

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 083633 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02083633 00000000 Folios: 136
Fecha (AMB) : 2002-09-18 15:50:53
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
2002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

S LICITANTE
(71)Nombre **PHARMACIA & UPJOHN**
COMPANYDirección 301 Henrietta Street, Kalamazoo,
Kalamazoo, MI 49001, USANacionalidad o Domicilio Michigan, Estados
Unidos de AméricaLugar de Constitución Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C C



NIT



C E



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono 3264270 Fax 6069701

E-mail jllico@lloredacamacho.com

C C



NIT



C E



Otro



Cual _____

Número 17 159 681 TP 10 784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre Vaillancourt, Valerie, A., Larsen, Scott, D y Nair, Sajiv, K

Dirección 4342 Bronson Boulevard, Kalamazoo, MI 49008, 58 Naples Court,
Kalamazoo, MI 49009 y 4373 Hemmingway Drive, Kalamazoo, MI 49009,
Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

PCT (86)

⑤

Solicitud Internacional No PCT/US01/05811Fecha 15/03/01Publicación Internacional No WO 01/70706 A2Fecha 27/09/01

⑥

Título (54) "4-OXO-1,4-DIHIDRO-3-CINOLINCARBOXAMIDAS COMO AGENTES
ANTIVIRALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 237/00, A61K 31/502

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

21/03/00

(31) Número de Solicitud

60/191,291

⑨

Comprobante de Pago No. 2-1 230**Fecha:** 10/01/02

10

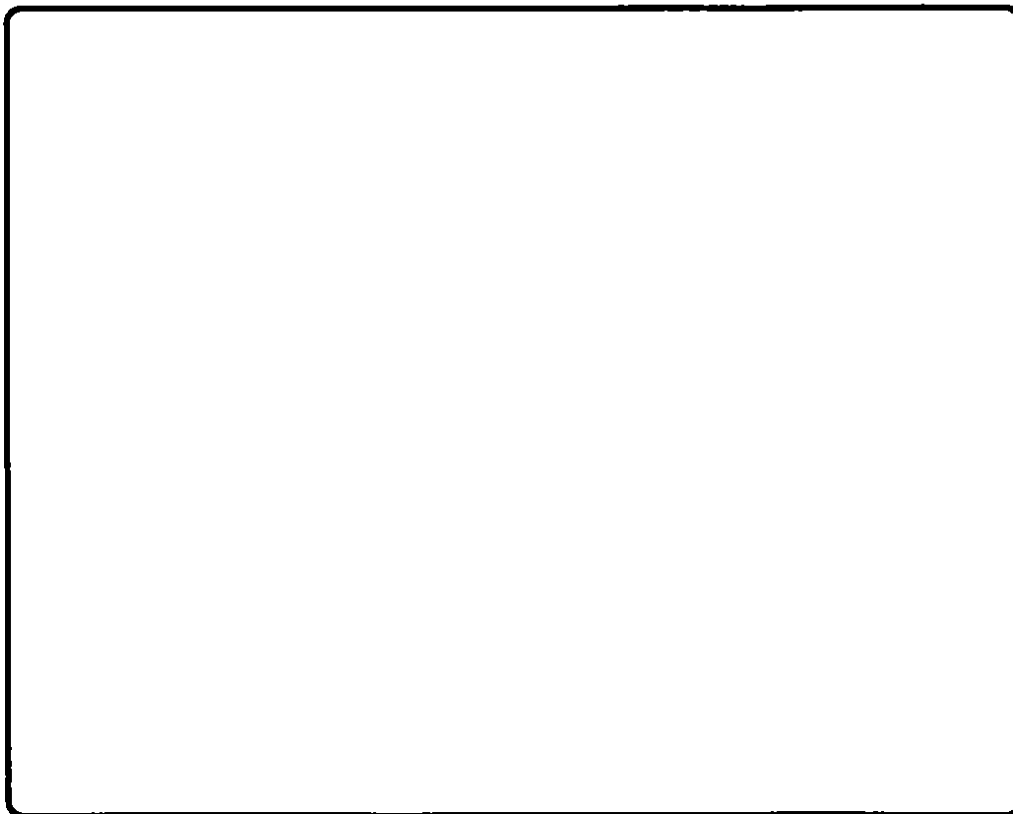
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar y Publicación con sus traducciones

Request y Demand en Inglés

11

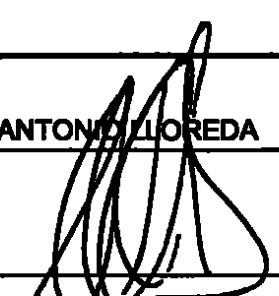
FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE JOSE ANTONIO FLOREDA

