH_2;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, NO_2, NH_2, CH_3, $CHCH_2$ o R_5 y R_6 pueden formar un anillo de 5 a 7 átomos con 0 a 2 heteroátomos;

R_7 se selecciona de R_5, R_6 y R_8, isopropano, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, un anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos, un anillo heterocíclico de 8 a 10 átomos, o un heterociclo bicíclico de 6 a 9 átomos, cada uno tiene 1 a 4 heteroátomos, y cada uno de los mencionados pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más R', F, Cl, $(CR_2)_nN(R)_2$, $(CR_2)_nOR$, $(C(R)_{2n}=NOR$, y $(C(R)_2)_n=NN(R)_2$, donde R'es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, anillo carbocíclico espiro fusionado de 3 a 7 átomos, un heterociclo de 5 a 6 átomos con 1 a 2 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido por F, Cl, CH_3, $(CH_2)_nN(R)_2$, o OR;

n es un número entero de 0 a 3; y

J y K son carbono.

Aún otros compuestos más preferidos en la invención son aquellos de la Fórmula I donde

1358
1337

R es H, etilo, propilo, isopropilo, o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con F, Cl, OH o NH_2;

R_3 es H;

R_5, R_6, y R_8 son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, metilo, etilo, $HC=CH_2$, C≡CH, OMe, OEt, OCF_3, CF3, CHF_2, CH_2F, o cualquiera de los dos R_5-R_8 adyacentes pueden formar un anillo de 5 a 6 átomos con 0 a 2 heteroátomos;

R_7 es un carbociclo de 3 a 6 átomos, un heterociclo de 5 a 6 átomos con 1 a 2 heteroátomos con 9 átomos y 2 heteroátomos, un heterociclo biciclico de 6 a 8 átomos con 1 a 2 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más R', F, $N(R)_2$, $CH_2N(R)_2$, $CH_2CH_2N(R)_2$, $(CH_3)N(R)_2$, $C(CH_3)N(R)_2$, CH_2OH, CH_2CH_2OH, o OH, $(C(R)_2)n=NOR$, $(C(R)_2)n=NN(R)_2$, donde R'es metilo, etilo, o fenilo, opcionalmente sustituido por cualquiera de los antes mencionados;

J es carbono; y

K es carbono o nitrógeno.

Los compuestos más preferidos en la invención son aquellos de la Fórmula I donde

R_1 es etilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, t-butilo, fenilo, o un 2,3,4-piridilo opcionalmente sustituido por F, OH, o $N(R)_2$;

R es H, metilo, o etilo;

1339
1338

R' es metilo, etilo, isopropilo, fenilo, un heterociclo de 5 a 6 átomos con 1 a 2 heteroátomos, cada uno de los cuales puede ser sustituido por F, Cl, CH_3, $(CH_2)_nN(R)_2$, o OR, dos R' pueden formar un anillo carbocíclico o un anillo carbocíclico espiro fusionado de 3 a 7 átomos;

R_3 y $R_{3'}$ son cada una independientemente H;

R_5 es H, F, Me o NH_2;

R_6 es H, F, Cl, Br, OCH_3, o NO_2;

R_8 es H, F, Cl, Br, CH_3, CH_2CH_3, OCF_3, OCH_3, OEt, $OCHF_2$, OCH_2F CF_3, CHF_2, CH_2F, o C≡CH;

R_7 es un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros, con 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, y $(C(R)_2)_nOR$, y $(C(R)_2)_nN(R)_2$,; un heterociclo con formación de puente[4.3.0] con 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$, y $(C(R)_2)_nN(R)_2$, un heterociclo con formación de puente[3.1.0] con 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido por $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$, y $(C(R)_2)_nN(R)_2$, un heterociclo con formación de puente con 7 a 9 átomos con 1 a 3 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por $((C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=$NN(R)_2$, $(C(R)_2)_nOR$, y $(C(R)_{2n}N(R)_2$, cuyos heterociclos también pueden ser sustituidos por R', F, Cl, o OH; dos R' pueden formar un anillo:

n es 0 a 1;

J es carbono; y

1340
1339

K es carbono o nitrógeno.

Aún otros compuestos más preferidos de la Fórmula I son aquellos en que R_1 y R_{11} juntos forman un anillo de 6 a 7 átomos con 1 a 2 heteroátomos cuyo anillo puede ser sustituido por uno o más alquilos pequeños.

R_3 es H, alquilo, arilo sustituido, heteroarilo y COR;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente seleccionados de H, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl, Br, NH_2, NO_2, OCH_3, OEt, CN, C≡CH, y CF_3, CHF_2, CH_2F;

R_7 es un anillo heterociclo de 5 o 6 miembros, con 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo; anillo carbocíclico espiro fusionado de 3 a 7 átomos, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, y $(C(R)_2)_n$OR, o $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$; un heterociclo con formación de puente[4.3.0] con 1 a 2 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR, o $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$; un heterociclo con formación de puente[3.1.0] con 1 heteroátomo, opcionalmente sustituido por $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR, y $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$, un heterociclo con formación de puente con 7 a 9 átomos con 1 a 3 heteroátomos, opcionalmente sustituidos por $(C(R)_2)_n$N$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$=NOR, $(C(R)_2)_n$=NN$(R)_2$, $(C(R)_2)_n$OR, y, cuyos heterociclos también pueden ser sustituidos por R', F, Cl, o OH;

N es un número entero de 0 a 3;

1341
1340

R' es un alquilo recto o ramificado de 1 a 4 carbonos, un fenilo o un heterociclo de 5 o 6 átomos con 1 o 2 heteroátomos opcionalmente sustituidos por F, Cl, OH, CN, NO_2, o $(CH_2)_nN(R)_2$; también, dos R' pueden formar un ciclopropilo o un anillo ciclobutilo; y

R es H, un alquilo recto o ramificado de 1 a 6 átomos, que pueden ser sustituidos por F, Cl, OH, NH2; alternativamente dos R pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros con 0 a 2 heteroátomos adicionales o un carbociclo de 3 a 7 átomos;

J y K son carbonos.

Los compuestos especialmente preferidos son:

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-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-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-N-metilaminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

1342
1341

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-6,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-5,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 7-((S)-3-Aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminoetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-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-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-1-isopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1343
1342

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-sec-butil-8-cloro-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclobutilamino-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-cloro-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilmetil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-etil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-etil-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1354
343

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-6-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-etoxi-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-8-carbonitrilo;

Trifluoroacetato de 3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirrolidin-1-il)-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 5-Amino-9-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona;

Clorhidrato de 5-Amino-9-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona;

1395
1344

Clorhidrato de 2-Amino-8-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolina-1,3-diona;

Clorhidrato de 2-Amino-8-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolina-1,3-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(octahidropirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

1346
1345

Clorhidrato de trans-3-Amino-7-(3-aminometil-4-trifluorometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-((R)-1-metilamino-etil)pirrolidin-1-il]-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-aminopropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[7-(1-aminoetil)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Amida del ácido 1-(3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)piperidin-3-carboxílico;

Clorhidrato de 3-Amino-[7-trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

BF7
1346

Clorhidrato de 3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)metil]pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(5-metilhexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-7-(2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometil-3-bencilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-trifluorometilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-(S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(trans-3-amino-4-fenilpirroldin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropl-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[trans-3-amino-4-(4-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

B48
1347

Clorhidrato de N-[1-(3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-ilmetil]metanosulfonamida;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(isopropilamino-metil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

N-[1-(3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-ilmetil]metanosulfonamida;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

~~B46~~
1348

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metoximetilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometil-3-fluorometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-1,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(aminoetil)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[4-(1-aminoetil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-amino-3-fenilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1350
1349

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminoetil-3-fenilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(7-aminometil-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(7-aminometil-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometil-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-amino-4-metoxipirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-amino-4-metoxipirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-amino-4-fluoropirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-(-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-etil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Trifluoroacetato del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-carboxílico;

1331
1350

Trifluoroacetato del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-carboxílico;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(1-aminometil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(1-aminometil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7[(S)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-(octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1352
1351

Clorhidrato de 3-Amino-7-(trans-3-amino-4-metilpirolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilmorfolin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-amino-3-fenilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirrolidin-1-il]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirrolidin-1-il]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1353
1352

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de (S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-ciclopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(6-fluoro-1-metil-3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilazetidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de cis-3-Amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de trans-3-Amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(1-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1354
1353

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometiloctahidroisoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometiloctahidroisoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(isopropilaminometil)pirrolidin-1-il]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-amino-4-fluoropirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometil-3-metilopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(4-aminopiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1355
1354

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminoazetidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(R)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1356
1355

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1357
1356

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-(S)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1350
1357

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1359
1358

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1360
1359

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-etoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-etoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1361
1360

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1362
1361

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

1363
1362

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]etil}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]etil}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}urea;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1369
1363

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-(-1-amino1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-(-1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1365
1364

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1366
1365

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1367
1366

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((S)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1368
1367

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((R)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-etoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-4-((R)-1-amino-2-etoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

1369
1368

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((S)-1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4S)-3-((S)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[(3R,4R)-3-((R)-1-amino-3-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

1370
1371

{(S)-2-Amino-2-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)pirrolidin-3-il]etil}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{(R)-2-Amino-2-[(3R,4S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{(S)-2-Amino-2-[(3R,4R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]etil}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]etil}urea;

{2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}urea;

1371
1372

(2-Amino-2-[(1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}urea;

3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

1372
1373

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[4,3-d]pirimidin-2,4-diona;

(2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il]etilurea;

(2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etilurea;

(2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]etilurea;

(2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etilurea;

3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

1373
1374

3-Amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-metoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

1374
1373

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-fenoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[4-(1-amino-2-fenoxietil)-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

1376
1375

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-etoxietil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

1377
1376

3-Amino-7-[3-(1-amino-2-metoxipropil)-4-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metil-1H-pirido[3,2-d]pirimidin-2,4-diona;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il]etilurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il]etilurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etilurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etilurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]etilurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]etilurea;

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etilurea;

1378
1377

{2-Amino-2-[1-(3-amino-1-ciclopropil-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etilurea;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metil-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metoxi-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-cloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metil-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-aminometilfenil)-8-metoxi-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metil-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-cloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metil-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1379
1376

3-Amino-7-(2-aminometiltiazol-4-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)tiazol-4-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)tiazol-4-il]-8-metil-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)tiazol-4-il]-8-metoxi-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)tiazol-4-il]-8-cloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)tiazol-4-il]-8-metil-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-[2-(1-aminoetil)tiazol-4-il]-8-metoxi-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metil-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-cloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metil-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1380
1379

3-Amino-7-(5-aminometiltiofen-3-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metil-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metil-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-aminometil-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metil-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metil-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

1380
1381

3-Amino-7-(4-(1-aminoetil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metil-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metil-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(4-(1-amino-1-metiletil)-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-8-metoxi-1-ciclopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-5,8-dimetil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-5,8-dimetil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3-Amino-7-(3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona; y

1381
B82

3,8-Diamino-7-[3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona.

Los ejemplos de grupos carbocíclicos con heteroátomos (o heterociclos) incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:

En la presente, el término "alquilo" significa 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, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-isopropilheptilo, 3-n-butiloctilo, n-nonilo, n-decilo, undecilo, y dodecilo. Los grupos alquilo pueden contener uno o más lugares de insaturación tal como enlaces dobles o triples de carbono-carbono. El grupo alquilo es sustituido o no sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, OH, NH_2, CN, NO_2, OCH_3, OCH_2CH_2OH, $NHCH_3$, o $N(CH_3)_2$.

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, decalinilo, norpinanilo, 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, hidroxi, tiol, nitro, halógeno, amino, formilo, carboxilo,

1382
1383

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 "heterociclico" significa un radical heterociclico que es 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furanilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 4-imidazolilo, 3-, 4-, o 5- pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5- 1,2,4-triazolilo, 4- o 5- 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridinilo, 3-, 4-, o 5-piridazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1- o 2-piperazinilo, 2-, 3-, o 4-morfolinilo, 2-, 3-, o 4-tiomorfolinilo, 1-, 2-, o 3-pirrolidinilo, 2- o 3-tetrahidrofuranilo, 2-, 3-, o 4-tetrahidropiranilo, 2-, 3-, o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, o 6-tetrahidropirimidinilo, 2-dioxolinilo, 2-, 4-, o 5-imidazolidinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolinilo, no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados de alquilo como se definió anteriormente. Para los heterociclos que contienen azufre, los heterociclos con azufre oxidado que contienen grupos SO o SO_2 también están incluidos.

1384
BD

Los ácidos, alcoholes y aminas que aparecen en la invención deben estar protegidos antes o durante la preparación del producto final.

Para los fines de las síntesis de los compuestos de la presente invención, los grupos funcionales reactivos presentes en los materiales de inicio, productos intermedios de reacción, o productos de reacción se pueden proteger durante las reacciones químicas mediante el uso de grupos funcionales sustancialmente inertes a las condiciones de reacción (ver por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2 ed., T.W. Green and P.G. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY 1991). De este modo, por ejemplo, los grupos protectores tales como los siguientes se pueden utilizar para proteger grupos amino, hidroxilo, y otros grupos adecuados de reactividad relacionada: grupos acil carboxílicos, tal como formilo, acetilo, trifluoroacetilo; grupos alcoxicarbonilo, tal como etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo (BOC), β,β,β-tricloroetoxicarbonilo (TCEC), β-iodoetoxicarbonilo; grupos ariloxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, fenoxicarbonilo; grupos trialquil sililo, tal como trimetilsililo y *t*-butildimetilsililo (TBDSMS); y grupos tal como tritilo, tetrahidropiranilo, viniloxicarbonilo, *o*-nitrofenilsulfenilo, difenilfosfinilo, *p*-toluenosulfonilo, y bencilo, todos ellos se pueden utilizar.

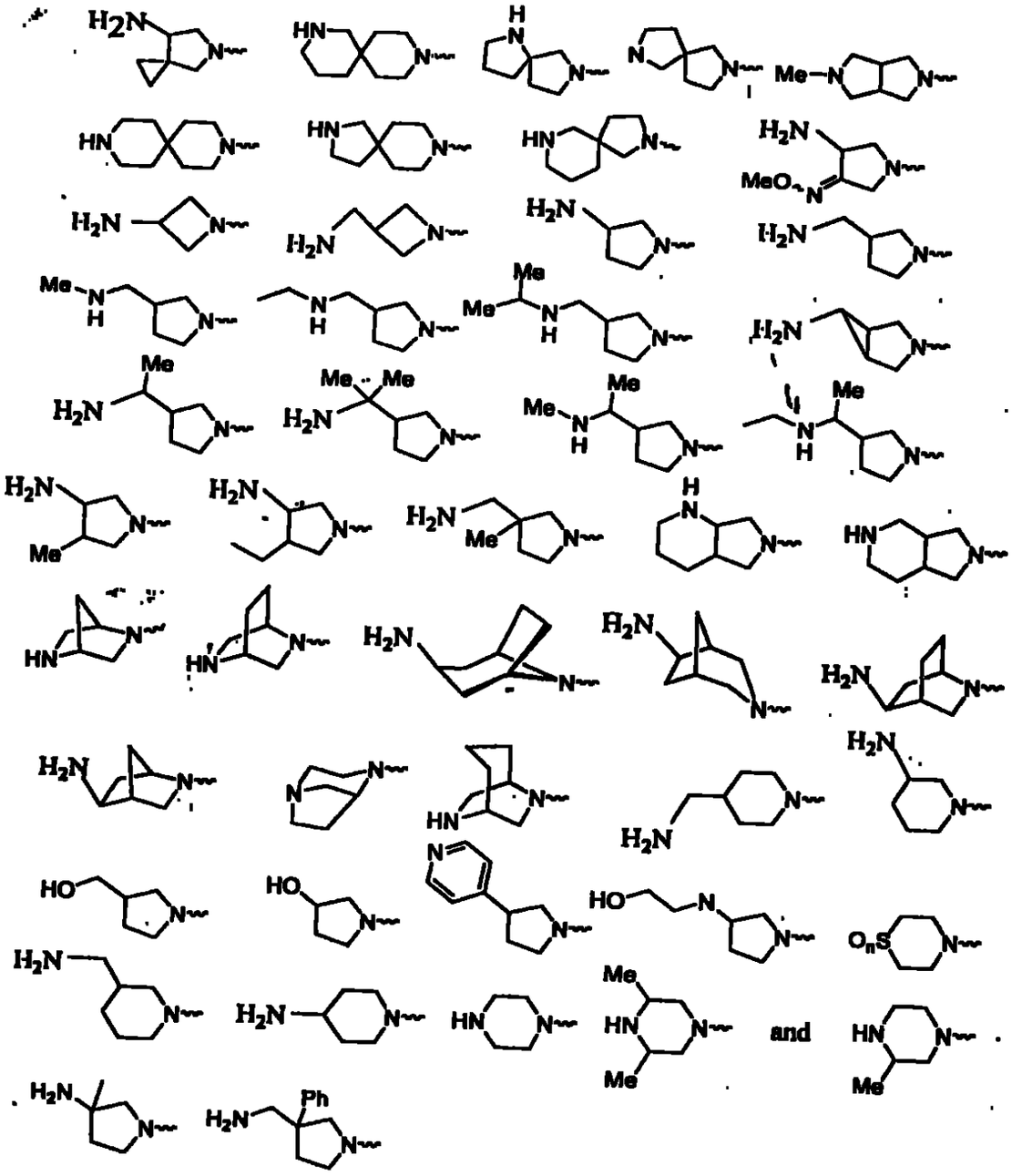
1385
1384

El grupo protector se puede remover, después de completar la reacción sintética de interés, mediante procedimientos conocidos por los especialistas en el arte. Por ejemplo, un grupo BOC se puede remover por acidolisis, un grupo tritilo por acidolisis o hidrogenólisis, TBDSM por tratamiento con iones de fluoruro, y TCEC por tratamiento con zinc.

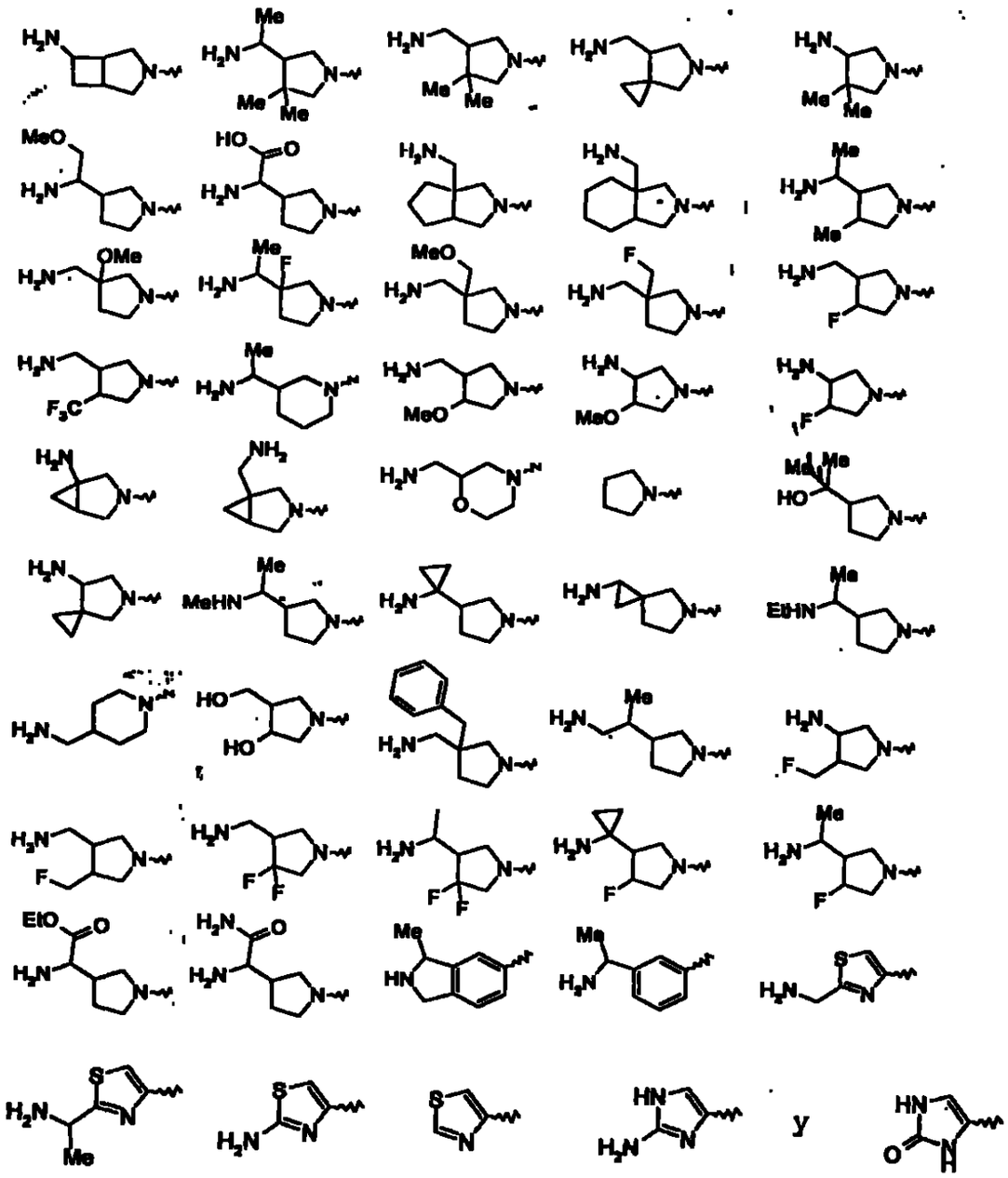
Los anillos heterocíclicos fusionados de 8 a 10 átomos incluyen pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxaolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Los heterociclos incluyen pero no se limitan a:

1386
1385



and



y

Los numerosos heterociclos tales como aquellos representados anteriormente son conocidos en el arte y se preparan por los métodos de la bibliografía 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-sustituidos, ácidos hidroxi alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen entonces sulfato, pirosulfato, 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,

1389
1388

citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También están contempladas las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, asi como gluconato y galacturonato. Todas estas sales se preparan fácilmente, por ejemplo, como lo describe Berge S.M. et al, "Sales Farmacéutica", *Journal of Pharmaceutical Science,* 1977;66:1-19.

La sal de adición ácida de dichos compuestos básicos se preparan contactando la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de una 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 base de dichos compuestos ácidos se preparan contactando 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 hidratradas. En general, las formas

1390
1389

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. 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 farmacéuticamnte aceptable del compuesto de la Fórmula I correspondiente. Las formulaciones típicamente comprenden del 1% al 95% en peso del compuesto activo de la invención.

1390
1391

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamnte 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

1397
1397

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 adeduados según se desee.

1392
1393

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 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.

1394
1393

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.

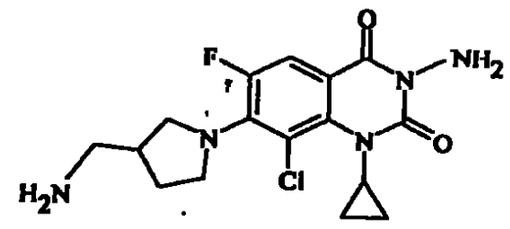
En el uso terapéutico como agentes para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, los compuestos utilizados en el método farmacéutico de esta invención se administran en la dosificación inicial de 0,01 mg a 500 mg/kg diarios. Se prefiere una gama de dosificación diaria de 0,01 mg a 100 mg/kg. 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.

1395
1394

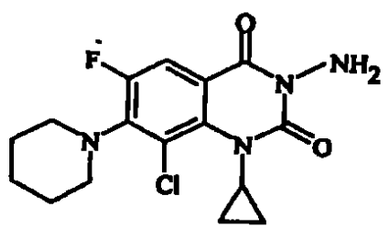
Ciertos compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. La presente invención incluye todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas así como también las mezclas apropiadas de las mismas. Además, los compuestos 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.

Las estructuras de compuestos representativos de la invención se muestran en la Tabla 1:

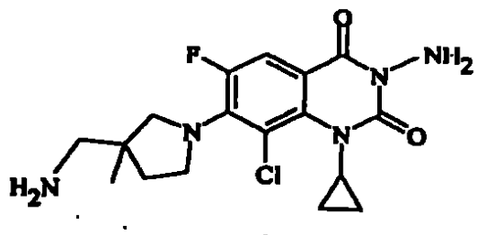
TABLA 1



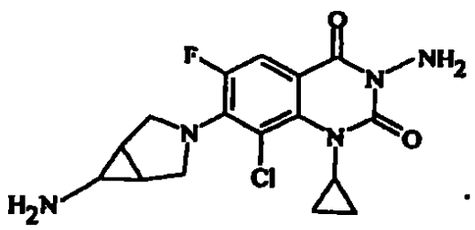
1



2

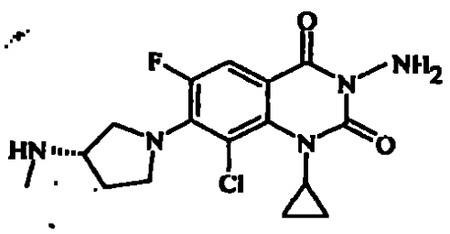


3

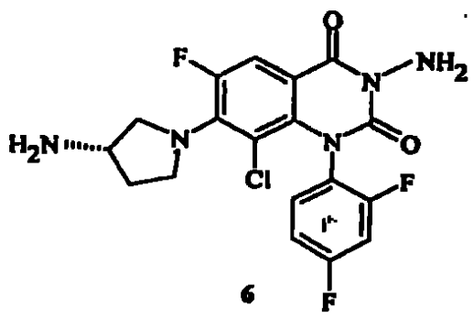


4

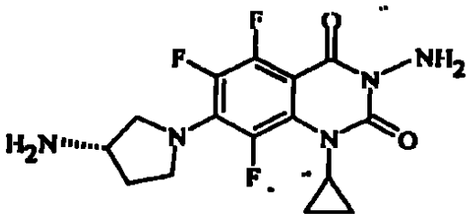
1395
1396



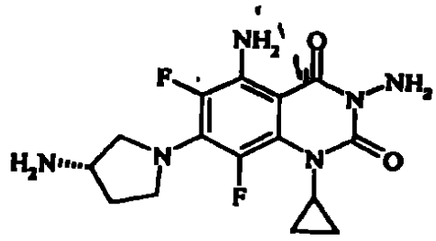
5



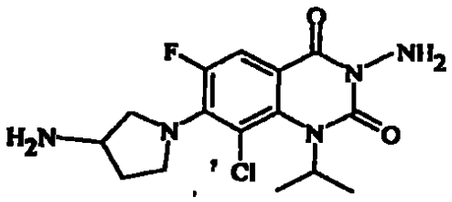
6



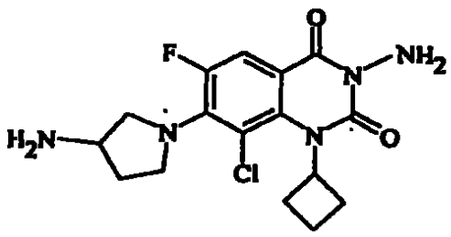
9



11

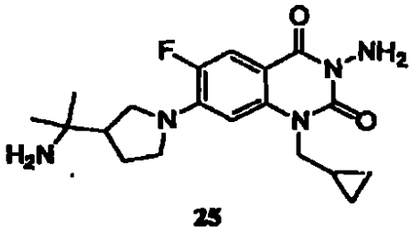


18

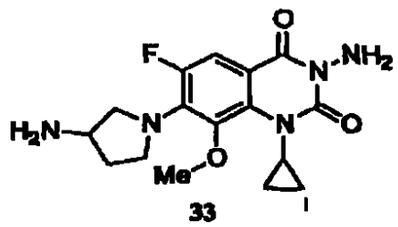


21

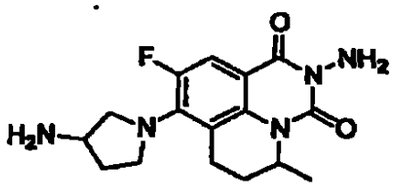
TABLA 1 (cont.)



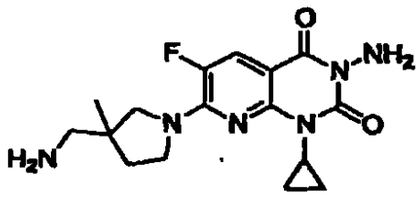
25



33



42

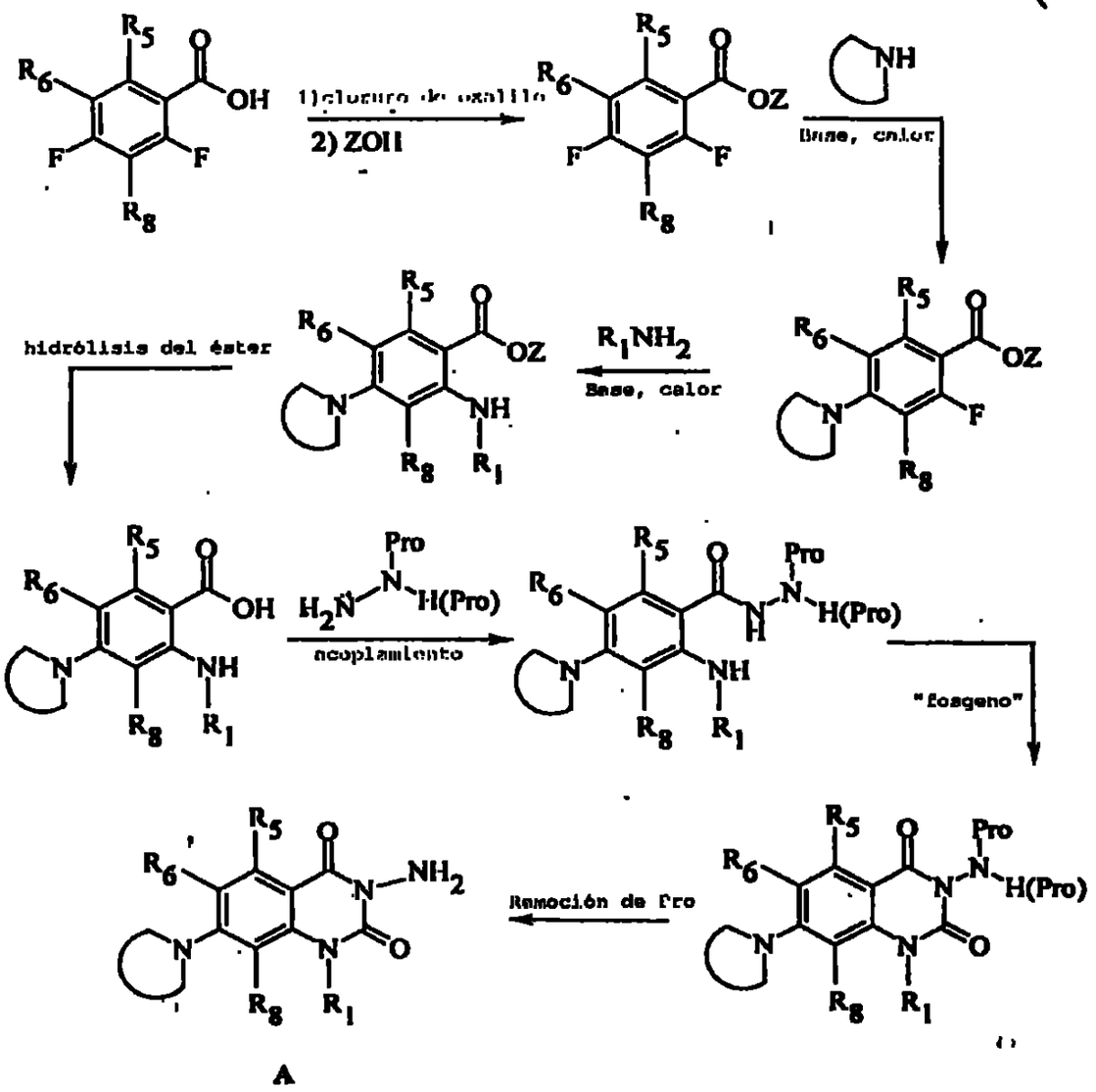


46

Los compuestos representativos de la presente invención, que están incluidos por la Fórmula I incluyen, pero no se limitan a los compuestos en la Tabla 1 y su ácido farmacéuticamente aceptable o sales de adición base, o amida o prodrogas de los mismos.

Esquema 1

1398
1397



A

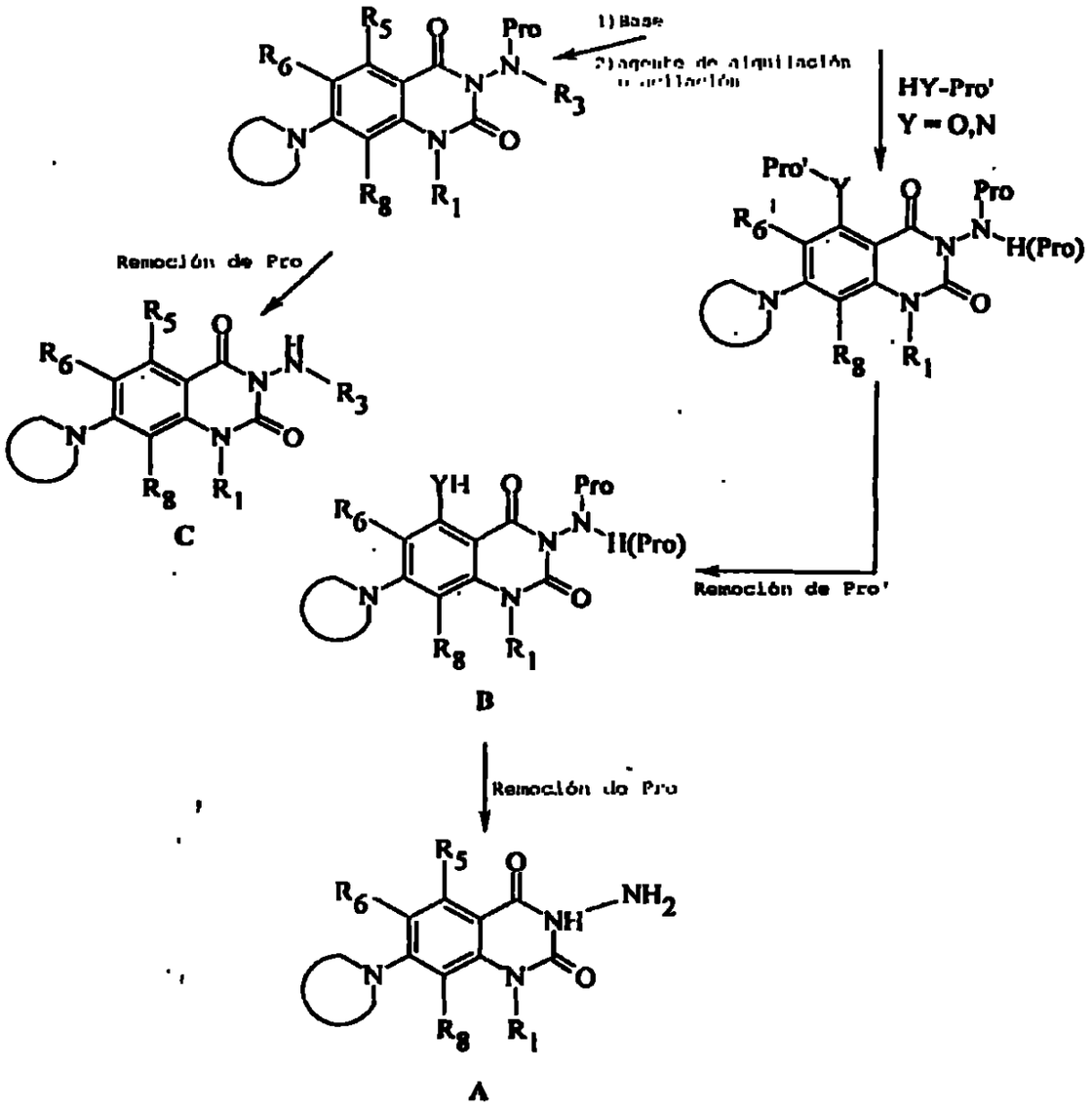
Como se muestra en el Esquema 1, un ácido benzoico difluoro sustituido reacciona con cloruro de oxalilo o un reactivo acilante equivalente (tal como un anhidrido de ácido), y el haluro o anhidrido de ácido reacciona con un alcohol (ZOH) para dar el éster respectivo (Z es un alquilo de C_1-C_6 tal como metilo, etilo, isopropilo, etc.). El éster reacciona con una amina, por ejemplo, una amina heterocíclica, para producir el

1398
1399

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, con materiales iniciales que contienen Br, I o triflato en la posición 4 como se describe en Suzuki A., *Pure Appl. Chem.*, 1994;66(2):213-222 y Stille J.K., *Angew. Chem.*, 1986;98(6):504-519.

La preparación del compuesto 2-amino sustituido del derivado 4-fenil heterocíclico requiere el desplazamiento de un F o Cl (en la posición 2). En forma subsecuente, el éster del compuesto 2-amino sustituido luego se hidroliza para proporcionar el ácido. Luego, el ácido se acopla a una hidrazina protegida apropiadamente para proporcionar la amida correspondiente, que a su vez se cicliza para generar la quinazolina-2,4-diona por tratamiento con, por ejemplo, fosfogeno. En este punto, el grupo protector se puede remover para dar la amina libre A, que puede representar el producto final.

Esquema 1 (cont.)



Alternativamente, la quinazolina-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 (R_3) correspondiente. El grupo protector (Pro)

1400
1401

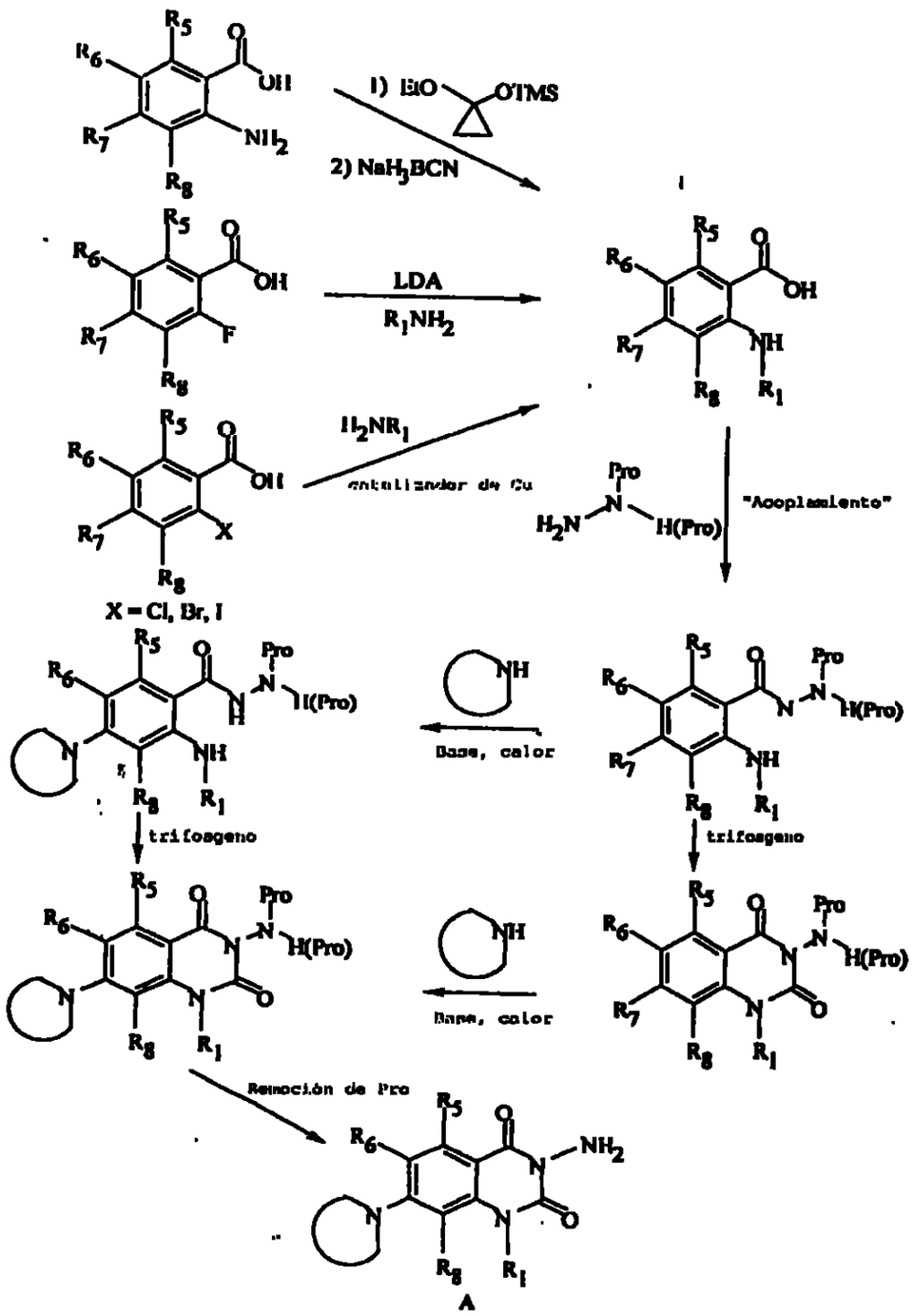
de la amina N-protegida-mono-sustituida es removido mediante métodos convencionales tales como hidrogenación, tratamiento con un ácido o base, o catálisis con un metal para dar el compuesto C de la invención.

Si R_5 es un grupo saliente tal como F, se activa hacia el desplazamiento con un nucleófilo HY-Pro' donde Y es N u O y Pro' es un grupo protector tal como trimetilsililo. Otros grupos de R_5 tales como cloro, bromo, o sulfonilo son también grupos salientes buenos. El desplazamiento generalmente se realiza en un solvente tal como etanol, DMSO, DMF, THF, y a una temperatura de 0°C a 120°C.

Los grupos protectores (Pro) pueden ser removidos selectivamente mediante hidrogenación, tratamiento con un ácido o base, catálisis con un metal, u otros de tales métodos estándar. Cuando Pro es bencilo, el bencilo puede ser removido con Pd/C e hidrógeno. Un grupo carbamato de t-butilo puede ser removido por HCl alcohólico, TFA, o TFA en diclorometano, acetato de etilo o éter dietílico. Los carbamatos alílicos pueden ser removidos por $PhSiH_3$ y catalizador de Pd. Los solventes tales como alcohol, THF, alcohol/THF, alcohol/THF/DMF, éter dietílico, etc., generalmente se emplean en tales reacciones de rotura del grupo protector.