FIRMA 

C C 17 159 684 312 T P 10 784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT - 990176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 2 - 1,230
ECHA : ENERO 10 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 82983633 00000000 Folios: 136
Fecha (GUB): 2002-09-10 15:58:53
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
C U R T O

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			1222	10/01/2002	2,160,280.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81604	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81605	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81606	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81607	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81608	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81609	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81610	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81611	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81612	28/12/2001	356,640.00
LOREDA Y CIA S.A.	RECIBO DE CAJA			81613	28/12/2001	356,640.00

CONCEPTO

ANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

ON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

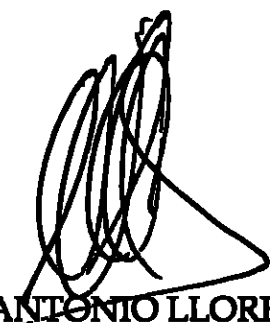
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T P No 10 784

Código 231

4

Angela Pulcio
ANGELA A PULCIO MAYORGA
Tratado de...
Resol No ...

COMO NOTAR TIENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, COMO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE VIENDO A LA VISTA
AGO 2002
sente declaro que James
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
rece arriba su firma, fue

EN TESTIMONIO he puesto mi firma y sello oficial este 15 de Enero de 2001

(Firma) _____

Firma del Notario

Sello DEBRA J MARQUETTE

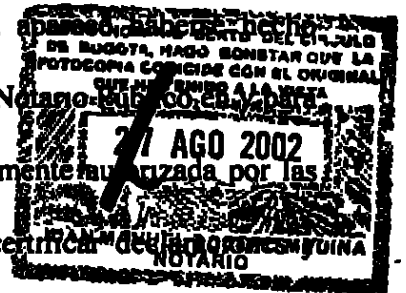
Notario Público, Condado de Kalamazoo, MI

MI Comisión Expira 9/25/2004

(Sello en Relieve) DEBRA J MARQUETTE, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE KALAMAZOO, MI

Estado de Michigan)
) SS
Condado de Kalamazoo)

Yo, TIMOTHY A SNOW, Escribano del Condado de Kalamazoo, y de la Corte del Circuito para este Condado, siendo el mismo una Corte Registrada con Sello, por el presente certifico que DEBRA J. MARQUETTE, ante quien apareció el presente instrumento, juramento en el instrumento anexo, a la fecha allí establecida, era Notario Público en el dicho Condado debidamente comisionada y calificada, y debidamente autorizada por las leyes de este Estado para recibir juramentos, y para tomar y certificar de la autenticidad de las deposiciones. Además certifico que la autenticación anterior se encuentra en debida forma legal, y que conozco bien la firma de dicho Notario Publico, y realmente creo que el nombre suscrito a este es la firma genuina de dicho Notario Público



Charles J. Snow
ANGELA DE PUEBLO
Resol. No. 111 del 11 de Septiembre

6

En Testimonio de Ello, he puesto mi firma y he fijado el sello de dicha Corte
del Circuito, en la ciudad de Kalamazoo, este 19 de Enero de 2001

(Firma) _____, Escribano del Condado

TIMOTHY A SNOW

(Sello en Relieve) Ilegible

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1 Pais ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2 ha sido firmado por Timothy A Snow

3 actuando en su capacidad de Escribano del Condado de Kalamazoo

4 Posee el sello/estampilla de Corte del Circuito del Condado de Kalamazoo

CERTIFICADO

5 en Lansing, Michigan

6 El 9 de Febrero de 2001

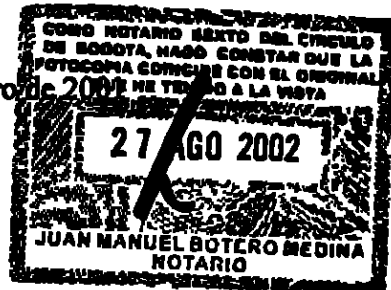
7 por el Secretario de Estado del Estado de Michigan

8 1598C-01

9 Sello/Estampilla

(Sello En Relieve) EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE MICHIGAN A D
MDCCCXXXV

10 Firma
(Firma)
Candice S Miller



Angela A. Puello Mayorga
ANGELA A PUELLO MAYORGA
Traductor e Jficial
Resol No 01/7 2001 Minjusticia

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito

Bogotá, D C 27 de Febrero de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Interpretación oficial
Resol. No. 0177 del 97 Ministerio