Esquema 2

1402
(401)


1) EtO OTMS
2) NaH3BCN
LDA
R1NH2
H2NR1
catalizador de Cu
"Acoplamiento"
X = Cl, Br, I
Base, calor
trifosgeno
Remoción de Pro
A

En el Esquema 2, se utiliza un ácido orto-aminobenzoico como el material inicial, y se alquila sobre el grupo amino. Por ejemplo, cuando R_1 es ciclopropilo, la alquilación se realiza de acuerdo con el método de Gillaspy (*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 aril amina apropiada (R_1NH_2). Cuando R_1 es un grupo alquilo, tal como t-butilo o isopropilo, el R_1 puede ser introducido mediante la reacción de la amina y el ácido orto halo benzoico con un catalizador de Cu tal como cobre, bronce o acetato cúprico en la presencia de una base tal como acetato de potasio, trietilamina o piridina.

El ácido amino benzoico R_1-sustituido resultante luego se acopla a una hidrazina protegida apropiadamente para proporcionar la benzamida correspondiente usando métodos descriptos en la bibliografía. La amida correspondiente puede reaccionar además, si R_7 es un grupo saliente tal como flúor, con diversas aminas heterocíclicas para formar el derivado benzamida 4-heterociclica deseado. Alternativamente, también se pueden introducir carbociclos y arilos (ej., ciclobutilo o fenilo) en esta posición 4 usando acoplamientos catalizados

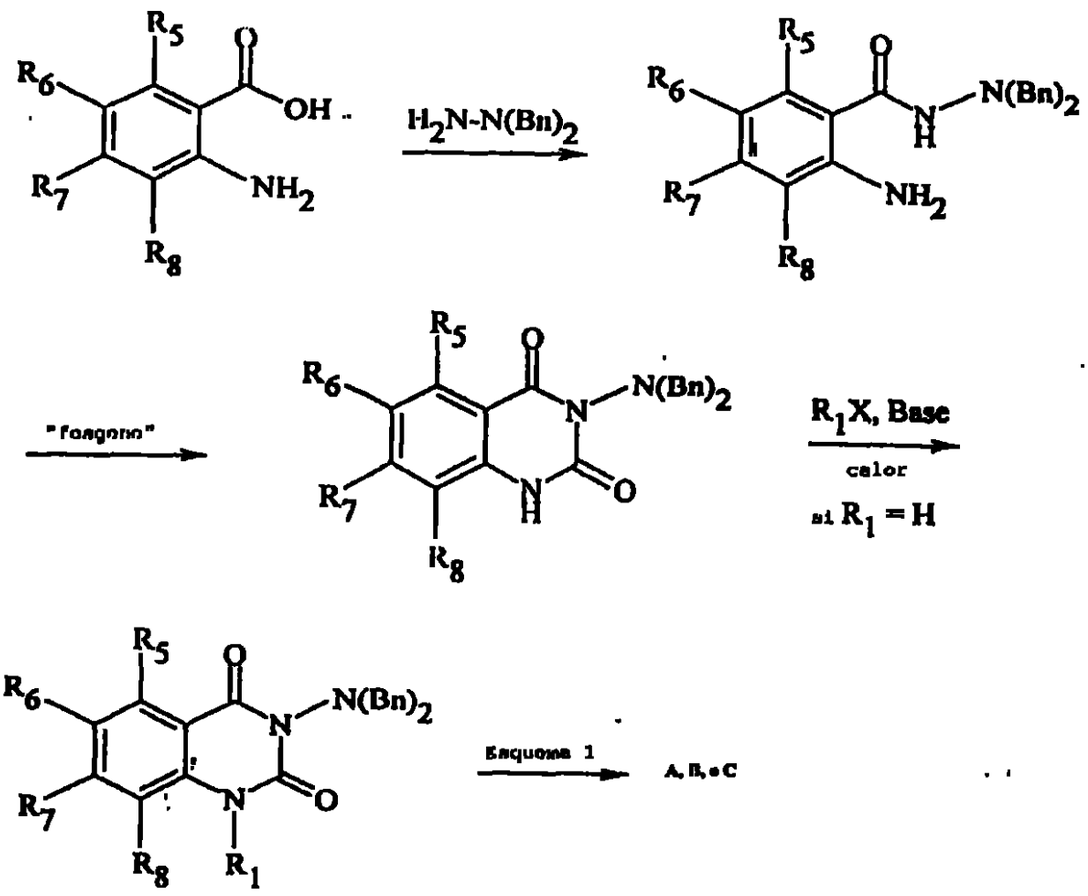
con paladio de carbociclos de estaño y arilos, si el material inicial contiene un Br, I o triflato en la posición 4.

El derivado benzamida 4-sustituido luego es ciclizado para generar la quinazolina-2,4-diona mediante la reacción con carbonildiimidazol (CDI), fosgeno, trifosgeno o similar en solventes etéreos tales como éter dietílico, hidrocarburos clorados tales como diclorometano, o hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, en la presencia de una base tal como trietilamina o $NaHCO_3$.

Alternativamente, la amida correspondiente primero es ciclizada y luego el grupo halo de R_7 es desplazado para dar el mismo producto. La desprotección mediante métodos convencionales proporciona el compuesto A de la invención.

1004
1405

Esquema 3



El Esquema 3 permite la introducción de un sustituyente alquilo cuando R_1 es hidrógeno. Las dibencil hidrazinas (H_2N-$(Bn)_2$) o un grupo protector equivalente puede acoplarse con un ácido *orto*-aminobenzoico bajo una variedad de condiciones típicamente descriptas en la bibliografía para proporcionar amida N-protegida. Este intermedio puede entonces reaccionar con fosgeno o fosgeno/base en un solvente etéreo, o con un

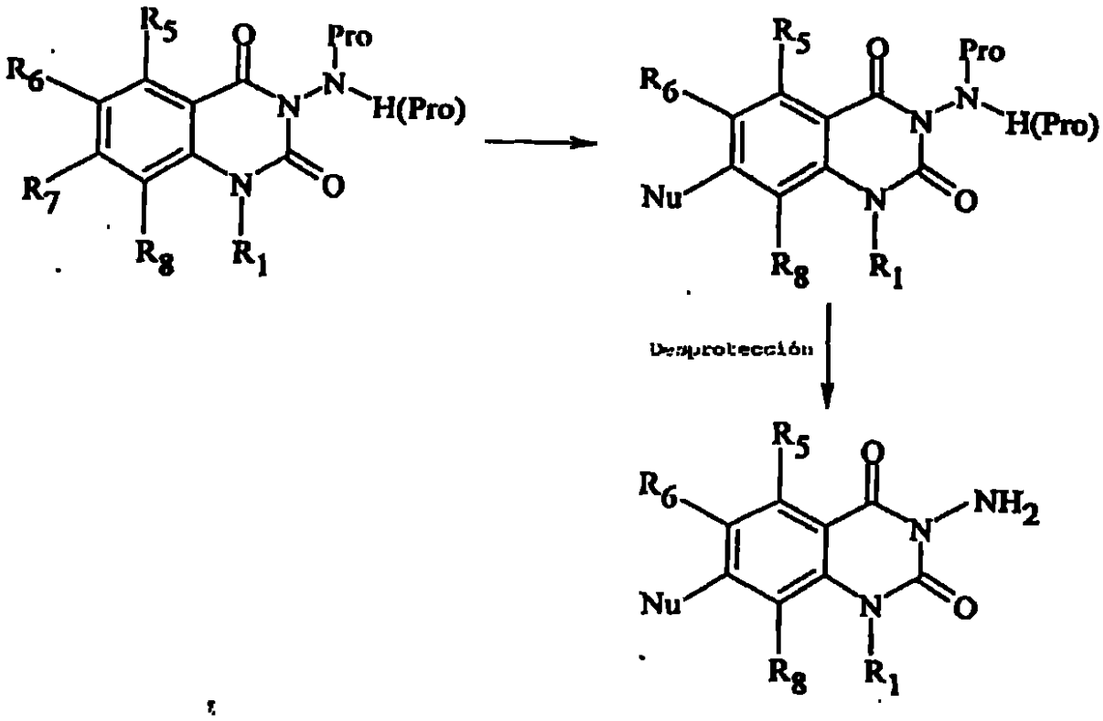
1405
1406

equivalente de fosgeno tal como trifosgeno en un hidrocarburo clorado tal como diclorometano, para dar la quinazolina-2,4-diona. La alquilación de la quinazolina-2,4-diona para proporcionar una quinazolina-2,4-diona 1-alquilada tiene buen precedente en el arte de la quinolona y lo describe Bouzard, arriba, 1990. Típicamente, tales reacciones se realizan en THF, éter, DMSO, un alcanol, o DMF. Además, los R_1X pueden incluir yoduro de etilo, bromuro de etilo, sulfato dietílico. 2-bromoetanol, y similares. Las bases típicas incluyen hidruro de sodio, carbonato de potasio, y similares. La conversión de la quinazolina-2,4-diona 1-alquilada a los productos finales A, B, o C puede realizarse de acuerdo con el Esquema 1.

El desplazamiento de los grupos salientes ubicados en la posición 7 de la quinazolina 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, $R\text{-}NH_2$, y RS^- también desplazan un grupo saliente tal como F, Cl o NO_2 en la posición 7 como se muestra en el Esquema 4.

1806
1807

Esquema 4



Cuando el grupo saliente es un triflato o un haluro superior, se pueden usar reactivos de organo estaño u organoboronatos con catalizadores de paladio para suministrar un nucleófilo de carbono. La metodología mostrada en el Esquema 4 sigue aquella de Stille et al, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986;25:508 y es ejemplificadapor Mitchell (*Synthesis*, 1992:803).

La totalidad de la química representada y descripta en los Esquemas 1 a 4 se puede aplicar usando las definiciones de J y

1407
1408

K en la Fórmula I. Cuando J o K es nitrógeno, las reacciones de desplazamiento descriptas anteriormente son aún más fáciles que cuando J y K son carbono.

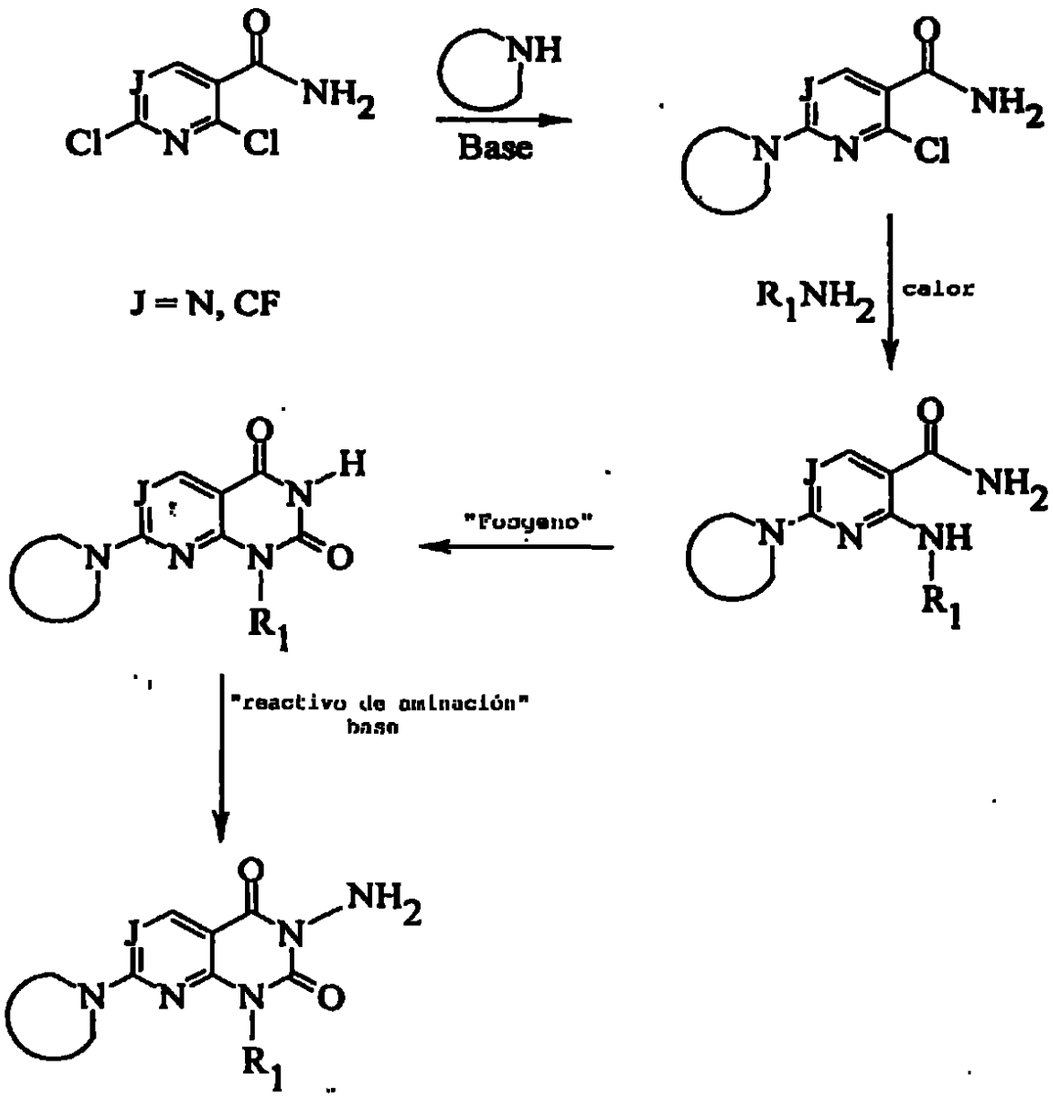
Los compuestos de la invención donde J y/o K de la Fórmula I son nitrógeno pueden prepararse mediante los Esquemas 1, 2, 3 y 4, o mediante vías que aprovechan la activación de los grupos *orto* y *para* hacia el átomo de nitrógeno de J y/o K. Tales vías introducen sistemáticamente los grupos de R_7 y R_6 que se desee. Esta metodología también se aplica a los casos en la Fórmula I en que K-R_8 es C-H o C-F y J-R_6 es C-F.

Tales sustituciones sistemáticas se ilustran en el Esquema 5. Por ejemplo, una piridina 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 J = N o J-R_6 = CF, el 4-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 amida 2,6-disustituida amina resultante reacciona luego con CDI, fosgeno, u otros equivalentes de fosgeno para formar el producto ciclizado. La aminación en la posición 3 de NH se

1408
1409

logra mediante la reacción con cualquier número de reactivos de aminación tales como, por ejemplo, lo describe Kloetzer (*Sci. Pharm.*, 1984;52:46-50) para dar el producto final.

Esquema 5

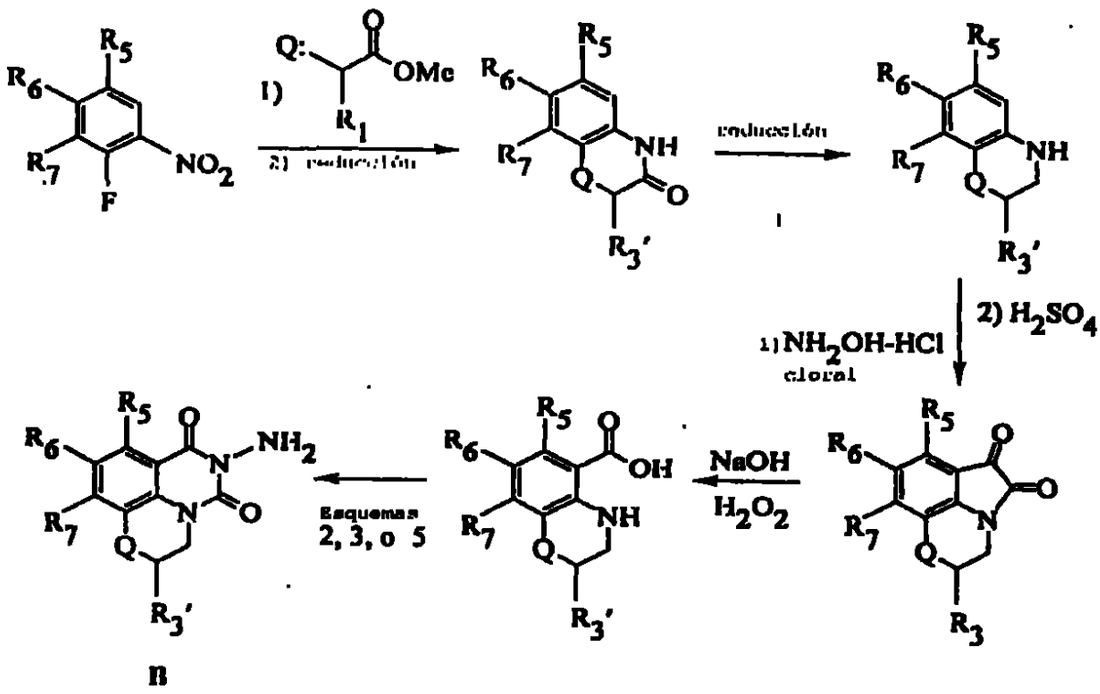


Los compuestos tricíclicos (es decir, donde R_1 y R_8 en la Fórmula I se toman junto con los átomos a los cuales están

1409
1410

unidos para formar un anillo) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 6 y 7. Los Esquemas 6 y 7 difieren en la introducción de las sustituciones de R_1 en las Estructuras D y D en donde $R_1 = R_{1'}$ y R_1 es lo definido anteriormente para las Fórmulas I. En el Esquema 6, el compuesto *orto*-fluoro nitro (también se pueden emplear otros grupos salientes tales como cloro, bromo y sulfonilo en lugar de fluoro) 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 cicla rápidamente con el éster (pueden emplearse otros análogos ácidos tales como tioésteres, amidas, y similares). El producto ciclado 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 preparar usando la química descripta en los Esquemas 2, 3, o 5 para dar el compuesto D.

Esquema 6

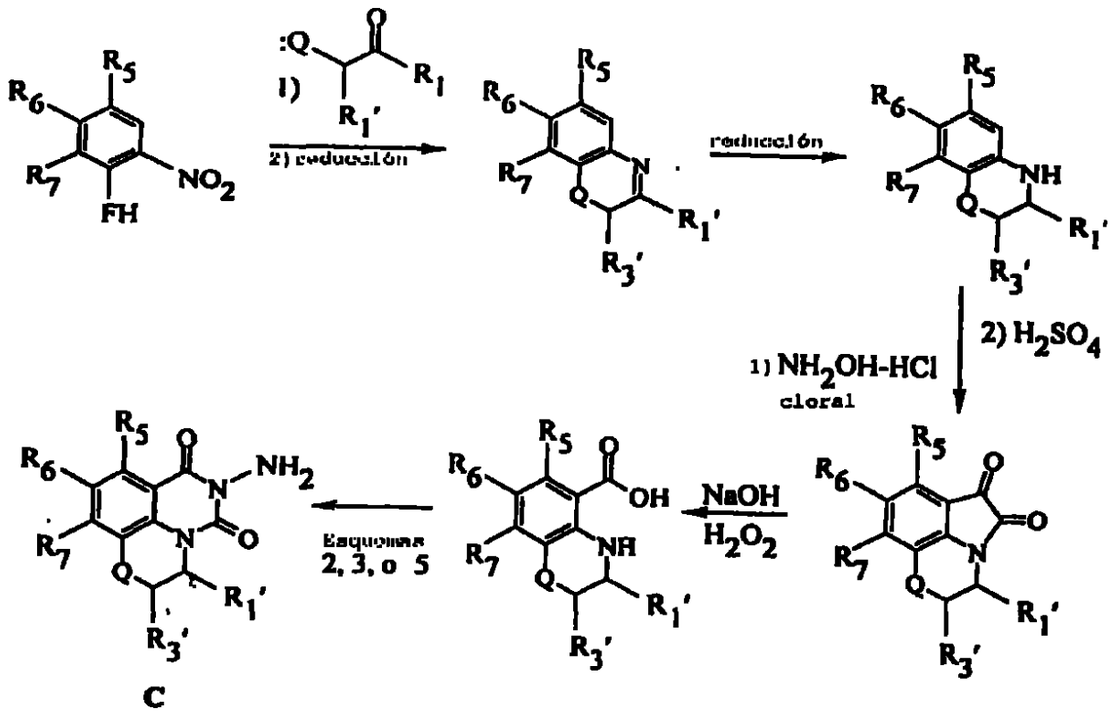


II

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 en 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 restantes para producir E siguen aquellos del Esquema 6. Cuando R_7 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.

Esquema 7

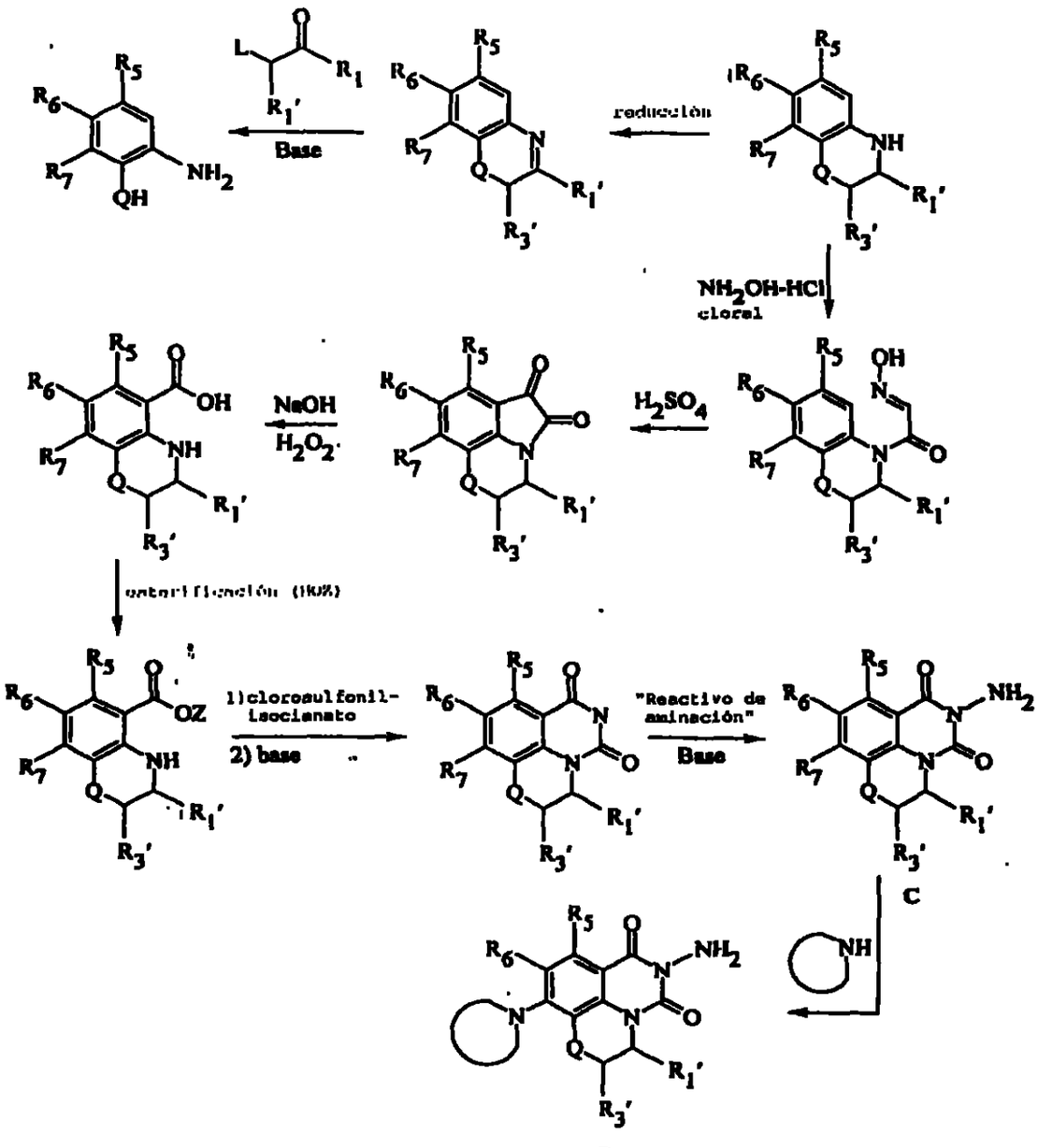


En el Esquema 8, los compuestos triciclicos deseados como E se preparan en una forma ligeramente diferente. En este caso, el nucleófilo Q es unido al anillo de fenilo de la anilina inicial, y un grupo saliente L es unido alfa al reactivo de cetona. El nucleófilo puede ser activado con bases tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio, trietilamina o (DBU), o carbonato de sodio, potasio, o cesio. En esta secuencia, la anilina resultante forma una amina cíclica, que se reduce más con H_2 en Pd/C o por agentes químicos reductores de hidruro

1412
1413

tales como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para dar una dihidroquinolina. Tales aminaciones reductivas son conocidas en el arte y típicamente se realizan en THF, alcohol, agua, mezclas de agua y alcohol, o en mezclas de agua y DMF. El intermedio de dihidroquinolina reacciona con hidrato cloral y luego un ácido para formar el anillo de diona. El anillo de diona luego se abre mediante la reacción con una base, por ejemplo hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno, para dar el ácido benzoico. El anillo de 3-aminoquinazolindiona luego se prepara formando primero un éster en el ácido benzoico como en el Esquema 2, luego mediante la reacción del éster del ácido benzoico con diclorosulfonilisocianato o similar a temperaturas de 0°C y menores, luego el tratamiento con una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La aminación se puede realizar en la misma forma descripta en el Esquema 5 para proporcionar compuestos de la estructura E. Cuando R_7 = Cl o F, los compuestos D (en el Esquema 6) y E pueden acoplarse con diversas aminas heterocíclicas para producir los derivados deseados. Alternativamente, también se pueden introducir carbociclos y arilos en R_7 usando acoplamientos catalizados con paladio con carbociclos de estaño o boronato y arilos, por ejemplo, cuando R_7 es un Br, I o triflato.

Esquema 8

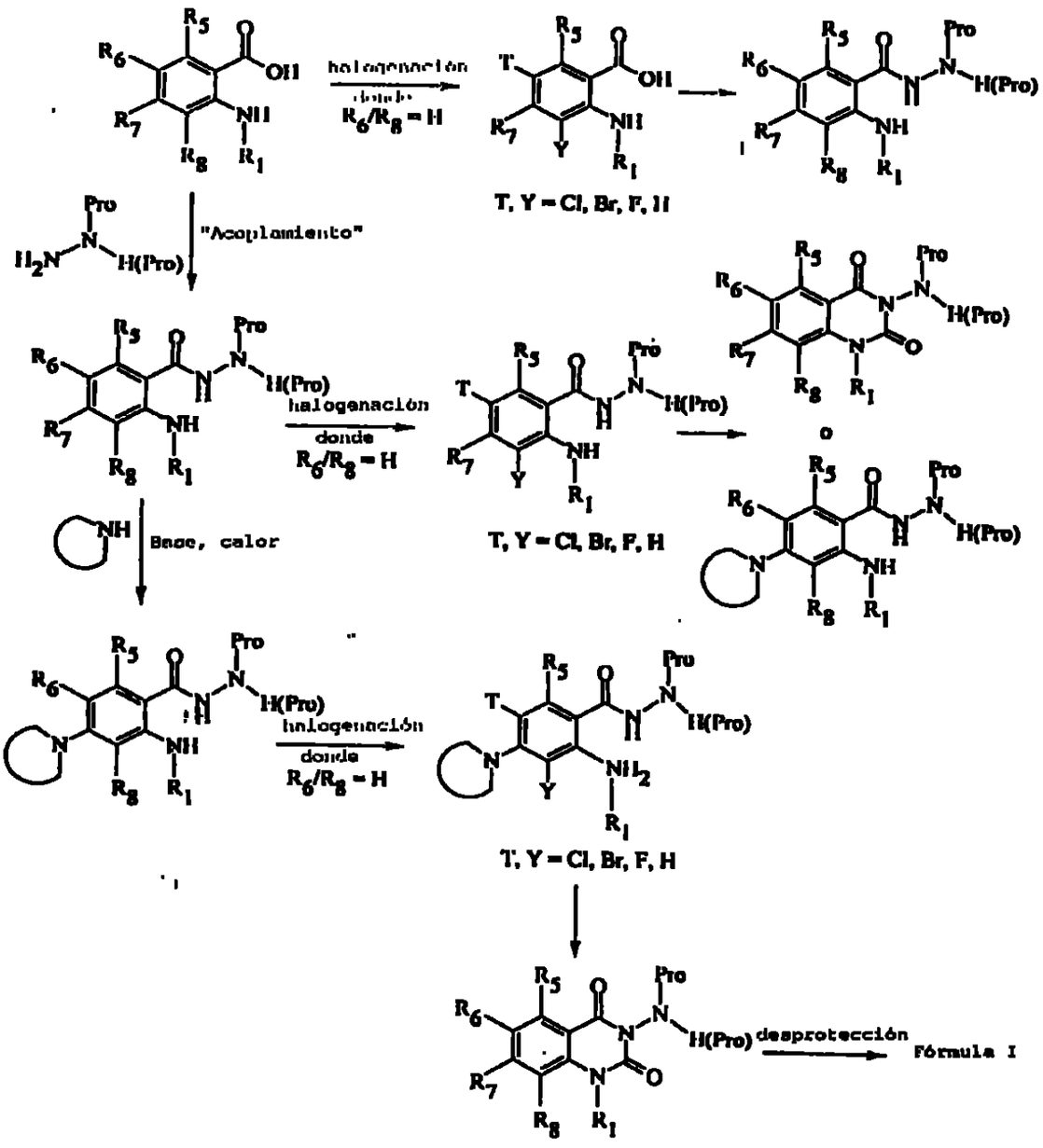

Base
reducción
NH2OH-HCl
cloral
H2SO4
NaOH
H2O2
1)clorosulfonil-isocianato
2) base
"Reactivo de aminación"
Base
C
D

1414
1415

Debe hacerse notar a partir de los Esquemas 6, 7 y 8 que R_1 y $R_{1''}$ forman centros quirales, dando *R* y *S* enantiómeros y diastereómeros. Tales enantiómeros y diastereómeros pueden ser separados, si se desea, en cualquier etapa por HPLC. La resolución del ácido benzoico precursor se puede lograr también mediante cristalización fraccionaria usando ácido mandélico, ácido tartárico, u otros agentes de resolución que llevan ácidos. Las amidas quirales también pueden prepararse desde ácidos benzoicos usando aminas quirales tales como alcanforsulfonamida, bencilamina, o similar. Los isómeros pueden luego ser separados y la amida quiral se puede hidrolizar.

145
1446

Esquema 9



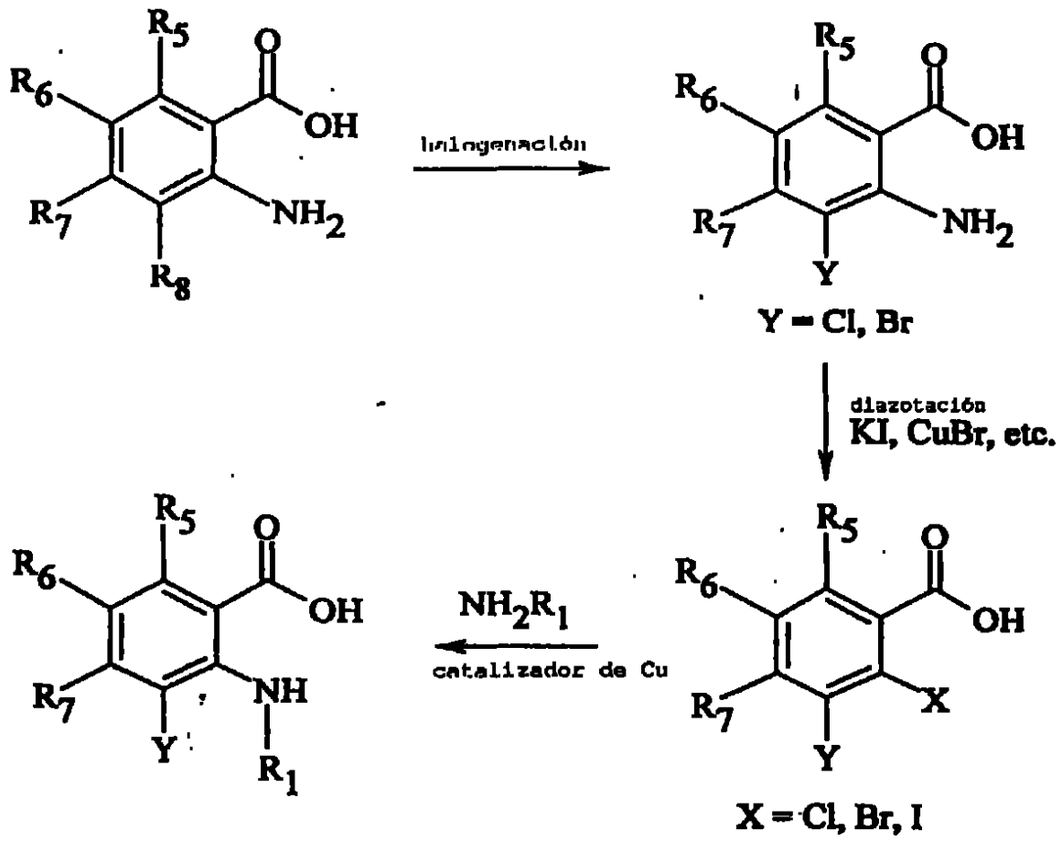
El Esquema 9 ilustra casos donde es ventajoso convertir R_6 o R_8 = H a R_6 o R_8 = halógeno. Si R_6 y R_8 = H, entonces la halogenación puede lograrse en ambas posiciones en forma

1416
1417

selectiva o simultánea. Por lo tanto, por ejemplo, la cloración en R_6 o R_8 se logra mediante la reacción del ácido benzoico con N-clorosuccinamida, t-butilhipoclorito, gas cloro, y similares. En forma similar, la bromación en R_6 y R_8 también se puede lograr mediante la reacción del ácido benzoico con Br_2, N-bromosuccinamida, y similares. Tales halogenaciones son conocida en el arte. La halogenación proporciona el respectivo compuesto que se puede manejar como se muestra en los Esquemas 1 y 2 para proporcionar las quinazolina-2,4-dionas N-protegidas.

En el Esquema 10, los compuestos donde R_8 es H, se halogenan como se describe en el Esquema 9 para proporcionar el ácido 3-halo-2-aminobenzoico. Este intermedio puede luego ser diazotado. Esto se puede alcanzar mediante el tratamiento de la amina con nitrito con nitrito de sodio o nitrito de t-butilo, en la presencia de una sal de sodio, potasio, o cobre y similares. El ácido 2,3-dihalobenzoico resultante luego es convertido en el ácido 3-halo-2-aminobenzoico como se ilustra en el Esquema 2.

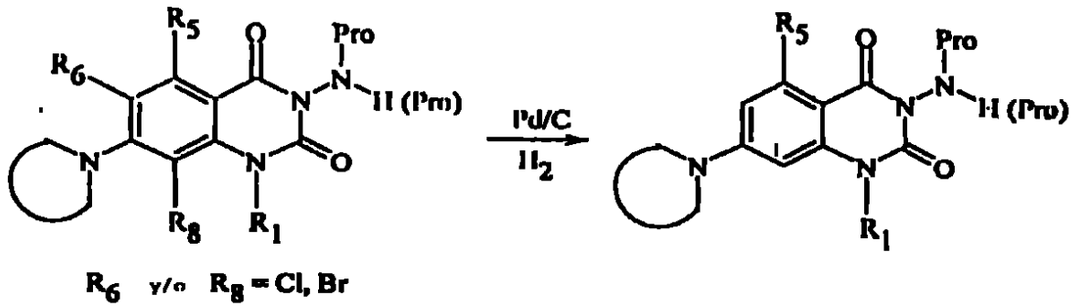
Esquema 10



La deshalogenación de los compuestos donde R6 o R8 = Cl o Br se logra, por ejemplo, mediante la reacción con catalizadores de metales bajo presión de hidrógeno (Esquema 11). Los catalizadores adecuados incluyen las numerosas variaciones de Pd en carbono, níquel de Raney, u otros agentes que se sabe que efectúan tal deshalogenación.

1418
1419

Esquema 11

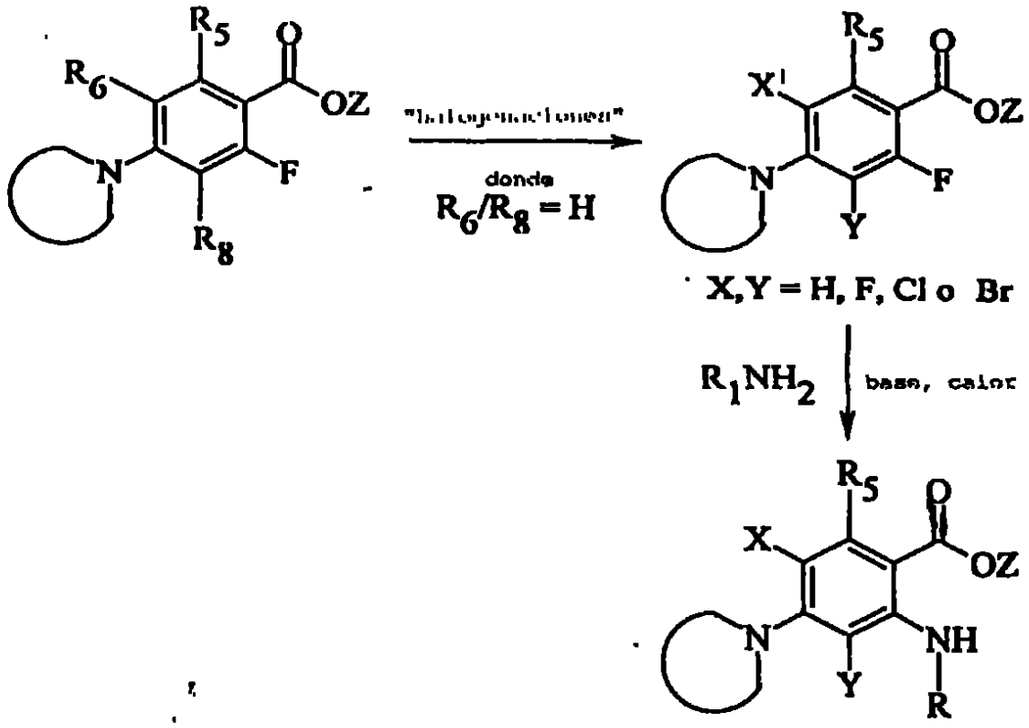


R_6 y/o R_8 = Cl, Br

Las estructuras donde R_6 y/o R_8 independientemente, son hidrógeno pueden ser halogenados para dar el compuesto mono o dihalo (ej., R_6 o R_8 = Cl o Br)(Esquema 12). Si R_6 y R_8 son H, entonces la halogenación se puede realizar en ambas posiciones selectiva o simultáneamente. Las halogenaciones pueden realizarse 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.

1419
1420

Esquema 12



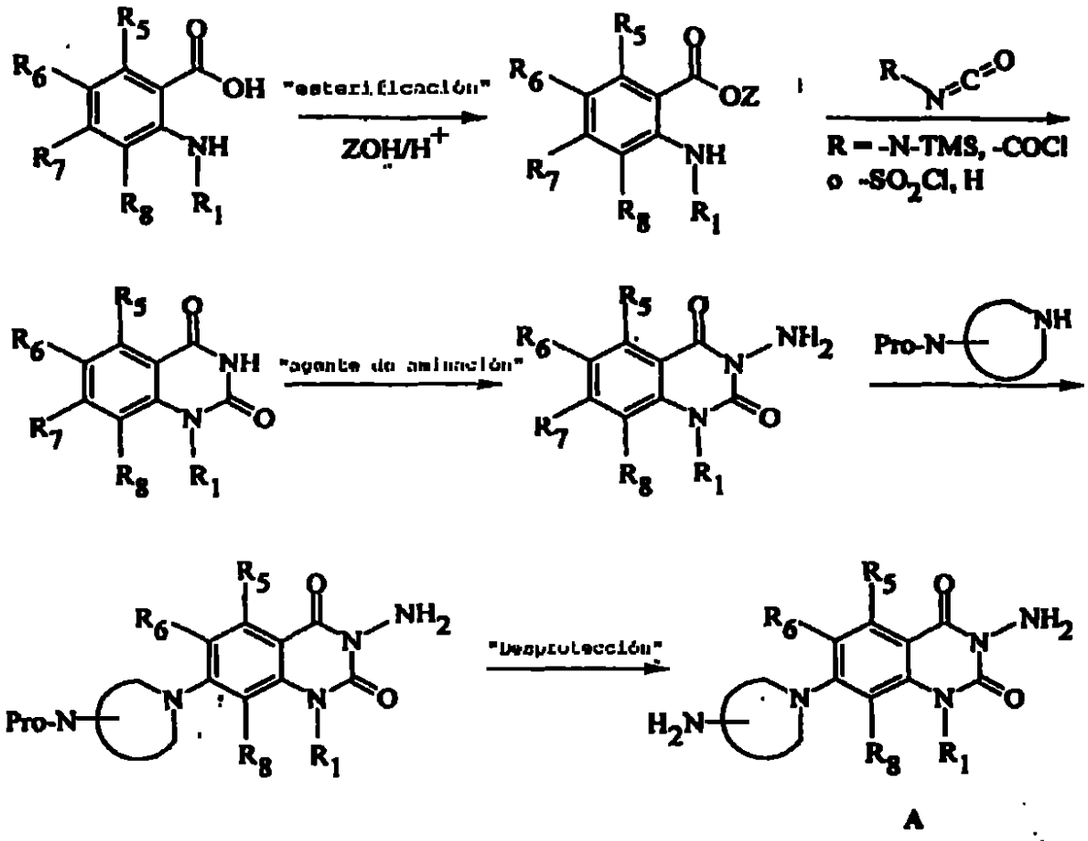
Las estructuras del tipo **A** pueden prepararse también como se muestra en el Esquema 13. Los ácidos benzoicos sustituidos pueden convertirse en ésteres mediante numerosos métodos conocidos por los expertos en el arte. Cuando R_1, es por ejemplo, ciclopropilo, el éster reacciona con un isocianato tal como trimetilsililisocianato, clorosulfonil isocianato,. luego mediante el tratamiento con una base tal como trietilamina, t-butóxido de sodio o similar, para proporcionar una quinazolina-2,4-diona. La quinazolina-2,4-diona puede

1420
1420

aminarse mediante la reacción con un agente de aminación tal como amoníaco como se describe en el Esquema 5 para generar la 3-aminoquinazolina-2,4-diona. Este compuesto puede reaccionar además, cuando R_7 es un grupo saliente tal como fluoro, 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 carbocicos de estaño o boronato y arilos. La desprotección para proporcionar **A** se logra como se describe en el Esquema 1.