Angela A. Pulecio
Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
DE LA CUAL QUEDA COPIA EN EL ARCHIVO DEL
TRADUCTOR PARA SU CONFRONTACION
A LA CUAL ME REMITO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 MAR - 1 AM: 50
EST. DE LEY
SANTAFE DE BOGOTA
COMO NOTARIO SEXTO DEL
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **UNITED STATES OF AMERICA**

This public document

2. has been signed by:

Timothy A. Snow

3. acting in the capacity of:

Kalamazoo County Clerk

4. bears the seal/stamp of:

Kalamazoo County Circuit Court

5. at Lansing, Michigan

6. the 9th of February, 2001

7. by Secretary of State, State of Michigan

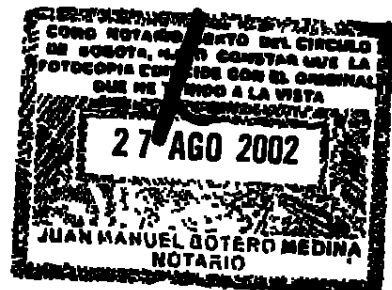
8. NO. 1598C-01

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Candice S. Miller

Candice S. Miller



NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de Michigan (ss)
Condado de Kalamazoo

Hoy 15 de Enero de 2001, compareció
James D. Darnley, Jr., a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Jefe y Director de Operaciones de
Patented de Pharmacia & UpJohn
la compañía nombrada en el documento, que Pharmacia & UpJohn Company
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
Kalamazoo, Condado de Kalamazoo
Estado de Michigan, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado, que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder, que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de Delaware con fecha Mayo 6, 1996 y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

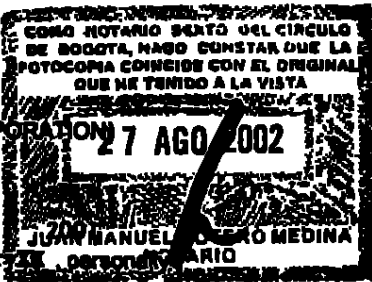
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of Michigan (ss)
County of Kalamazoo

On this day of 15 of January, 2001, personally
Came James D. Darnley, Jr., Chief Counsel & Director of U.S. Patent Operations
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
the company named

within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of Kalamazoo,
County of Kalamazoo, State of Michigan,
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired, that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed herunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of Delaware, under date of May 6, 1996
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests



con domicilio en

301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, U.S.A.
nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA
MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o
JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en
Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad,
Calle 72 No 5-83, piso 6º, nuestros representantes
legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales
o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1º del artículo 543 del decreto 410 de
1971

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que
cualquiera de ellos designe, quedan especialmente
facultados para representarnos ante las autoridades
colombianas, administrativas, judiciales o de policía,
en todos los trámites relativos a la propiedad
industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado, elevar solicitudes, declaraciones,
reclamos y recursos, formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones, instaurar
cancelaciones y amparos administrativos, abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley, recibir todos los
documentos y valores, dando el descargo respectivo,
llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin,
todas las medidas que creyeren conducentes al
resguardo de nuestros intereses, y en caso de
producirse oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar intervención
como demandantes o demandados ante los jueces
que sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las
demás facultades que resulten necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieran en nuestro
beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

El suscrito ante,
James D. Darnley, Jr.
Jefe y Director de
Operaciones de Patentes
de Estados Unidos de
Pharmacia & Upjohn Company,
organizada de conformidad con
las leyes de Delaware, U.S.A.

28341/02/6 1 CC
The undersigned James D. Darnley, Jr.,
Chief Counsel & Director of U.S. Patent
Operations
of Pharmacia & Upjohn Company
301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, USA

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO of Bogotá Colombia with
offices in said town, Calle 72 No 5-83, Sixth Floor
our true and legal representatives in Bogotá with
power to receive notifications and to appoint judicial
or extrajudicial agents, so as to comply with
paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps to the said end, to file petitions,
declarations, claims, recourses, cancellations and
administrative injunction proceedings, to draw up
specifications, to make amendments, oppositions and
appeals, to pay all instalments and effect all other
payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests, and in
case, of opposition, where the proceedings be
passed over to the courts, we authorize said agents
to act on our behalf, as complainants as well as
defendants, before the competent judges, with full
powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to appeal, and, in
short, with all powers which may be necessary or
required, and we hereby declare our intention
and good all that said agents may do with or the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to
apply for protocolization of this document and of any
power of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property

By: 
James D. Darnley, Jr., Chief Counsel
& Director of U.S. Patent Operations
Given and signed this