1421
1422

Esquema 13

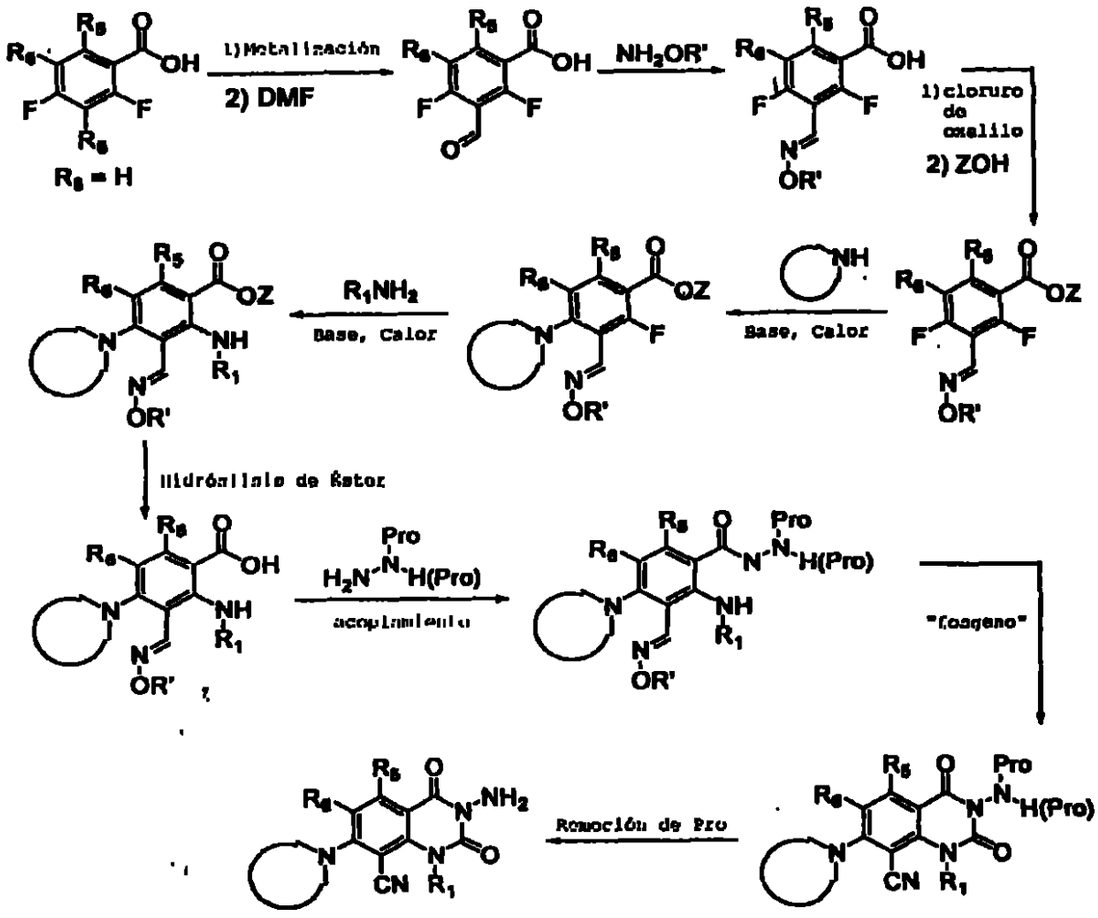


Con el fin de introducir un grupo ciano en el R8 de la estructura A, se toma el enfoque como se muestra en el Esquema 14. Por ejemplo, un ácido benzoico donde R_8 es hidrógeno puede metalizarse con una base fuerte tal como hexametildisilazano de litio o diisopropilamina de litio. El intermedio metalizado resultante puede luego ser enfriado con dimetilformamida o un equivalente para proporcionar un aldehído. El aldehído puede ser convertido en una oxima mediante la reacción con una

1422
1423

alcoxi amina (también pueden emplearse otros electrófilos tales como haluros de alquilo, amidas activadas, ésteres y fuentes de haluro tales como 1,2-dicloro-tetrafluoroetano, para proporcionar otros derivados de ácido benzoico que pueden usarse como se define en los Esquemas 1, 2, 13 y 15). La síntesis se puede completar como se definió en el Esquema 1, la oxima es convertida en un grupo ciano en condiciones de ciclización requeridas para formar el sistema de anillo de quinazolindiona. La desprotección proporciona compuestos de la invención donde R_8 es -CN.

Esquema 14



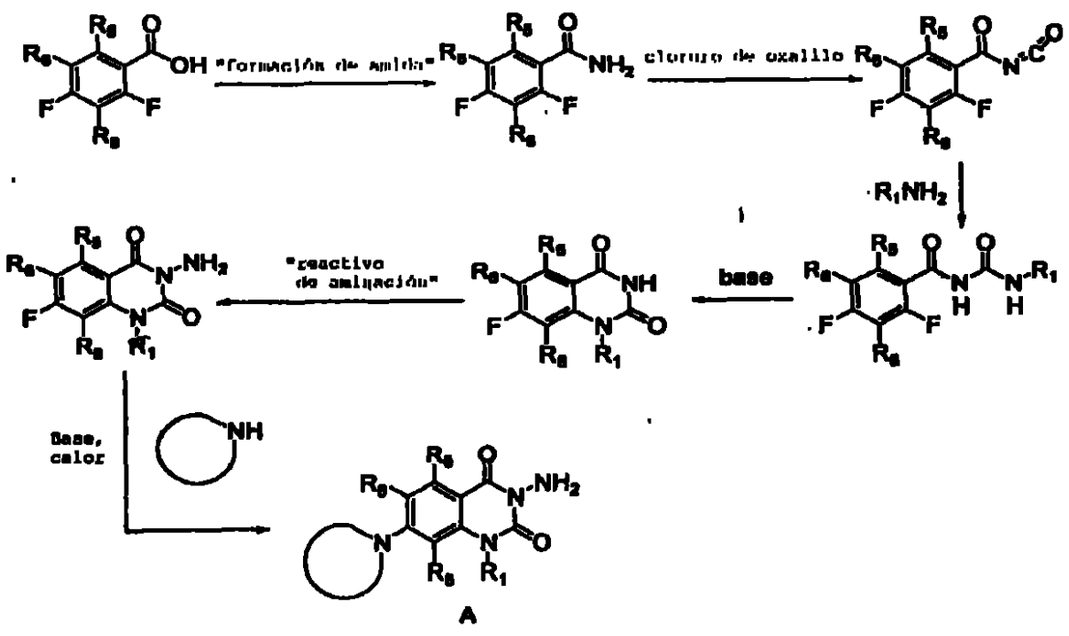
Otra alternativa para la preparación de A se ilustra en el Esquema 15. Ácidos benzoicos sustituidos apropiadamente pueden ser convertidos en benzamidas mediante cualquier número de métodos descriptos anteriormente. Una benzamida puede entonces ser tratada con cloruro de oxalilo en un solvente clorado tal como diclorometano o un equivalente para proporcionar un

1425
1424

isocianato. El isocianato reacciona con una amina primaria sustituida para dar una urea benzoil sustituida. Este intermedio puede ser ciclado para formar un sistema de anillo de quinazolindiona mediante la reacción con hidruro de sodio, hexametildisilazano de potasio u otras bases nucleófilas, generalmente en un solvente tal como tetrahidrofurano (THF)/dimetilformamida, THF con 18-corona-6, THF/dioxano, THF/glima, THF/diglima, dimetoxietano/tolueno o un equivalente. La quinazolindiona puede entonces ser aminada mediante la reacción con cualquier número de reactivos de aminación descriptos por Kloetzer (*Sci. Pharm.*, 1984;52:46-50). El sistema de anillo de 3-aminoquinazolindiona resultante puede entonces ser acoplado rápidamente con una amina heterocíclica sustituida apropiadamente mediante la reacción en la presencia de una base tal como una trietil amina, diisopropiletil amina, tetrametil guanidina, y similares en solventes tales como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfolano o el equivalente. Cualquier grupo protector asociado con la cadena lateral de amina heterocíclica se remueve luego mediante métodos conocidos por los expertos en el arte.

Esquema 15

1976
105

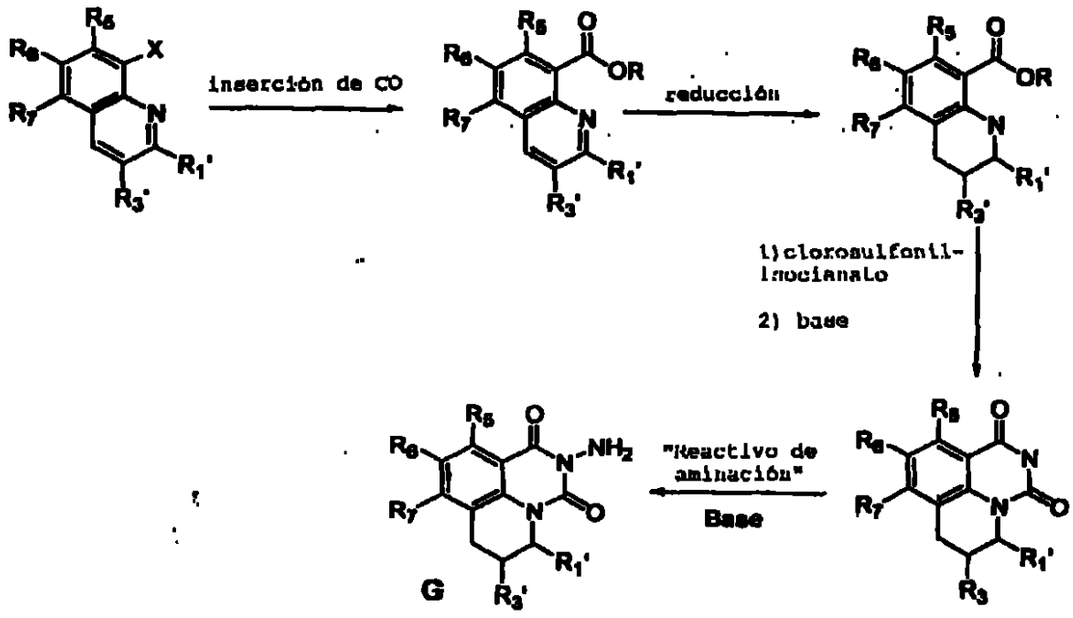


Se pueden preparar compuestos triciclicos (es decir donde R_1 y R_8, forman un anillo carbocíclico en los compuestos de la invención de la Fórmula I) de acuerdo con el Esquema 16 donde la inserción de monóxido de carbono mediado por paladio en una quinolina (X = Br, I o triflato) en condiciones con buenos precedentes da origen a un éster. El anillo de quinolina puede luego ser hidrogenado para proporcionar una tetrahidroquinolina mediante condiciones de hidrogenación estándar. El resto del Esquema 16 sigue el Esquema 8 para proporcionar compuestos de la invención tales como G sustituidos con un sustituyente desplazable en R_7. Estos compuestos pueden además reaccionar con nucleófilos para dar

1427
1486

compuestos de la Fórmula I cuando R_7 es sustituido de modo tal que puede desplazarse.

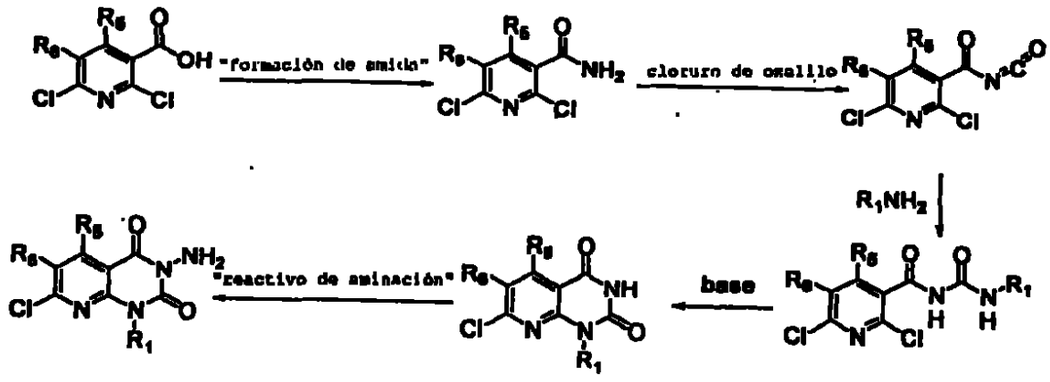
Esquema 16



Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse por vías mostradas en los Esquemas 1, 2, 3, 4 y 6, o por vías tales como la ilustrada en el Esquema 17, que sigue estrechamente la química mostrada en el Esquema 15, con la activación de grupos salientes *orto* y *para* con respecto al nitrógeno. Los dos grupos salientes *orto* con respecto al nitrógeno de piridina son generalmente cloro, pero flúor, alquiltiol, y los

sulfóxidos son también buenos grupos salientes para tales compuestos.

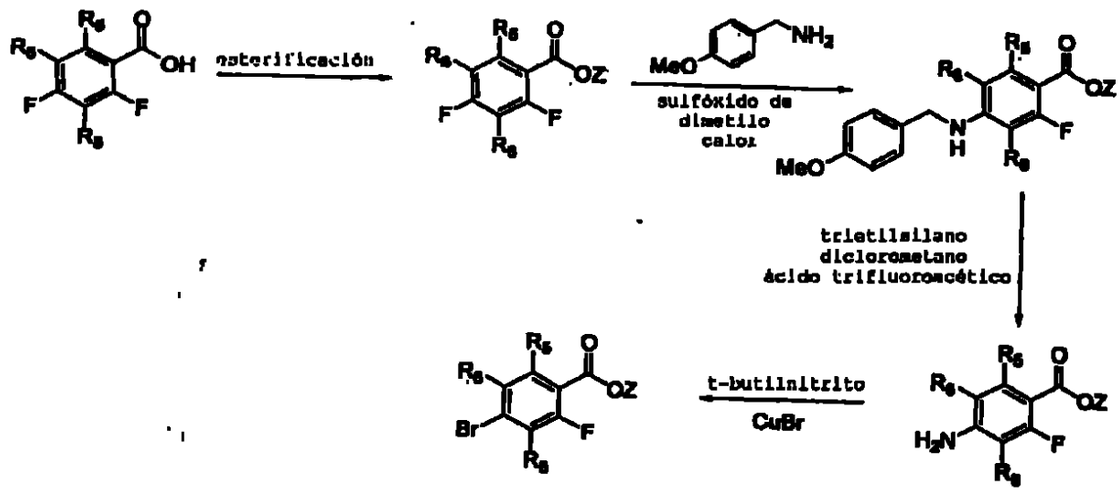
Esquema 17



Los ácidos benzoicos sustiuidos donde se requiere bromo en R_7 en la preparación de los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar como se muestra en el Esquema 18. Un ácido benzoico difluoro sustituido es convertido reacciona con cloruro de oxalilo o un reactivo equivalente (que incluye anhidrido de ácido), y el haluro o anhídrido de ácido reacciona con un alcanol para lograr el éster respectivo (Z = metilo, etilo, isopropilo, etc.). El éster luego reacciona con 4-metoxibencilamina o un equivalente para producir el derivadó de ácido benzoico 4-sustituido deseado. Este intermedio reacciona con trietilsilano y ácido trifluoroacético en un solvente clorado tal como diclorometano o un equivalente para

proporcionar un derivado de anilina. Alternativamente, un experto en el arte también puede emplear la catálisis de metales de transición. La anilina resultante luego es sometida a diazotación y convertida en un bromuro mediante el tratamiento con bromuro cuproso. El éster luego se hidroliza mediante métodos conocidos hacia el ácido benzoico deseado.

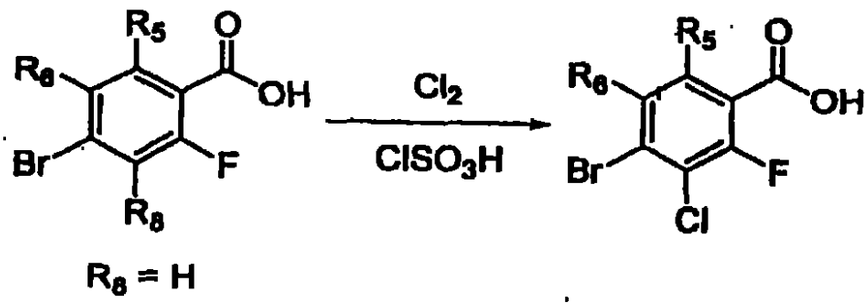
Esquema 18



En el Esquema 19, derivados de ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico pueden ser clorados selectivamente con gas cloro en ácido clorosulfónico a una temperatura de 40°C-100°C.

1430
1429

Esquema 19



$R_8 = H$

En el Esquema 20, los ácidos 4-bromobenzoicos apropiadamente sustituidos se pueden convertir en benzamidas mediante cualquier número de métodos conocidos en el arte. Una benzamida reacciona con cloruro de oxalilo en un solvente clorado tal como diclorometano o un equivalente para proporcionar un isocianato. El isocianato reacciona con una amina primaria sustituida para dar una urea benzoil sustituida. Este intermedio puede ser ciclado para formar un sistema de anillo de quinazolindiona mediante la reacción con hidruro de sodio, hexametildisilazano de potasio u otras bases no nucleófilas en tetrahidrofurano/dimetilformamida, tetrahidrofurano con 18-corona-6, tolueno/dioxano, tetrahidrofurano/glima, tetrahidrofurano/diglima, glima/tolueno, o un equivalente. La quinazolindiona puede entonces ser aminada con un número de reactivos de aminación como se describe en el Esquema 15. El sistema de anillo de 3-

1431
1630

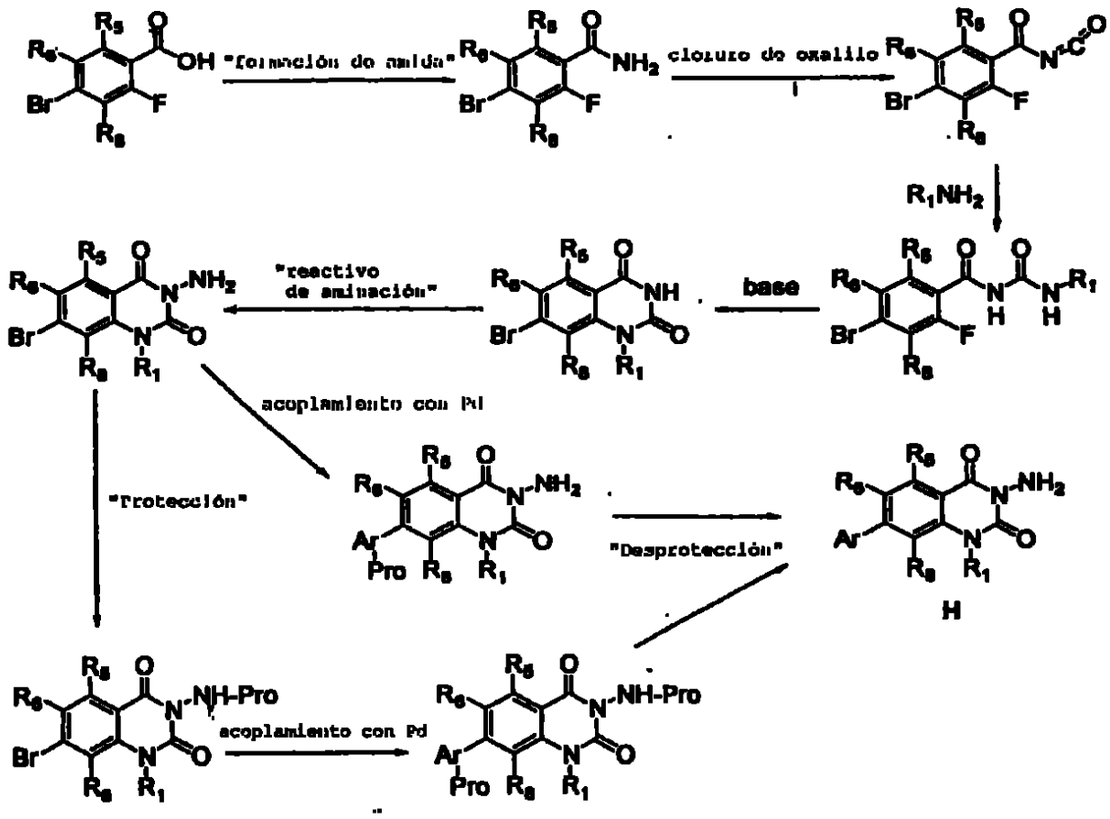
aminoquinazolindiona puede entonces ser acoplado rápidamente con un estanano o derivado de ácido borónico de un arilo sustituido tal como fenilo o heterociclo aromático sustituido.

Alternativamente, la amina en la posición 3 puede ser protegida con un grupo protector tal como carbamato de terc-butilo o trifluoroacetamida. Los grupos protectores de estos tipos son conocidos en el arte. El sistema de anillo de aminoquinazolindiona 3-derivado puede entonces ser acoplado a través de la catálisis con paladio con un estanano aromático o ácido borónico.

Cada una de las vías descriptas, al desproteger con los procedimientos estándar, proporciona el compuesto H de la invención de la Figura I donde R_7 es fenilo sustituido, o heterociclo aromático sustituido.

1,432
1431

Esquema 20

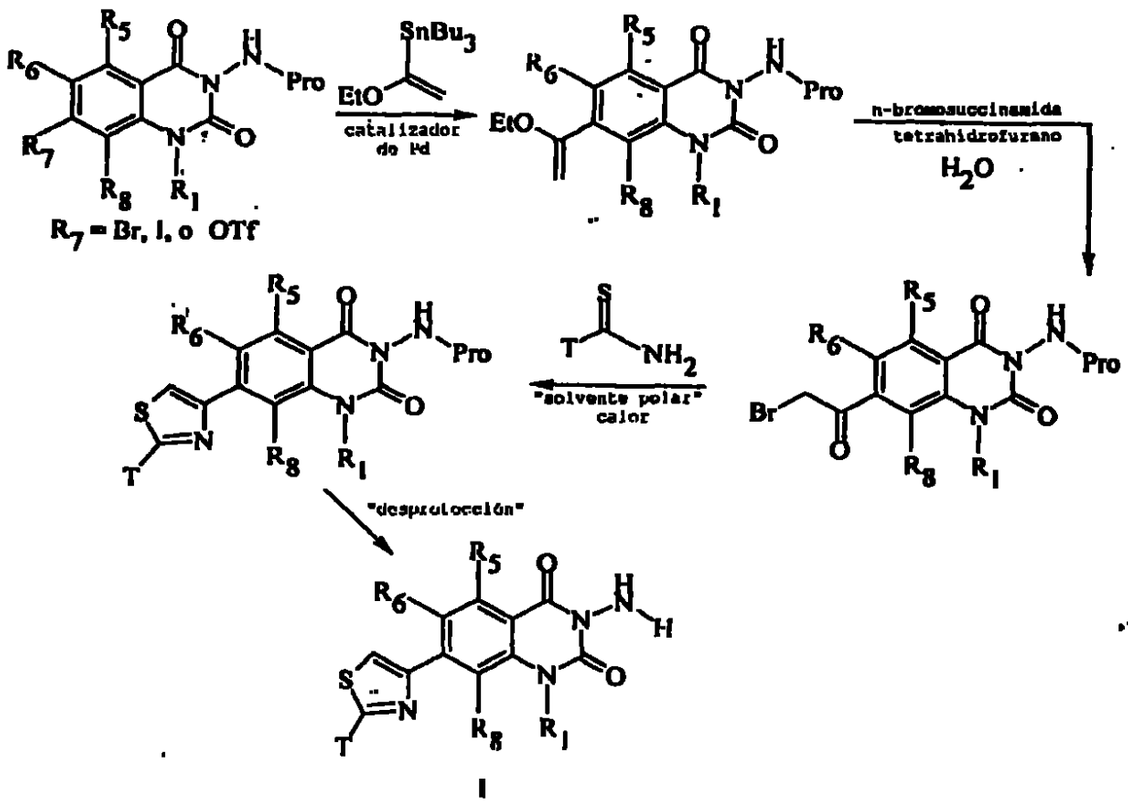


Los compuestos representados por la invención de la Fórmula I también se preparan por medio de la vía del Esquema 21 donde R_7 es un tiazol sustituido. Una 3-amino-7-bromoquinazolindiona 3-protegida del Esquema 20 reacciona con 1-tributil-etoxivinilestaño en la presencia de un catalizador de paladio. El aducto 7-sustituido resultante reacciona con un reactivo de bromación tal como n-bromosuccinamida y similares en tetrahidrofurano/H_2O para proporcionar una α-bromocetona en la

1933
1032

posición 7 de la quinazolindiona. La reacción de este intermedio con una tioamida (o tiourea) en un solvente polar tal como dimetil formamida, dimetilacetamida, o etanol, o similares a una temperatura elevada, proporciona el tiazol formado. La desprotección mediante cualquier método conocido puede entonces aplicarse para proporcionar I (S_1= H, alquilo inferior, alquilo sustituido, NH_2, NH-alquilo) con un tiazol o amino tiazol en R_7.

Esquema 21

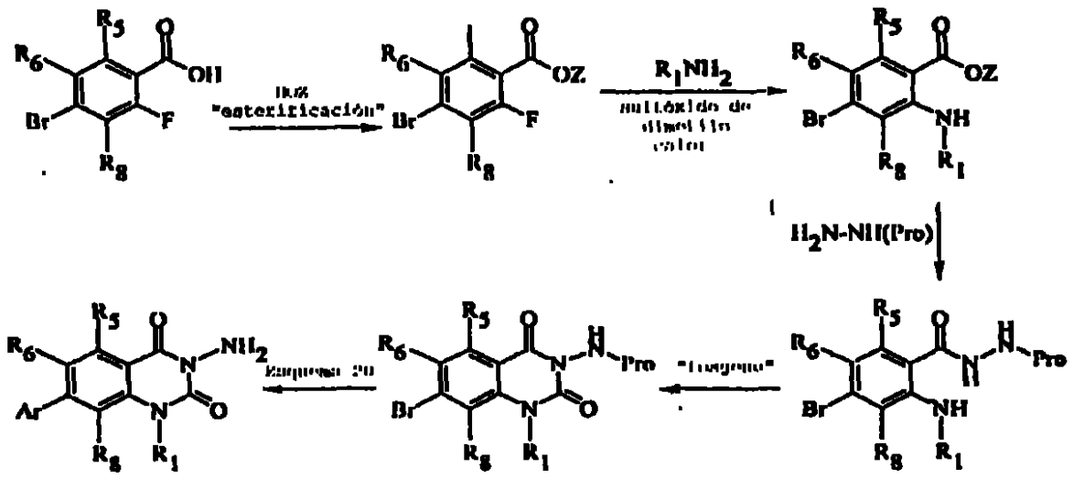


1434
1433

Alternativamente, los compuestos H 7-aromáticos o aromáticos heterocíclicos de la Fórmula I se preparan como se muestra en el Esquema 22. Un ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (Esquemas 18 o 19) primero se esterifica y el éster reacciona con una amina primaria sustituida en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a temperatura elevada para proporcionar un éster antranílico. La anilina resultante luego reacciona con una hidrazina protegida apropiadamente para proporcionar la amida correspondiente, por ejemplo como se describe en el Esquema 1. La amido anilina resultante luego se cicliza mediante la reacción con un fosgeno, CDI, o similar para generar la quinazolina-2,4-diona. La ciclización típicamente se realiza en un solvente, tal como solventes etéreos, hidrocarburos clorados tales como cloroformo, o hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, y en la presencia de una base tal como trietilamina o $NaHCO_3$. El sistema de anillo de quinazolina-2,4-diona luego se modifica nuevamente como se describe en el Esquema 20.

Esquema 22

1435
1434



La síntesis de las cadenas laterales de R_7 se muestra en los siguientes esquemas o los hallados en la bibliografía. Los expertos en el arte pueden fabricar cualquiera de los materiales iniciales requeridos para preparar los compuestos de la invención. Las sustituciones asociadas con estos esquemas se ejemplifican en los ejemplos incluidos.

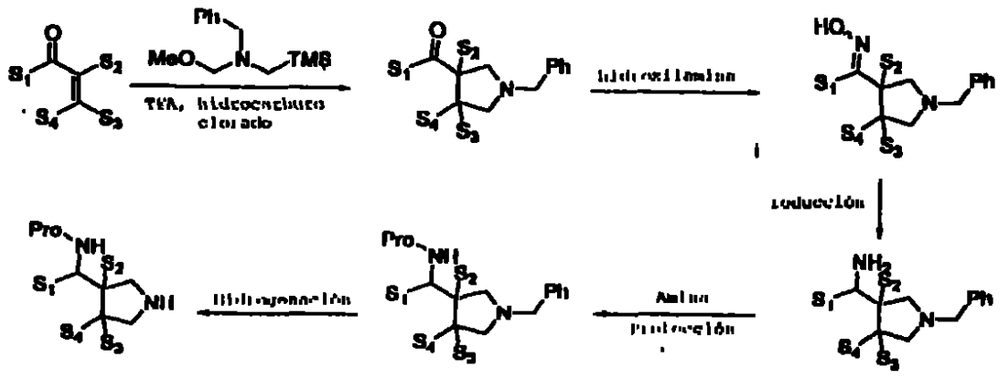
En el Esquema A1, las enonas activadas apropiadamente pueden pasar por [3+2]cicloadiciones en las condiciones descriptas por Tsuge et al (Recent advances in azomethine ylid chemistry. En: Advances in Heterocyclic Chemistry [Katritsky A., ed.] San Diego: Academic Press, 231-349). Estas reacciones se realizan en un solvente de hidrocarburo clorado tal como diclorometano,

1436
1435

cloroformo, o dicloroetano y similares, y en la presencia de un ácido catalítico tal como ácido trifluoroacético, para proporcionar pirrolidinas sustituidas (en donde S_1, S_2, S_3 y S_4 independientemente son alquilo, alquilo sustituido, arilo, amino, alquil y dialquilamino). Estos intermedios pueden entonces ser tratados con hidroxilamina o cualquier hidroxilamina O-alquilada o arilada en una variedad de condiciones conocidas por los expertos en el arte, para proporcionar pirrolidinas sustituidas oximadas. Las oximas se reducen a aminas con hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, borano o mediante hidrogenación catalítica selectiva. Las aminas primarias resultantes pueden entonces ser protegidas usando numerosos métodos descriptos en "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica" de Theodora Green (ver arriba). La pirrolidina bencílica puede entonces ser desprotegida mediante hidrogenación, y la pirrolidina resultante puede ser usada en la preparación de 3-aminoquinazolindionas y congéneres mostradas en los esquemas 1-17.

1436
1437

Esquema A1

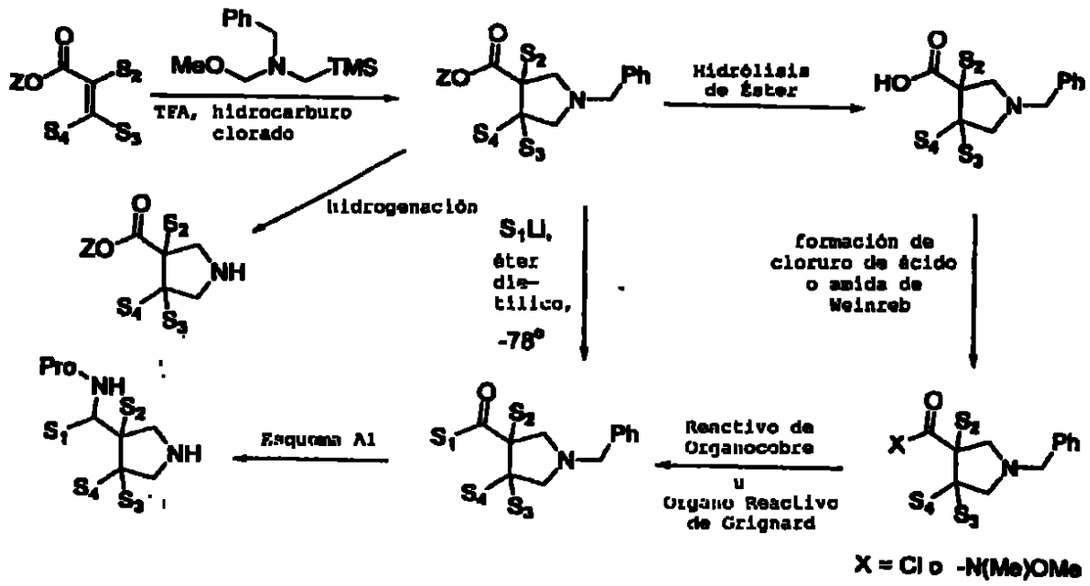


En el Esquema A2, también pueden usarse enoatos (o nitrilos vinílogos) en [3+2]cicloadiciones para proporcionar pirrolidinas 3- y 4-sustituidas. La funcionalidad de éster (o nitrilo) puede entonces ser tratada directamente con reactivos de alquil litio a baja temperatura en éter para proporcionar cetonas sustituidas con S_1, o el éster puede ser hidrolizado en condiciones generalmente empleadas por los conocedores del arte para proporcionar ácidos carboxílicos. Este intermedio puede entonces ser transformado en un cloruro de ácido con cloruro de oxalilo y dimetil formamida catalítica en solventes tales como diclorometano o cloroformo o en una amida activada (Singh J., Satyamurthi N., Aidhen I., Singh J., *Prakt. Chem.* [Weinheim, Ger.], 2000;342(4):340-347). Un cloruro de ácido puede ser convertido en una cetona usando reactivos de organocobre (Lipshutz B.H., Sengupta S., *Org. React.* [N.Y.], 1992;41:135-631), y las amidas de Weinreb pueden ser

1437
1438

convertidas en cetonas de acuerdo con los métodos descriptos por Weinreb (*Tetrahedron Lett.*, 1981;22(39):3815-3818) usando organo reactivos de Grignard. Las cetonas resultantes pueden ser convertidas en pirrolidinas (sustituyentes definidos en el Esquema A1), como se describió en el Esquema A1.

Esquema A2

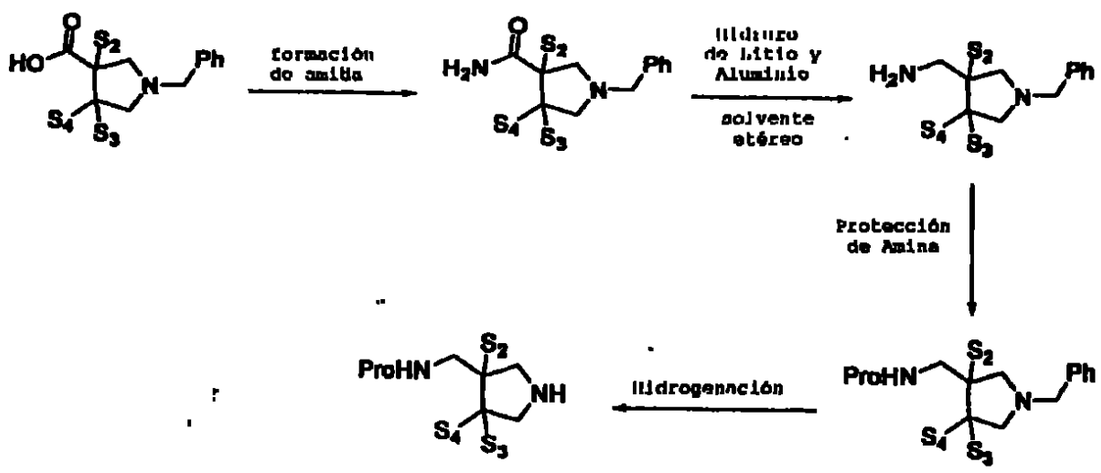


En el Esquema A3, las pirrolidinas N-bencil sustituidas de ácido 3-carboxílico (Esquema A2) pueden ser convertidas enamidas mediante numerosos métodos conocidos por los expertos en el arte. Las amidas pueden ser entonces tratadas con hidruro de litio y aluminio en un solvente etéreo tal como éter dietílico o tetrahidrofurano o similares para

1438
1439

proporcionar aminas que pueden ser protegidas como se describe en el Esquema A1. La hidrogenación con catálisis de paladio proporcionar una pirrolidina sustituida apropiadamente (S_2, S_3, S_4 son independientemente alquilo, alquilo inferior, arilo, etc.).

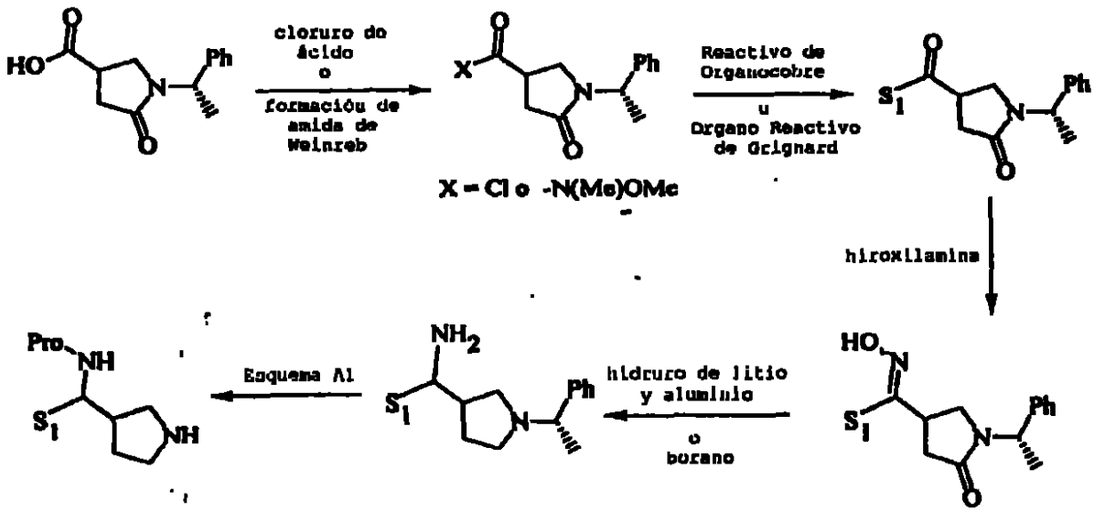
Esquema A3



En el Esquema A4, una 3-carboxipirrolidinona (Culbertson T.P., Domagala J.M., Nichols J.B., Priebe S., Skeean R.W., *J. Med. Chem.*, 1987;30(10):1711-1715) puede ser convertida en un cloruro de ácido o una amida de Weinreb en la misma forma definida en el Esquema A3. Los cloruro de ácidos reaccionan con un reactivo de organocobre o un organo reactivo de Grignard (para una amida de Weinreb) para proporcionar una cetona que puede ser manipulada como se describe en el Esquema A1 para proporcionar una pirrolidina sustituida apropiadamente

con una variedad de sustituciones en S_1 (alquilo, alquilo inferior, alquilo sustituido, arilo). El uso de S-metilbencilo (o R-metilbencilo) como un grupo protector para el nitrógeno de la pirrolidina permite la separación de enantiómeros y diastereómeros en cualquier paso en la secuencia de la reacción.

Esquema A4

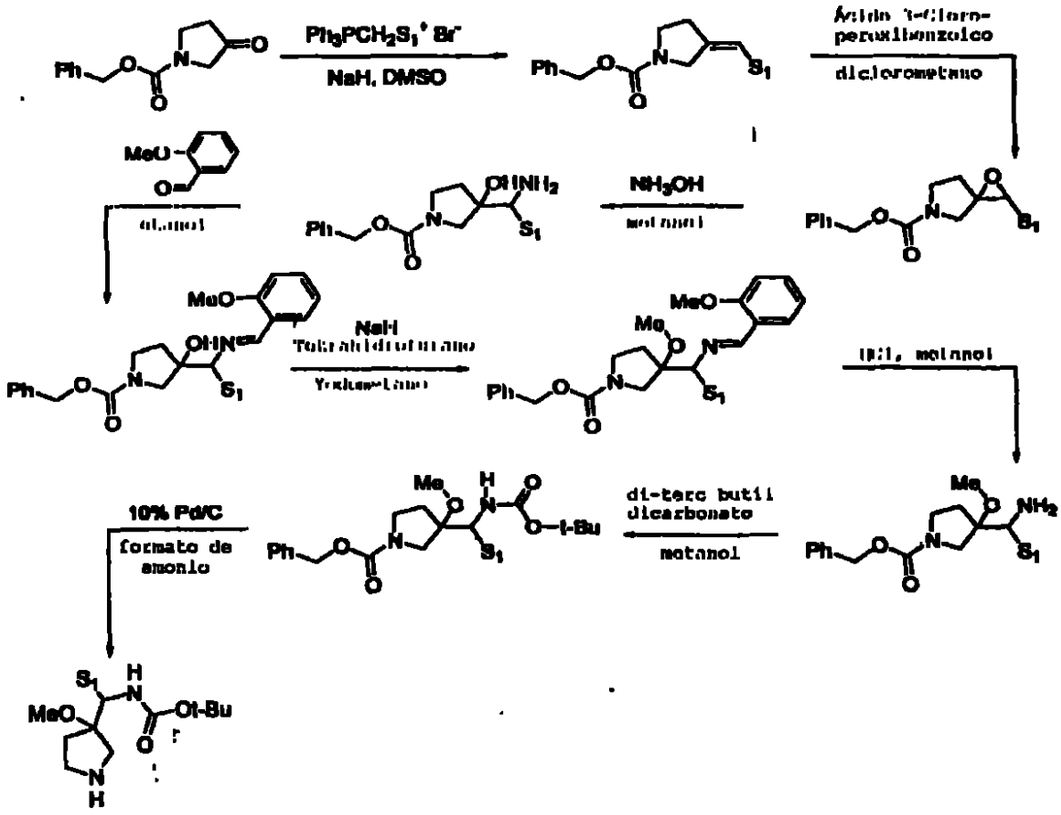


En el Esquema A5, una 3-pirrolidinona carboxibencil protegida reacciona con una sal de Wittig en la presencia de hidruro de sodio o un equivalente en sulfóxido de dimetilo o cualquier solvente polar para dar una olefina. La olefina resultante es oxidada con ácido 3-cloroperoxibenzoico en diclorometano u otro hidrocarburo clorado adecuado para proporcionar un epóxido. El epóxido reacciona con hidróxido de amonio en

1440
1441

metanol, etanol, dimetilformamida, dimetilacetamida o similar para generar un aminoalcohol. La metilación del grupo hidroxilo terciario puede entonces realizarse mediante la formación de una base de Schiff, seguida por la formación de un alcóxido con hidruro de sodio y el tratamiento con yodometano. La hidrólisis de la base de Schiff en condiciones estándar libera la amina. La reacción de la amina con di-terc-butildicarbonato en metanol, seguida por la hidrogenación a través de la catálisis con paladio proporciona cadenas laterales (S_1 es alquilo, alquilo inferior, y arilo) que pueden usarse en la síntesis de compuestos de la Fórmula I.

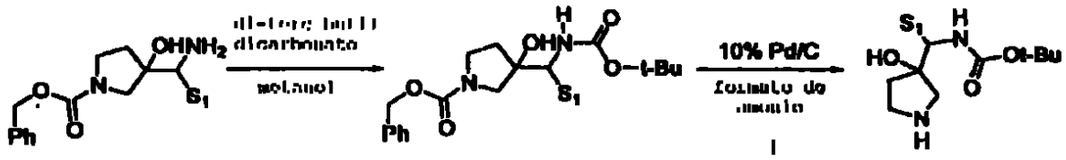
Esquema A5



En el Esquema A6, el intermedio aminoalcohol descripto en el Esquema A5 reacciona con di-terc-butildicarbonato en metanol para producir el intermedio N-protegido. También se pueden utilizar otras estrategias de protección de aminas conocidas por los expertos en el arte. La hidrogenación bajo catálisis de paladio proporcionar cadenas laterales de pirrolidina sustituida que se usan en la síntesis de los compuestos de la Fórmula 1.

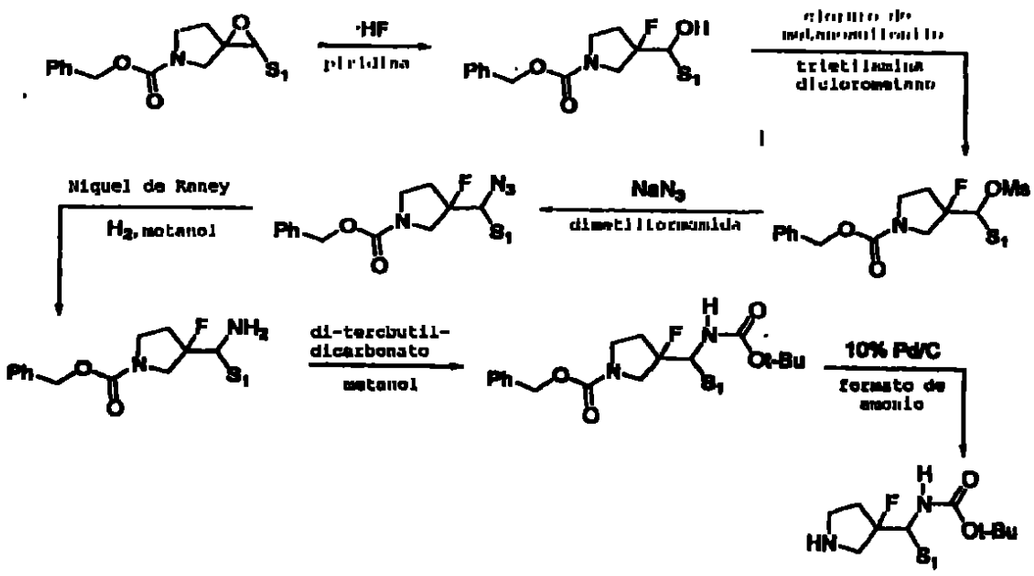
1442
1443

Esquema A6



En el Esquema A7, un intermedio de epóxido (Esquema A5) se abre selectivamente con ácido fluorhídrico en piridina, y el alcohol secundario resultante reacciona con cloruro de metanosulfonilo, o un reactivo de sulfonación equivalente, en diclorometano u otro hidrocarburo clorado y trietilamina. Otras bases apropiadas incluyen diisopropiletilamina, piridina colidina, n-metilmorfolina, y similares. El mesilato es desplazado luego mediante la reacción con azida de sodio, y la azida se reduce con níquel de Raney bajo presión de hidrógeno en metanol. Tales transformaciones tienen buenos precedentes en el arte. La amina resultante reacciona luego con di-terc-butildicarbonato en metanol como se muestra en los Esquemas A4-A6 y el producto se hidrogena para proporcionar la cadena lateral de R_7 mostrada anteriormente.

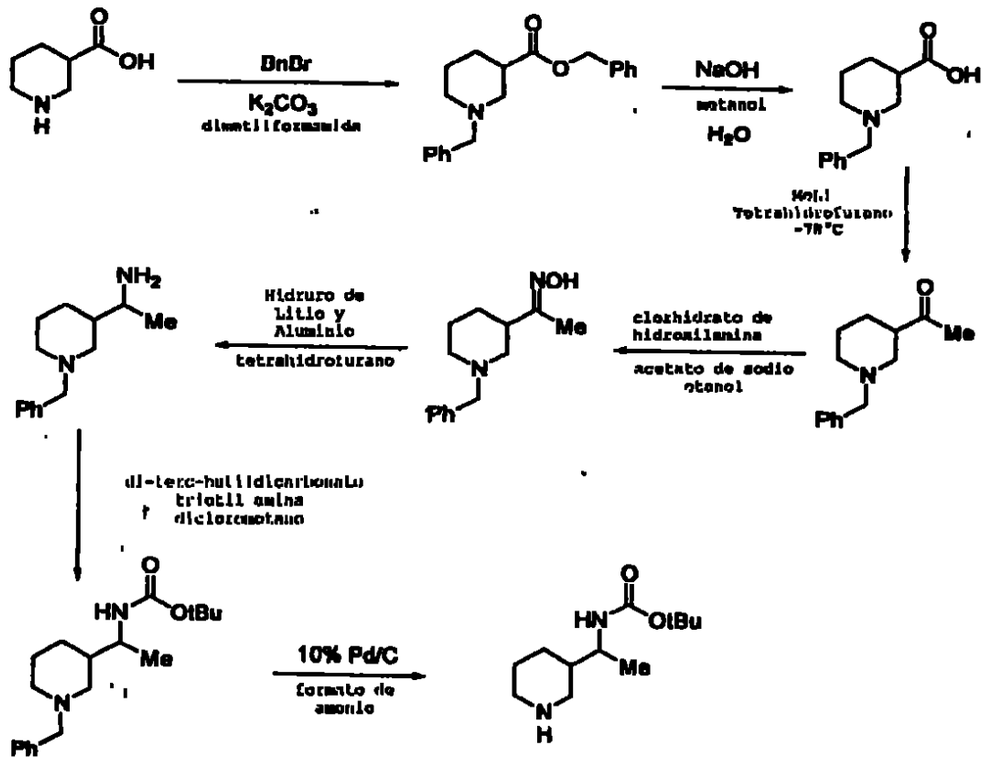
Esquema A7



La síntesis de piperidinas 3-sustituidas se demuestra en el Esquema A8. La esterificación y alquilación del ácido 3-piperidin carboxílico se logra simultáneamente mediante el tratamiento con un bromuro de bencilo en un solvente polar tal como dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo y una base tal como carbonato de potasio (K_2CO_3) o un equivalente. El éster luego se hidroliza, y el ácido carboxílico resultante se convierte en una metil cetona mediante el tratamiento con metillitio a baja temperatura. Este intermedio luego se convierte en una oxima mediante numerosos métodos conocidos por los expertos en el arte. La oxima se reduce con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano para proporcionar una amina y luego reacciona con di-terc-butildicarbonato en

diclorometano y trietilamina como una base. Como se muestra en los Esquemas A1-A6, el producto luego se hidrogena para proporcionar la cadena lateral.

Esquema A8



Debe reconocerse a partir de los Esquemas A1-A8 que las sustituiciones en sistemas de anillos tales como un anillo de pirrolidina, piperazina, o piperidina forman centros quirales que dan R y S enantiómeros y diastereómeros. Tales enantiómeros o diastereómeros pueden ser separados, si se desea, por HPLC quiral en cualquier etapa. La resolución de cualquiera de los intermedios se puede realizar con técnicas

de cristalización fraccionada usando ácido mandélico, ácido tartárico, u otros agentes de resolución de ácido ópticamente puro, quiral. Las aminas bencílicas quirales pueden usarse en la preparación de materiales iniciales para los esquemas anteriores, y las amidas quirales pueden también prepararse usando ácidos quirales, tales como ácido mandélico y similares. Los isómeros pueden ser separados y la amina quiral puede ser hidrogenada, o la amida quiral puede ser hidrolizada.

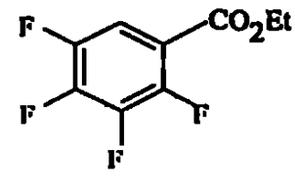
Las revelaciones en la presente solicitud de todos los artículos y referencias, incluyendo patentes, se incorporan en la presente a modo de referencia. La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos que no limitan el alcance o el espíritu de la invención a los procedimientos específicos descriptos. Los materiales iniciales y diversos intermedios utilizados en los siguientes ejemplos pueden obtenerse de fuentes comerciales, o se preparan rápidamente a partir de compuestos orgánicos disponibles comercialmente, usando métodos sintéticos conocidos.

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

EJEMPLO 1

Síntesis de Benzoatos

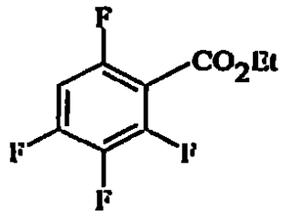
(a) Etil éster del ácido 2,3,4,5-tetrafluorobenzoico



Una solución de ácido 2,3,4,5-tetrafluorobenzoico (4,68 g, 24,1 mmol) en diclorometano (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 (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 $NaHCO_3$ saturado y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el compuesto del título (5,37 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,67-7,55 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

1448
1447

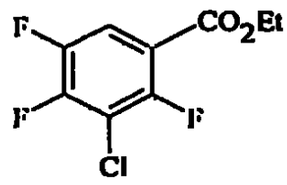
(b) Etil éster del ácido 2,3,4,6-tetrafluorobenzoico



Ácido 2,3,4,6-tetrafluorobenzoico (4,8 g, 24,7 mmol) en diclorometano (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 (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 $NaHCO_3$ saturado y se extrae con cloroformo. La fase órgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (3,3 g). Este material se usa sin nueva purificación. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6,93-6,75 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

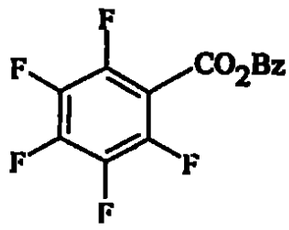
1449
1408

(c) Etil éster del ácido 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoico



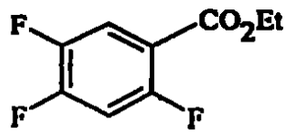
A una solución de ácido 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoico (Ejemplo 20, 4,90 g, 23,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se agrega cloruro de oxalilo (5,1 ml, 58,2 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). Pasados 45 minutos, la mezcla de la reacción se concentra en vacío. El residuo resultante se disuelve en diclorometano (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 $NaHCO_3$ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra para lograr el compuesto del título (5,59 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,76-7,68 (m, 1H), 4,40 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

(d) Bencil éster del ácido 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoico



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 $NaHCO_3$, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (16,7 g). Este material se usa sin nueva purificación. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,49-7,27 (m, 5H), 5,40 (s, 2H).

(e) Etil éster del ácido 2,4,5-trifluorobenzoico

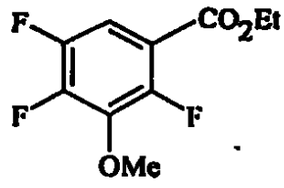


A una solución de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (10,85 g, 61,6 mmol) en diclorometano (100 ml) se agrega cloruro de oxalilo (13,5 ml, 154 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). A los 45 minutos, la mezcla de la reacción se concentra bajo vacío. El residuo resultante se disuelve en diclorometano (100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

1450
1451

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 el compuesto del título 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).

(f) Etil éster del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoico

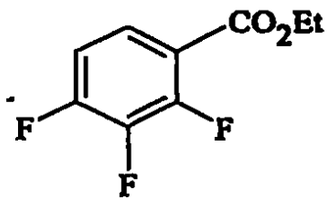


Una solución de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (2,513 g, 12,19 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C es tratada con cloruro de oxalilo (5,4 ml, 61,9 mmol) seguido por N,N-dimetilformamida (4 gotas). La mezcla se agita a 0°C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se 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, se vierte en $NaHCO_3$ saturado, y se extrae con diclorometano.

1451
1452

Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacio para lograr el compuesto del titulo como un liquido 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).

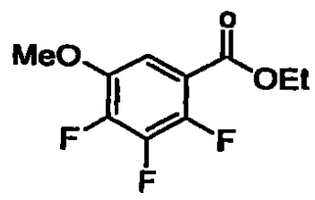
(g) Etil éster del ácido 2,3,4-trifluorobenzoico



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 vacio. 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 el compuesto del titulo 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).

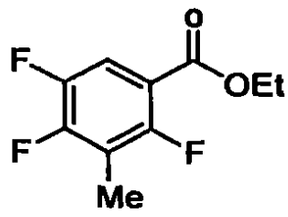
1452
1453

(h) Etil éster del ácido 2,3,4-trifluoro-5-metoxibenzoico



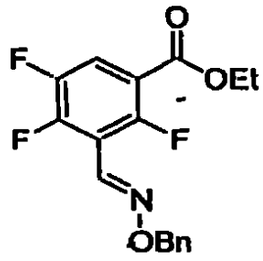
Una solución de ácido 2,3,4-trifluoro-5-metoxibenzoico (Hayashi et al, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1972;45(9):2909-2914, 3,443 g, 16,7 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C es tratada con cloruro de oxalilo (7 ml, 80 mmol) seguido por N,N-dimetilformamida (4 gotas). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se concentra hasta casi secarse, y se co-evapora con benceno. El cloruro de ácido luego se diluye con diclorometano, se enfría a 0°C, y se trata con etanol absoluto (10 ml, 170 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se vierte en una solución de $NaHCO_3$ saturado y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el compuesto del título (3,785 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,36-7,29 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,44 (t, 3H).

(i) Etil éster del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoico



Una solución de ácido 3-metil-2,4,5-trifluorobenzoico (Shimizu T., Asai T., Kumai S., Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1997) Solicitud Japonesa JP 95-219069, 4,3 g, 22,6 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C es tratada con cloruro de oxalilo (4,2 g, 33 mmol) y luego con N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentra y se seca en vacío. El cloruro de ácido se diluye con diclorometano, se enfría a 0°C, y se trata con etanol absoluto (10 ml, 170 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se vierte en una solución de $NaHCO_3$ saturado y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el compuesto del título (3,8 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,67-7,26 (m, 1H), 4,44 (q, 2H), 2,27 (dd, 3H), 1,42 (t, 3H).

(j) Etil éster del ácido 3-(Benciloxiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzoico



Ácido 2,4,5-trifluoro-3-formilbenzoico (Hiriuchi N., Yonezawa T., Chiba K., Yoshida H., Solicitud Internacional PCT [1999] WO 97-JP2918), (5,70 g, 27,9 mmol), trietilamina (11 ml, 78,9 mmol), clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (4,47 g, 28,0 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se agitan a temperatura ambiente durante 50 horas. La mezcla se vierte en solución salina y se ajusta el pH a 5,5-6,0 usando ácido clorhídrico 1,0 M. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra en vacío para proporcionar ácido 3-(benciloxiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzoico (8,63 g), que se usa sin nueva purificación. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9,82-9,18 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94-7,68 (m, 1H), 7,55-7,23 (m, 5H), 5,23 (d, 2H). MS (EI, M-1) m/z 308.

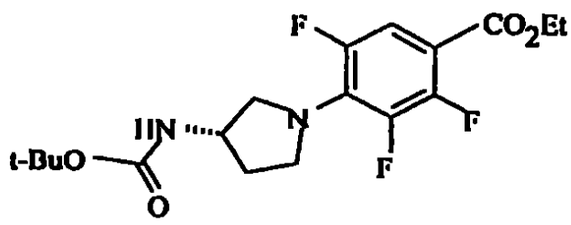
El ácido 3-(benciloxiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzoico (0,117 g, 0,378 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,023 g, 0,189 mmol), etanol anhidro (0,030 ml, 0,517 mmol) se mezclan en diclorometano (6 ml), se enfrían a 0°C y se tratan con

clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,082 g, 0,427 mmol). Después de estar 2 horas a 0°C y a temperatura ambiente durante 21 horas, los solventes se evaporan. El residuo se disuelve en cloroformo, se lava con $NaHCO_3$ saturado y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra en vacío. La purificación mediante cromatografía (acetato de etilo/hexanos de 1:8) proporciona el compuesto del título (0,068 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8,27 (s, 1H), 7,87-7,66 (m, 1H), 7,49-7,28 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 4,48-4,29 (q, 2H), 1,46-1,31 (t, 3H).

EJEMPLO 2

Síntesis de Benzoatos 4-Heterocíclicos

(a) Etil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2,3,5-trifluorobenzoico

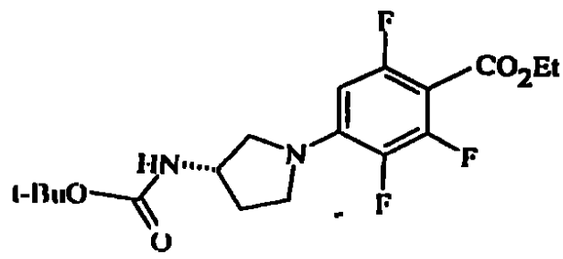


Una solución de etil éster del ácido 2,3,4,5-tetrafluorobenzoico (Ejemplo 1a, 4,03 g, 18,1 mmol), terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (4,02 g,

1456
M57

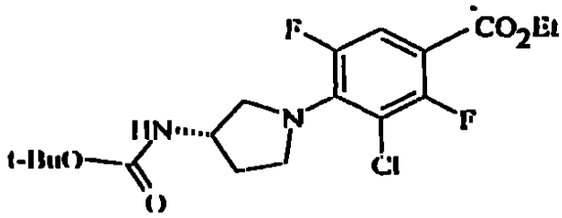
21,6 mmol) (Sánchez J.P., Domagala J.M., Heifetz C.L., Priebe S.R., Sesnie J.A., Trehan A.K., *J. Med. Chem.*, 1992;35(10):1761-1773), y trietilamina (18,0 ml, 129 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calienta a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4,5 horas. La solución amarilla se concentra en vacío y se vierte en una solución de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrae luego con clororformo, y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, 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 el compuesto del título (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).

(b) Etil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin1-1-il]-2,3,6-trifluorobenzoico



Una solución de etil éster del ácido 2,3,4,6-tetrafluorobenzoico (Ejemplo 1b, 5,1 g, 22,9 mmol), trietilamina (22 ml, 157 mmol) y terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (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 el compuesto del título (6,21 g). ^{1}H 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).

(c) Etil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoico

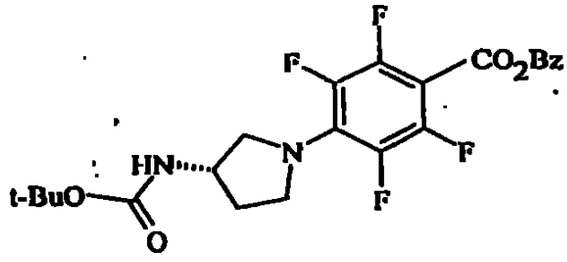


A una solución de etil éster del ácido 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoico (Ejemplo 1c, 5,50 g, 23,05 mmol) en

1458
1459

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 el compuesto del título (9,34 g). MS CI: m/z 405 (MH^+).

(d) Bencil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico

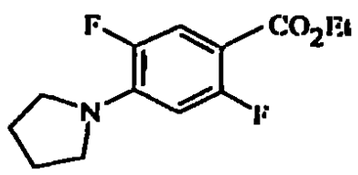


Una solución de bencil éster del ácido 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoico (Ejemplo 1d, 8,05 g, 26,6 mmol), trietilamina (26 ml, 186 mmol) y terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbámico (5,6 g, 30 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se remueve 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

459
1460

columna (acetato de etilo/cloroformo/hexanos de 1:1:6) para dar el compuesto del título como un sólido (7,92 g). ^{1}H 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).

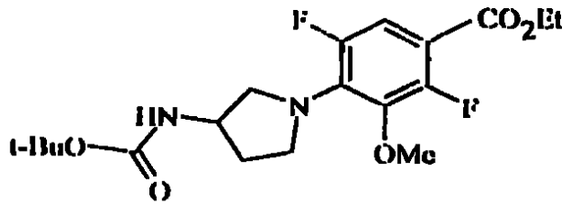
(e) Etil éster del ácido 4-(pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico



A una solución de etil éster del ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (Ejemplo 1e, 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 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 el compuesto del título como un aceite (5,25 g). MS CI: m/z 256 (MH$^+$).

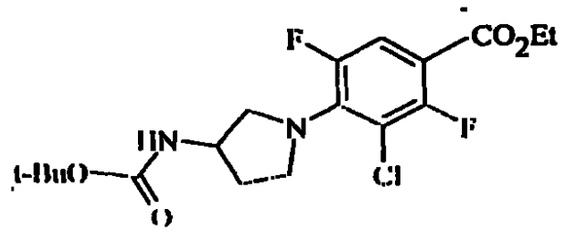
(f) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoxibenzoico

1461
1460



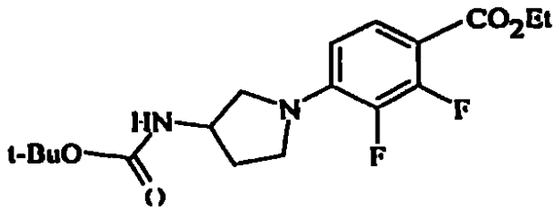
Una solución de etil éster del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoico (Ejemplo 1f, 2,821 g, 12,05 mmol), terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico (3,310 g, 17,77 mmol) y trietilamina (9,13 g, 12,6 ml, 90,23 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se calienta a 40°C bajo nitrógeno durante 2 días. La 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 el compuesto del título como un sólido amarillo (3,743 g). MS EI: m/z 401 (MH^+).

(g) Etil éster del ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoico



A una solución de etil éster del ácido 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoico (Ejemplo 1c, 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 40 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 el compuesto del título (9,2 g). MS CI: m/z 405 (MH^+).

(h) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoico

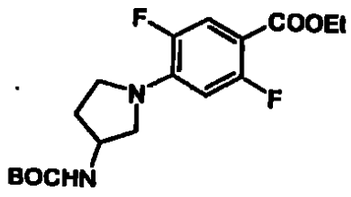


Una solución de etil éster del ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (Ejemplo 1g, 4,70 g, 10,1 mmol), terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico (4,02 g, 21,6 mmol) y trietilamina

1462
1463

(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 $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrae luego con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan con Na_2SO_4, 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 el compuesto del título (4,70 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): 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).

(i) Etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico



A una solución de etil éster del ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (Ejemplo 1e, 14,8 g, 72,4 mmol) en acetonitrilo (225 ml) se agrega trietilamina (65 ml, 466 mmol) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico (16,07 g, 86,2 mmol). Después

1463
1464

de 45 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 un aceite. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía rápida (acetato de etilo/hexanos de 1:5) para lograr el compuesto del título. MS (ES, M+1) m/z 371, punto de fusión 98°C-100°C.

Ejemplo 2. Procedimiento General A

Una mezcla de éster del ácido benzoico 4-fluoro sustituido (1 eq.), pirrolidina sustituida (1,3-2,5 eq.) y trietilamina (2-10 eq.) en N,N-dimetilformamida o acetonitrilo se calienta a 50°C-100°C durante 15 a 60 horas. La solución luego se concentra hasta casi secarse, se vierte sobre una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran en vacío. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para lograr ésteres de ácidos 4-pirrolidinil sustituidos.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el procedimiento general A del Ejemplo 2.

1464
1465

(k) Etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-3-metilbenzoico **(Compuesto 10)** (MS ES, MH^+) m/z 385) usando etil éster del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 1i) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico.

(l) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metilbenzoico **(Compuesto 11)** (MS ES, MH^+) m/z 399) usando etil éster del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 1i) y 3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidina (Rogers D.H., Saunders J., Williams J.P., DE 19955794).

(m) Etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,3-difluoro-5-metoxibenzoico **(Compuesto 12)** (MS ES, MH^+) m/z 401) usando etil éster del ácido 2,3,4-trifluoro-5-metoxibenzoico (Ejemplo 1h) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico.

(n) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metoxibenzoico **(Compuesto 13)** (MS ES, MH^+) m/z 415) usando etil éster del ácido 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzoico (Ejemplo 1f) y 3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidina (Rogers D.H., Saunders J., Williams J.P., DE 19955794).

1465
1466

(o) Etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-3-etoxi-2,5-difluorobenzoico **(Compuesto 14)** (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31 (dd, 1H), 4,71 (bs, 1H), 4,34-3,4 (m, 9H), 2,23-1,81 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (t, 3H), 1,33 (t, 3H); ((MS ES, MH^+) m/z 415) usando etil éster del ácido 3-etoxi-2,3-difluorobenzoico (Sánchez J.P., Gogliotti R.D., Domagala J.M., Gracheck S.J., Huband M.D., Sesnie J.A., Cohen M.A., Shapiro M.A., *J. Med. Chem.*, 1995;38(22):4478-4487) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico.

(p) Etil éster del ácido 3-(benciloxiiminometil)-4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico **(Compuesto 15)** (MS ES, MH^+) m/z 504) usando etil éster del ácido 3-(benciloxiiminometil)-2,4,5-trifluorobenzoico (Ejemplo 1j) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-ilcarbámico.

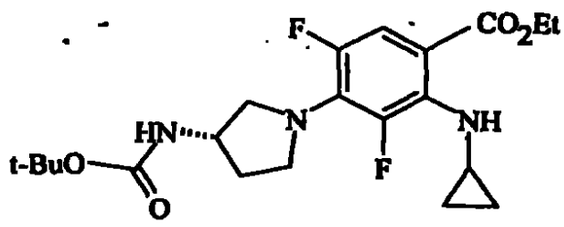
(q) Etil éster del ácido 3-Cloro-2,5-difluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-ilpirrolidin-1-il)benzoico **(Compuesto 16)** (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,34-4,24 (q, 2H), 4,13-3,45 (m, 4H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 1H), 1,34-1,27 (t, 3H)) usando etil éster del ácido 3-cloro-2,4,5-trifluorobenzoico

(Ejemplo 1c) y 1-pirrolidin-3-il-1H-[1,2,3]triazol (Singh R., Singh I.P., Thomas G., Singh M.P., Micetich R.G., Fahti-Afshar R., Doerksen T.R., Solicitud Internacional PCT, 1992, WO 9210492 A1).

EJEMPLO 3

Síntesis de Amino Benzoatos 2-Sustituidos

(a) Etil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoico

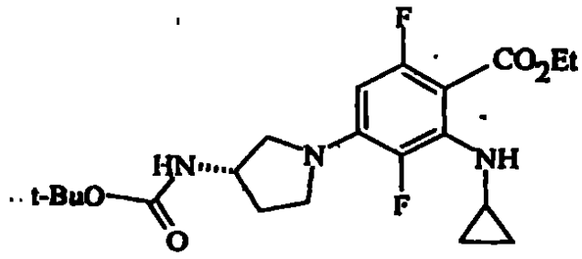


Una solución de etil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,5-trifluorobenzoico (Ejemplo 2a, 1,95 g, 5,01 mmol) y ciclopropilamina (14,0 ml, 201 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) se calienta en un tubo de vidrio sellado durante 44,5 horas a 100°C. Se sopla aire comprimido en la solución negra para remover la ciclopropilamina excedente. La solución se concentra bajo alto

1467
1468

vacío y se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos de 1:9) para lograr el compuesto del título (1,77 g). ^{1}H 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).

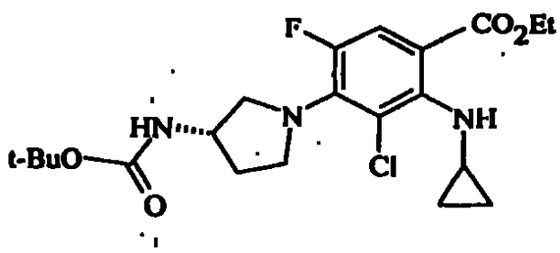
(b) Etil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoico



Una solución de etil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,6-trifluorobenzoico (Ejemplo 2b, 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 el compuesto del título (4,80 g). ^{1}H 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).

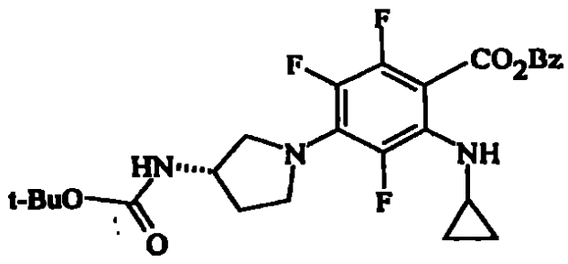
(c) Etil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico



Una solución de etil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoico (Ejemplo 2c, 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 $NaHCO_3$ 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. El residuo se purifica luego mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos de 1:1) para lograr el compuesto del título (4,41 g). MS CI: m/z 442 (MH^+).

(d) Bencil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoico

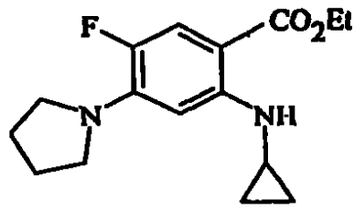


Una solución de bencil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico (Ejemplo 2d, 2,5 g, 5,3 mmol), ciclopropilamina (40 ml, 577 mmol) y sulfóxido de dimetilo (20 ml) en un tubo de vidrio sellado se calienta a 80°C durante 24 horas. La amina en exceso 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 el compuesto del título como un sólido (2,31 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,47-7,27 (m,

1470
1471

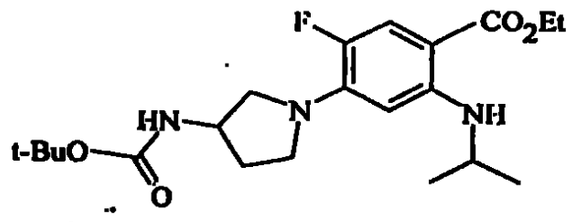
5H), 7,12 (bs, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,78-4,62 (m, 1H), 4,35-4,17 (m, 1H), 3,96-3,56 (m, 3H), 3,54-3,39 (m, 1H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,69-0,56 (m, 2H), 0,53-0,40 (m, 2H).

(e) Etil éster del ácido 2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-pirrolidin-1-ilbenzoico



Etil éster del ácido 4-(pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico (Ejemplo 2c, 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 $NaHCO_3$ 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. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna rápida (hexanos/diclorometano 1:9) para lograr el compuesto del título como un sólido (5,39 g). MS CI: m/z 293 (MH^+).

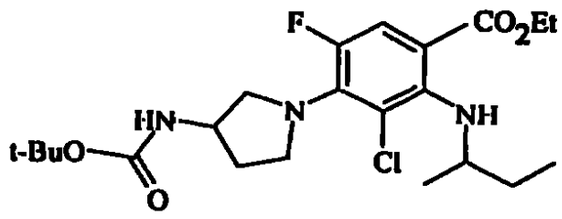
(f) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoico



Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2,5-difluorobenzoico (Ejemplo 2j, 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 el compuesto del título como un sólido (1,6 g). MS: m/z 410 (MH^+).

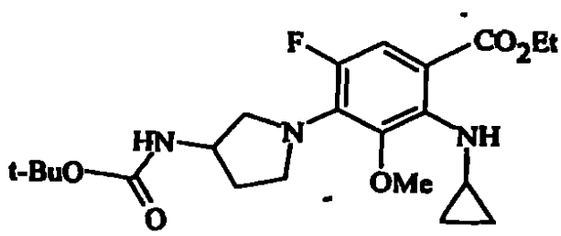
(g) Etil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoico

1473
1472



Etil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2,5-difluorobenzoico (Ejemplo 2c, 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 el compuesto del título como un jarabe amarillo (3,69 g). MS EI: m/z 548 (MH^+).

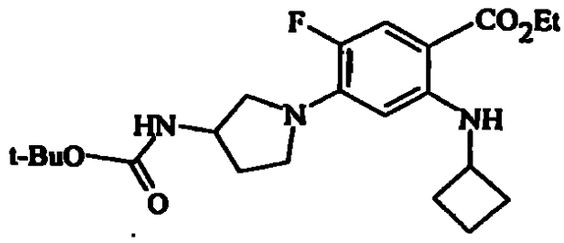
(h) Etil éster del ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico



Una solución de etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-

metoxibenzoico (Ejemplo 2f, 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 le 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 el compuesto del título como un sólido amarillo (0,875 g). ^{1}H 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).

(i) Etil éster del ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoico

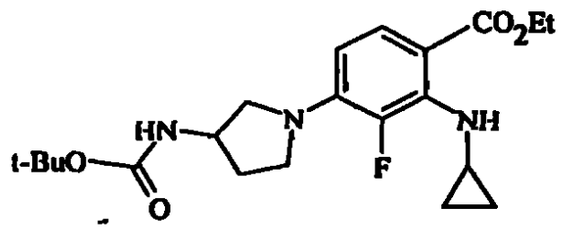


Una solución de etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,5-difluorobenzoico (2j,

1473
1474

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 urifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:5) para lograr el compuesto del título como un sólido amarillo (1,715 g). ^{1}H 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).

(j) Etil éster del ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-2-fluorobenzoico

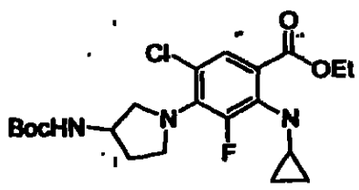


Una solución de etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoico (Ejemplo 2h, 1,85 g, 5,01 mmol) y ciclopropilamina (14,0 ml,

1425
1946

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 vacio y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:9) para lograr el compuesto del título (1,57 g). ^{1}H 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).

(k) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopopilamino-3-fluorobenzoico



Una solución de etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2,3-difluorobenzoico (Ejemplo 21, 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 vacio y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de

etilo/hexanos 1:9) para lograr el compuesto del título (2,0 g). ^{1}H 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 3. Procedimiento General A

Una solución de etil ésteres del ácido 4-(pirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoico (Ejemplo 2) y ciclopropilamina (10-15 eq.) en sulfóxido de dimetilo y trietilamina (2-5 eq.) se calienta en un tubo de vidrio sellado durante 3 días a 140°C. Se sopla aire comprimido en la mezcla para remover la ciclopropilamina excedente. La solución resultante se concentra bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para lograr ésteres del ácido 4-(sustituido pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-benzoico.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 3.

(1) Etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico **(Compuesto 12)** ([MS ES, MH^+] m/z 422) usando etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 2k).

1478
1477

(m) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirroldin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico (Compuesto 13) ([MS ES, MH+1] m/z 436) usando etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-pirrolidin-1-il]-2,5-difluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 2l).

(n) Etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-fluoro-5-metoxibenzoico (Compuesto 14) ([MS ES, MH+1] m/z 439) usando etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,3-difluoro-5-metoxibenzoico (Ejemplo 2m).

(o) Etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico (Compuesto 15) ([MS ES, MH^+] m/z 453) usando etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-pirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-3-metoxibenzoico (Ejemplo 2n).

(p) Etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-etoxi-5-fluorobenzoico ([MS ES, MH^+] m/z 452) usando etil éster del

1479
1478

ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-3-etoxi-2,5-difluorobenzoico (Ejemplo 2o).

(q) Etil éster del ácido 3-(benciloxiiminometil)-4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico ([MS ES, MH^+] m/z 541) usando etil éster del ácido 3-(benciloxiiminometil)-4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico (Ejemplo 2p).

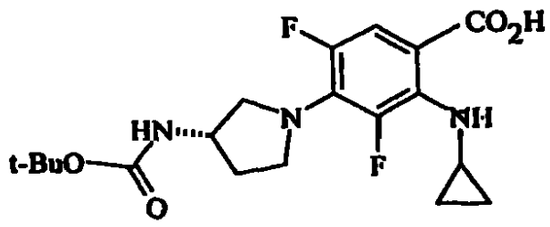
(r) Etil éster del ácido 3-Cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-il-pirrolidin-1-il)benzoico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,19 (bs, 1H), 5,53-5,39 (m, 1H), 4,36-4,21 (q, 2H), 4,14-4,01 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 1H), 1,41-1,28 (t, 3H), 0,73-0,59 (m, 2H), 0,52-0,37 (m, 2H)) usando etil éster del ácido 3-cloro-2,5-difluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-il-pirrolidin-1-il)benzoico (Ejemplo 2q).

EJEMPLO 4

Hidrólisis de Ésteres

(a) Ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoico

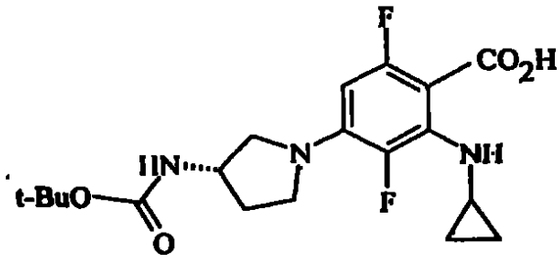
1429
1480



Una solución etil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoico (Ejemplo 3a, 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 $NaHCO_3$ y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (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).

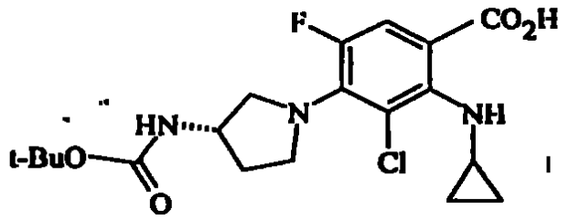
(b) Ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirridin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoico

1480
1481



Una solución de étil éster del ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoico (Ejemplo 3b, 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 enfria, se diluye con agua, y luego se conçenra 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 seçan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para dar el compuesto del título 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).

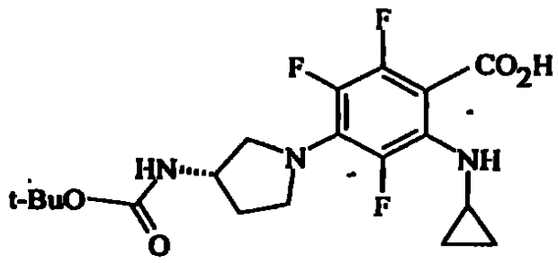
(c) Ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-benzoico



A una solución de etil éster del ácido 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico (Ejemplo 3c, 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 $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un sólido (2,74 g). MS CI: m/z 414 (MH^+).

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

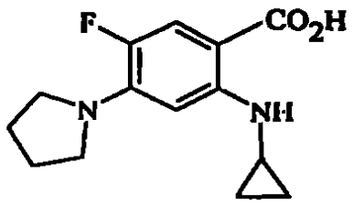
1483
1482



Una solución de 4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoato (Ejemplo 3d, 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. ^{1}H NMR (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).

(e) Ácido 2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-pirrolidin-1-ilbenzoico

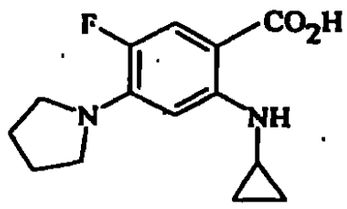
1984
1985



A una solución de etil éster del ácido 4-(pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico (Ejemplo 3e, 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 el compuesto del título como un sólido (2,74 g). MS CI: m/z 263 (M^+).

1484
1485

(f) Ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoico



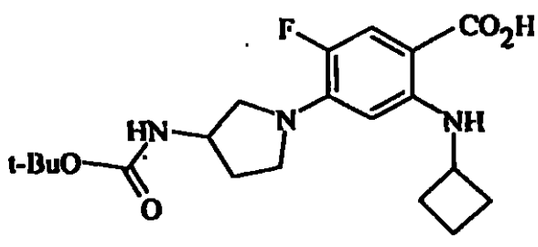
Una solución de etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoico (Ejemplo 3f, 1,5 g, 3,40 mmol), hidróxido de sodio 1M acuoso (50 ml), tetrahidrofurano (40 ml), y metanol (40 ml) se calienta durante 25 horas a 70°C. La solución se enfría, se diluye 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 Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido (1,25 g). MS EI: m/z 380 (M^+).

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

1485
1996

Una solución de etil éster del ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico (Ejemplo 3h, 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 $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran en vacío para lograr el compuesto del título como un sólido amarillo (0,160 g). ^1H NMR ($CDCl_3$): 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).

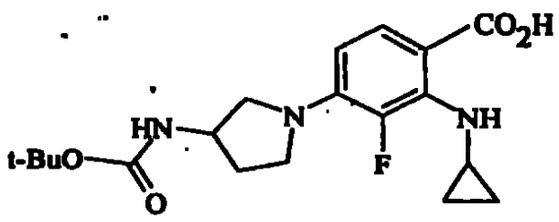
(i) Ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoico



1987
1486

Una solución de etil éster del ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoico (Ejemplo 3i, 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 refluye 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 el compuesto del título como un sólido amarillo (1,53 g). MS EI: m/z 394 (MH^+).

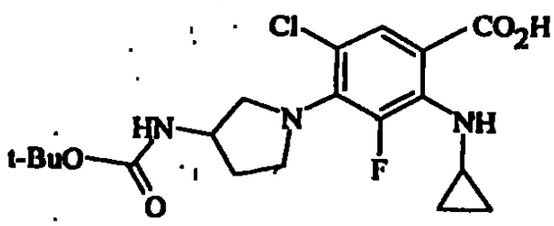
(j) Ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico



Una solución de etil éstre del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico (Ejemplo 3j, 1,34 g, 3,29 mmol) e hidróxido de

sodio acuoso (2N, 20 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se refluye 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 el compuesto del título (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).

(k) Ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico



Una solución de etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico (Ejemplo 3k, 2,00, 4,50, mmol) e hidróxido de sodio acuoso (2,0 N, 20 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) se refluye durante 1 hora. La solución se concentra parcialmente en vacío, se

1488
1489

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 el compuesto del título (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).

Ejemplo 4. Procedimiento General A

Una solución de éster del ácido 4-(sustituido-pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilaminobenzoico (Ejemplo 3) e hidróxido de sodio acuoso (10-20 eq., 1,0 N) en tetrahidrofurano y metanol se calienta durante 16 a 24 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 1,0 N acuoso, 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 en vacío para lograr el ácido 4-(sustituido-pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilaminobenzoico.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el procedimiento general de acuerdo con el Ejemplo 4.

1489
1490

(l) Ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico (Compuesto 12) ([MS ES, MH^+] m/z 394) usando etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 3l).

(m) Ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirroldin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico (Compuesto 13) ([MS ES, MH+1] m/z 408) usando etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 3m).