15th day of January, 2001, 1996

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

STATE OF MICHIGAN)
) ss.
COUNTY OF KALAMAZOO)

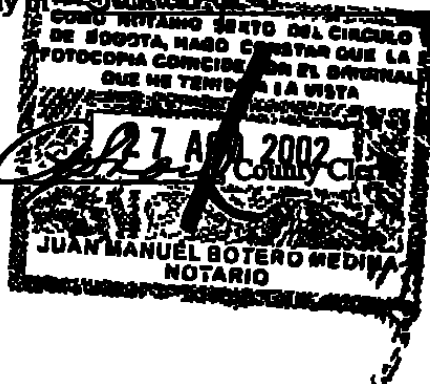
I TIMOTHY A SNOW, Clerk of the County of Kalamazoo, and of the Circuit Court for said County, the same being a Court of Record having a Seal, do hereby certify that

DEBRA J. MARQUETTE

before whom oath to the annexed instrument appears to have been made was, at the date hereon stated, a Notary Public in and for said County, duly commissioned and qualified, and duly authorized by the laws of this State to administer oaths, and to take and certify affidavits and depositions. I further certify that the foregoing authentication is in due form of law, and that I am well acquainted with the handwriting of the said Notary Public, and verily believe the name subscribed thereto to be the genuine signature of said Notary Public.

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said Circuit Court, at the City of Kalamazoo, this 19th day of February, A.D. 2001

Timothy A. Snow
TIMOTHY A. SNOW



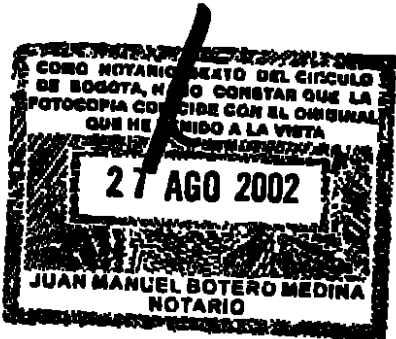
NOTARIAL CERTIFICATE

State of Michigan)
) SS
County of Kalamazoo)
)

I, Debra J. Marquette, the undersigned Notary Public, hereby
acknowledge that James D. Darnley, Jr., who is known to me to be the
person whose name is subscribed above, executed the document attached
thereto

WITNESS my hand and official seal on this 15th day of
January, 2001.

Debra J. Marquette
Notary's Signature
DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 8/25/2004





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Proyecto de Digitalización de la Biblioteca

13

Expediente No		0283633	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA 1	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones: Ate Final			

**PCT
REQUEST**

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

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired)(12 character maximum) 6233 P CP

Box No. I TITLE OF INVENTION
4-OXO-1,4-DIHYDRO-3-CINNOLINECARBOXAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS

Box No. II APPLICANT

Name and address. (Family name followed by given name for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
301 Henrietta Street
Kalamazoo, Michigan 49001
United States of America

☐ This person is also inventor

Telephone No.
616-833-1861

Facsimile No
616-833-8897

Teleprinter No

State (that is, country) of nationality
US

State (that is, country) of residence
US

This person is applicant for the purpose of ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America Only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address (Family name followed by given name for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

VAILLANCOURT, VALERIE A.
4342 Bronson Blvd
Kalamazoo, Michigan 49008
United States of America

This person is
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below)

State (that is, country) of nationality
US

State (that is, country) of residence
US

This person is applicant for the purpose of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America Only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as. ☒ agent ☐ common representative

Name and address (Family name followed by given name for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SOLOMON, ANDREW M
Intellectual Property Legal Services
Pharmacia & Upjohn Company
301 Henrietta Street
Kalamazoo, Michigan 49001
United States of America

Telephone No.
616-833-1861

Facsimile No
616-833-8897

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicated a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.</i>			
Name and address (Family name followed by given name for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LARSEN, SCOTT D 56 Naples Court Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America		This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below)	
State (that is, country) of nationality US		State (that is, country) of residence US	
This person is applicant for the purpose of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America Only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address (Family name followed by given name for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) NAIR, SAJIV K. 4373 Hemmingway Drive Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America		This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below)	
State (that is, country) of nationality IN		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purpose of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America Only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address (Family name followed by given name for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 		This person is. ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below)	
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence.	
This person is applicant for the purpose of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America Only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address (Family name followed by given name for legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) 		This person is ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below)	
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence	
This person is applicant for the purpose of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America Only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet			