(n) Ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-fluoro-5-metoxibenzoico (Compuesto 14) (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 12,50 (bs, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,07-3,90 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,42-3,29 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,70-0,57 (m, 2H), 0,46-0,32 (m, 2H)) usando etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-fluoro-5-metoxi-benzoico (Ejemplo 3n).

(o) Ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico (Compuesto 15) ([MS ES, MH+1] m/z 424) usando etil éster del ácido 4-[3-

(terc-butoxicarbonilaminometil)-pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico (Ejemplo 3o).

(p) Ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirroldin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-etoxi-5-fluorobenzoico **(Compuesto 16)** ([MS ES, MH^+] m/z 424) usando etil éster del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-3-etoxi-5-fluorobenzoico (Ejemplo 3p).

(q) Ácido 3-(benciloxiiminometil)-4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico **(Compuesto 17)** ([MS ES, MH^+] m/z 513) usando etil éster del ácido 3-(benciloxiiminometil)-4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico (Ejemplo 3q).

(r) Ácido 3-Cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-il-pirrolidin-1-il)benzoico **(Compuesto 19)** (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (bs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,54-5,39 (m, 1H), 4,13-3,97 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 0,70-0,58 (m, 2H), 0,58-0,46 (m, 2H)) usando etil éster del ácido 3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-il-pirrolidin-1-il)benzoico (Ejemplo 3r).

491
1492

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 6 (donde R_7 = F), amina heterocíclica (2 eq.) y trietilamina (10 eq.) se agita en sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida (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 trituración 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

1492
1493

extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran en vacio. La purificación mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) logra los compuestos del título.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con los Procedimientos Generales A o B precedentes:

(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^+)) usando terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) y 3-(terc-butoxicabonilaminometil)pirrolidina (Método General A).

(b) terc-Butil éster del ácido N'-4-[4-(terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 494 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) y 4-terc-butoxicabonilpiperazina (Método General A).

(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^+)) usando terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) y 3-(terc-butoxicabonilaminometil)-3-metilpirrolidina (Sánchez J.P., Bridges A.J., Bucsh R., Domagala J.M., Gogliotti R.D., Hagen S.E., Heifetz C.L., Joannides E.T., Sesnie J.C., et al, *J. Med. Chem.*, 1992;35(2):361-367) (Método General A).

(d) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 506 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) y terc-butil éster del ácido (3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il)carbámico (Brighty K.E., 1991, EP 413455) (Método General A).

(e) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 508 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) y (S)-3-(terc-butoxicabonil-N-metilamino) pirrolidina (Chu D.T., Li Q., Cooper C.S., Fung A.K.L., Lee

1494
1995

C.M., Plattner J.J., Solicitud Internacional PCT 1995:255. WO 9510519) (Método General A).

(f) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 566 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoil]-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13b) y terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (Método General A).

(g) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 538 (MH^+)) usando ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoico (Ejemplo 4a) (Método General B).

(h) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoil}hidrazincarboxílico (^1H NMR ($CDCl_3$): 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),

1495
1996

0,58-0,48 (m, 2H)) usando ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoico (Ejemplo 4b) (Método General B).

(i) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoil}hidrazincarboxílico (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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)) usando ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoico (Ejemplo 4d) (Método General B).

(j) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 520 (MH^+)) usando ácido 4-[(S)-3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico (Ejemplo 4c) (Método General B).

(k) terc-Butil éster del ácido N'-[(S)-4-(7-terc-butoxicarbonilamino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-2-

1496
1497

ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 520 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) y terc-butil éster del ácido (5-azaespiro[2,4]hept-7-il)carbámico (Método General A).

(l) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(R)-3-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 570 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 6c) y [(R)-3-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidina (Fredij V., Lenoir E.A., III, Suto M.J., Zeller J.R., Wemple J., *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994;5[7]:1131-1134) (Método General A).

(m) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-difluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 379 (MH^+)) usando ácido 2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-pirrolidin-1-ilbenzoico (Ejemplo 4e) (Método General B).

(n) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 496 (MH^+)) usando ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-

1497
1498

il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoico (Ejemplo 4f) (Método General B).

(o) 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^+)) usando ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-secbutilamino-3-cloro-5-fluorobenzoico (Ejemplo 4g) (Método General B).

(p) 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^+)) usando ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico (Ejemplo 4b) (Método General B).

(q) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 394 (MH^+)) usando ácido 4-[3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoico (Ejemplo 4i) (Método General B).

1498
1499

(r) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 494 (MH^+)) usando ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico (Ejemplo 4j) (Método General B).

(s) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (^1H NMR ($CDCl_3$): 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)) usando ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoico (Ejemplo 4k) (Método General B).

(t) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil]hidrazincarboxílico ([MS ES, MH^+] m/z 508) usando ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 41) (Método General B).

1499
1500

(u) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil}hidrazincarboxílico ([MS ES, MH^+] m/z 522) usando ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoico (Ejemplo 4m) (Método General B).

(v) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-fluoro-5-metoxibenzoil]hidrazincarboxílico ([MS ES, MH^+] m/z 525) usando ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-fluoro-5-metoxibenzoico (Ejemplo 4n) (Método General B).

(w) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoil}hidrazincarboxílico ([MS ES, MH_2^{+2}] m/z 539) usando ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoico (Ejemplo 4o) (Método General B).

(x) terc-Butil éster del ácido N'-[3-(Benciloxiiminometil)-4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico ([MS ES, MH^+] m/z 627) usando ácido 3-(benciloxiiminometil)-4-(3-terc-

butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoico (Ejemplo 4q) (Método General B).

(y) terc-Butil éster del ácido N'-[3-cloro-2-ciclopropilaino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirrolidin-1-il)benzoil]hidrazincarboxílico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9,90 (bs, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,17 (bs, 1H), 5,51-5,41 (m, 1H), 4,59 (bs, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,68-0,50 (m, 4H)) usando ácido 3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol]-1-ilbenzoico (Ejemplo 4r) (Método General B).

(z) terc-Butil éster del ácido N-[1-[4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-piperidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorofenil]metanoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/e 522 (MH+)) desde terc-butil éster del ácido piperidin-3-ilmetilcarbámico (Hilpert K., Ackermann J., Banner D.W., Gast A., Gubernator K., Hadvary P., Labler L., Mueller K., Schmid G., et al, *J. Med. Chem.*, 1994;37[23]:3889-3901) y terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) (Método General A).

(aa) terc-Butil éster del ácido N-[1-(4-{3-[(terc-butoxicarbonilisopropilamino)-metil]pirrolidin-1-il}-2-ciclopropilamino-5-fluorofenil)metanoil]-hidrazincarboxílico (MS CI: m/e 550 (MH+)) usando isopropilpirrolidin-3-ilmetilamina (Mich T.F., Culbertson T.P., US 4550103) y terc-butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13a) (Método General B).

(bb) terc-Butil éster del ácido N'-(1-[4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilaminofenil}metanoil)hidrazincarboxílico ([MS CI: m/e 524 [M+1]) usando terc-butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico (Ejemplo 6c) y 3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidina (Método General A).

(cc) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-etoxi-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS ES: m/z 537) desde ácido (4-(3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-etoxi-5-fluorobenzoico (Ejemplo 4p) (Método General A).

EJEMPLO 6

Síntesis de terc-butil ésteres del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico

Método General A

A una solución de terc-butil éster del ácido benzoilhidrazincarboxílico (del Ejemplo 5 o 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 refluye 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) para lograr los compuestos del título.

Método General B

Una solución de terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-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 los compuestos del título.

Método General C

A una solución de terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico C-6- y/o C-8-halogenado 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 lograr los compuestos del título.

Método General D

Una suspensión de terc-butil éster del ácido benzoilhidrazincarboxílico (del Ejemplo 5 o 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 $NaHCO_3$

1504
1505

saturado y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, solución salina y luego 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 1:1) para lograr los compuestos del título.

Método General E

Una pirrolidina sustituida apropiadamente (1,5-2 eq.), una 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1-sustituido-1H-quinazolina-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, $NaHCO_3$ saturado, y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se concentra para dar los compuestos del título.

Método General F

Una solución de terc-butil éster del ácido (2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-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 20 a 40 horas. Después de

1505
1566

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 se concentra. El residuo resultante se disuelve nuevamente en cloruro de metileno y luego se trata con di-terc-butil dicarbonato (2 eq.). Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se concentra y el producto se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) para lograr los compuestos del título.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con los Procedimientos Generales A-F del Ejemplo 8:

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 568 (MH+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 18a) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 554 (MH+)) desde terc-butil éster del ácido N'-4-[4-(terc-

506
1507

butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 18b) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 582 (MH+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 18c) (Método General A).

(d) terc-Butil éster del ácido [7-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 566 (MH+)) desde terc-butil éster del ácido N'-[4-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 18d) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 568 (MH+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-

(terc-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-benzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 18e) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-amino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}-hidrazincarboxílico (Ejemplo 18f) (Método General A).

(g) terc-Butil éster del ácido 7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-

1569
1508

butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5-difluorobenzoil}-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5g) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 538 (M^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,6-difluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5h) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 556 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3,5,6-trifluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5i) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 552 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-

1310
1509

ciclopropilamino-5-fluoro-benzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5j) (Método General A).

(k) terc-Butil éster del ácido [7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 467 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y 3-hidroximetilpirrolidina (Roussi G., Zhang J., *Tetrahedron Lett.*, 1988;29(28):3481-3482) (Método General B).

(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-quinazolina-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 580 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y 3-(terc-butoxicarbonilaminoetil)pirrolidina (Antonsson K.T., Bylund R.E., Gustafsson N.D., Nisson N.O.I. WO 9429336) (Método General B).

(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-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 580 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-[(S)-4-(7-terc-

butoxicarbonilamino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 18g) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 596 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(R)-3-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 51) (Método General A).

(o) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 534 (MH^+)) desde 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-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6a) (Método General C).

(p) terc-Butil éster del ácido [7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 437 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido N'-[4-(pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-

1812
1511

5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 18h) (Método General A).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 530 (M^+)) usando terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il)-3-cloro-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoil}-hidrazincarboxílico (Ejemplo 18i) (Método General A).

(r) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-8-cloro-6-fluoro-2,4-dioxo-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 570 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-sec-butilamino-3-cloro-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5o) (Método General A).

(s) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 550 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-

1513
1512

fluoro-3-metoxibenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5p) (Método General D).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 568 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5q) (Método General A).

(u) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 520 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5r) (Método General D).

(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-quinazolina-3-il}-carbámico (^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,

1514
1513

9H), 1,46 (s, 9H), 0,77-0,73 (m, 2H), 0,63-0,57 (bs, 2H)) usando terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilamino-3-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5s) (Método General D).

(w) terc-Butil éster del ácido [(S)-1-(1-ciclopropilmetil-3-dibencilamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-carbámico (MS CI, m/z 614 (MH^+)) usando 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1-ciclopropilmetil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 17a) y terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (Método General E).

(x) terc-Butil éster del ácido {1-[(R)-1-(1-ciclopropilmetil-3-dibencilamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-1-ilmetil}-carbámico (MS CI, m/z 656 (MH^+)) usando 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1-ciclopropilmetil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 17a) y terc-butil éster del ácido (R)-3-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidina (Método General E).

(y) terc-Butil éster del ácido [(S)-1-(3-dibencilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-carbámico (punto de fusión 104°C-106°C, MS

1513
1514

CI, m/z 588 (MH^+)) usando 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1-etil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 17b) y terc-butil éster del ácido (S)-pirrolidin-3-ilcarbámico (Método General E).

(z) terc-Butil éster del ácido [(R)-1-(3-dibencilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-1-metil-1-pirrolidin-3-iletil]-carbámico (MS CI, m/z 630 (MH^+)) usando 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1-etil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 17b) y terc-butil éster del ácido (R)-(1-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidina (Método General E).

(aa) terc-Butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico ([MS ES, MH^+] m/z 534) usando terc-butil éster del ácido N'-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil]-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5t) (Método General D).

(bb) terc-Butil éster del ácido [7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico ([MS ES, MH^+] m/z 548)) usando terc-butil éster del ácido N'-[4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2-

YB16
1515

ciclopropilamino-5-fluoro-3-metilbenzoil)hidrazincarboxílico (Ejemplo 5u) (Método General D).

(cc) terc-Butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-6-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico ([MS ES, MH_2^+] m/z 551) usando terc-butil éster del ácido N'-[4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-3-fluoro-5-metoxibenzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 5v) (Método General D).

(dd) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico ([MS ES, MH_2^{+2}] m/z 565) usando terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluoro-3-metoxibenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5w) (Método General D).

(ee) terc-Butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-etoxi-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico ([MS ES, MH_2^{+2}] m/z 565) desde terc-butil éster del ácido N'-[4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-

1507
1516

ciclopropilamino-3-etoxi-5-fluorobenzoil]-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5cc) (Método General A).

(ff) terc-Butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico ([MS ES, MH^+] m/z 545) desde terc-butil éster del ácido N'-[3-benciloxiiminometil)-4-(3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluoro-benzoil]-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5x) (Método General A).

(gg) terc-Butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,26 (bs, 1H), 5,51-5,39 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,64 (s, 9H), 0,76-0,49 (m, 4H)) desde terc-butil éster del ácido N'-[3-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluoro-4-(3-[1,2,3-triazol0-1-il-pirrolidin-1-il)benzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 5y) (Método General A).

(hh) terc-Butil éster del ácido [7-(3-carbamoilpiperidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-

1518
1517

quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 496 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y 3-carbamoil-piperidina (Método General B).

(ii) terc-Butil éster del ácido (7-[trans-3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-trifluorometil-pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 635 (M^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y trans-3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-trifluorometilpirrolidina (Li Q., Tufano M., et al, *J. Med. Chem. Lett.*, 1998;8[15]:1953-1958) (Método General B).

(jj) terc-Butil éster del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-7-(3-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)metil]pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 548 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido (3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil]pirrolidin-1-il}carbámico (Domagala J.M., Mich T.F., Sánchez J.P., US 5097032) (Método General B).

(kk) terc-Butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(5-metilhexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 494 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y 5-metiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrol (Ohnmacht C.J., Jr., Draper C.W., Dedinas R.F., Loftus P., Wong J.J., *J. Heterocycl. Chem.*, 1983;20[2]:321-329) (Método General B).

(ll) terc-Butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-7-(2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 494 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido (2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-il)carbámico (Culbertson T.P., Sánchez J.P., Gambino L., Sesnie J.A., *J. Med. Chem.*, 1990;33[8]:2270-2275) (Método General B).

(mm) terc-Butil éster del ácido {7-[3-bencil-3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 658 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-

1500
1519

dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido (3-bencilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5o) (Método General B).

(nn) terc-Butil éster del ácido {7-[(R)-3-((S)-1-terc-butoxicarbonilaminoetil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 582 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido (R)-(S)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico (Johnson D.R., Szoteck D.L., Domagala J.M., Stickney T.M., Michel A., Kampf J.W., *J. Heterocycl. Chem.*, 1992;29[6]:1481-1488) (Método General B).

(oo) terc-Butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-hidroxiiminopirrolidin-1-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (MS CI: m/z 469 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y oxima de pirrolidin-3-ona (Ejemplo A7) (Método General B).

(pp) terc-Butil éster del ácido [7-trans-(3-terc-butoxicarbonilamino-4-trifluorometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-

1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 622 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido trans-(4-trifluorometilpirrolidin-3-il)carbámico (Fukui H., Shibata T., Naito T., Nakano J., Maejima T., Senda H., Iwatani W., et al, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1998;8[20]:2833-2838) (Método General B).

(qq) terc-Butil éster del ácido (7-{(R)-3-(S)-1-(terc-butoxicarbonilmetilamino)etil]pirrolidin-1-il}-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 596 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y (R)-3-((S)-1-(metilaminoetil)pirrolidina (*J. Het. Chem.*, 1992;29:1481) (Método General F).

(rr) terc-Butil éster del ácido trans-[7-((3-terc-butoxicarbonilamino-4-fenilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (MS CI: m/z 630 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido trans-4-fenilpirrolidin-3-ilamino

carbámico (Bucsh R.A., Domagala J.M., Laborde E., Sesnie J.C., *J. Med. Chem.*, 1993;36[26]:4139-4151) (Método General B).

(ss) terc-Butil éster del ácido trans-{7-[3-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-hidroxifenil)-pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS: m/z 646 (MH^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido trans-4-(4-hidroxifenil)-pirrolidin-3-ilamino carbámico (Bucsh R.A., Domagala J.M., Laborde E., Sesnie J.C., *J. Med. Chem.*, 1992;36[26]:4139-4151) (Procedimiento General B).

(tt) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)piperidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 580 (M^+)) usando terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido (piperidin-3-ilmetil)carbámico (Método General B).

(uu) terc-Butil éster del ácido (7-{3-[(terc-butoxicarbonilisopropilamino)metil]pirrolidin-1-il}-8-cloro-1-

1823
1822

ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)-carbámico (MS CI: m/z 608 (M^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y 3-(isopropilaminometil)pirrolidina (Domagala et al, *J. Med. Chem.*, 1994;3889-3901) (Método General F).

(vv) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-6,8-dicloro-1-ciclopropil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS CI: m/z 584 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido (pirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Método General B).

(ww) terc-Butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-fenilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]-carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 1H), 7,50-7,29 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,18-3,85 (m, 3H), 3,78-3,52 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,58-2,39 (m, 1H), 1,62-0,62 (m, 22H)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido (3-

1524
1523

fenilpirrolidin-3-il)carbámico (Ejemplo A30) usando el Método General B.

(xx) terc-Butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}-carbámico (MS ES: m/z 582 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14) y terc-butil éster del ácido trans-(4-metilpirrolidin-3-il)carbámico (Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., Solicitud de Patente Europea, 1987, EP 208210) usando el procedimiento general F.

EJEMPLO 7

Desprotección de Quinazolin-2,4-dionas

Método General A

Se hace burbujear gas hidrógeno en éter dietílico (o diclorometano o dicloroetano) 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-quinazolina-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 (o diclorometano o dicloroetano) y hexanos, y se seca bajo vacío para lograr la

1525
1524

sal de clorhidrato de la amina desprotegida deseada, como un sólido.

Método General B

El compuesto se disuelve en ácido trifluoroacético y se agita a 0°C durante 3 a 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-quinazolina-7-il)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 (SiO_2, $CHCl_3$) 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.

1576
1505

Método General D

Se hace burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución del sustrato en éter dietílico, 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.

Método General E

Una solución del sustrato en etanol es tratada con una solución de etanol saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, y el solvente se remueve en vacío. El residuo se disuelve en agua, se filtra a través de una almohadilla de fibra de vidrio para aclararlo y se liofiliza. El residuo sólido se tritura con éter, se filtra, se lava con éter y se seca en vacío.

Método General F

Una solución de 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b), 1,2 eq. de cadena lateral de amina heterocíclica, y N,N-diisopropiletilamina/acetonitrilo 1:3 se calienta a 50°C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se diluye con agua,

1527
1526

se enfría a 0°C y el sólido se remueve mediante filtración, se lava con 50% de acetonitrilo acuoso, y se seca en vacío para dar un sólido que se disuelve en etanol y se trata con una solución de etanol saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. La mezcla luego se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se remueve en vacío y el residuo se tritura con éter. El sólido se remueve por filtración, se lava con éter y se seca en vacío.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con los Procedimientos Generales A-F del Ejemplo 7:

(a) Clorhidrato la 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 1**) (punto de fusión 153°C-155°C, MS CI: m/z 368 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 7-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6a) usando el Método General A.

(b) Clorhidrato la 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 2**) (punto de fusión 156°C-159°C, MS CI: m/z 354 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 7-[4-(terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-

quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6b) usando el Método General A.

(c) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il}-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 3) (punto de fusión 166°C-168°C, MS CI: m/z 382 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6c) usando el Método General A.

(d) Clorhidrato de 3-amino-7-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 4) (punto de fusión 111°C-114°C, MS CI: m/z 366 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6d) usando el Método General A.

(e) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-N-metilaminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 5) (punto de fusión 1183°C-120°C, MS CI: m/z 368 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-

1529
1530

butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6e) usando el Método General A.

(f) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 6) (punto de fusión 184°C-186°C, MS CI: m/z 427 (MH^+)) desde 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-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6f) usando el Método General A.

(g) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 7) (punto de fusión 288°C, MS EI: m/z 388 (M^+)) desde terc-butil éster del ácido 7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6g) usando el Método General A.

(h) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-5,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 8) (punto de fusión 338°C, MS EI: m/z 338 (M^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-

1530
1529

butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-5,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6h) usando el Método General A.

(i) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 9**) (punto de fusión 271°C, MS CI: m/z 356 (MH^+)) desde 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-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6i) usando el Método General A.

(j) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 10**) (punto de fusión 134°C-136°C, MS CI: m/z 354 (MH^+)) desde 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-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6a) usando el Método General A.

(k) Clorhidrato de 7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 11**) (punto de fusión 215°C-218°C, MS EI: m/z 352 (M^+)) desde 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-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 10) usando el Método General A.

(l) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 12**) (punto de fusión 78°C-80°C, MS CI: m/z 369 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6k) usando el Método General A.

(m) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminoetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 13**) (punto de fusión 158°C-160°C, MS CI: m/z 382 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino-etil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 61) usando el Método General A.

(n) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-7-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 14**) (punto de fusión 177°C-179°C, MS CI: m/z 380 (MH^+)) desde 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-

quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6m) usando el Método General A.

(o) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 15) (punto de fusión 117°C-120°C, MS CI: m/z 396 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6n) usando el Método General A.

(p) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 16) (punto de fusión 170°C-172°C, MS CI: m/z 334 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)pirrolidin-1-il}-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6o) usando el Método General A.

(q) Clorhidrato de 3-amino-7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 17) (punto de fusión 96°C-98°C, MS CI: m/z 339 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-

1533
1532

ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6p) usando el Método General A.

(r) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 18) (punto de fusión 151°C, MS EI: m/z 356 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-8-cloro-6-fluoro-1-isopropil-2,4-dioxo-6-fluoro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6q) usando el Método General B.

(s) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-sec-butil-8-cloro-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 19) (punto de fusión 115°C) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-8-cloro-6-fluoro-2,4-dioxo-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6r) usando el Método General B.

(t) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 20) (punto de fusión 216°C-218°C, MS EI: m/z 350 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6s) usando el Método General A.

1589
1533

(u) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclobutilamino-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 21) (punto de fusión 205°C-208°C, MS EI: m/z 368 (MH^+)) desde 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-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6t) usando el Método General A.

(v) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 22) (punto de fusión 210°C-212°C, MS EI: m/z 320 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6u) usando el Método General A.

(w) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il]-6-cloro-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 23) (punto de fusión 135°C-137°C, MS EI: m/z 354 (MH^+)) desde 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-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6v) usando el Método General B.

(x) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropilmetil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto

1535
1534

24) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 334 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [(S)-1-(1-ciclopropilmetil)-3-dibencilamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 6w), usando el Método General C.

(y) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropilmetil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 25**) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 376 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[(R)-1-(ciclopropilmetil-3-dibencilamino-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-1-metiletil}carbámico (Ejemplo 6x) usando el Método General C.

(z) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-etil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 26**) (punto de fusión 248°C-251°C, MS CI: m/z 308 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [(S)-1-(3-dibencilamino-1-etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 6y) usando el Método General C.

(aa) Clorhidrato de 3-amino-1-etil-6-fluoro-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 27**) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 350 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [(R)-1-(3-dibencilamino-1-

1536
1535

etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-1-metil-1-pirrolidin-3-iletil]carbámico (Ejemplo 6z) usando el Método General C.

(bb) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 28**) (punto de fusión >250°C, MS CI: m/z 320 (MH^+)) desde 3-amino-[7-[(S)-3-(terç-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 25) usando el Método General A.

(cc) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 29**) (punto de fusión 110°C-112°C, MS ES, MH^+ m/z 334) desde terc-butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxocarbonilamino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6aa) usando el Método General B.

(dd) Trifluoroacetato de 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 30**) (punto de fusión 82°C-84°C, MS ES, m/z 348 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxocarbonilaminometil)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-

1537
1536

fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6bb) usando el Método General B.

(ee) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-6-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 31**) (punto de fusión 208°C-210°C, MS ES, m/z 350 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxocarbonilamino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-6-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6cc) usando el Método General A.

(ff) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 32**) (punto de fusión 180°C-182°C, MS ES, m/z 364 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-terc-butoxocarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6dd) usando el Método General A.

(gg) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-etoxi-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 33**) (punto de fusión 220°C, MS ES, m/z 364 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxocarbonilamino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-etoxi-6-

1538
1537

fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6ee) usando el Método General A.

(hh) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-8-carbonitrilo (Compuesto 34) (punto de fusión 277°C, MS ES, m/z 345 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxocarbonilaminopirrolidin-1-il)-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6ff) usando el Método General A.

(ii) Trifluoroacetato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirrolidin-1-il)-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 35) (punto de fusión 145°C-147°C, MS ES, m/z 406 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-7-(3-[1,2,3-triazol]-1-il-pirrolidin-1-il)-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6gg) usando el Método General B.

(jj) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 36) (punto de fusión 215°C-217°C) desde terc-butil éster del ácido [(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-

1539
1538

tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}-carbámico (Ejemplo 28a) usando el Método General E.

(kk) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 37) (punto de fusión 221°C-223°C) desde terc-butil éster del ácido {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}-carbámico (Ejemplo 28b) usando el Método General A.

(ll) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 38) (punto de fusión 197°C-199°C) desde terc-butil éster del ácido {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}-carbámico (Ejemplo 28c) usando el Método General E.

(mm) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 39) (punto de fusión 192°C-194°C) desde terc-butil éster del ácido {(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

1590
1539

tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil)-carbámico (Ejemplo 28d) usando el Método General E.

(nn) Clorhidrato de 5-amino-9-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona (**Compuesto 40**) (punto de fusión 202°C-204°C) desde terc-butil éster del ácido [(S)-1-(5-amino-8-fluoro-3-metil-4,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oxa-3a,5-diazafenalen-9-il)pirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28c) usando el Método General E.

(oo) Clorhidrato de 5-amino-9-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-8-fluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona (**Compuesto 41**) (punto de fusión 192°C-194°C) desde terc-butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(5-amino-8-fluoro-3-metil-4,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oxa-3a,5-diazafenalen-9-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28f) usando el Método General E.

(pp) Clorhidrato de 2-amino-8-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-1,3-diona (**Compuesto 42**) (punto de fusión 202°C-204°C) desde terc-butil éster del ácido [(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-8-il)pirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28g) usando el Método General E.

1541
1540

(qq) Clorhidrato de 2-amino-8-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-9-fluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-1,3-diona (**Compuesto 43**) (punto de fusión 197°C-199°C) desde terc-butil éster del ácido ((R)-3-[(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-8-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28h) usando el Método General E.

(rr) Clorhidrato de 3-amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (**Compuesto 44**) (punto de fusión 213°C-215°C) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28i) usando el Método General E.

(ss) Clorhidrato de 3-amino-7-(6-amino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (**Compuesto 45**) (punto de fusión 268°C-270°C) desde 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y terc-butil éster del ácido 3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilcarbámico usando el Método General F.

(tt) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminoetil-3-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-

1342
1SA1

diona (Compuesto 46) (punto de fusión 187°C-189°C) desde 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y terc-butil éster del ácido [1-metil-(3-metilpirrolidin-3-il)]metilcarbámico (*J. Med. Chem.*, 1992;361-367) usando el Método General F.

(uu) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Compuesto 47) (punto de fusión 200°C-203°C) desde 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y terc-butil éster del ácido (3aS,7aR)-octahidropirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico (Ejemplo A27) usando el Método General F.

(vv) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(octahidropirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Compuesto 48) (punto de fusión 200°C-202°C) desde 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y terc-butil éster del ácido octahidropirrolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico usando el Método General F.

(ww) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Compuesto 49) (punto de

1393
1502

fusión >260°C) desde 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y (R)-3-(1-amino-1-metiletil)-pirrolidina usando el Método General F.

(xx) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (**Compuesto 50**) (punto de fusión 152°C-154°C) desde 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y terc-butil éster del ácido (3-aminometilpiperidin-1-il)carbámico (Hilpert K. et al, *J. Med. Chem.*, 1994;37[23]:3889-3901) usando el Método General F.

(yy) Clorhidrato de trans-3-amino-7-(3-aminometil-4-trifluorometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (**Compuesto 51**) (punto de fusión 214°C-216°C) desde 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y 3-aminometil-4-trifluorometilpirrolidina (Li Q., Wang W., Berst K.B., Clairborne A., Hasvold L., Raye K. Tufano M. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998;8:1953-1958) usando el Método General F.

(zz) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(R)-1-metilamino-etil)pirrolidin-1-il]-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (**Compuesto 52**) (punto de fusión 137°C-139°C) desde

1394
1563

3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b) y terc-butil éster del ácido (R)-3-((R)-1-metilaminoetil)pirrolidina usando el Método General F.

(aaa) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (**Compuesto 53**) (punto de fusión >260°C) desde terc-butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}-carbámico (Ejemplo 28j) usando el Método General E.

(bbb) Clorhidrato de 3-amino-7-[(1-aminopropil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 54**) (MS CI: m/z 376 (MH^+) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]propil}-carbámico (Ejemplo 28ooo) usando el Método General E.

(ccc) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-[(R))-3-((S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 55**) (punto de fusión 153°C-155°C) desde terc-butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

1585
1544

tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}metilcarbámico (Ejemplo 28ppp) usando el Método General E.

(ddd) Clorhidrato de 3-amino-7-[7-(1-aminoetil)-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 56**) (punto de fusión 178°C-180°C, MS CI: m/z 388 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[5-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)5-azaespiro[2.4]hept-7-il]etil}-carbámico (Ejemplo 28qqq) usando el Método General E.

(eee) Amida de ácido 1-(3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)piperidin-3-carboxílico (**Compuesto 58**) (punto de fusión 141°C-144°C, MS CI: m/z 396 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(3-carbamoilpiperidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 8hh) usando el Método General A.

(fff) Clorhidrato de 3-amino-7-[trans-3-aminometilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 59**) (punto de fusión 171°C-173°C, MS CI: m/z 436 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[trans-3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-4-trifluorometilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-

1546
1545

quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6ii) usando el Método General E.

(ggg) Clorhidrato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-{3-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)metil]pirrolidin-1-il}-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 60) (punto de fusión 163°C-164°C, MS CI: m/z 450 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-7-{3-[(2,2,2-trifluoroetilamino)metil}-pirrolidin-3-il}-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 6jj) usando el Método General E.

(hhh) Clorhidrato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(5-metilhexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 61) (punto de fusión 133°C-135°C, MS CI: m/z 394 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6kk) usando el Método General E.

(iii) Clorhidrato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-7-(2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 62) (punto de fusión 147°C-149°C, MS CI: m/z 394 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-7-(2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il)-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-

1397
1546

dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 611) usando el Método General E.

(jjj) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometil-3-bencilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 63**) (punto de fusión 148°C-150°C, MS CI: m/z 458 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-bencil-3-(3-terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6mm) usando el Método General E.

(kkk) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-((S(-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 64**) (punto de fusión 164°C-166°C, MS CI: m/z 382 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[(R)-3-((S)-1-terc-butoxicarbonilaminoetil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6nn) usando el Método General E.

(lll) Clorhidrato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 65**) (punto de fusión 147°C-149°C, MS CI: m/z 368 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [8-cloro-1-ciclopropil-

V398
1547

6-fluoro-7-(3-hidroxiimino-pirrolidin-1-il)-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6oo) usando el Método General E.

(mmm) Clorhidrato de 3-amino-7-[trans-3-amino--4-trifluorometilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 66) (punto de fusión 181°C-183°C, MS CI: m/z 422 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(trans-3-terc-butoxicarbonilamino-4-trifluorometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6pp) usando el Método General E.

(nnn) Clorhidrato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(R)-3-(S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 67) (punto de fusión 122°C-124°C, MS CI: m/z 396 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (7-[(R)-3-(S)-1-(terc-butoxicarbonilmetilamino)etil]pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 6qq) usando el Método General E.

(ooo) Clorhidrato de 3-amino-7-(trans-3-amino-4-fenilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 68) (punto de fusión 174°C-

1349
1548

175°C, MS CI: m/z 430 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(trans-3-terc-butoxicarbonilamino-4-fenilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6rr) usando el Método General E.

(ppp) Clorhidrato de 3-amino-7-[trans-3-amino-4-(4-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 69) (punto de fusión >200°C, MS CI: m/z 446 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 7-[trans-3-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6ss) usando el Método General E.

(qqq) Clorhidrato de N-[1-(3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-ilmetil]metanosulfonamida (Compuesto 70) (punto de fusión 109°C-112°C, MS CI: m/z 446 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(metanosulfonilaminometil)-pirrolidin-1-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 36) usando el Método General E.

1350
1349

(rrr) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 71**) (punto de fusión 131°C-133°C, MS CI: m/z 382 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)piperidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 6tt) usando el Método General E.

(sss) Clorhidrato de 3-amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(isopropilamino-metil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 72**) (punto de fusión 125°C-127°C, MS CI: m/z 410 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (7-{3-[(terc-butoxicarbonil-isopropilamino)metil]pirrolidin-1-il}-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 6uu) usando el Método General E.

(ttt) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-1-ciclopropil-2,4-diona (**Compuesto 73**) (punto de fusión 147°C-149°C, MS CI: m/z 384 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {7-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-pirrolidin-1-il]-6,8-dicloro-1-ciclopropil-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico usando el Método General E.

1551
1550

(uuu) N-[1-(3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-ilmetil]metanosulfonamida (Compuesto 74) (punto de fusión 109°C-112°C, MS CI: m/z 446 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(metanosulfonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (Ejemplo 36) usando el Método General E.

(vvv) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 75) (punto de fusión 194°C-196°C, ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (bs, 3H), 7,47 (d, 1H), 4,68 (bs, 3H), 3,59-3,23 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,13-1,08 (m, 2H), 0,62-0,50 (m, 1H); MS ES: m/z 362 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-[(R)-3-(S)-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28k) usando el Método General A.

(www) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 76) (punto de fusión 200°C-202°C, MS CI: m/z 376 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-

1552
1551

1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-1-metiletil}carbámico (Ejemplo 28l) usando el Método General A.

(xxx) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 77**) (punto de fusión 190°C-192°C, ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 8,07 (bs, 3H), 7,49 (d, 1H), 3,89-3,10 (m, 12H), 2,42 (s, 3H), 2,39-2,08 (m, 2H), 1,29 (d, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,62-0,50 (m, 2H); MS ES: m/z 392 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-metoxipirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28m) usando el Método General A.

(yyy) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 78**) (punto de fusión 190°C-192°C, MS ES: m/z 396 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fluoropirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28o) usando el Método General A.

(zzz) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 79**) (punto de fusión 238°C-240°C, MS ES: m/z 334

(MH$^+$)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28p) usando el Método General A.

(aaaa) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-(S)-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 80) (punto de fusión 245°C-247°C, MS ES: m/z 362 (MH$^+$)) desde terc-butil éster del ácido [1-(S)-[1-(R)-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil]carbámico (Ejemplo 28q) usando el Método General A.

(bbbb) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminoetil)-3-metoximetilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 81) (punto de fusión 172°C-177°C, MS ES: m/z 392 (MH$^+$)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-metoximetilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28r) usando el Método General A.

(cccc) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometil)-3-fluorometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 82) (punto de fusión 160°C-163°C, MS ES: m/z 380 (MH$^+$)) desde terc-butil éster del ácido

1554
1553

[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fluorometilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28s) usando el Método General A.

(dddd) Clorhidrato de 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-trifluorometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 84) (punto de fusión 205°C-207°C, MS ES: m/z 432 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [trans-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-trifluorometilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28t) usando el Método General A.

(eeee) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 84) (punto de fusión 198°C, MS ES: m/z 392 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-piperidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28u) usando el Método General A.

(ffff) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(aminoetil)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 85) (punto de fusión 200°C, ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 8,25 (bs, 3H), 7,52 (d, 1H), 6,36 (bs, 3H), 3,54-2,80

1353
1554

(m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,02-1,15 (m, 8H), 1,02-0,50 (m, 4H); MS ES: m/z 376 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)piperidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28v) usando el Método General A.

(gggg) Clorhidrato de 3-amino-7-[4-(1-aminoetil-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 86) (punto de fusión 230°C, MS ES: m/z 406 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28w) usando el Método General A.

(hhhh) Clorhidrato de 3-amino-7-[4-(1-aminoetil-3,3-dimetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 87) (punto de fusión 246°C, MS ES: m/z 390 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28x) usando el Método General A.

(iiii) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-amino-3-fenilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 88) (punto de fusión 236°C, MS ES: m/z 410 (MH^+))

1356
1555

desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fenilpirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28z) usando el Método General A.

(jjjj) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(1-aminoetil-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 89**) (punto de fusión 240°C, MS ES: m/z 376 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil)carbámico (Ejemplo 28y) usando el Método General A.

(kkkk) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometil-3-fenilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 90**) (punto de fusión 227°C-231°C, MS ES: m/z 424 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fenilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28aa) usando el Método General A.

(llll) Clorhidrato de 3-amino-7-(7-aminometil-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 91**) (punto de fusión 167°C, MS ES: m/z 374 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [5-(3-

1357
1556

amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-azaespiro[2.4]hept-7-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28bb) usando el Método General A.

(mmmm) Clorhidrato de 3-amino-7-(7-aminometil-5-azaespiro[2,4]hept-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 92**) (punto de fusión 178°C, MS ES: m/z 390 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [5-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-azaespiro[2.4]hept-7-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28cc) usando el Método General A.

(nnnn) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometil-3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 93**) (punto de fusión 202°C, MS ES: m/z 380(MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-hidroxipirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28dd) usando el Método General A.

(oooo) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 95**) (punto de fusión 219°C-221°C, MS ES: m/z 362 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

1558
1557

tetrahidroquinazolin-7-il)-piperidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28ee) usando el Método General A.

(pppp) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometil-4-metoxipirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 96**) (punto de fusión >250°C, MS ES: m/z 364 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxipirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28ff) usando el Método General A.

(qqqq) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-amino-4-metoxipirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 97**) (punto de fusión >250°C, MS ES: m/z 380 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxipirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28gg) usando el Método General A.

(rrrr) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-amino-4-fluoropirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 98**) (punto de fusión >250°C, MS ES: m/z 368 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-

1559
1558

4-fluoropirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28hh) usando el Método General A.

(ssss) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometil-3-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 99**) (punto de fusión 210°C, MS ES: m/z 362 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28ii) usando el Método General A.

(tttt) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-8-etil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 100**) (punto de fusión 155°C-157°C, MS ES: m/z 376 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28jj) usando el Método General A.

(uuuu) Trifluoroacetato de ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-carboxílico (**Compuesto 101**) (punto de fusión 252°C (descomp.), MS ES: m/z 379 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-

1559
1360

dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-carboxílico (Ejemplo 28kk) usando el Método General B.

(vvvv) Trifluoroacetato de ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-carboxílico (Compuesto 101) (punto de fusión 226°C (descomp.), MS ES: m/z 363 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-carboxílico (Ejemplo 28ll) usando el Método General A.

(wwww) Clorhidrato de 3-amino-7-(1-aminometil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 103) (punto de fusión 183°C-185°C, MS ES: m/z 376 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [3-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28mm) usando el Método General A.

(xxxx) Clorhidrato de 3-amino-7-(1-aminometil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 104) (punto de fusión 189°C-194°C, MS ES: m/z 360 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [3-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinazolin-7-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28nn) usando el Método General A.

(yyyy) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 105) (punto de fusión 175°C-179°C, MS ES: m/z 378 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28oo) usando el Método General A.

(zzzz) Clorhidrato de 3-amino-7-[(S)-3-((R)-1-aminoetil)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 106) (punto de fusión 172°C-176°C, MS ES: m/z 362 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28pp) usando el Método General A.

(aaaaa) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-(octahidropirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 107) (punto de fusión 220°C, MS ES: m/z 374 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 6-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinazolin-7-il)octahidropirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxílico (Ejemplo 28qq) usando el Método General A.

(bbbbb) Clorhidrato de 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 108**) (punto de fusión 215°C-217°C, MS ES: m/z 382 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (7-[trans-3-(terc-butoxicarbonil-aminometil)-4-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (**Compuesto 109**) (Ejemplo 6xx) usando el Método General A.

(ccccc) Clorhidrato de 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 110**) (punto de fusión 189°C, MS ES: m/z 378 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [trans-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28rr) usando el Método General A.

(ddddd) Clorhidrato de 3-amino-7-(trans-3-aminometil-4-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 111**) (punto de fusión 220°C, MS ES: m/z 362 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [trans-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-

tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28ss) usando el Método General A.

(eeeee) Clorhidrato de 3-amino-7-(trans-3-amino-4-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 112**) (punto de fusión 209°C, MS ES: m/z 364 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [trans-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28tt) usando el Método General A.

(fffff) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilmorfolin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 113**) (punto de fusión 195°C, MS ES: m/z 380 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [4-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-morfolin-2-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28uu) usando el Método General A.

(ggggg) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 114**) (punto de fusión 201°C, MS ES: m/z 378 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-

il)piperidin-3-ilmetil]-carbámico (Ejemplo 28vv) usando el Método General A.

(hhhhh) Clorhidrato de 3-amino-7-[3-(1-aminoetil)-4-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 115**) (punto de fusión 204,5°C, MS ES: m/z 392 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}carbámico (Ejemplo 28ww) usando el Método General A.

(iiiii) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-amino-3-fenilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 116**) (punto de fusión 198°C-200°C, MS ES: m/z 430 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [7-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-fenilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il]carbámico (Ejemplo 6ww) usando el Método General A.

(jjjjj) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 117**) (punto de fusión 237°C-240°C, MS ES: m/z 348 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-

1565
1564

metilpirrolidin-3-il]carbámico (Ejemplo 28xx) usando el Método General A.

(kkkkk) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 118**) (punto de fusión 178°C-180°C, MS ES: m/z 319 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28yy) usando el Método General A.

(lllll) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 119**) (punto de fusión 92°C-94°C, MS ES: m/z 335 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28zz) usando el Método General A.

(mmmmm) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 120**) (punto de fusión 116°C-120°C, MS ES: m/z 377 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28aaa) usando el Método General E.

1566
1565

(nnnnn) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 121**) (punto de fusión 134°C (descomp.), MS ES: m/z 393 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28bbb) usando el Método General E.

(ooooo) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 122**) (punto de fusión 182°C-185°C, MS ES: m/z 376 (MH^+)) desde {(S)-1-[(R)-3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-7-[(R)-3-((S)-1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28ccc) usando el Método General E.