15 22

Box No.V DESIGNATION OF STATES	
The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):	
Regional Patent	
☒ AP	ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
☒ EA	Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
☒ EP	European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
☒ OA	OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):	
☒ AE	United Arab Emirates
☒ AG	Antigua and Barbuda
☒ AL	Albania
☒ AM	Armenia
☒ AT	Austria
☒ AU	Australia
☒ AZ	Azerbaijan
☒ BA	Bosnia and Herzegovina
☒ BB	Barbados
☒ BG	Bulgaria
☒ BR	Brazil
☒ BY	Belarus
☒ BZ	Belize
☒ CA	Canada
☒ CH and LI	Switzerland and Liechtenstein
☒ CN	China
☒ CR	Costa Rica
☒ CU	Cuba
☒ CZ	Czech Republic
☒ DE	Germany
☒ DK	Denmark
☒ DM	Dominica
☒ DZ	Algeria
☒ EE	Estonia
☒ ES	Spain
☒ FI	Finland
☒ GB	United Kingdom
☒ GD	Grenada
☒ GE	Georgia
☒ GH	Ghana
☒ GM	Gambia
☒ HR	Croatia
☒ HU	Hungary
☒ ID	Indonesia
☒ IL	Israel
☒ IN	India
☒ IS	Iceland
☒ JP	Japan
☒ KE	Kenya
☒ KG	Kyrgyzstan
☒ KP	Democratic People's Republic of Korea
☒ KR	Republic of Korea
☒ KZ	Kazakhstan
☒ LC	Saint Lucia
☒ LK	Sri Lanka
☒ LR	Liberia
☒ LS	Lesotho
☒ LT	Lithuania
☒ LU	Luxembourg
☒ LV	Latvia
☒ MA	Morocco
☒ MD	Republic of Moldova
☒ MG	Madagascar
☒ MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia
☒ MN	Mongolia
☒ MW	Malawi
☒ MX	Mexico
☒ MZ	Mozambique
☒ NO	Norway
☒ NZ	New Zealand
☒ PL	Poland
☒ PT	Portugal
☒ RO	Romania
☒ RU	Russian Federation
☒ SD	Sudan
☒ SE	Sweden
☒ SG	Singapore
☒ SI	Slovenia
☒ SK	Slovakia
☒ SL	Sierra Leone
☒ TJ	Tajikistan
☒ TM	Turkmenistan
☒ TR	Turkey
☒ TT	Trinidad and Tobago
☒ TZ	United Republic of Tanzania
☒ UA	Ukraine
☒ UG	Uganda
☒ US	United States of America
☒ UZ	Uzbekistan
☒ VN	Viet Nam
☒ YU	Yugoslavia
☒ ZA	South Africa
☒ ZW	Zimbabwe
☒ CO	Colombia
Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:	
Provisionary Designation Statements: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)	

Box No. VI PRIORITY CLAIM		Further priority claims are indicated in the Supplemental Box ☐		
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is		
		national application country	regional application.* regional Office	international application receiving Office
item (1) 21 March 2000 (21 03 00)	60/191,291	US		
item(2)				
item (3)				

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International

Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s) (1)

*Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(h)(1)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA)

ISA/ EP

Request to use results of earlier search reference to the search
Date (day/month/year). Number

Country (or regional Office):

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains

the following number of sheets

request 04

description (excluding 49

sequence listing part)

claims 27

abstract 04

drawings 00

sequence listing part of description 00

Total number of sheets

84

This international application is accompanied by the item(s) marked below

1 ☒ fee calculation sheet2 ☒ separate signed power of attorney3 ☒ copy of general power of attorney reference number, if any4 ☐ statement explaining lack of signature5 ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)6 ☐ translation of international application into (language)7 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material8 ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form9 ☒ other (specify) receipt post card, transmittal

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application English

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT



Andrew M. Solomon

For receiving Office use only

1 Date of actual receipt of the purported
international application3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received
papers or drawings completing the purported international application4 Date of timely receipt of the required
corrections under PCT Article 11(2)5 International Searching Authority
specified by the applicant ISA/6. ☐ Transmittal of search copy delayed
until search fee is paid

2 Drawings

☐ received☐ not received

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 6233.P CP	PARA FUTURAS ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional ACCIONES (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación	
Solicitud internacional No. PCT/US 01/05811	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15/03/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 21/03/2000
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN COMPANY		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante
Según el Artículo 18 Una copia será transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte

1 Bases del reporte

a Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b)).

b Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2 ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II)

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así

5 Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), según aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

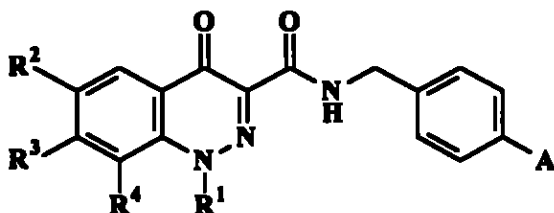
☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US01/05811

Casilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

Un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Los compuestos son particularmente efectivos en el tratamiento o prevención de los virus del herpes

25
18

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US01/05811

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D237/28 C07D405/06 C07D403/06 C07D405/12 C07D413/06
C07D403/04 C07D413/14 A61K31/502 A61P31/22

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Dato, PAJ, EPO-Internacional

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	EP 0 277 791 A (FRAMITALIA C ERBA) 10 de Agosto de 1988 (1988-08-10) todos los documentos & US 4 826 837 A 2 de Mayo de 1989 (1989-05-02) citada en la solicitud	1,6,11, 23
A	—	

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

4 de Octubre de 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

15/10/ 2001

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europea, P B 5818 Patentilaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Teléfono No (+31-70) 340-2040; Tx 31 651 epo nl,
Facsímil No (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Francois, J

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No
PCT/US01/05811**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones

1 ☒ Reivindicaciones Nos

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber

Si bien las reivindicaciones 11 a 18 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido realizada y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2 ☐ Reivindicaciones Nos

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente

3 ☐ Reivindicaciones No

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así

1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables

2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales

3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos

4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones, está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

27
20

REPORTE DE BUSQUEDAINTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US01/05811

Documento de patente citados en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 277791 A	10-08-1988	AT 90083 T	15-06-1993
		AU 605541 B2	17-01-1991
		AU 1090888 A	04-08-1988
		CA 1309407 A1	27-10-1992
		DE 3881407 T2	30-09-1993
		DK 48488 A	03-08-1988
		EP 0277791 A2	10-08-1988
		ES 2058247 T3	01-11-1994
		FI 880376 A,B,	03-08-1988
		HU 56551 A2	30-09-1991
		IF 61161 B	05-10-1994
		IL 85221 A	06-09-1992
		JP 63225363 A	20-09-1988
		NZ 223350 A	28-08-1990
		PT 86677 B	30-04-1992
		PT 86677 A	01-03-1988
		SU 1563592 A3	07-05-1990
		US 4826837 A	02-05-1989
		ZA 8800686 A	25-10-1989

PATENT COOPERATION TREATY

Búsqueda

28
21

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
Intellectual Property Legal Serv
Attn: Solomon, Andrew, M
301 Henrietta Street
Kalamazoo MI 49001
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED

OCT 17 2001

Date of mailing
(day/month/year)

15/10/2001

Applicant's or agent's file reference
6233 P CP PHARMACIA
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No
PCT/US 01/05811International filing date
(day/month/year)

15/03/2001

Applicant

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al

- 1
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report, however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland
Facsimile No (41-22) 740 14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith

- 3
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

- 4 Further action(s) The applicant is reminded of the following

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau if the applicant wishes to avoid or postpone publication: a notice of withdrawal of the International application or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

John De Bruijn

7

NOTES T FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)).

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English, if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged,
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new,
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added"
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11"
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged, claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added," or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added, all other claims unchanged"
4. [Where various kinds of amendments are made]
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17, new claims 20 and 21 added"

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1))

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)"

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence)

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 6233 P CP	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below	
International application No PCT/US 01/05811	International filing date (day/month/year) 15/03/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/03/2000
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1 Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4 With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5 With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.



Scan r quest

Do NOT us stapl s!

23

Please forward to

PHOENIX SCANNING

CENTRAL UNIT RECEIVING SECTION

The attached document should be indexed and scanned for PHOENIX
with number

XS SA335207 14 MA

DocCode ABSTMOD

Group PCTISA

Sent by John De Bruijn

Date request 08/10/2001

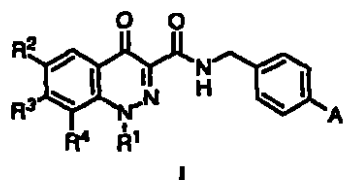
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US 01/ 05811

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

A compound of formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds are particularly effective in the treatment or prevention of herpes viruses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 01/05811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D237/28 C07D405/06 C07D403/06 C07D405/12 C07D413/06
C07D403/04 C07D413/14 A61K31/502 A61P31/22

24

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

CHEM ABS Data, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 277 791 A (FRAMITALIA C ERBA) 10 August 1988 (1988-08-10) the whole document	1,6,11, 23
A	& US 4 826 837 A 2 May 1989 (1989-05-02) cited in the application	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