(ppppp) Clorhidrato de (S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)pirrolidin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 123**) (punto de fusión 185°C-190°C, MS ES: m/z 406 (MH^+)) desde (S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)pirrolidin-1-il)-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28ddd) usando el Método General E.

1867
1966

(qqqqq) Clorhidrato de 3-amino-1-ciclopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 124**) (punto de fusión 210°C-215°C, MS ES: m/z 390 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28eee) usando el Método General E.

(rrrrr) Clorhidrato de 3-amino-7-(6-amino-3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 125**) (punto de fusión >190°C, MS ES: m/z 390 (MH^+)) desde 3-amino-7-(6-amino-1-metil-3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28fff) usando el Método General E.

(sssss) Clorhidrato de 3-amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 126**) (punto de fusión 201°C, MS ES: m/z 378 (MH^+)) desde 3-amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28hhh) usando el Método General E.

(ttttt) Clorhidrato de 3-amino-7-(3-aminometilazetidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona

(Compuesto 127) (MS ES: m/z 350 (MH^+)) desde 3-amino-7-(3-aminometilazetidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 28ggg) usando el Método General E.

(uuuuu) Clorhidrato de cis-3-amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 128) (punto de fusión 169°C-179°C, MS ES: m/z 382 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido cis-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28iii) usando el Método General A.

(vvvvv) Clorhidrato de trans-3-amino-7-(3-aminometil-4-fluoropirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 129) (punto de fusión 144°C-147°C, MS ES: m/z 382 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido trans-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil]carbámico (Ejemplo 28jjj) usando el Método General A.

(wwwww) Clorhidrato de 3-amino-7-(1-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Compuesto 130) (punto de fusión >250°C, MS APCI: m/z 376 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [1-(3-

1369
1568

amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-(1-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)]carbámico (Ejemplo 28kkk) usando el Método General A.

(xxxxx) Clorhidrato de 3-amino-7-(3a-aminometiloctahidroisoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 131**) (punto de fusión >250°C, MS APCI: m/z 418 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-aminometiloctahidroisoindol-2-il]carbámico (Ejemplo 28lll) usando el Método General A.

(yyyyy) Clorhidrato de 3-amino-7-(3a-aminometiloctahidroisoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 132**) (punto de fusión >250°C, MS APCI: m/z 402 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-aminometiloctahidroisoindol-2-il]carbámico (Ejemplo 28mmm) usando el Método General A.

(zzzzz) Clorhidrato de 3-amino-7-[(R)-3-((S)-1-aminoetilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 133**) (punto de fusión 228°C-230°C, MS APCI: m/z 378 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-

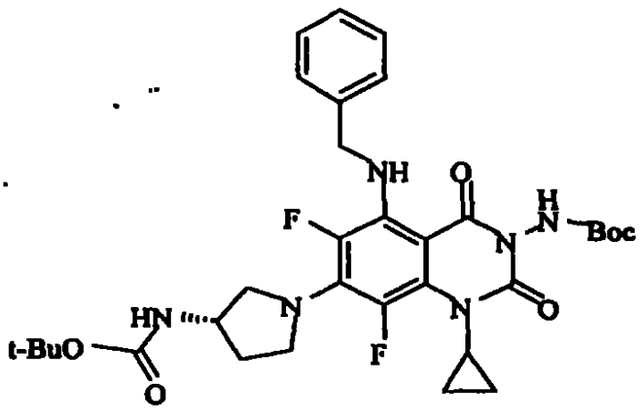
1570
1569

dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil)carbámico (Ejemplo 28nnn) usando el Método General E.

(aaaaaa) Clorhidrato de 3-amino-7-(6-aminom-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (**Compuesto 134**) (punto de fusión 180°C-182°C, MS ES: m/z 346 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [3-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]carbámico (Ejemplo 28n) usando el Método General A.

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-quinazolina-3-il}carbámico



Una solución del terc-butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-1,4-

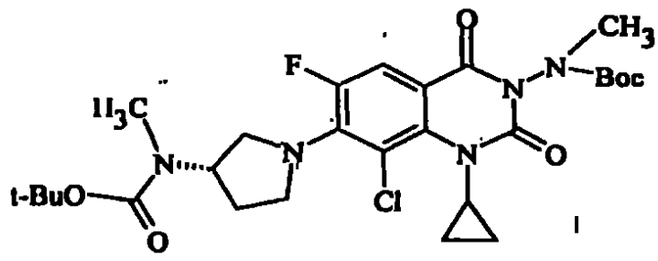
V871
1590

dihidro-2,4-dioxo-5,6,8-trifluoro-2H-quinazolina-3-il}carbámico del Ejemplo 8 (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-quinazolina-3-il}carbámico como un sólido (0,51 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 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), 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-quinazolina-3-il}-metilcarbámico

1572
1571



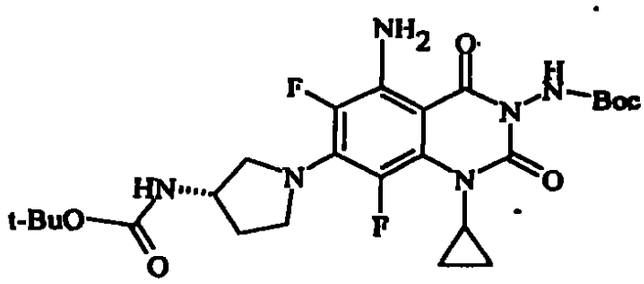
I

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-quinazolina-3-il}carbámico del Ejemplo 8 (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 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^+).

1393
1592

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-quinazolina-3-il}carbámico



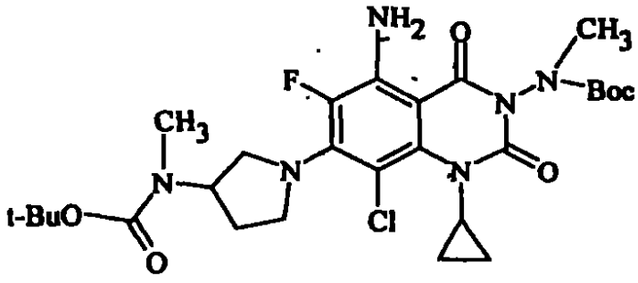
El terc-butil éster del ácido {7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-bencilamino-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolina-3-il}carbámico del Ejemplo 10 (0,435 g, 0,676 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se hidrogena a temperatura ambiente y a presión atmosférica 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-

1574
1573

difluoro-1,4-dihidro-2,4-dioxo-2H-quinazolina-3-il}carbámico como un sólido (0,284 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): 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-quinazolina-2,4-diona



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-quinazolina-3-il}metil-carbámico del Ejemplo 11 (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

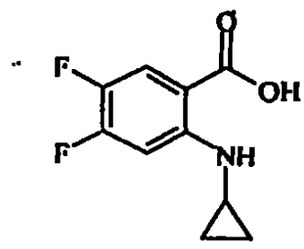
1375
1524

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

(a) Ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico

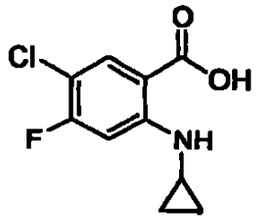


A una solución de ácido 4,5-difluorobenzoico (1,13 g, 6,53 mmol) en metanol anhidro (40 ml) se agrega tamiz molecular (3 Å), ácido acético (3,70 ml, 65,3 mmol) y [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (5,25 ml, 26,11 mmol). Después de 30 minutos, se agrega cianoborohidruro de sodio (2,08 g, 32,64 mmol) 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

1576
1575

filtrado se concentra bajo vacío para lograr un sólido beige (1,32 g). MS CI: m/z 212 (M^+).

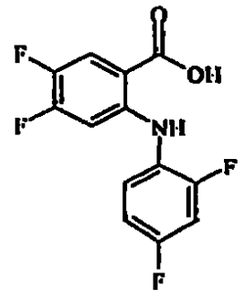
(b) Ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-4-fluorobenzoico



A una solución de ácido 4,5-difluoroantranílico (1,20 g, 6,37 mmol) en metanol anhidro (50 ml) se agregan tamices moleculares (3 Å), ácido acético (3,70 ml, 65,3 mmol) y [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (5,12 ml, 25,5 mmol). Después de 30 minutos, se agrega cianoborohidruro de sodio (2,03 g, 31,9 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 castaño (1,78 g). MS CI: m/z 228 (M^+).

(c) Ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoico

1577
1596

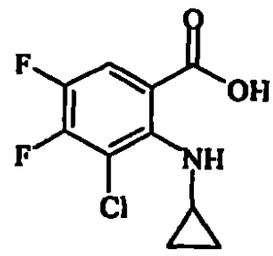


I

Se genera diisopropilamida de litio a -5°C combinando diisopropilamina (7,2 ml, 51 mmol) y n-butillitio (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 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). ^{1}H 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^+).

1548
1577

(d) Ácido 3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico



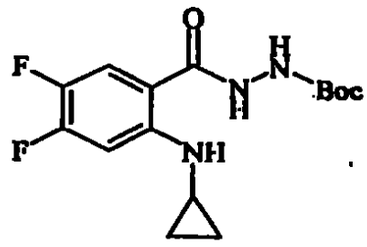
En un tubo sellado una mezcla de ácido 2-bromo-3-cloro-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 20, 7,96 g, 29,3 mmol), ciclopropil amina (4,20 ml, 58,7 mmol), acetato de potasio (5,77 g, 58,6 mmol), acetato cúprico monohidratado (0,50 g, 2,5 mmol) y trietilamina (4,9 ml, 35,19 mmol) en alcohol isopropílico se 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 $MgSO_4$ 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 el compuesto del título (4,62 g). MS CI: m/z 248 (MH^+).

EJEMPLO 13

1379
1378

Síntesis de t-Butil ésteres hidrazincarboxílicos

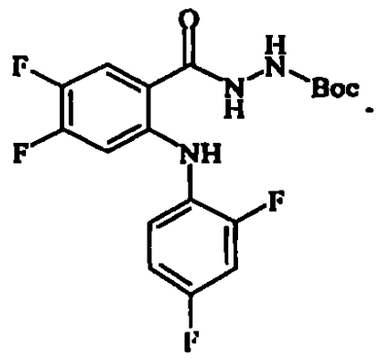
(a) terc-Butil éster del ácido (2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico



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 $NaHCO_3$ 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 1:2) para lograr terc-butil éster del ácido N_2-(2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico como un sólido (1,65 g). MS EI: m/z 328 (M^+).

(b) terc-Butil éster del ácido [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoil]hidrazincarboxílico

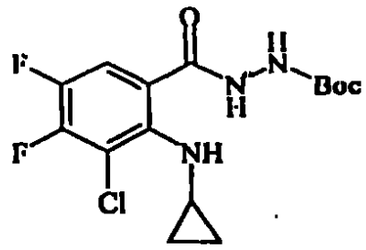
1580
1579



A una solución de ácido 2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 12, 2,18 g, 7,6 mmol) y carbazato de terc-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 $NaHCO_3$ 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 1:3) para lograr el terc-butil éster del ácido [2-(2,4-difluoroanilino)-4,5-difluorobenbenzoil]-hidrazincarboxílico como un sólido (2,20 g). MS EI: m/z 400 (M^+).

(c) terc-Butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico

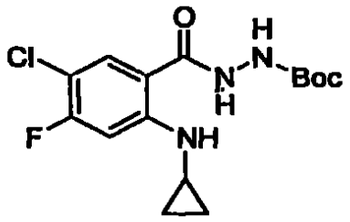
1587
1580



A una solución de ácido 3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 12d, 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 vacio y se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:2) para lograr el compuesto del título (1,93 g). MS EI: m/z 360 (M^+).

(d) terc-Butil éster del ácido (5-cloro-2-ciclopropilamino-4-fluorobenzoil)-hidrazincarboxílico

1582
1581

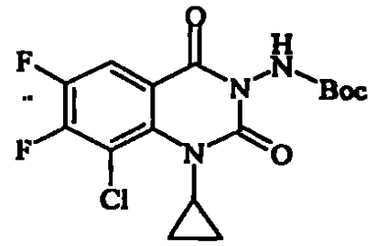


A una solución de ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-4-fluorobenzoico (Ejemplo 12, 1,48 g, 6,46 mmol) en diclorometano (50 ml) se agrega carbazato de terc-butilo (1,28 g, 9,69 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,86 g, 9,69 mmol). Después de 16 horas, la mezcla de la reacción se diluye 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 el terc-butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)hidrazincarboxílico como un sólido (1,04 g). MS EI: m/z 344 (M^+).

EJEMPLO 14

Síntesis del terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico

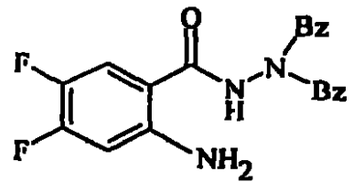
1583
1582



A una solución del terc-butil éster del ácido (3-cloro-2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 13c) (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 refluye 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 el compuesto del título (1,27 g). MS EI: m/z 386 (M^+).

EJEMPLO 15

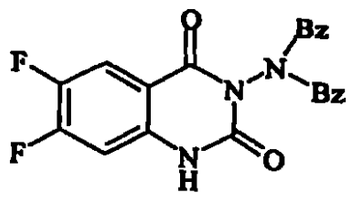
Síntesis de la 2,2-dibencilhidrazida del ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico



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 cn $NaHCO_3$ 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 (SiO_2, $CHCl_3$) 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-quinazolina-2,4-diona



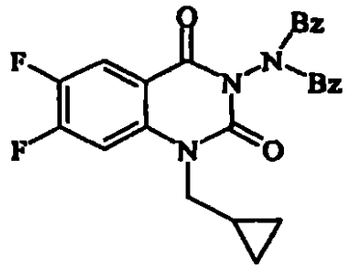
1585
1584

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 $NaHCO_3$ 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-quinazolina-2,4-diona

(a) 3-Dibencilamino-6,7-difluoro-1-ciclopropilmetil-1H-quinazolina-2,4-diona

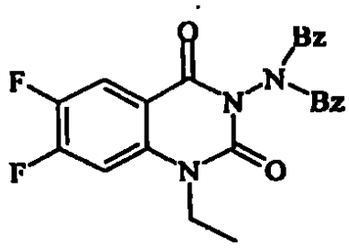


Una solución de la 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 16) (0,43 g, 1,1 mmol) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se agrega a una suspensión de hidruro

1366
1585

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 (SiO_2, $CHCl_3$) para dar 0,33 g del compuesto del título como un sólido. MS CI: m/z 448 (MH^+).

(b) 3-Dibencilamino-6,7-difluoro-1-etil-1H-quinazolina-2,4-diona



Una solución de la 3-dibencilamino-6,7-difluoro-1H-quinazolina-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, 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.

1587
1586

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 5) 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:

(a) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI:

1388
1587

m/z 542 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5a).

(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^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-4-[4-(terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 5b).

(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^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5c).

(d) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 540 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-[4-(6-terc-butoxicarbonilamino-3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-

1389
1588

ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5d).

(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^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-metilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil}-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5e).

(f) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonil-N-amino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico ($CDCl_3$): 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^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-(2,4-difluoroanilino)-5-fluorobenzoil}-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5f).

(g) terc-Butil éster del ácido N'-[4-((S)-7-terc-butoxicarbonilamino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI:

1590
1589

m/z 554 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-[(S)-4-(7-terc-butoxicarbonil-5-azaespiro[2.4]hept)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 5k).

(h) terc-Butil éster del ácido N'-[4-(pirrolidin-1-il)-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 413 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-[4-(pirrolidin-1-il)-2-ciclopropilamino-5-fluorobenzoil]-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5m).

(i) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-3-cloro-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 530 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-5-fluoro-2-isopropilaminobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5n).

(j) terc-Butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-3-cloro-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 542 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-2-ciclobutilamino-5-fluorobenzoil}hidrazincarboxílico (Ejemplo 5q).

1390
1590

(k) terc-Butil éster del ácido N'-(1-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)piperidin-1-il]-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorofenil}metanoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 556 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-(1-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)piperidin-1-il]-2-ciclopropilamino-5-fluorofenil}metanoil)hidrazincarboxílico (Ejemplo 5z).

(l) terc-Butil éster del ácido N'-[1-(4-{3-[(terc-butoxicarbonilisopropilamino)metil]-pirrolidin-1-il}-3-cloro-2-ciclopropilamino-5-fluorofenil)metanoil]hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 584 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-[1-(4-{3-[(terc-butoxicarbonilisopropilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-ciclopropilamino-5-fluorofenil)metanoil]hidrazincarboxílico (Ejemplo 5aa).

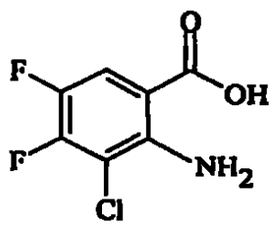
(m) terc-Butil éster del ácido N'-(1-{4-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-1-il]-3,5-dicloro-2-ciclopropilaminofenil}metanoil)hidrazincarboxílico (MS CI: m/z 558 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido N'-(1-{4-[3-(terc-butoxicarbonilamino-metil)pirrolidin-1-il]-5-cloro-2-ciclopropilaminofenil}metanoil)-hidrazincarboxílico (Ejemplo 5bb).

EJEMPLO 19

1592
1591

Cloración de Ácidos Benzoicos Sustituidos

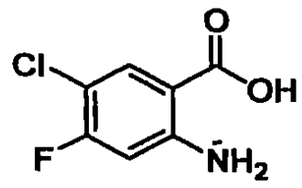
(a) Síntesis del ácido 3-cloro-4,5-difluoroantranílico



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 $MgSO_4$, 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-difluoroantranílco como un aceite (2,97 g). MS CI: m/z 206 (M^+).

(b) Ácido 5-cloro-4-fluoroantranílico

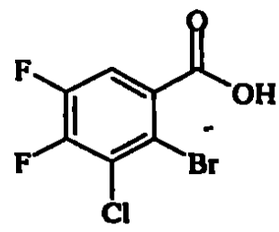
1593
1592



A una solución de ácido 4-fluoroantranílico (0,882 g, 5,69 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) y ácido acético (10 ml) se agrega una solución de terc-butil hipoclorito (0,71 ml, 6,25 mmol) en diclorometano (1 ml) gota a gota durante 1 minuto. Después de 90 minutos, la mezcla de la reacción se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra para lograr el ácido 5-cloro-4-fluoroantranílco (1,20 g). MS CI: m/z 188 (M^+).

EJEMPLO 20

Síntesis del ácido 2-bromo-3-cloro-4,5-difluorobenzoico



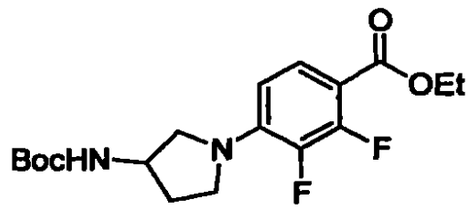
Una solución de bromuro cuproso (10,96 g, 49,2 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se enfría a 0°C y luego se agregan terc-butil nitrito (7,31 ml, 61,5 mmol) y ácido 3-cloro-4,5-difluoroantranílico (Ejemplo 19) (8,51 g, 41,0 mmol). La

1594
1593

mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente y después de 20 horas el solvente se remueve bajo vacio. 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 $MgSO_4$ y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacio 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 del etil éster del ácido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoico



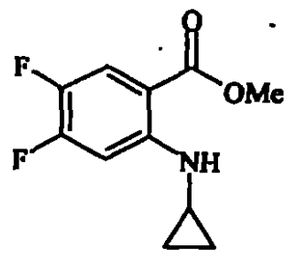
A una solución del etil éster del acido 4-[3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-il]-2,3-difluorobenzoico (Ejemplo 2) (3,50 g, 9,50 mmol) en diclorometano (80 ml) se agrega ácido acético (8 ml) y terc-butil hipoclorito (1,75 ml, 15,6 mmol). Después de 20 minutos, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se

1595
1594

filtra y el filtrado se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:4) para lograr el compuesto del título (3,75 g) como un aceite. ^{1}H 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 del metil éster del ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico



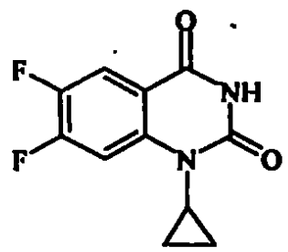
A una solución de ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 12a) (6,0 g, 28,1 mmol), diclorometano (100 ml) y metanol (20 ml), se agrega (trimetilsilil)diazometano (solución 2,9 M en hexano) gota a gota hasta que cesa la evolución de gas. La solución se agita a temperatura ambiente durante 0,5 hora y se agrega 88% de ácido fórmico gota a gota hasta que cesa la evolución de gas.

1596
1595

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

(a) Síntesis de la 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona

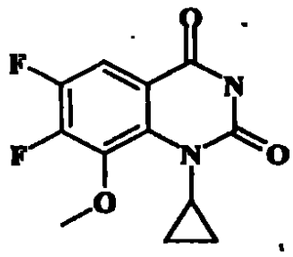


A una solución de etil éster del ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzoico (Ejemplo 22) (5,0 g, 22,0 mmol) diclorometano seco (120 ml) bajo una atmósfera de N_2, se agrega isocianato de clorosulfanilo (3,11 g, 22 mmol). La solución reacciona a temperatura ambiente durante 4 horas, el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se enfría a -20°C y se agrega una solución salina fría (100 ml) con tampón de $NaHCO_3$.

1597
1596

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 refluye 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^+).

(b) 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona

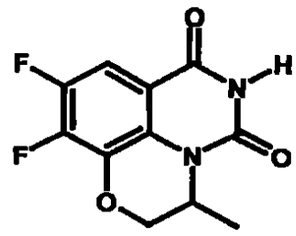


Una solución de 1-ciclopropil-3-(3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzoil)urea (Ejemplo 27b, 0,94 g, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se trata con hidruro de sodio (0,275 g, 6,8 mmol, 60% en una dispersión de aceite mineral) y se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfría, se trata con NH_4Cl saturado y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava luego con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo

1598
1599

presión reducida. La cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:3) logra el compuesto del título. MS (EI, M+1) m/z 269.

(c) Síntesis de la 8,9-Difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-diona

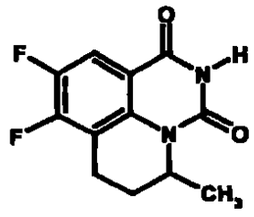


Una solución de 1,5 g (6,2 mmol) de metil éster del ácido 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxílico (Ejemplo 32a) en 25 ml de diclorometano se enfría a -20°C y se trata gota a gota con 0,92 g (6,5 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y el solvente se remueve en vacío. El residuo se trata con una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano, y la solución resultante se trata con 5,0 g (5,0 mmol) de trietilamina. Después de calentar a reflujo durante 4 horas, el solvente se remueve en vacío, y el residuo se tritura con 5 ml de diclorometano/acetato de etilo

1548
1599

(80:20). El material insoluble se remueve mediante filtración, se lava con la mezcla de solventes precedente (2 ml) para dar 0,25 g del compuesto del título, punto de fusión 259°C-261°C. El filtrado es sometido a cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (80:20) para dar 0,38 g del material inicial. Al continuar eluyendo se obtiene 0,2 g adicionales del compuesto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,78 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 1,23 (d, 3H).

(d) Síntesis de la 8,9-Difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-1,3-diona.

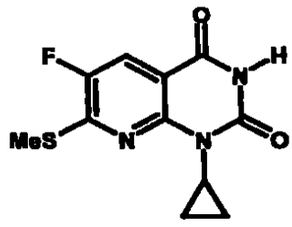


Una solución de 1,07 g (4,4 mmol) de metil éster del ácido 5,6-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-8-carboxílico (Ejemplo 32) en 25 ml de diclorometano se enfría a -20°C y se trata gota a gota con 0,85 g (6,0 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. La reacción se agita a -20°C durante 1 hora, se trata con 1,0 g (12 mmol) de acetato de sodio sólido y el solvente se remueve en vacío. El residuo se

1600
1599

enfría en un baño de hielo y tritura con una solución saturada de acetato de sodio en solución salina. El precipitado se remueve por filtración, se lava con la solución de acetato de sodio y se seca en vacío. El precipitado seco se lava con éter para remover el material inicial y se seca en vacío. El sólido seco se suspende en 40 ml de tetrahidrofurano seco, se enfría a 5°C y se trata por porciones con 1,2 g (12 mmol) de terc-butóxido de sodio. Después de completar el agregado, la mezcla de la reacción se agita a 5°C durante 30 minutos, se remueve el baño y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se remueve en vacío; el residuo se disuelve en agua, se enfría a 5°C y se acidifica con ácido fórmico. El precipitado resultante se remueve por filtración, se lava con agua y se seca en vacío para lograr 0,8 g del compuesto del título, punto de fusión 212°C-214°C.

(e) 1-Ciclopropil-6-fluoro-7-metilsulfanil-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona



Una solución de 4,1 g (15,2 mmol) de etil 2-ciclopropilamino-5-fluoro-6-metilsulfanilnicotinato (Ejemplo 34) en 125 ml de diclorometano se enfría a -20°C y se trata gota a gota con

1600
1601

5,24 g (37 mmol) de isocianato de clorosulfonilo. La reacción se agita a -20°C durante 3 horas y se la deja llegar a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se enfría nuevamente a -20°C y se trata con 6,8 g (80 mmol) de acetato de sodio sólido. Después de agitar durante 1 hora sin enfriar, el solvente se remueve en vacío sin calentar. El residuo se tritura con una solución saturada de acetato de sodio en solución salina y se extrae con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío. El residuo se suspende en 100 ml de tetrahidrofurano y se trata con 3,6 g (32 mmol) de terc-butóxido de sodio sólido y se agita a temperatura ambiente durante 36 horas. El solvente se remueve en vacío, el residuo se tritura con 100 ml de ácido fórmico 0,1 M y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío para dar un residuo que es sometido a cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla eluyendo con diclorometano para dar 0,75 g del compuesto del título, punto de fusión 220°C-222°C.

Procedimiento General A

Hidruro de sodio (3 eq., 60% de dispersión en aceite mineral) se agrega por porciones a una solución de 1-ciclopropil-3-

1602
1601

benzoilurea (Ejemplo 27) en tetrahidrofurano/N,N-dimetilformamida 20:1 a -25°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se refluye toda la noche. Se vierte en agua helada, y la solución se acidifica con 10% de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con solución salina, se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para lograr 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-dionas 8-sustituidas.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el Procedimiento General A del Ejemplo 23:

(e) 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (bs, 1H), 7,83 (dd, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,60 (dd, 3H), 1,31-1,12 (m, 2H), 0,71-0,63 (m, 2H)), desde 1-ciclopropil-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoil)urea (Ejemplo 27c).

(f) 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,37 (bs, 1H), 7,96 (dd, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,61 (d, 3H), 1,26-1,14 (m, 2H), 0,81-0,73

1603
1602

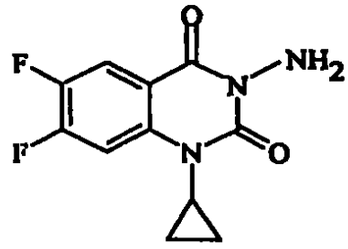
(m, 2H)), desde 1-ciclopropil-3-(3,4,6-trifluoro-2-metilbenzoil)urea (Ejemplo 27d).

(g) 1-Ciclopropil-6,7-difluoro-8-etil-1H-quinazolina-2,4-diona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 9,41 (bs, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 3H), 1,30-1,10 (m, 5H), 0,75-0,67 (m, 2H)), desde 1-ciclopropil-3-(3-etil-2,4,5-trifluorobenzoil)urea (Ejemplo 27e).

(i) 7-Cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (punto de fusión 214°C-216°C) desde 1-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonil)urea (Ejemplo 27a).

EJEMPLO 24

(a) Síntesis de la 3-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona

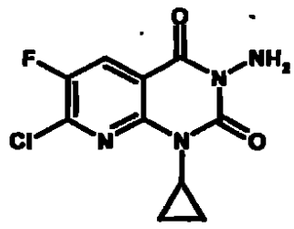


A una solución de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 23a, 2,0 g, 8,92 mmol) en dioxano (7,5 ml) y dimetilformamida (7,5 ml) se agrega NaH (60% de dispersión en aceite, 428 mg, 10,7 mmol). La solución se calienta a 60°C

1604
1603

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 $MgSO_4$, se filtran y el solvente se remueve bajo presión reducida. El sólido resultante se tritura con Et_2O y se seca con aire para lograr 1,44 g del compuesto del título. MS CI: m/z 254 (MH^+).

(b) 3-Amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona

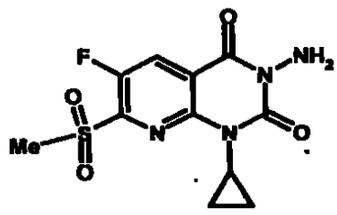


Una solución de 0,83 g (15 mmol) de 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 23i) en 50 ml de dimetilformamida-dioxano (1:1) se enfría a 0°C y se trata por porciones con 0,8 g (20 mmol) de 60% de hidruro de sodio/aceite mineral. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfría nuevamente a 0°C y se agregan 3,2 g (16 mmol) de 2,4-dinitrofenilhidroxilamina toda de una vez. Después de agitar a temperatura ambiente toda la

1604
1605

noche, el dioxano se remueve en vacío y el residuo se diluye a 300 ml con hielo y agua y se agita a 5°C durante 1 hora. El precipitado se remueve mediante filtración, se lava con agua, éter y se seca en vacío para dar 2,65 g del compuesto del título, punto de fusión 192°C-194°C. Se puede aislar una segunda cosecha (0,6 g) evaporando el filtrado y triturando el residuo con éter de petróleo.

(c) Ácido 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-7-tiosulfónico



Una solución de 0,47 g (1,57 mmol) de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirid[2,3-d]pirimidin-7-tiosulfónico (Ejemplo 35) en 20 ml de dimetilformamida/dioxano (1:1) se trata por porciones con 0,08 g (2,0 mmol) de 60% de hidruro de sodio/aceite mineral. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregan 0,32 g (1,6 mmol) de 2,4-dinitrofenilhidroxilamina toda de una vez. Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, el dioxano se remueve en vacío y el residuo se diluye a 100 ml con hielo y agua y se agita a 5°C durante 1 hora. La solución acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas

605
606

orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío para dar 0,1 g del compuesto del título, punto de fusión 167°C-169°C.

Procedimiento General A (Ejemplo 24)

A una solución de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 23) en 1:1 tetrahidrofurano seco o dioxano y N,N-dimetilformamida seca se agrega en porciones hidruro de sodio (1,1 eq., 60% de dispersión en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de agitar a 50°C durante 20 a 30 minutos, la solución resultante se enfría a temperatura ambiente y se agrega 1,4-dinitrofenilhidroxilamina (4 eq.). La mezcla se calienta de 60°C a 80°C durante 30 minutos, se enfría, y el dioxano se remueve a presión reducida. El residuo se vierte en agua helada y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con solución salina, se secan con Na_2SO_4 y se concentran en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) para lograr una 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona.

Los compuestos se sintetizan de acuerdo con el Procedimiento General A del Ejemplo 24:

1606
1607

(d) 3-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (MS EI: m/z 284 (MH^+) desde 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 23b).

(e) 3-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (dd, 1H), 5,20 (bs, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,61 (dd, 3H), 1,29-1,17 (m, 2H), 0,73-0,62 (m, 2H)), desde 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 23e).

(f) 3-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45 (dd, 1H), 5,28 (bs, 2H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,77 (d, 3H), 1,41-1,31 (m, 2H), 0,98-0,93 (m, 2H)), desde 1-ciclopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 23f).

(g) 3-Amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-etil-1H-quinazolina-2,4-diona (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,84-7,75 (m, 1H), 5,37 (bs, 2H), 3,50-3,40 (m, 3H), 3,37-3,21 (m, 2H), 1,29-1,15 (m, 5H), 0,75-0,66 (m, 2H)), desde 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-etil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 23g).

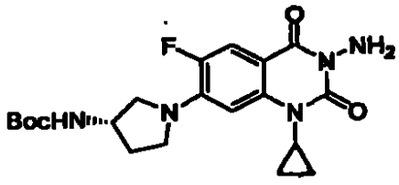
1608
1607

(h) 5-Amino-8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-diona (punto de fusión 171°C-173°C), desde 8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diaza-fenalen-4,6-diona (Ejemplo 23c).

(i) 2-Amino-8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-1,3-diona (punto de fusión 140°C-142°C, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (m, 1H), 5,30 (bs, 2H), 5,07 (m, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,31 (d, 3H)), desde 8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-1,3-diona (Ejemplo 23d).

EJEMPLO 25.

Síntesis de la 3-Amino-7-[(S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-pirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona



A una solución de 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24a) (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 refluye durante

1605
1609

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

Síntesis de Benzamidas

Procedimiento General A

Una solución de un ácido benzoico sustituido apropiadamente, cloruro de oxalilo (1,5 eq.) y diclorometano se trata con N,N-dimetilformamida (2 gotas), la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra bajo presión reducida, y el residuo se disuelve en THF seca y se agrega lentamente a una solución de amonio en éter dietílico a -70°C. La mezcla luego se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. La mezcla se filtra y el sólido resultante se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua y se seca sobre Na_2SO_4. El solvente luego se concentra en vacío para proporcionar la amida deseada.

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el método del Procedimiento General A precedente:

1609
1610

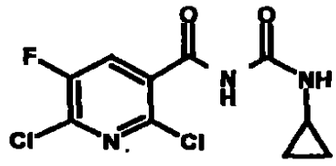
(a) 3,4,6-Trifluoro-2-metilbenzamida (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,89-6,77 (m, 1H), 6,41 (bs, 1H), 5,95 (m, 1H), 2,39 (d, 3H)) desde ácido 3,4,6-trifluorobenzoico (Hagen S. et al, *Heterocycl. Chem.*, 1990;27[6]:1609-1616).

(b) 3-Etil-2,4,5-trifluorolbenzamida (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,78-7,60 (m, 1H), 6,61 (bs, 1H), 2,67 (q, 2H), 1,15 (t, 3H)) desde ácido 3-etil-2,4,5-trifluorobenzoico (Takemura, Solicitud de Patente Internacional PCT, 1996, WO 9623782).

EJEMPLO 27

Síntesis de Ureas 1-ciclopropil-3-benzoil sustituidas

(a) 1-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-carbonil)urea



Una solución de 5,8 g (27,8 mmol) de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (*Chem. Pharm. Bull.*, 1987;35:2280) en 60 ml de diclorometano se trata gota a gota con 5,1 g (40 mmol) de cloruro de oxalilo, y la mezcla de la reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente se remueve en vacio, y el residuo se disuelve en 50 ml de diclorometano, que también

se remueve en vacío. El residuo se disuelve en 50 ml de diclorometano, se enfría a -20°C y se trata gota a gota con 2,28 g (40 mmol) de ciclopropilamina. La mezcla de la reacción se agita de -20°C a -10° durante ½ hora, luego se la deja llegar a la temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se remueve en vacío y el residuo se tritura con 25 ml de diclorometano, que también se remueve en vacío para dar 8,0 g del compuesto del título, punto de fusión 171°C-173°C.

Procedimiento General A

A una solución de benzamida sustituida (Ejemplo 26) en 1,2-diclorometano se agrega cloruro de oxalilo (1,5 eq.) y la mezcla se refluye durante 16 horas. El solvente luego se remueve bajo presión reducida para obtener un isocianato crudo. El isocianato luego se recoge en dioxano, se enfría a 0°C y se trata con ciclopropilamina (1,5 eq.) en dioxano. La mezcla luego se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La mezcla luego se concentra bajo presión reducida, se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos) para lograr la 1-ciclopropil-3-benzoil urea.

1612
1611

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con el método del Procedimiento General A precedente:

(b) 1-Ciclopropil-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxi-benzoil)urea (MS ES (MH^+): m/z 289) desde 2,4,5-trifluoro-3-metoxibenzamida (Masuzawa K. Suzue S., Hirai K., Ishizaki T., Solicitud de Patente Europea, 1987, EP 230295).

(c) 1-Ciclopropil-3-(2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoil)urea (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,69 (d, 1H), 8,48 (bs, 1H), 7,75-7,62 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,30 (dd, 3H), 0,87-0,78 (m, 2H), 0,67-0,59 (m, 2H)) desde 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzamida (Masuzawa K. Suzue S., Hirai K., Ishizaki T., Solicitud de Patente Europea, 1987, EP 237955).

(d) 1-Ciclopropil-3-(3,4,6-trifluoro-2-metilbenzoil)urea (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,99 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 6,93-6,80 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 0,84-0,71 (m, 2H), 0,66-0,58 (m, 2H)) desde 3,4,6-trifluoro-2-metilbenzamida (Ejemplo 26a).

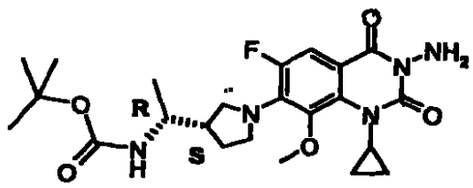
(e) 1-Ciclopropil-3-(3-etil-2,4,5-trifluorobenzoil)urea (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76-8,69 (bd, 1H), 8,50 (bs, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 2,84-2,72 (m, 3H), 1,27-1,20 (m, 3H), 0,91-0,81

1613
1612

(m, 2H), 0,71-0,61 (m, 2H)) desde 3-etil-2,4,5-trifluorobenzamida (Ejemplo 26b).

EJEMPLO 28

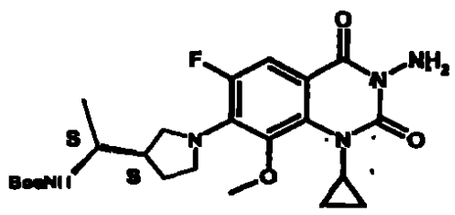
(a) Síntesis del terc-butil éster del ácido {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}-carbámico.



Una solución de 0,57 g (2,0 mmol) de 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d), 0,64 g (3,0 mmol) de terc-butil éster del ácido ((S)-(R)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico (*J. Het. Chem.*, 1992;29:1481), 0,81 g (8,0 mmol) de trietilamina y 10 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 110°C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 150 ml de hielo y agua, y se extrae con acetato de etilo (2 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío para dar 1,1 g de producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano/etanol (9:1) proporciona 0,92 g del compuesto del título, punto de fusión 96°C-98°C.

1674
16B

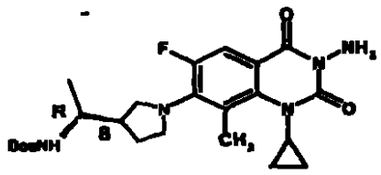
(b) Síntesis del terc-butil éster del ácido ((S)-10[(S)-1-(3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il-pirrolidin-3-il]etil)-carbámico



Una solución de 0,57 g (2,0 mmol) de 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d), 0,64 g (3,0 mmol) de terc-butil éster del ácido ((S)-(S)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico (*J. Het. Chem.*, 1992;29:1481), 0,81 g (8,0 mmol) de trietilamina y 10 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 110°C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 150 ml de hielo y agua, y se extrae con acetato de etilo (2 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío para dar 1,08 g de producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano/etanol (9:1) proporciona 0,9 g del compuesto del título, punto de fusión 87°C-89°C.

1615
1614

(c) Síntesis del terc-butil éster del ácido [(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina-7-il)-pirrolidin-3-il]-etil)-carbámico

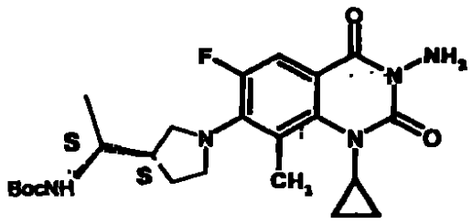


Una solución de 0,5 g (1,9 mmol) de 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e), 0,64 g (3,0 mmol) de terc-butil éster del ácido ((S)-(R)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico, 0,81 g (8,0 mmol) de trietilamina y 10 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 110°C durante 4 horas. Después de que la cromatografía de capa delgada muestra una reacción incompleta, se agregan 0,43 g (2,0 mmol) adicionales de derivado de pirrolidina y 0,81 g (8,0 mmol) trietilamina y la reacción se calienta a 120°C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 200 ml de hielo y agua, y se extrae con acetato de etilo (2 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío para dar 1,1 g de producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido

1615
1616

(230-400 malla) eluyendo con acetato de etilo proporciona 0,4 g del compuesto del título, punto de fusión 86°C-88°C.

(d) Síntesis del terc-butil éster del ácido [(S)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil]-carbámico

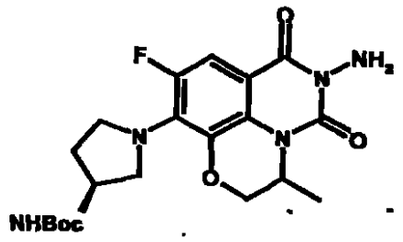


Una solución de 0,5 g (1,9 mmol) de 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e), 0,64 g (3,0 mmol) de terc-butil éster del ácido ((S)-(S)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico, 0,81 g (8,0 mmol) de trietilamina y 10 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 110°C durante 4 horas. Después de que la cromatografía de capa delgada muestra una reacción incompleta, se agregan 0,43 g (2,0 mmol) adicionales de derivado de pirrolidina y 0,81 g (8,0 mmol) de trietilamina y la reacción se calienta a 120°c durante 18 horas. La mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en 200 ml de hielo y agua, y se extrae con acetato de etilo (2 x 125 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío para dar 1,3 g de producto

1616
1617

crudo. La cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con 400 ml diclorometano/acetato de etilo (8:2), 600 ml de (6:4) y 1 L de (4:6) proporciona 0,46 g del compuesto del titulo, punto de fusión 84°C-86°C.

(e) Síntesis del terc-butil éster del ácido [(S)-1-(5-amino-8-fluoro-3-metil-4,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oxa-3a,5-diazafenalen-9-il)pirrolidin-3-il]carbámico

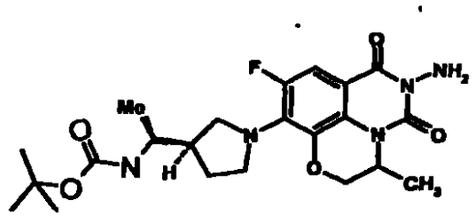


Una solución de 0,2 g (0,75 mmol) de 5-amino-8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona (Ejemplo 24h), 0,58 g (2,0 mmol) de terc-butil éster del ácido (S)-3-pirrolidinilcarbámico (*J. Med. Chem.*, 1992;35:1764), 0,5 g (0,5 mmol) de trietilamina y 20 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente se remueve en vacio y el residuo se particiona entre diclorometano-agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$), y se concentra en vacio. El residuo es sometido a cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con

1617
1618

diclorometano/etanol (95:5) para dar 0,34 g del compuesto del título, punto de fusión 114°C-116°C.