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

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

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

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

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

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

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

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

*Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2001

Date of mailing of the international search report

15/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US 01/05811**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☒ Claims Nos
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Although claims 11 to 18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
- 2 ☐ Claims Nos
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out specifically
- 3 ☐ Claims Nos
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant this International Search Report covers only those claims for which fees were paid specifically claims Nos
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/05811

25 82

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 277791	A	10-08-1988	AT 90083 T	15-06-1993
			AU 605541 B2	17-01-1991
			AU 1090888 A	04-08-1988
			CA 1309407 A1	27-10-1992
			DE 3881407 T2	30-09-1993
			DK 48488 A	03-08-1988
			EP 0277791 A2	10-08-1988
			ES 2058247 T3	01-11-1994
			FI 880376 A , B,	03-08-1988
			HU 56551 A2	30-09-1991
			IE 61161 B	05-10-1994
			IL 85221 A	06-09-1992
			JP 63225363 A	20-09-1988
			NZ 223350 A	28-08-1990
			PT 86677 B	30-04-1992
			PT 86677 A	01-03-1988
			SU 1563592 A3	07-05-1990
			US 4826837 A	02-05-1989
			ZA 8800686 A	25-10-1989

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

27 de Septiembre de 2001 (27 09 2001) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/70706 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07D 237/00,

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/US01/05811

(22) Fecha de Registro Internacional 15 de Marzo de 2001
(15.03 2001)

(25) Idioma de registro INGLES

(26) Idioma de Publicación INGLES

(30) Información de Prioridad
60/191,291 21 de Marzo de 2000 (21.03 2000) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América) PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US], 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventores e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): VAILLANCOURT, Valerie, A. [US/US], 4342 Bronson Boulevard, Kalamazoo, MI 49008 (US) LARSEN, Scott, D [US/US], 56 Naples Court, Kalamazoo, MI 49009 (US). NAIR, Sajiv, K. [IN/US], 4373 Hemmingway Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US).

(74) Agente SOLOMON, Andrew, M, Intellectual Property Legal Services, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US)

(81) Estados Designados (nacionales) AE, AQ, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) Estados Designados (regionales) patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado

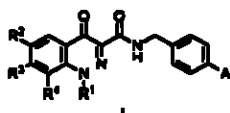
— sin reporte de búsqueda internacional y para ser publicado cuando se reciba dicho reporte

(54) Título

"4-OXO-1,4-DIHIDRO-3-CINOLINCARBOXAMIDAS COMO AGENTES ANTIVIRALES"

(57) Resumen.

Se presenta un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable, donde

X es

- (a) Cl
- (b) Br
- (c) CN
- (d) NO₂ o
- (e) F

R' es

- (a) R² o
- (b) SO₂R⁹

R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo formado por

- (a) H
- (b) halo
- (c) arilo
- (d) S(O)_mR⁸,
- (e) (C=O)R⁶
- (f) (C=O)OR⁹
- (g) ciano
- (h) het donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,
- (i) OR¹⁰
- (j) Ohet,
- (k) NR⁷R⁸
- (l) SR¹⁰
- (m) Shet
- (n) NHCOR¹²
- (o) NHSO₂R¹²

- (p) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes del grupo R^{11} , OR^{13} , SR^{10} , SR^{13} , NR^7R^8 , halo, $(C=O)$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o SO_mR^9 , y
- (q) R^3 junto con R^2 o R^4 forma un grupo carbocíclico o het que, en forma opcional, puede sustituirse por NR^7R^8 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que, en forma opcional, puede sustituirse por OR^{14} ,

R^5 es

- (a) $(CH_2CH_2O)_nR^{10}$,
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por NR^7R^8 , R^{11} , SO_mR^9 , o O (alquilo de 2 a 4 átomos de carbono) que puede sustituirse, adicionalmente, por het, OR^{10} , o NR^7R^8 , o
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^6 es

- (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (b) NR^7R^8 ,
- (c) arilo, o
- (d) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,

R^7 y R^8 son, independientemente,

- (a) H,
- (b) arilo,
- (c) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por arilo, $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SO_mR^9 , $CONR^{10}R^{10}$, o halo, o,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 , o

(c) R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un het,

R^9 es

- (a) arilo,
- (b) het,
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (d) metilo, o
- (e) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SH, $CONR^{10}R^{10}$, o halo,

R^{10} es

- (a) H,
- (b) metilo, o
- (c) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por OH,

R^{11} es

- (a) OR^{10} ,
- (b) Ohet,
- (c) Oarilo,
- (d) CO_2R^{10} ,
- (e) het,
- (f) arilo,
- (g) CN, o
- (h) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 .