(f) terc-Butil éster del ácido ((S)-1-[(R)-1-(5-amino-3-metil-4,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahidro-4H-1-oxa-3a,5-diazafenalen-9-il)pirrolidin-3-il]etil)carbámico

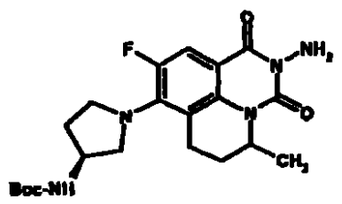


Una solución de 0,11 g (0,41 mmol) de 5-amino-8,9-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1-oxa-3a,5-diazafenalen-4,6-diona (Ejemplo 24h), 0,26 g (1,3 mmol) de terc-butil éster del ácido ((R)-(S)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico (*J. Het. Chem.*, 1992;29:1481), 0,25 g (2,5 mmol) de trietilamina y 10 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente se remueve en vacío y el residuo se particiona entre acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$), y se concentra en vacío. El residuo es sometido a cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano/etanol (95:5) para dar 0,14 g del compuesto del título, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43 (d, 1H), 5,24 (bs, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,18

1618
1619

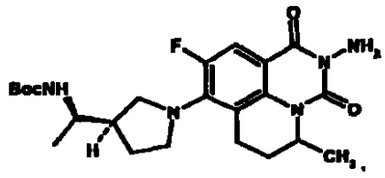
(m, 1H), 3,01 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (m, 3H), 1,25 (m, 1H) 1,20 (d, 3H).

(g) terc-Butil éster del ácido [(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-8-il)pirrolidin-3-il]-carbámico



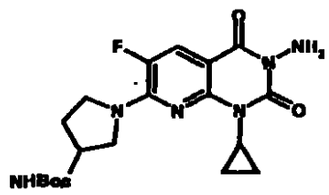
Una solución de 0,12 g (0,45 mmol) de 5-amino-8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-1,3-diona (Ejemplo 24i), 0,34 g (1,8 mmol) de terc-butil éster del ácido (S)-3-pirrolidinilcarbámico (*J. Med. Chem.*, 1992;35:1764), 0,2 g (2,0 mmol) de trietilamina y 7 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 110°C durante 18 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 80 ml de hielo y agua y se agita a 5°C durante 1 hora. El precipitado resultante se remueve mediante filtración, se lava con agua y se seca en vacio. El sólido es sometido a cromatografía sobre gel de silice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano/etanol (9:1) para dar 0,14 g del compuesto del titulo, punto de fusión 98°C-100°C.

(h) terc-Butil éster del ácido ((R)-3-[(S)-1-(2-amino-9-fluoro-5-metil-1,3-dioxo-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-8-il)pirrolidin-3-il]etilcarbámico



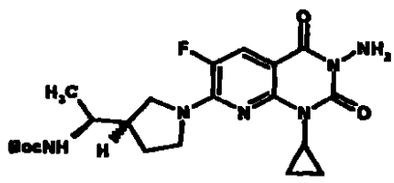
Una solución de 0,12 g (0,45 mmol) de 5-amino-8,9-difluoro-5-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[3,2,1-ij]quinazolin-1,3-diona (Ejemplo 24i), 0,39 g (1,8 mmol) de terc-butil éster del ácido ((R)-(S)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico (*J. Het. Chem.*, 1992;29:1481), en 5 ml de sulfóxido de dimetilo se calienta a 110°C durante 18 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 80 ml de hielo y agua y se agita a 5°C durante 1 hora. El precipitado resultante se remueve mediante filtración, se lava con agua y se seca en vacío. El sólido es sometido a cromatografía sobre gel de silice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano/etanol (9:1) para dar 0,13 g del compuesto del título, punto de fusión 93°C-95°C.

(i) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il]carbámico



Una solución de 0,11 g (0,4 mmol) de 3-amino-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 24b), 0,105 g (0,56 mmol) de terc-butil éster del ácido (S)-3-pirrolidinilcarbámico (*J. Med. Chem.*, 1992;35:1764), 1,2 ml de N,N-diisopropiletilamina y 3 ml de acetonitrilo se calienta a 50°C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se diluye con 9 ml de agua y se enfría a 0°C y el sólido se remueve mediante filtración, se lava con 50% de acetonitrilo acuoso y se seca en vacío para dar 0,14 g del compuesto del título, punto de fusión 108°C-110°C.

(j) terc-Butil éster del ácido ((S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-il)pirrolidin-3-il]etil)-carbámico



Una solución de 0,12 g (0,38 mmol) de ácido 3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-7-tiosulfónico (Ejemplo 24c), en 10 ml de

1622

acetonitrilo se trata con 0,24 g (1,14 mmol) de terc-butil éster del ácido ((R)-(S)-1-pirrolidin-3-iletil)carbámico (*J. Het. Chem.*, 1992;29:1481), 0,25 g (2,5 mmol) de trietilamina y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, luego a 50°C durante 1 hora. El solvente se remueve en vacío y el residuo se particiona entre acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se evapora en vacío para dar 0,28 g. La cromatografía de columna (2 x 12 cm) de gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano/etanol (95:5) proporciona 0,1 g del compuesto del título, punto de fusión 175°C-177°C.

Procedimiento General A

Una solución del Ejemplo 24, 1-2,5 eq. de la cadena lateral de amina heterocíclica y 3-3,5 eq. de 1,8-diazabiciclo-5,4,0-undecen-7-eno (DBU) o trietilamina se agita en sulfóxido de dimetilo (1 ml) a 130°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 $NaHCO_3$ 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 (isopropanol/diclorometano) para lograr el producto.

1623
1622

Procedimiento General B

Una solución del Ejemplo 24 y la cadena lateral de diamina heterocíclica (1,5-3,0 eq.) se agita en sulfóxido de dimetilo a 130°C durante 3 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. El residuo resultante se disuelve nuevamente en diclorometano y mientras se agita, se agrega di-terc-butil dicarbonato (0,.41 g, 1,87 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se concentra y el producto se purifica mediante cromatografía de columna rápida (EtOAc/hexanos 1:1) para lograr el producto.

Procedimiento General C

Una solución del Ejemplo 24, la cadena lateral de diamina heterocíclica (1,5-3,0 eq.) y tetrametil guanidina (1-5,0 eq.) se agita en sulfóxido de dimetilo a 80°C-130°C durante 36 a 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluye con agua y NH_4Cl. El sólido se lava con agua y se seca para dar el producto crudo. El producto se purifica mediante cromatografía de columna rápida (SiO_2) usando ($CHCl_3$/MeOH o acetato de etilo/hexanos) para lograr el producto.

1623

Los siguientes compuestos se sintetizan de acuerdo con los Procedimientos Generales A, B, y C del Ejemplo 28:

(k) terc-Butil éster del ácido {1-[(R)-1-((S)-3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 462 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (R)-((S)-1-pirrolidin-3-il)etilcarbámico (Kimura Y., Atarashi S., Takahashi M., Hayakkawa I., *Chem. Pharm. Bull.*, 1994;42:1442) usando el Método General A.

(l) terc-Butil éster del ácido {1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]-1-metiletil}carbámico (MS ES: m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido [(S)-(pirrolidin-3-il)-1-metiletil]carbámico usando el Método General A.

(m) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-metoxipirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 492 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-

quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido [1-(3-metoxipirrolidin-3-il)etil]carbámico (Ejemplo A5b) usando el Método General A.

(n) terc-Butil éster del ácido [3-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il]carbámico (MS ES: m/z 446 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido 3-azabiciclo[3.1.0]hex-6-ilcarbámico (Brighty K.E., 1991, EP 413455) usando el Método General A.

(o) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fluoropirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 496 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (4-fluoropirrolidin-3-il)etilcarbámico (Ejemplo A5c) usando el Método General A.

(p) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]carbámico (MS ES: m/z 434 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-

1625
1626

diona (Ejemplo 24f) y terc-butil éster del ácido (pirrolidin-3-il)carbámico usando el Método General A.

(q) terc-Butil éster del ácido {1-(R)-[1-(S)-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 462 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24f) y ((R)-((S)-1-pirrolidin-3-il-etil)amina usando el Método General A.

(r) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-metoximetilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 493 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (3-metoximetilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5d) usando el Método General A.

(s) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fluorometilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60 (d, 1H), 5,18 (bs, 2H), 4,97 (bs, 1H), 4,61-4,10 (m, 4H), 3,72-3,19 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,00-1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,21-1,10 (m, 2H), 0,68-0,56 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-

1626
1677

diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido 1-(3-fluorometilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Li Q., Wang W., Berst K.B., Clairborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998;8:1953-1958) usando el Método General A.

(t) terc-Butil éster del ácido [trans-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-trifluorometilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,56 (d, 1H), 5,17 (bs, 2H), 4,75 (bs, 1H), 3,97-3,68 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,51-3,13 (m, 4H), 2,98-2,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,20-1,08 (m, 2H), 0,71-0,55 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido [trans-(4-trifluorometilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Li Q., Wang W., Berst K.B., Clairborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998;8:1953-1958) usando el Método General A.

(u) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-piperidin-3-il]etil}carbámico (MS (ES, M+1)m/z 492 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (1-

1627
1628

piperidin-3-iletil)carbámico (Ejemplo A5e) usando el Método General A.

(v) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)piperidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (1-piperidin-3-il)etilcarbámico (Ejemplo A5e) usando el Método General A.

(w) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 506 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido [1-(4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (Ejemplo A5f) usando el Método General A.

(x) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4,4-dimetilpirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 490 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido [1-(4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (Ejemplo A5f) usando el Método General A.

1628
1629

(y) terc-Butil éster del ácido (1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil)carbámico (MS ES; m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido [1-(4-metilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (Ejemplo A5g) usando el Método General A.

(z) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fenilpirrolidin-3-il]carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (d, 1H), 7,50-7,12 (m, 5H), 5,19 (bs, 2H), 4,07-3,70 (m, 3H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,50-0,95 (m, 11H), 0,62 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (3-fenilpirrolidin-3-il)carbámico (Ejemplo A30) usando el Método General A.

(aa) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-fenilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (d, 1H), 7,50-7,29 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,18-3,85 (m, 3H), 3,78-3,52 (m, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,58-2,39

1629
1630

(m, 4H), 1,62-0,62 (m, 15H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (3-fenilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5p) usando el Método General A.

(bb) terc-Butil éster del ácido [5-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-azaespiro[2.4]hept-7-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 474 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (5-azaespiro[2,4]hept-7-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5h) usando el Método General A.

(cc) terc-Butil éster del ácido [5-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-azaespiro[2.4]hept-7-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 490 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (5-azaespiro[2,4]hept-7-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5h) usando el Método General A.

(dd) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-hidroxipirrolidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 480 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-

1630
1631

quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (3-hidroxipirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5i) usando el Método General A.

(ee) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)piperidin-3-ilmetil]carbámico (REF) (MS ES: m/z 462 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (piperidin-3-ilmetil)carbámico (Hilpert K., Ackermann J., Banner D.W., Gast A., Gubernator K., Hadvary P., Labler L. et al, *J. Med. Chem.*, 1994;37[23]:3889-3901) usando el Método General A.

(ff) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxipirrolidin-3-il]carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,60-7,54 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,20-3,85 (m, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,18-1,10 (m, 2H), 0,61 (s, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido 4-(metoxipirrolidin-3-il)carbámico (Li Q., Cooper C.S., Anthony K.L., Lee C.M., Plattner J.J., Ma Z., Wang W., 1996, WO 9639407) usando el Método General A.

1637
1631

(gg) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metoxipirrolidin-3-il]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,21 (d, 1H), 5,23-5,14 (m, 3H), 4,33-3,22 (m, 13H), 1,40 (s, 9H), 1,18 (m, 2H), 0,60 (s, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido 4-(metoxipirrolidin-3-il)carbámico (Li Q., Cooper C,S., Anthony K.L., Lee C.M., Plattner J.J., Ma Z., Wang W., 1996, WO 9639407) usando el Método General A.

(hh) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-il]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40-7,34 (d, 1H), 5,30-4,80 (m, 3H), 4,50-3,10 (m, 10H), 1,47 (s, 9H), 1,30-0,50 (m, 4H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido 4-(fluoropirrolidin-3-il)carbámico (Li Q., Wang W., Berst K.B., Clairborne A., Hasvold L., Raye K., Tufano M., et al, *Bioorg. Chem. & Med. Chem. Lett.*, 1998;8:1953-1958) usando el Método General A.

(ii) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 462 (MH^+))

desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (3-metilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (*J. Med. Chem.*, 1992:361-367) usando el Método General A.

(jj) terc-Butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(3-amino-1-ciclopropil-8-etil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-8-etil-6,7-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24g) y terc-butil éster del ácido ((R)-[(R)-1-pirrolidin-3-il-etil)etil]carbámico usando el Método General A.

(kk) terc-Butil éster del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,88-3,58 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,14-1,05 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico (Hayakawa I., Tanaka Y., EP 101829) usando el Método General A.

1633
1634

(ll) terc-Butil éster del ácido 1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,70-3,40 (m, 5H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,22-1,12 (m, 2H), 0,67-0,57 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico (Hayakawa I., Tanaka Y., EP 101829) usando el Método General A.

(mm) terc-Butil éster del ácido [3-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 (d, 1H), 5,31 (bs, 2H), 4,73 (bs, 1H), 3,82-3,01 (m, 11H), 1,45 (s, 9H), 1,42-1,34 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H), 0,71-0,63 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5j) usando el Método General A.

(nn) terc-Butil éster del ácido [3-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 460 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-

1634
1635

quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetil)carbámico (Ejemplo A5j) usando el Método General A.

(oo) terc-Butil éster del ácido {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 478 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (R)-1-((S)-1-pirrolidin-3-il)etil)carbámico (Schroeder M.C., Kiely J.S., Johnson D.R., Szotek D.L., Domagala J.M., Stickney T.M., Kampf J.W., *J. Heterocyclic Chem.*, 1992:29:1481) usando el Método General A.

(pp) terc-Butil éster del ácido {(R)-1-[(S)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51-7,44 (d, 1H), 5,17 (bs, 2H), 4,62 (bs, 0,5H), 4,58 (bs, 0,5H), 3,79-3,74 (m, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,41-3,32 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,87-1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,23-1,19 (d, 3H), 1,08-1,02 (m, 2H), 0,76-0,62 (m, 2H)). (MS ES: m/z 462) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (R)-1-((S)-1-pirrolidin-3-il)etil)carbámico usando el Método General A.

1635
1636

(qq) terc-Butil éster del ácido 6-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-octahidropirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxílico, (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61-7,55 (d, 1H), 5,16 (bs, 2H), 4,52 (bs, 0,5H), 4,48 (bs, 0,5H), 4,95-3,38 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,36-1,83 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,21-1,17 (m, 5H), 0,65-0,57 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido octahidropirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico usando el Método General A.

(rr) terc-Butil éster del ácido [(trans)-1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 478 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (trans-4-metilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., Solicitud de Patente Europea EP 208210, 1987) usando el Método General A.

(ss) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 462 (MH^+))

1636
1637

desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (4-metilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., Solicitud de Patente Europea EP 208210, 1987) usando el Método General A.

(tt) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]carbámico (MS ES: m/z 464 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (4-metilpirrolidin-3-il)carbámico (Di Cesare P., Bouzard D., Essiz M., Jacquet J.P., Ledoussai B., Kiechet J.R., Remuzon P. et al, *J. Med. Chem.*, 1992;35:4205) usando el Método General A.

(uu) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-morfolin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 480 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido 1-(morfolin-3-ilmetil)carbámico (Araki K., Kuroda T., Uemori S., Moriguchi A., Ikeda Y., Hirayama F., Yokoyama Y. et al, *J. Med. Chem.*, 1993;36:1356) usando el Método General A.

1637
1638

(vv) terc-Butil éster del ácido [1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-piperidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 478 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido 1-piperidin-3-ilmetilcarbámico (Hilpert K. et al, *J. Med. Chem.*, 1994;37(23):3889-3901) usando el Método General A.

(ww) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-metilpirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS ES: m/z 464 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido [1-(4-metilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (A5g) usando el Método General A.

(xx) terc-Butil éster del ácido [1-(1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-3-metilpirrolidin-3-ilmetil]carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,71-3,37 (m, 6H), 2,45-2,20 (m, 4H), 1,45 (s, 12H), 1,21-1,08 (m, 2H), 0,61 (d, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido 3-metilpirrolidin-3-ilcarbámico (Yoshida T., Yamamoto Y., Orita H., Kakiuchi M., Takahashi Y., Itakura M., Kado N.,

1638
1639

et al, *Chem. Pharm. Bull.*, 1996;44[7]:1376-1386) usando el Método General A.

(yy) 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61-7,54 (d, 1H), 5,15 (bs, 2H), 3,51-3,40 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 4H), 1,21-1,11 (m, 2H), 0,67-0,62 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y pirrolidina usando el Método General A.

(zz) 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-pirrolidin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,49-7,42 (d, 1H), 5,13 (bs, 2H), 3,66-3,54 (m, 5H), 3,50 (s, 3H), 3,42-3,31 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 4H), 1,17-1,07 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y pirrolidina usando el Método General A.

(aaa) 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxietil-1-metil)-pirrolidin-1-il]-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,59 (d, 1H), 5,15 (bs, 2H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,66-0,60 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-

1639
1640

difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y 1-metil-1-pirrolidin-3-il-etanol (Ejemplo A5n) usando el Método General A.

(bbb) 3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-pirrolidin-1-il]-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50 (d, 1H), 5,14 (bs, 2H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,60-3,30 (m, 3H), 2,40-2,22 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,09-0,85 (m, 2H), 0,75-0,57 (m, 2H)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y 1-metil-1-pirrolidin-3-il-etanol (Ejemplo A5n) usando el Método General A.

(ccc) 1-[(R)-1-(3-(S)-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-5-metil-7-[3-(1-metilaminoetil)pirrolidin-1-il]-1H-quinazolina-2,4-diona (MS ES: m/z 376 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-5-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y metil-((R)-((S)-1-pirrolidin-3-il)etil)amina usando el Método General A.

(ddd) 1-[(R)-1-(3-(S)-Amino-1-ciclopropil-7-[3-(1-etilaminoetil)pirrolidin-1-il]-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (MS ES: m/z 406 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona

1640
1691

(Ejemplo 24d) y etil-((R)-((S)-1-pirrolidin-3-il)etil)amina (Domagala J.M., Hagen S.E., Joannides T., Kiely J.S., Laborde E., Schroeder M.C., Sesnie J.A., et al, *J. Med. Chem.*, 1993;36[7]:871-882) usando el Método General A.

(eee) 3-Amino-1-ciclopropil-7-[(R)-3-((S)-1-etilaminoetil)-pirrolidin-1-il]-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (MS ES: m/z 390 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y etil-((R)-((S)-1-pirrolidin-3-il)etil)amina usando el Método General A.

(fff) 3-Amino-7-(6-amino-1-metil-3-azabiciclo[3.2.0]hept-3-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (MS ES: m/z 390 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y 1-metil-3-azabiciclo[3.2.0]hept-6-ilamina (Kim C.S., Kim J.W., Lee J.M., Youn Y.S., Shin Y.J., Lee K.H., Kim J.H. WO 94/15933) usando el Método General A.

(ggg) 3-Amino-7-(3-aminometilazetidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (MS ES: m/z 350 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y azetidin-3-ilmetilamina (Okada T., Ezumi K., Yamakawa M., Sato H., Tsuji T., Tsushima T., Motokawa K., Komatsu Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 1993;41:126-131) usando el Método General A.

(hhh) 3-Amino-7-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (MS ES: m/z 378 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y piperidin-4-ilmetilamina usando el Método General A.

(iii) terc-Butil éster del ácido [(cis)-1-(3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 482 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (cis-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)carbámico [A5k] usando el Método General A.

(jjj) terc-Butil éster del ácido [(trans)-1-(3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil]carbámico (MS ES: m/z 482 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (trans-4-metilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico [A5l] usando el Método General A.

1642
1693

(kkk) terc-Butil éster del ácido [1-(3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-(1-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il)]carbámico (MS APCI: m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido 1-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il-carbámico (Li Q., Chu D.T.W., Clairborne A., Cooper C.S., Lee C.M., Raye K., Berst K.B., et al, *J. Med. Chem.*, 1996;39[16]:3070-3088) usando el Método General C.

(lll) terc-Butil éster del ácido [1-(3-Amino-7-(3a-aminometiloctahidroisoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-(1-amino-5-azaespiro[2.4]hept-5-il]carbámico (MS APCI: m/z 518 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido (3a-aminometiloctahidro-isoindol-2-il)carbámico (Ma Z., Chu D.T.W., Cooper C.S., Li Q., Fung A.K.L., Wang S., Shen L.L., et al, *J. Med. Chem.*, 1999;42(20):4202-4213) usando el Método General C.

(mmm) 3-Amino-7-(3a-aminometiloctahidroisoindol-2-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (MS APCI: m/z 502 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil

1643
1644

éster del ácido 3a-aminometiloctahidroisoindol-2-ilcarbámico (Ma Z., Chu D.T.W., Cooper C.S., Li Q., Fung A.K.L., Wang S., Shen L.L., et al, *J. Med. Chem.*, 1999;42(20):4202-4213) usando el Método General C.

(nnn) terc-Butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}carbámico (MS APCI: m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24d) y terc-butil éster del ácido ((R)-(S)-1-pirrolidin-3-il)etilcarbámico (*J. Het. Chem.*, 1992;29:1401) usando el Método General C.

(ooo) terc-Butil éster del ácido {1-[1-(3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-pirrolidin-3-il]-propil}carbámico (MS: m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido (1-pirrolidin-3-il-propil)-carbámico (Kimura Y., Atarashi S., Takahashi M., Hayakkawa I., *Chem. Pharm. Bull.*, 1994;42:1442) usando el Método General A.

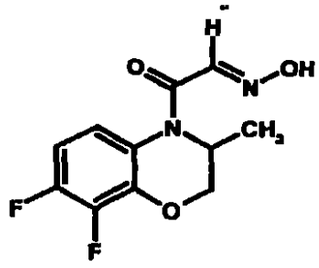
(ppp) terc-Butil éster del ácido {(S)-1-[(R)-1-(3-Amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)pirrolidin-3-il]etil}-metil-

carbámico (MS: m/z 476 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y metil-(R)-((S)-1-pirrolidin-3-il)etilamina (Plummer J.S., Emery L.A., Stier M.A., Suto M.J., *Tetrahedron Lett.*, 1993;34(47):7529-7532) usando el Método General A.

(qqq) terc-Butil éster del ácido {1-[5-(3-amino-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-7-il)-5-aza-espiro[2.4]hept-7-il]etil}carbámico (MS CI: m/z 488 (MH^+)) desde 3-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1H-quinazolina-2,4-diona (Ejemplo 24e) y terc-butil éster del ácido [1-(5-aza-espiro[2.4]hept-7-il)etil]carbámico (Ejemplo A5a) usando el Método General A.

EJEMPLO 29

Oxima del (7,8-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)-oxoacetaldehído



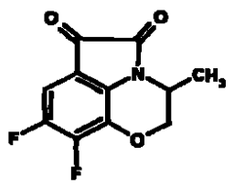
Una solución de 8,27 g (50 mmol) de hidrato cloral en 125 ml de agua se trata con 112,8 g (0,35 mmol) de sulfato de sodio

1645
1646

decahidratado. La mezcla se agita y se trata con una solución de clorhidrato de 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-benz[1,4]oxazina (*Chem. Pharm. Bull*, 1984;32:4907) (preparado disolviendo 8,26 g (44,6 mmol) de la base libre en 50 mmol de ácido clorhídrico concentrado en 70 ml de 50% de etanol acuoso). La reacción se agita y se agrega una solución de 9,8 g (140 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 50 ml de agua. Después de calentar de 75°C a 80°C durante 3 horas, la reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado resultante se remueve mediante filtración, se lava con agua, y la masa de filtro húmedo se disuelve en diclorometano. La solución orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$), se decolora con carbón, se filtra y se concentra en vacío para dar 10,5 g del compuesto del título, punto de fusión 188°C-190°C.

EJEMPLO 30

Síntesis de la 6,7-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-5-oxa-2^a-aza-acenaftilen-1,2-diona



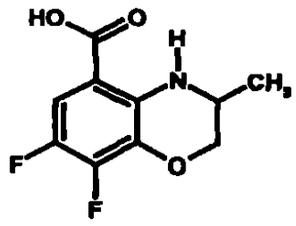
Una solución de 45 ml de 98% de ácido sulfúrico en 18 ml de auga se calienta de 50°C a 60°C y se trata por porciones

1646
1647

durante 30 minutos con 10,5 g (41 mmol) de oxima de (7,8-difluoro-3-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-4-il)oxoacetaldehído (Ejemplo 29). Después de que se completa el agregado, la reacción se calienta a 80°C durante 15 minutos y se vierte en 200 ml de hielo y agua. La mezcla se agita hasta que el hielo se funde y el sólido se remueve por filtración, se lava con agua y la masa de filtro húmedo se disuelve en diclorometano. La solución orgánica se lava con agua (2 x 200 ml), se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío dando 7,1 g del compuesto del título, punto de fusión 169°-171°C.

EJEMPLO 31

Síntesis del ácido 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxílico



Una suspensión de 6,9 g (28,8 mmol) de 6,7-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-5-oxa-2a-aza-acenaftilen-1,2-diona (Ejemplo 30) en 250 ml de 4,5% de hidróxido de sodio acuoso se trata gota a gota con 16,4 ml de 30% de peróxido de hidrógeno durante 1

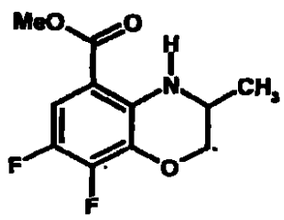
1647
1648

hora. La reacción se filtra para remover restos de material insoluble y el filtrado se acidifica a pH 4,5 con ácido acético. Después de enfriar a 5°C, el precipitado se remueve por filtración, se lava con agua y se seca en vacío para dar 5,5 g del compuesto del título, punto de fusión 200°C-202°C.

EJEMPLO 32

Síntesis de Ésteres Antranílicos

(a) Metil éster del ácido 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxílico

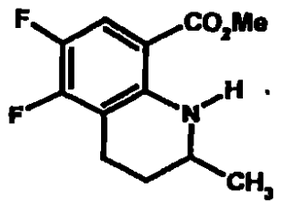


Una solución de 2,1 g (9,1 mmol) de ácido 7,8-difluoro-3-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-5-carboxílico (Ejemplo 31) en 50 ml de metanol se enfría nuevamente a 0°C y se resatura con gas cloruro de hidrógeno. Después de agitar otras 24 horas a temperatura ambiente, el solvente se remueve en vacío y el residuo se particiona entre diclorometano/5% de bicarbonato de sodio acuoso (200 ml : 100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con 5% de bicarbonato de sodio acuoso, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío, para lograr 1,9 g del compuesto del título. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27 (bs, 1H),

1648
1649

7,24 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 1,22 (d, 3H).

(b) Síntesis del metil éster del ácido 5,6-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-8-carboxílico



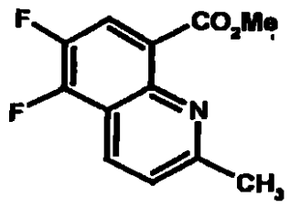
Una solución de 8,0 g (33,7 mmol) de metil éster del ácido 5,6-difluoro-2-metilquinolin-8-carboxílico (Ejemplo 33) en 100 ml de ácido acético glacial se trata con 2,15 g de platino sobre carbono (0,8 g de catalizador activo + 62,8% de agua) y luego se agita en una atmósfera de hidrógeno a temperaturas de 24°C a 29°C y a presiones de 23,9 psi a 46,6 psi durante 3 horas. El catalizador se remueve por filtración y el solvente se remueve en vacío a 50°C. El residuo se tritura con agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánica combinadas se agitan con 5% de solución de bicarbonato de sodio, se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío. El residuo es sometido a cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano para dar 5,6 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz,

1649
1650

$CDCl_3$): δ 7,66 (bs, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,27 (d, 3H).

EJEMPLO 33

Síntesis del metil éster del ácido 5,6-difluoro-2-metilquinolin-8-carboxílico



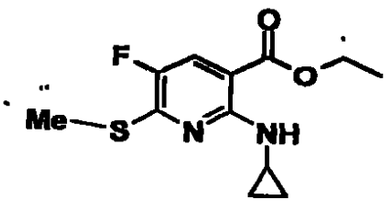
En un reactor de acero inoxidable, una solución de 9,53 g (36,9 mmol) de 8-bromo-5,6-difluoro-2-metilquinolina (*Chem. Pharm. Bull.*, 1996;44:642), 6,8 g (67,6 mmol) de trietilamina, 0,67 g (3,0 mmol) de acetato de paladio (II), 1,28 g (3,1 mmol) de 1,3-bis(difenil-fosfino)propano en 90 ml de dimetilformamida y 65 ml de metanol recibe flujo de gas nitrógeno y se presuriza a 550 psi con monóxido de carbono. La reacción se balancea y se calienta a 75°c durante 24 horas, se enfría a temperatura ambiente y se evapora en vacío. El residuo se tritura con agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 50 ml), se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan en vacío. El residuo es sometido a cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano (200 ml), luego con diclorometano/acetato de

1650
1651

etilo (90:10) para dar 8,0 g del compuesto del título, punto de fusión 99°C-101°C.

EJEMPLO 34

Síntesis del etil éster del ácido 2-ciclopropilamino-5-fluoro-6-metilsulfanilnicotínico

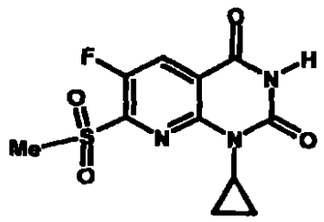


Una solución de 8,7 g (34,8 mmol) de etil éster del ácido 2-cloro-5-fluoro-6-metilsulfanilnicotínico (*J. Med. Chem.*, 1993;36:2676) y 5,7 g (100 mmol) de ciclopropilamina en 100 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 18 horas. Después de que la TLC muestra la presencia de material inicial sin reaccionar, se agregan 4,12 g (72 mmol) de ciclopropilamina y la mezcla de la reacción se refluye durante 48 horas. El solvente se remueve en vacío y el residuo se particiona entre diclorometano (250 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lava con agua, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra en vacío. El residuo es sometido a cromatografía sobre gel de sílice en grado rápido (230-400 malla) eluyendo con diclorometano para dar 6,5 g del compuesto del título, punto de fusión 67°C-69°C.

1651
1652

EJEMPLO 35

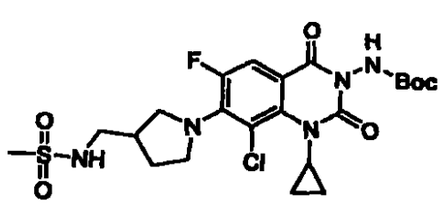
Síntesis del ácido 1-Ciclopropil-6-fluoro-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-7-tiosulfónico



Una solución de 0,65 g (2,4 mmol) de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-metilsulfanil-1H-pirido[2,3-d]pirimidin-2,4-diona (Ejemplo 23e) en 20 ml de ácido fórmico se trata con 1,83 g (19,5 mmol) de peróxido de urea-hidrógeno y la mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado resultante se remueve por filtración, se lava con agua, acetato de etilo y se seca en vacío para dar 0,63 g del compuesto del título, punto de fusión 300°C-302°C.

EJEMPLO 36

Síntesis del terc-butil éster del ácido {8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(metanosulfonilamino-metil)pirrolidin-1-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico



1652
1653

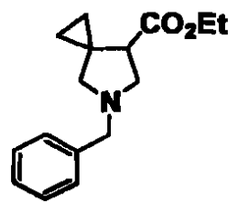
A una solución de terc-butil éster del ácido (8-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidro-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il)carbámico (Ejemplo 14, 0,37 g, 0,97 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agrega pirrolidin-3-il-metilamina (0,115 g, 1,16 mmol) y trietilamina (2,7 ml, 19,3 mmol). Después de refluir durante 20 horas, la mezcla de la reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo resultante se disuelve nuevamente en cloruro de metileno (10 ml) a 0°C y mientras se agita, se agrega trietilamina (0,33 ml, 2,34 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,072 ml, 0,94 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra y el producto se purifica por cromatografía de columna rápida (EtOAc/hexanos 1:1) para lograr terc-butil éster del ácido {8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-[3-(metanosulfonilaminometil)pirrolidin-1-il]-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolina-3-il}carbámico (0,043 g). MS CI: m/e 446 ((MH^+)-Boc).

Síntesis de Cadenas Laterales de Aminas

1653
1654

EJEMPLO A1

(a) Etil éster del ácido 5-bencil-5-azaespiro[2,4]heptan-1-il-carboxílico

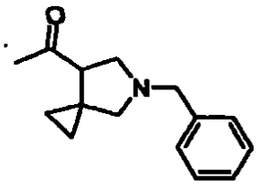


Una solución de etil éster del ácido ciclopropiliden acético (192 g, 1520 mmol [Salaun J. Bennani F., Compain J.C., Fadel A., Ollivier J.J., *Org. Chem.*, 1980;45(21):4129-3415]) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)-bencilamina (572 g, 2410 mmol [Gerlach K., Hoffmann H.M.R., Wartchow R.J., *Chem. Soc.*, Perkin Trans. 11, 1998(22):3867-3872]) en diclorometano (5,5 L) se trató con una solución de ácido trifluoroacético 1,0N en diclorometano (80 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por destilación de Kugelrohr (277 g). MS CI: m/z 260 (MH^+).

EJEMPLO A2

(a) Síntesis de 1-(5-Bencil-5-azaespiro[2.4]hept-7-il)etanona

1654
1655

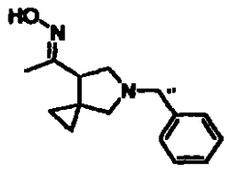


Una solución (-78°C) de etil éster del ácido 5-bencil-5-azaespiro[2.4]heptano-7-carboxílico (Ejemplo A1a, 8,15 g, 31,4 mmol) en éter dietílico (200 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se trata con metillitio (1,4 M en éter dietílico, 22,4 ml, 31,4 mmol) durante un periodo de 10 minutos. Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se calienta a -10°C y se enfría con cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se vierte en un embudo separador y la capa orgánica se lava con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca luego con $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía de columna rápida (1% de trietilamina/7% de isopropanol/92% de CH_2Cl_2 para lograr el compuesto del título (3,93 g). MS CI: m/z 230 (MH^+).

EJEMPLO A3

(a) Síntesis de la oxima de 1-(5-bencil-5-azaespiro[2.4]hept-7-il)etanona

1655
1656



1-(5-Bencil-5-azaespiro[2.4]hept-7-il)etanona (Ejemplo A2a, 3,93 g, 17,1 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,78 g, 25,7 mmol) se agitan en piridina (10 ml) a 90°C. Después de 20 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra para lograr la oxima de 1-(5-bencil-5-azaespiro[2.4-hept-7-il)etanona como un aceite (3,07 g). MSCI: m/z 245 (MH^+).

Método General A

Una solución de sustrato, clorhidrato de hidroxilamina (1,2 eq.), acetato de sodio (0,9 eq.) en etanol se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se remueve en vacío y el residuo se particiona entre acetato de etilo y solución de cloruro de sodio saturado. La parte acuosa se extrae nuevamente con acetato de etilo y los extractos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el compuesto del título.

1655
1656

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el Método General A.

(b) Oxima de 1-(bencilpiperidin-3-il)etanona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,48-7,28 (m, 5H), 3,92-3,68 (m, 2H), 3,28-3,10 (m, 4H), 2,8-2,62 (m, 2H), 2,38-1,72 (m, 3H), 1,3-1,18 (m, 3H)) desde 1-(bencilpiperidin-3-il)etanona (Ejemplo A23).

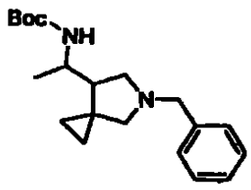
(c) Oxima de 1-(1-bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etanona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68-7,30 (m, 5H), 6,50-5,80 (bs, 1H), 3,80-2,38 (m, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,38-0,96 (m, 7H)) desde 1-(1-bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etanona (Ejemplo A18b).

(d) Oxima de 1-(1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etanona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,15 (m, 5H), 3,78-3,44 (m, 3H), 2,98-2,80 (m, 1H), 2,75-2,39 (m, 3H), 2,35-2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 1,18-0,95 (m, 3H)) desde 1-(1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etanona (Ejemplo A23b).

EJEMPLO A4

(a) Síntesis del terc-butil éster del ácido 1-(5-bencil-5-azaespiro[2,4]hept-7-il)-etil]carbámico

1657
1658



A una solución de oxima de 1-(5-bencil-5-azaespiro[2,4]hept-7-il)etanona (Ejemplo A3a, 2,90 g, 11,9 mmol) en metanol (100 ml), se agrega níquel de Raney (2 g). Se introduce hidrógeno en la mezcla de la reacción a alta presión (48 psi) durante 20 horas y la mezcla de la reacción se filtra a través de celita, se lava con metanol, y los filtrados combinados se concentran en vacío. El residuo resultante se disuelve nuevamente en diclorometano (25 ml) y se trata con di-terc-butil dicarbonato (3,24 g, 14,9 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se concentra y el producto se purifica por cromatografía de columna rápida (1% de trietilamina/7% de isopropanol/92% de diclorometano) para lograr el terc-butil éster del ácido 1-(5-bencil-5-azaespiro[2,4]hept-7-il)-etil]carbámico (1,47 g). MS CI: m/z 331 (MH^+).

Método General A

Di-terc-butil dicarbonato (0,69 g, 0,3 mmol) se agrega a una solución de amina en metanol (4 ml) a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se concentra y

1658
1659

el residuo se purifica por cromatografía (SiO_2, acetato de etilo/hexanos) para lograr los ésteres carbámicos del título.

Método General B

Una solución helada de sustrato en metanol y agua 2:1 se trata con di-terc-butil dicarbonato (1,25 eq.). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos) para lograr los compuestos del título.

Método General C

A una solución de sustrato en diclorometano se agrega di-terc-butil dicarbonato (2 eq.) y trietilamina (2 eq.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluye con agua. El extracto orgánico se lava con agua, solución salina y se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra en vacío. El residuo luego se purifica por cromatografía de columna para lograr el compuesto del título.

1659
1660

Los Ejemplos A4b-A4m se preparan de acuerdo con los Métodos Generales A, B y C.

(b) Bencil éster del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonilaminoetil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxílico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37-7,29 (m, 5H), 5,13 (bs, 1H), 3,91-3,22 (m, 8H), 2,03-1,75 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,16-1,11 (m, 3H)) desde bencil éster del ácido 3-(1-aminoetil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A13a) usando el Método General A.

(c) Bencil éster del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonilaminoetil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (s, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,79 (d, 1H), 3,97-3,26 (m, 5H), 2,17-1,75 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (d, 3H)) desde bencil éster del ácido 3-(1-aminoetil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A13b) usando el Método General A.

(d) terc-Butil éster del ácido (1-bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,17 (m, 5H), 5,78 (bs, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,21-3,12 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 3H), 1,78-1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)) desde (1-bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-il)metilamina (Ejemplo A13c) usando el Método General B.

(e) terc-Butil éster del ácido [1-(1-bencilpiperidin-3-il)etil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,3 (s, 5H), 4,46-4,30 (m, 4H), 3,62-3,42 (m, 4H), 2,94-2,62 (m, 3H), 2,0-1,0 (m, 8H), 1,44 (s, 9H)) desde 1-(1-bencilpiperidin-3-il)etilamina (Ejemplo A13d) usando el Método General C.

(f) terc-Butil éster del ácido [1-(1-bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): Isómero-1: δ 7,36-7,22 (m, 5H), 3,82-3,38 (m, 2H), 2,98-1,78 (m, 5H), 1,52-1,0 (m, 19H); Isómero-2: δ 7,35-7,25 (m, 5H), 4,35-4,18 (m, 1H), 3,70-3,45 (m, 2H), 2,90-1,54 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,18-0,92 (m, 9H)) desde 1-(1-bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etilamina (Ejemplo A13e) usando el Método General C.

(g) terc-Butil éster del ácido [1-(1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,13 (m, 5H), 3,71-3,32 (m, 4H); 3,08-1,53 (m, 6H), 1,52-1,31 (m, 9H), 1,14-0,94 (m, 6H). MS ES: m/z 319 (MH^+)) desde 1-(1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etilamina (Ejemplo A13f) usando el Método General C.

(h) terc-Butil éster del ácido (5-bencil-5-azaespiro[2,4]hept-7-ilmetil)carbámico (MS ES: m/z 317 (MH^+)) desde 1-(5-bencil-5-

azaespiro[2,4]hept-7-il)metilamina (Ejemplo A13g) usando el Método General C.

(i) terc-Butil éster del ácido (1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-ilmetil)carbámico (MS ES: m/z 307 (MH^+)) desde 3-aminometil-1-bencilpirrolidin-3-ol (Grohe K., Schriewer M., Haller I., Metzger K., Endermann R., Zeiler H., EP 0326916) usando el Método General C.

(j) terc-Butil éster del ácido [3-(1-feniletil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetilcarbámico (MS ES: m/z 317 (MH^+)) desde 1-[3-(1-feniletil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]metilamina (Ejemplo A13h) usando el Método General C.

(k) terc-Butil éster del ácido (1,3-dibencilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (MS ES: m/z 381 (MH^+)) desde 1-(1,3-dibencilpirrolidin-3-il)metilamina (Ejemplo A13i) usando el Método General C.

(l) terc-Butil éster del ácido (1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-iletil)carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (s, 5H), 5,04 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,86-3,00 (m, 2H), 2,76 (d, 1H), 2,20-2,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)) desde (1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-il)metilamina (Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., Jacquet J.P., Kiechel J.P., Remuzon P.,

1662
1663

Weber A., et al, *J. Med. Chem.*, 1990;33:1344-1352) usando el Método General C.

(m) terc-Butil éster del ácido cis-(1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (s, 5H), 5,04 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,00-2,86 (m, 2H), 2,76 (d, 1H), 2,60-2,20 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)) desde cis-(1-bencil-4-fluoro-pirrolidin-3-il)metilamina (Matsumoto J., Nakano J., Chiba K., Minamida A., Nishimura Y., Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1987; 11 páginas, JP 62072660, A2 19870403) usando el Método General C.

(n) terc-Butil éster del ácido trans-(1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-ilmetilcarbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (s, 5H), 5,25 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,40-2,40 (m, 5H), 1,47 (s, 9H)) desde trans-(1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-il)metilamina (Matsumoto J., Nakano J., Chiba K., Minamida A., Nishimura Y., Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1987; 11 páginas, JP 62072660, A2 19870403) usando el Método General C.

(o) terc-Butil éster del ácido (1-bencil-3-fenilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (MS ES: m/z 367 (MH^+)) desde éster de (1-bencil-3-fenilpirrolidin-3-il)metilamina (Hagen S., Domagala

1663
1664

reacción se enfría, se diluye con diclorometano y se filtra. El filtrado se concentra para lograr el compuesto del título.

Lps Ejemplos A5b-A5o se preparan usando el Método General A.

(b) terc-Butil éster del ácido [1-(3-metoxipirrolidin-3-il)etil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5,30 (bs, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,92 (bs, 1H), 3,28-2,82 (m, 7H), 1,97-1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,19-1,14 (m, 3H)) desde bencil éster del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonilaminoetil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A4b) usando el Método A.

(c) terc-Butil éster del ácido [1-(3-fluoropirrolidin-3-il)etil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4,89 (d, 1H), 3,95-3,61 (m, 1H), 3,21-2,70 (m, 4H), 2,11-1,53 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (d, 3H)) desde bencil éster del ácido 3-(1-terc-butoxicarbonilaminoetil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A4c) usando el Método A.

(d) terc-Butil éster del ácido (3-metoximetilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5,25 (bs, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H). (MS ES: m/z 245 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (1-bencil-3-

1664
1665

metoximetilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A4d) usando el Método A.

(e) terc-Butil éster del ácido (1-piperidin-3-iletil)carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4,52-4,32 (m, 1H), 3,68-3,18 (m, 4H), 2,74-2,42 (m, 1H), 2,02-1,2 (m, 5H), 1,44 (s, 9H), 1,30-1,04 (m, 3H)) desde terc-butil éster del ácido [1-(1-bencilpiperiidin-3-il)etil]carbámico (Ejemplo A4e) usando el Método A.

(f) terc-Butil éster del ácido [1-(4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,28-5,85 (bs, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,92-1,80 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,30-1,0 (9H)) desde terc-butil éster del ácido [1-(1-bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (Ejemplo A4f).

(g) terc-Butil éster del ácido [1-(4-metilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4,88-4,40 (m, 1H), 4,02-3,38 (m, 4H), 3,25-2,75 (m, 2H), 2,46-1,88 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,31-1,04 (9H)) desde terc-butil éster del ácido [1-(1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etil]carbámico (Ejemplo A4g).

1665
1666

(h) terc-Butil éster del ácido (5-azaespiro[2,4]hept-7-ilmetil)carbámico (MS ES: m/z 227 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (5-bencil-5-azaespiro[2,4]hept-7-ilmetil)carbámico (Ejemplo A4h).

(i) terc-Butil éster del ácido (3-hidroxipirrolidin-3-ilmetil)carbámico (MS ES: m/z 217 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A4i).

(j) terc-Butil éster del ácido (3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetil)carbámico (MS ES: m/z 213 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido [3-(1-feniletil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-ilmetilcarbámico (Ejemplo A4j).

(k) terc-Butil éster del ácido cis-(4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5,60-5,00 (m, 4H), 3,60-3,10 (m, 4H), 3,00 (t, 1H), 2,75-1,30 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)) desde terc-butil éster del ácido cis-(1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A4l).

(l) terc-Butil éster del ácido trans-(4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)carbámico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,60-5,70 (m, 2H), 5,25 (bs, 0,5H), 4,98 (bs, 0,5H), 3,70-2,90 (m, 5H),

1666
1667

2,90-2,50 (m, 1H), 1,44 (s, 9H)) desde terc-butil éster del ácido trans-(1-bencil-4-fluoropirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A4m).

(m) 3-Hidroxi4-hidroximetilpirrolidina (^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 5,50-4,30 (bs, 3H), 4,30-1,50 (m, 8H)) usando 1-bencil-3-hidroxi-4-hidroximetilpirrolidina (Jaeger E., Biel J.H., *J. Org. Chem.*, 1965;30:740-744).

(n) 1-Metil-1-pirrolidin-3-il-etanol (MS ES: m/z 130 (MH^+)) desde 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)propan-2-ol (Ejemplo A25).

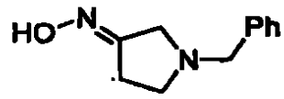
(o) terc-Butil éster del ácido (3-bencilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (punto de fusión 183°C-185°C) desde terc-butil éster del ácido (1,3-dibencilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A4K).

(p) terc-Butil éster del ácido (3-fenilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (MS APCI: m/z 277 (MH^+)) desde terc-butil éster del ácido (1-bencil-3-fenilpirrolidin-3-ilmetil)carbámico (Ejemplo A4o).

EJEMPLO A6

Síntesis de oxima de 1-Bencilpirrolidin-3-ona

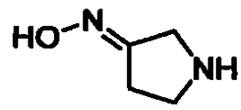
1668
1669



A una solución de 1-bencilpirrolidin-3-ona (1,0 g, 5,71 mmol) en piridina (5 ml) se agrega clorhidrato de hidroxilamina (0,59 g, 8,57 mmol). Después de agitar a 90°C durante 5 horas, la mezcla de la reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y el filtrado se concentra para lograr la oxima de 1-bencilpirrolidin-3-ona (1,11 g) como un aceite. MS CI: m/z 191 (MH^+).

EJEMPLO A7

Síntesis de oxima de pirrolidin-3-ona

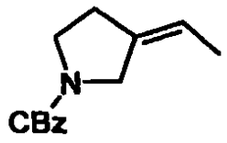


En un agitador de Parr, oxima de 1-bencilpirrolidin-3-ona (1,5 g) en metanol (20 ml) se trata con 20% de paladio sobre carbono (0,5 g) bajo presión de hidrógeno (50 psi) durante 24 horas. La mezcla luego se filtra a través de Celita, se lava con metanol, y el filtrado combinado se concentra en vacío para lograr el compuesto del título como un aceite (1,2 g). MS CI: m/e 101 (M^++1).

1669
1668

EJEMPLO A8

Síntesis del bencil éster del ácido 3-etilidenpirrolidin-1-carboxílico

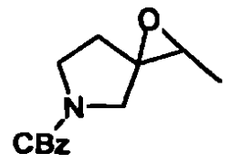


Bajo una atmósfera inerte, hidruro de sodio (0,160 g, 7 mmol) y bromuro de etiltrifenilfosfonio (2 g, 5,4 mmol) se mezclan en sulfóxido de dimetilo (10 ml) y se agitan durante 40 minutos. Se agrega bencil éster de ácido 3-oxopirrolidin-1-carboxílico (1,18 g, 5,4 mmol (*J. Med. Chem.*, 1992;35:1392)) en sulfóxido de dimetilo seco (5 ml) a la reacción y la mezcla se agita a 70°C durante 3 horas. La reacción se enfría, se diluye con agua fría y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía de columna (hexanos/acetato de etilo 65:35) para lograr el compuesto del título (0,650 g) como un aceite viscoso. ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37-7,28 (m, 5H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (bs, 2H), 3,60-3,44 (m, 2H), 2,49 (bs, 2H), 1,65-1,60 (m, 3H).

EJEMPLO A9

Síntesis del bencil éster del ácido 2-metil-1-oxa-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxílico

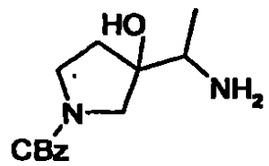
1669



Una solución de bencil éster del ácido 3-etilidenpirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A8, 0,65 g, 2,8 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,86 g, 5 mmol) en diclorometano (15 ml) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El perácido excedente se descompone agregando 10% de sulfito de sodio. La capa orgánica se lava con 5% de solución de bicarbonato de sodio, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía de columna (hexanos/acetato de etilo 1:1) para lograr el compuesto del título (0,310 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,26 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 3,73-3,55 (m, 3H), 3,34 (d, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,26-2,11 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 1H), 1,33 (d, 3H).

EJEMPLO A10

Síntesis de bencil éster del ácido 3-(1-aminoetil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico



Una solución de bencil éster del ácido 2-metil-1-oxa-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carboxílico (Ejemplo A9, 0,31 g, 1,25

1674
(670)

mmol) en metanol (10 ml) e hidróxido de amonio (7 ml) se calienta en un tubo sellado a 100°C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, y se evapora para lograr el compuesto del título (0,340 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33-7,26 (m, 5H), 5,28 (bs, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,56-3,16 (m, 5H), 2,03-1,76 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

EJEMPLO A11

Síntesis del bencil éster del ácido 3-hidroxi-3-[1-[(2-hidroxibenciliden)amino]etil]pirrolidin-1-carboxílico

Una solución de bencil éster del ácido 3-(1-aminoetil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A10, 0,34 g, 0,93 mmol) y salicilaldehído (0,147 g, 1,2 mmol) en etanol seco (5 ml) se refluye durante 5 horas. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos/hidróxido de amonio 30:70:0,01) para lograr el compuesto del título (0,12 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (s, 1H), 7,41-7,25 (m, 7H), 6,97-6,85 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,65-3,34 (m, 5H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 3H).

EJEMPLO A12

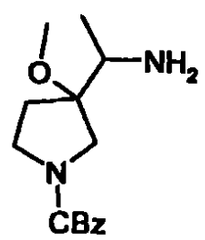
1672
1671

Síntesis del bencil éster del ácido 3-metoxi-3-{1-[(2-metoxibenciliden)amino]etil}pirrolidin-1-carboxílico

A una solución agitada de bencil éster del ácido 3-hidroxi-3-{1-[(2-hidroxibenciliden)amino]-etil}pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A11, 0,120 g, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C se agregan 0,024 g (1 mmol) de hidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se agrega yoduro de metilo (3 ml) y se continúa agitando toda la noche. Después de la evaporación, se agrega acetato de etilo y agua al residuo. La capa orgánica se evapora, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para lograr el compuesto del título (0,125 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,41-7,32 (m, 6H), 7,01-6,88 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72-3,22 (m, 8H), 2,33-1,73 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 3H).

EJEMPLO A13

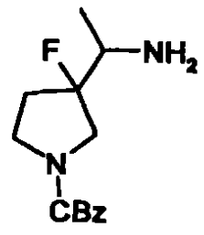
(a) Síntesis del bencil éster del ácido 1-(3-aminoetil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxílico



1673
1672

Una solución de bencil éster del ácido 3-metoxi-3-[1-[(2-metoxibencilliden)amino]etil-pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A12, 0,120 g, 0,3 mmol) en cloruro de hidrógeno 3 M en metanol (1 ml) se calienta a 40°C toda la noche. La reacción se basifica, se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4. Después de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía de columna (metanol/diclorometano 20:80) para lograr el compuesto del título (0,060 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,64-3,19 (m, 8H), 2,47 (bs, 2H), 2,07-1,80 (m, 2H), 1,16-1,10 (m, 3H).

(b) Bencil éster del ácido 3-(1-aminoetil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico

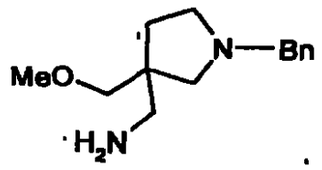


Una solución de bencil éster del ácido 3-(1-azidoetil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A16, 0,16 g, 0,5 mmol) en metanol (10 ml) se trata con níquel Raney (100 mg, peso húmedo) y se agita en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y a 55 psi durante 17 horas. El catalizador se remueve por filtración a través de Celita, y el solvente se remueve en vacío para lograr el compuesto del título (0,12 g).

1674
1673

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (s, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,84-3,22 (m, 5H), 2,23-1,79 (m, 4H), 1,20 (d, 3H).

(c) 1-(1-Bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-il)metilamina



Hidrato de hidrazina (solución al 85% en agua, 0,372 g, 6,32 mmol) se agrega a una solución de 2-(1-bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-ilmetil)isoindol-1,3-diona (Ejemplo A20, 1,581 g, 4,34 mmol) en etanol (50 ml). La mezcla resultante se refluye durante 4,5 horas, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se remueve por filtración y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se disuelve en etanol/agua (2:1) y el material insoluble se remueve por filtración. El filtrado se basifica a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio 1N y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el compuesto del título (0,910 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,15 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,64-2,51 (m, 2H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 2H).

1675
1674

Método General A

Hidruro de litio y aluminio (2 eq.) se agregan lentamente a una solución de una oxima, nitrilo o derivado de amida en tetrahidrofurano seco. Después de completar el agregado, la mezcla se refluye durante 2 a 6 horas, se enfría en un baño de hielo y se enfría con una solución de sulfato de sodio saturado. El sólido se remueve por filtración y el filtrado se concentra en vacío para lograr el compuesto del título.

Los ejemplos A13d-i se preparan de acuerdo con el Método General A.

(d) 1-(1-Bencilpiperidin-3-il)etilamina (^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7,38-7,18 (m, 5H), 3,52-3,22 (m, 2H), 2,82-2,58 (m, 3H), 1,92-0,75 (m, 10H)) desde oxima de 1-(1-bencilpiperidin-3-il)etanona (Ejemplo A3b).

(e) Oxima de 1-(1-Bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etanona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,22 (m, 5H), 3,66-3,42 (m, 2H), 2,94-2,10 (m, 5H), 1,32-0,88 (m, 10H)) desde oxima de 1-(1-bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etanona (Ejemplo A3c).

1676
1625

(f) 1-(1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etilamina (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,38-7,11 (m, 5H), 3,63-3,12 (m, 2H), 2,78-2,27 (m, 5H), 2,23-1,18 (m, 4H), 1,10-0,78 (m, 6H)) desde oxima de 1-(1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etanona (Ejemplo A3d).

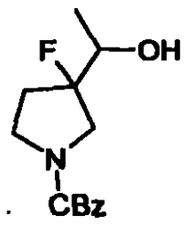
(g) 1-(5-Bencil-5-azaespiro[2,4]hept-7-il)metilamina (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,21 (m, 5H), 3,68-3,53 (m, 2H), 3,1 (dd, 1H), 2,61-2,38 (m, 5H), 2,1-1,92 (m, 1H), 1,29 (bs, 2H), 0,72-0,32 (m, 4H)) desde amida del ácido 5-bencil-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxilico (Ejemplo A24).

(h) 1-[3-(1-Feniletil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-1-il]metilamina (MS ES: m/z 317 (MH^+)) desde 3-(1-feniletil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo (Takemura M., Kimura Y., Kawakami K., EP 0807630).

(i) 1,3-Dibencil-3-pirrolidinmetanamina (MS EI: m/z 281 (MH^+) desde 1,3-dibencil-3-pirrolidin carboxamida (Ejemplo A29).

EJEMPLO A14

Síntesis del bencil éster del ácido 3-fluoro-3-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxílico



Una solución de 0,247 g (1 mmol) de bencil éster del ácido 2-mtil-1-oxa-5-azaespiro[2,4]-heptano-5-carboxílico (Ejemplo A9) en diclorometano (3 ml se agrega a un matraz de polipropileno que contiene 0,5 ml de fluoruro de hidrógeno-piridina a -40°C. Se deja que la reacción llegue a la temperatura ambiente y se continúa agitando durante 3 horas. La mezcla de la reacción se vierte en una solución de hidróxido de amonio helado (30 ml) y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para lograr el compuesto del título (0,267 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35 (s, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,96-3,34 (m, 5H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,33-1,26 (m, 3H).

EJEMPLO A15

Síntesis del bencil éster del ácido 3-fluoro-3-(1-metanosulfoniloxietil)pirrolidin-1-carboxílico

A una solución a -10°C de bencil éster del ácido 3-fluoro-3-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A14, 0,267 g, 1,00 mmol), trietilamina (0,4 g, 4 mmol) y diclorometano (10 ml), se agrega cloruro de metanosulfonilo (0,229 g, 2,00 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2

1678
1677

horas y se concentra en vacio. El residuo se particiona entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para lograr el compuesto del titulo (0,330 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36 (s, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,99-4,81 (m, 1H), 3,76-3,37 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,25-1,96 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 3H).

EJEMPLO A16

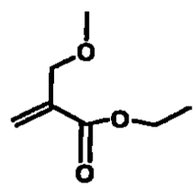
Síntesis del bencil éster del ácido 3-(1-Azidoetil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico

A una solución de bencil éster del ácido 3-fluoro-3-(1-metanosulfoniloxietil)pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo A15, 0,25 g, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agrega azida de sodio (0,13 g, 2 mmol). La mezcla de la reacción se calienta a 120°C toda la noche. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para lograr el compuesto del titulo (0,160 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28 (s, 5H), 5,08 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 5H), 2,13-1,75 (m, 2H), 1,40 (d, 3H).

EJEMPLO A17

Síntesis del etil éster del ácido 2-metoximetilacrílico

1679
1678



Una solución de etil α-(bromometil)acrilato (0,99 g, 5,1 mmol [Villieras J., Rambaud M., *Síntesis*, 1982:924-926]) en metanol (10 ml) se agrega a una solución helada de metóxido de sodio (0,33 g, 6,1 mmol) en metanol (50 ml). La suspensión se refluye durante 21 horas, se enfría, se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía de columna rápida (acetato de etilo/hexanos 1:5) para lograr el compuesto del título (0,211 g). ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 6,33-6,26 (m, 1H), 5,88-5,80 (m, 1H), 4,23 (q, 2H), 4,19-4,10 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

EJEMPLO A18

Método General A

Una solución de sustrato y N-(metoximetil)-N-(trimetil-sililmetil)bencilamina (1,3 eq.) en diclorometano a 0°C se

1660
1679

trata con ácido trifluoroacético (0,07 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con solución de $NaHCO_3$ saturado y solución salina. Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran, y se concentran bajo vacío para lograr los compuestos del título.

Los siguientes ejemplos (Ejemplo A18a-e) se preparan de acuerdo con el Método General A.

(a) Etil éster del ácido 1-bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-carboxílico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45-7,16 (m, 5H), 3,78-3,67 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,11-2,92 (m, 1H), 2,89-2,49 (m, 2H), 2,42-2,21 (m, 2H), 1,99-1,78 (m, 1H), 1,26 (t, 3H)) desde etil éster del ácido 2-metoximetilacrílico. (Ejemplo A17).

(b) 1-(1-Bencil-4,4-dimetilpirrolidin-3-il)etanona (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,36-7,22 (m, 5H), 3,60 (d, 2H), 3,05-2,20 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,96 (s, 3H)) desde óxido de mesitilo.

(c) Etil éster del ácido 1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxílico (^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,44-7,13 (m, 5H),

1681
1680

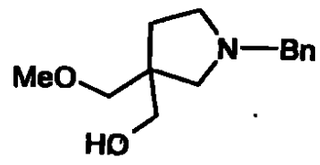
4,21-4,04 (q, 1H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,94-2,71 (m, 3H), 2,61-2,41 (m, 2H), 2,28-2,04 (m, 1H), 1,32-1,18 (t, 3H), 1,16-1,04 (d, 3H). MS ES: m/z 248 (MH^+)) desde crotonato de etilo.

(d) terc-Butil éster del ácido pirrolidin-3-carboxílico (MS ES: m/z 172 (MH^+)) desde terc-butilacrilato.

(e) Ácido etil 1,3-dibencil-3-pirrolidincarboxílico (MS ES: m/z 324 (MH^+)) desde ácido etil-2-fenilmetilacrílico (Vassiliou S., Mucha A., Cuniasse P., Georgiadis D., Lucet-Levannier K., Beau F., Kannan R. et al, *J. Med. Chem.*, 1999;42(14):2610-2620).

EJEMPLO A19

Síntesis de (1-Bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-il)metanol



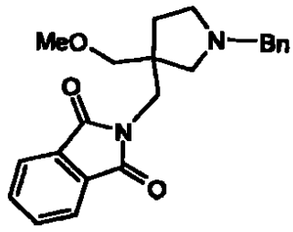
Una solución de etil éster del ácido 1-bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-carboxílico (Ejemplo A18a, 2,30 g, 8,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se agrega gota a gota a una suspensión helada de hidruro de litio y aluminio (0,821 g, .22 mmol) en tetrahdidrofurano (50 ml). La mezcla resutante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se

1682
1681

enfría agregando gota a gota hidróxido de sodio 1N y agua. Los sólidos se remueven por filtración, se suspenden nuevamente en tetrahidrofurano caliente y se filtran. Los filtrados combinados se concentran en vacío y el residuo se particiona entre diclorometano y agua. Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el compuesto del título (1,71 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,17 (m, 5H), 3,84-3,43 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,85-2,60 (m, 2H), 2,54-2,14 (m, 3H), 1,98-1,50 (m, 2H).

EJEMPLO A20

2-(1-Bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-ilmetil)isoindol-1,3-diona



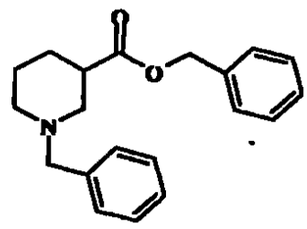
Una solución de (1-bencil-3-metoximetilpirrolidin-3-il)metanol (Ejemplo A19, 1,71 g, 7,27 mmol), trifenilfosfina (2,16 g, 8,22 mmol), ftalimida (1,14 g, 7,73 mmol) y tetrahidrofurano anhidro se enfría a 0°C y se trata con dietil azodicarboxilato (1,62 g, 9,31 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra bajo vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna

1683
1682

rápida (acetato de etilo/hexanos 1:5) para lograr el compuesto del título, (0,58 g) como un sólido. ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,91-7,80 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,39-7,11 (m, 5H), 3,95-3,72 (m, 2H), 3,65-3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,72-2,34 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 1H). MS ES: m/z 365 (MH^+).

EJEMPLO A21

Síntesis del bencil éster del ácido 1-bencilpiperidin-3-carboxílico



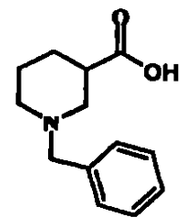
A una solución de ácido nipecótico (8,0 g, 61,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se agrega bromuro de bencilo (31,8 g, 186 mmol) y carbonato de potasio (42,8 g, 310 mmol). La mezcla se calienta a 70°C durante 18 horas y se diluye con acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lava con ácido clorhídrico 1,0 M, agua y solución salina, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:7) para lograr el compuesto del título (8,6

1684
168

g). ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7,27-7,42 (m, 10H), 5,07 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,98-2,49 (m, 3H), 2,32-1,32 (m, 6H).

EJEMPLO A22

Síntesis del ácido 1-bencilpiperidin-3-carboxílico



A una solución de 3,0 g (9,7 mmol) de bencil éster del ácido 1-bencilpiperidin-3-carboxílico (Ejemplo A21) en metanol (20 ml) se agrega hidróxido de sodio 1N (20 ml), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se remueve en vacío y la solución acuosa básica se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico 1,0 M. Después de lavar con acetato de etilo, la capa ácida acuosa se liofiliza. El sólido se suspende en metanol (10 ml), se agita durante 10 minutos y se filtra. El filtrado se evapora en vacío para lograr el compuesto del título. ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7,38-7,23 (m, 5H), 3,58 (s, 2H), 2,98-2,40 (m, 3H), 2,30-1,25 (m, 6H).

EJEMPLO A23

Método Genèral A

1685
1684

Se agrega metil litio (1,1 eq.) gota a gota a una solución a -70°C de sustrato en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla resultante se agita a -70°C durante 1 hora, y luego se calienta a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluye con agua helada y el éter y la capa orgánica se separan. La capa acuosa se extrae con éter y los extractos combinados se secan con Na_2SO_4 y se concentran en vacío para lograr el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento general A.

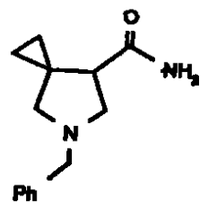
(a) 1-(1-Bencilpiperidin-3-il)etanona (^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ 7,38-7,22 (m, 5H), 3,45 (s, 2H), 2,85-2,48 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,16-1,06 (m, 6H)) desde ácido 1-bencilpiperidin-3-carboxílico (Ejemplo A22).

(b) 1-(1-Bencil-4-metilpirrolidin-3-il)etanona (^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,42-7,18 (m, 5H), 3,71-3,45 (m, 3H), 2,89-2,33 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (d, 3H)) desde etil éster del ácido 1-bencil-4-metilpirrolidin-3-carboxílico (Ejemplo A18c).

EJEMPLO A24

1686
1685

Síntesis de la amida de ácido 5-bencil-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico



La amida del ácido 5-bencil-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (3,32 g) se prepara desde el ácido 5-bencil-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (Ejemplo A28b, 5,0 g, 21,64 mmol) en diclorometano mediante la conversión al cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo (5,0 ml, 65 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 gotas. Se deja que la mezcla se agite durante 2 horas, luego que se concentre en vacío. El residuo se disuelve nuevamente en diclorometano y la mezcla se concentra nuevamente en vacío. El residuo se disuelve nuevamente en éter y se trata con una solución de amoníaco en éter. Después de 1 hora, la mezcla se concentra en vacío para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,6 (bs, 1H), 7,38-7,23 (m, 5H), 5,42 (bs, 1H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,19 (d, 1H), 2,83-2,64 (m, 2H), 2,4 (d, 2H), 0,96-0,58 (m, 4H).

EJEMPLO A25

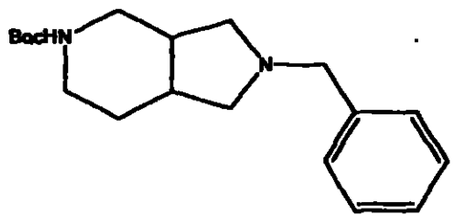
Síntesis del 2(1-Bencilpirrolidin-3-il)propan-2-ol

1687
1686

A una solución a 5°C de etil éster del ácido 1-bencilpirrolidin-3-carboxílico (0,467 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se agrega una solución etérea de bromuro de metilmagnesio (3,3 ml, 10 mmol). La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfría a 0°C y se agrega cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y luego agua (10 ml). La mezcla se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran bajo vacío para lograr el compuesto del título (0,43 g). ^1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,22 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,0 (bs, 1H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

EJEMPLO A26

Síntesis del terc-butil éster del ácido 2-benciloctahidropirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico

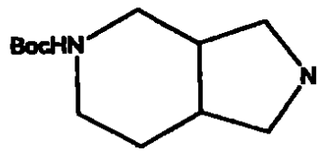


1687

2-Benciloctahidropirrolo[3,4-c]piridina (21,6 g, 100 mmol [Himmer T., Petersen U., Bremm K.-D., Endermann R., Stegermann M., Wetzstein H-G., 1995, US 5578604] se disuelve en 1.000 ml de diclorometano que contiene trietilamina (16,7 ml, 120 mmol). Luego se agrega di-t-butildicarbonato (22,6 g, 120 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado, solución salina, se seca y se concentra para proporcionar 30 g del compuesto del título como un aceite; MS EI+: 318 (MH^+).

EJEMPLO A27

Síntesis del terc-butil éster del ácido octahidropirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico

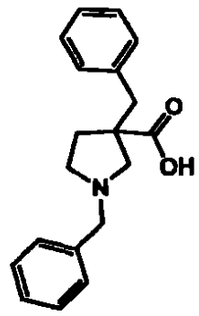


El terc-butil éster del ácido 2-benciloctahidropirrolo[3,4-c]piridin-5-carboxílico (Ejemplo A26, 24,98 g, 78,8 mmol) en 400 ml de metanol se trata con 2,5 g de 20% de Pd/C y se agita durante 20,5 horas bajo 50 PSI de hidrógeno. La solución se filtra y se concentra para lograr 17,8 g del compuesto del título como un sólido. MS APCI: m/z 228 (MH^+).

EJEMPLO A28

1689
1688

(a) Síntesis del ácido 1,3-dibencilpirrolidin-3-carboxílico



I

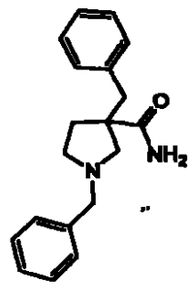
A una solución de etil éster del ácido 1,3-dibencilpirrolidin-3-carboxílico (Ejemplo A18e, 13,1 g, 41 mmol) en 250 ml de metanol se agrega NaOH 2N (46 ml, 92 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. La solución se enfría, se concentra, se disuelve nuevamente en agua y se extrae con éter. El pH de la capa acuosa se ajusta a 7 y el sólido precipitado se recoge, para dar 9,3 g del compuesto del título. MS EI+: m/z 296 (MH^+), punto de fusión 209°C-210°C.

(b) Ácido 2-bencil-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (MS ES: m/z 232) desde 5-bencil-7-etoxicarbonil-5-azaespiro[2,4]heptano (A1) usando el método del Ejemplo A28a.

EJEMPLO A29

Síntesis de amida de ácido 1,3-dibencilpirrolidin-3-carboxílico

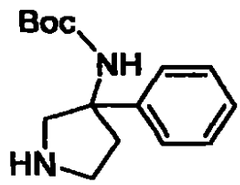
1690
1689



Una mezcla de ácido 1,3-dibencilpirrolidin-3-carboxílico (Ejemplo A28, 4,0 g, 13,5 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (2,42 g, 14,9 mmol) y trietilamina (2,08 ml, 14,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se calienta a reflujo durante 1,5 horas. La solución se enfría, se vierte en NH_4OH (300 ml) y se agita durante 18 horas. La mezcla se extrae con cloroformo, la capa orgánica se lava con agua, se seca y se concentra para lograr 4,13 g del compuesto del título como un aceite; MS EI+: m/z 295 (MH^+).

EJEMPLO A30

Síntesis del Terc-butil éster del ácido (3-fenilpirrolidin-3-il)carbámico



1690

terc-Butil éster del ácido (1-bencil-3-fenilpirrolidin-3-il)carboxílico (Hagen S.E., Domagala J.M., Heifetz C.L., Sánchez J.P., Solomon M., *J. Med. Chem.*, 1990;33(2):849-854) (2,79 g, 7,9 mmol) en 100 ml de metanol se trata con 1,0 g de 20% de Pd/C y se agita durante 17 horas bajo 50 psi de hidrógeno. La solución se filtra y se concentra para lograr 2,07 g del compuesto del título como una espuma; MS EI+: m/z 263 (MH^+).

Ensayos Biológicos

General

Los compuestos de la invención han sido evaluados para demostrar sus actividades antibacterianas deseadas in vitro e in vivo, y la inhibición de enzimas bacterianas.

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 de 3-aminoquinazolin-2,4-dionas de la Fórmula I representativas se muestran en la Tabla 2 y se comparan con dos 3-hidroxiquinazolin-2,4-dionas.

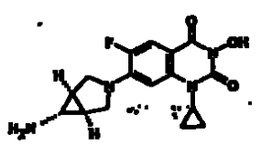
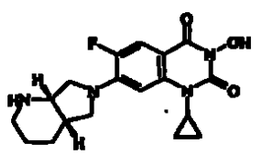
1692
1691

Ensayo de la Girasa de ADN

Los efectos de lso 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). Las reacciones se realizan en tampón G (35 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 24 mM de KCl, 4 mM de $MgCl_2$, 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. 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.

1693
1692

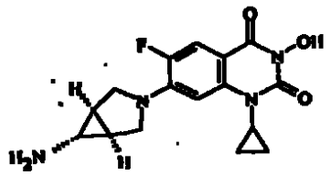
TABLA 2. Actividades Antibacteriana y de girasa *E. coli*

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 de los compuestos de la invención se evalúa de acuerdo con el procedimiento de Miller et al, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944;57:261. La dosis protectora mediana (PD_{50}) se determina en ratones a los que se dan inyecciones sistémicas letales (Tabla 3). Dos 3-aminoquinazolin-2,4-dionas son comparadas con una 3-hidroxiquinazolin-2,4-diona.

1699
1693

TABLA 3. Dosis Protectora Mediana En Vivo (PD_{50}) en Ratones

Número o Estructura del Compuesto	Organismo	PD50 (mg/kg)
1	S. pyogenes	12
10 	*E. coli*	72
	S. pyogenes	>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 descriptos 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)

1694

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 quinolina)

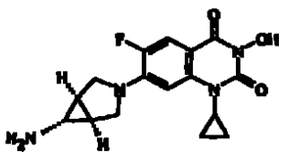
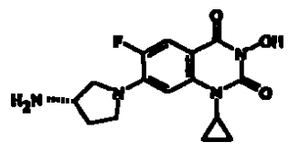
S. aureus UC-76: Cepa de laboratorio sensible típica (tipo salvaje)

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*

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
1	0,13	0,5	0,13	1	1	1
3	0,5	1	1	2	2	4
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 quinolona provistos por esta invención muestran actividad gramnegativa y grampositiva. Los compuestos también muestran inhibición de la actividad/girasa de ADN bacteriana.

Por último, los compuestos demuestran una actividad protectora en vivo en ratones y no son altamente citotóxicos

1696

para las células de mamíferos, indicando así una 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	28
	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

1698
1697

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 Liquida

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.

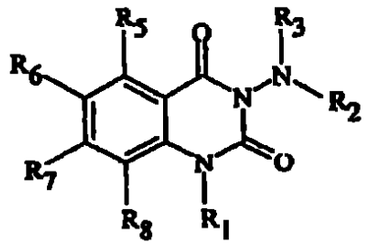
1699
1698

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.

1700
1699

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



donde

R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, o

R_1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilo, donde cada porción de anillo es opcionalmente sustituida con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR', o

R_1 representa un grupo carbociclio que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbociclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR';

SERGIO EVEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1700

R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, nitrilo, COR, CONRR', SO_2R, SO_2NRR', N=CRR', arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroalquilo, donde cada porción de anillo es opcionalmente sustituida por uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR', o

un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, 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

R_1 y R_8 junto con el átomo al que están unido forman un anillo heterocíclico que contiene de 6-7 miembros

SERGIO ELEUTERIO GATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991 .

1202
1201

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos R independientes, o

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

cualquiera de dos adyacentes de R_5, R_6, R_7 y R_8 junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

n es 0, 1, 2, ó 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si X o Y sean N, entonces R8 y R6 no son nada, respectivamente; y

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991.

1703
1702

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

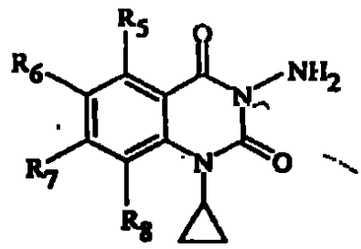
arilo o heteroarilo del cual es opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino, o

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

cualquiera de dos adyacentes de R, R', R'', y R''' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino.

2. Un compuesto de la Fórmula

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991



o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, ésteres, amidas y prodrogas de los mismos

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 opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

cualquiera de dos adyacentes de R_5, R_6, R_7 y R_8 junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1705
1704

contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

n es 0, 1, 2, ó 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si X o Y sean N, entonces R_8 y R_6 no son nada, respectivamente; y

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

arilo o heteroarilo del cual es opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino, o

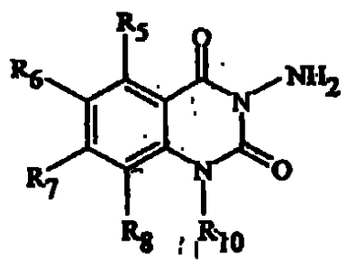
un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de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

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1796
1205

cualquiera de dos adyacentes de R, R', R'', y R''' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino.

3. Un compuesto de la Fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de ellos, ésteres, amidas y prodrogas de los mismos

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, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nCO_2R''$, $(CRR')_nCONRR''$,

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

$(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_nNR''COR'''$, $(CRR')_nCOR''$, $(CRR')_nSO_2R''$ 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 opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

cualquiera de dos adyacentes de R_5, R_6, R_7 y R_8 junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

n es 0, 1, 2, ó 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si X o Y sean N, entonces R_8 y R_6 no son nada, respectivamente; y

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

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

arilo o heteroarilo del cual es opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino, o

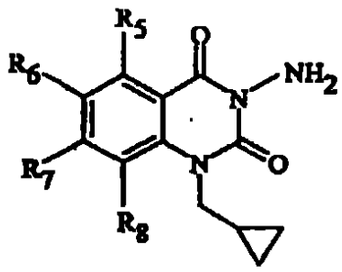
un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de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

cualquiera de dos adyacentes de R, R', R'', y R''' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino.

4. Un compuesto de la Fórmula

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1209
1208



y sales farmacéuticamente aceptables de ellos, ésteres, amidas y prodrogas de los mismos,

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 opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

cualquiera de dos adyacentes de R_5, R_6, R_7 y R_8 junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

n es 0, 1, 2, ó 3;

X e Y son independientemente C o N, siempre que si X o Y sean N, entonces R_8 y R_6 no son nada, respectivamente; y

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

arilo o heteroarilo del cual es opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino, o

un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente

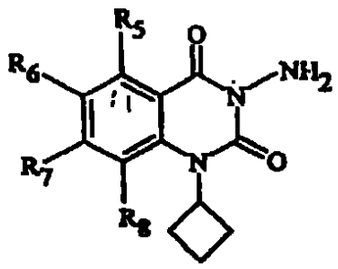
SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1710

seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino, o

cualquiera de dos adyacentes de R, R', R'', y R''' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbociclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbociclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino.

5. Un compuesto de la Fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables de ellos, ésteres, amidas y prodrogas de los mismos,

en donde:

R_5, R_6, R_7 y R_8 independientemente representan R, halógeno, nitro, nitrilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo,

SERGIO EL EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1712
1711

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

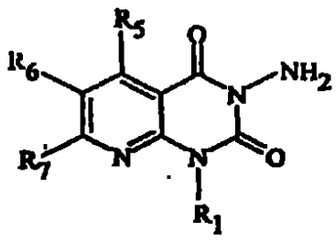
arilo o heteroarilo del cual es opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino, o

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

cualquiera de dos adyacentes de R, R', R'', y R''' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino.

6. Un compuesto de la Fórmula

SERGIO EYEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2639 Minjusticia 1.991



y sales farmacéuticamente aceptables de ellos, ésteres, amidas y prodrogas de los mismos,

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, o

R_1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilo, donde cada porción de anillo es opcionalmente sustituida con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi; alquilo inferior; alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR', o

R_1 representa un grupo carbocíclio que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbociclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, nitro, alquilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, mono o dialquilaminocarbonilo, arilo, heteroarilo, y NRR';

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991.

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 opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

cualquiera de dos adyacentes de R_5, R_6, R_7 y R_8 junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados 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

n es 0, 1, 2, ó 3;

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

DS
174

X e Y son independientemente C o N, siempre que si X o Y sean N, entonces R_8 y R_6 no son nada, respectivamente; y

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

arilo o heteroarilo del cual es opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino, o

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

cualquiera de dos adyacentes de R, R', R'', y R''' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitrilo, nitro, hidroxi, amino, o mono o dialquilamino.

SERGIO EUGENIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R, R', R'', y R''' independientemente son hidrógeno, metilo, etilo, o un grupo fenilo o un carbociclo con 3 a 6 átomos con 0 a 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, o azufre, donde cada anillo es opcionalmente sustituido con F, Cl, OR, metilo, aminoalquilo, o mono o dialquilaminoalquilo, o

cualquiera de R, R', R'' y R''' forman un anillo de 3 a 7 miembros;

R_5 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, o amino;

R_6 es hidrógeno, halógeno, alcoxi inferior, o nitro;

R_8 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, difluorometilo, o acetilenilo, o nada si X es N;

R_7 es un grupo carbocíclico que contiene de 5 a 6 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, R, OR, $(CRR')_nOR''$, $(CRR')_nNRR''$, $(CRR')_n=NOR''$ o $(CRR')_n=NR''R'''$; y

n es 0 ó 1.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1716

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-piperazin-1-il-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(aminometil)-3-metilpirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-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-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-N-metilaminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-(2,4-difluoroanilino)-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-6,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropilamino-5,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-((S)-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 7-((S)-3-Aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-3,5-diamino-6,8-difluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

1718
1717

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminoetilpirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-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-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminometilpirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(pirrolidin-1-il)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-1-isopropil-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-sec-butil-8-cloro-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-7-[3-aminopirrolidin-1-il]-8-cloro-1-ciclobutilamino-6-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2639 Minjusticia 1.991

1718

Trifluoroacetato de 3-Amino-7-(3-aminopirrolidin-1-il)-6-cloro-1-ciclopropil-8-fluoro-1H-quinazolina-2,4-diona;

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropilmetil-6-fluoro-7-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona; y

Clorhidrato de 3-Amino-1-ciclopropilmetil-6-fluoro-7-[3-(1-amino-1-metil-etil)-pirrolidin-1-il)-1H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diona.

9. Un método para tratar una infección bacteriana, caracterizado porque comprende administrar un paciente que tiene infección bacteriana, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1.

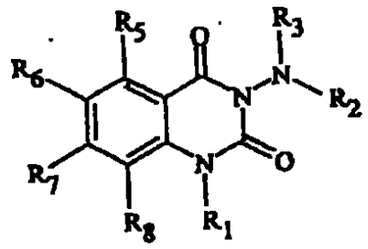
EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS ANTERIORES REIVINDICACIONES Y ESTA CORRECTA.

SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991 .

1719

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se revelan los compuestos de la Fórmula I



R_1 es hidrógeno o alquilo inferior, o

R_1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o

R_1 representa un grupo carbocíclio sustituido o no sustituido que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos;

R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, nitrilo, COR, CONRR', SO_2R, SO_2NRR', N=CRR', o arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, o

un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente 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 que están unido forman un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o

R_7 es un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido que contiene de 3 a 12 miembros, hasta cuatro de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos, o

cualquiera de dos adyacentes de R_5, R_6, R_7 y R_8 junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos

n es 0, 1, 2, ó 3;

X e Y son independientemente C o N; y

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

arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, o

un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos, o

cualquiera de dos adyacentes de R, R', R'', y R''' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo carbocíclico

172

sustituido o no sustituido que contiene de 3 a 7 miembros, hasta dos de cuyos miembros son opcionalmente heteroátomos.

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

REFERENCIA:	Radicación No.	01-4183
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0969
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, debe allegarse el poder concedido al abogado que realiza la sustitución, debido a que dentro del protocolo 17877únicamente reposa la sustitución que del poder hace el doctor Daniel Goytia. Adicionalmente, debe presentarse el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
(Se recuerda al interesado que dentro de la solicitud debe indicarse el número de protocolo)

- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de las solicitudes cuya prioridad se invoca, copia de las mismas certificadas por la autoridad que las expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C., Colombia