R^{12} es

- (a) H,
- (b) het,
- (c) arilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (e) metilo, o
- (f) alquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 o R^{11} ,

R^{13} es

- (a) $(\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{14})_2$,
- (b) $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3 \text{M}^+$,
- (c) un aminoácido,
- (d) $\text{C}(=\text{O})\text{arilo}$, o
- (e) $\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ de 1 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 , arilo, het, CO_2H , o $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

R^{14} es

- (a) H, o
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

cada i es, independientemente, 2, 3, o 4,

cada n es, independientemente, 1, 2, 3, 4 o 5,

cada m es, independientemente, 0, 1, o 2,

M es sodio, potasio o litio,

arilo es un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortofusionado en el cual por lo menos un anillo es aromático,

donde cualquier arilo se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} ,

het es un anillo heterocíclico de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros, saturado o insaturado, que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, que se fusiona, en forma opcional, con un anillo de benceno, o cualquier grupo heterocíclico bicíclico,

donde cualquier het se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, fenilo, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, oxo, oxima, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} . Los compuestos son particularmente eficaces para el tratamiento o la prevención de los virus del herpes.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
27 September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/70706 A2(51) International Patent Classification⁷ C07D 237/00

(21) International Application Number PCT/US01/05811 ✓

(22) International Filing Date 15 March 2001 (15 03 2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data:
60/191,291 21 March 2000 (21 03.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US) PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US], 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VAILLANCOURT, Valerie, A. [US/US], 4342 Bronson Boulevard, Kalamazoo, MI 49008 (US). LARSEN, Scott, D. [US/US], 56 Naples Court, Kalamazoo, MI 49009 (US). NAIR, Sajiv, K. [IN/US], 4373 Hemmingway Drive, Kalamazoo, MI 49009 (US)

(74) Agent SOLOMON, Andrew, M Intellectual Property Legal Services, Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US)

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

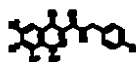
(84) Designated States (regional). ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title 4-OXO-1,4-DIHYDRO-3-CINNOLINECARBOXAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS



(57) Abstract: A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein, A is

(a) Cl, (b) Br, (c) CN, (d) NO₂, or (e) F; R¹ is (a) R², or (b) SO₂R²; R² and R⁴ may be the same or different and are selected from the group consisting of (a) H, (b) halo, (c) aryl, (d) S(O)_nR⁶, (e) (C=O)R⁶, (f) (C=O)OR⁷, (g) cyano, (h) het, wherein said het is bound via a carbon atom, (i) OR¹⁰, (j) Ohet, (k) NR⁷R⁸, (l) SR¹⁰, (m) Shet, (n) NHCOR¹², (o) NHSO₂R¹², (p) C₁₋₇alkyl which may be partially unsaturated and optionally substituted by one or more substituents of the group R¹¹, OR¹³, SR¹⁰, NR⁷R⁸, halo, (C=O)C₁₋₇alkyl, or SO₂R²; and (q) R³ together with R² or R⁴ form a carbocyclic or het which may be optionally substituted by NR⁷R⁸, or C₁₋₇alkyl which may be optionally substituted by OR¹⁴; R⁵ is (a) (CH₂CH₂O)_nR¹⁰, (b) C₁₋₇alkyl which may be partially unsaturated and is optionally substituted by one or more substituents selected from a group consisting of NR⁷R⁸, R¹¹, SO₂R², or OC₂₋₆cycloalkyl which may be further substituted by het, OR¹⁰, or NR⁷R⁸, or (c) C₃₋₆cycloalkyl which may be partially unsaturated and optionally substituted by one or more substituents selected from a group consisting of R¹¹, NR⁷R⁸, SO₂R², or C₁₋₇alkyl optionally substituted by R¹¹, NR⁷R⁸, or SO₂R²; R⁶ is (a) C₁₋₇alkyl, (b) NR⁷R⁸, (c) aryl, or (d) het, wherein said het is bound via a carbon atom, R⁷ and R⁸ are independently (a) H, (b) aryl, (c) C₁₋₇alkyl which may be partially unsaturated and is optionally substituted by one or more substituents selected from a group consisting of aryl, NR¹⁰R¹⁰, R¹¹, SO₂R², CONR¹⁰R¹⁰, or halo, or; (d) C₃₋₆cycloalkyl which may be partially unsaturated and optionally substituted by one or more substituents selected from a group consisting of R¹¹, NR⁷R⁸, SO₂R², or C₁₋₇alkyl optionally substituted by R¹¹, NR⁷R⁸, or SO₂R², or (e) R⁷ and R⁸ together with the nitrogen to which they are attached form a het; R⁹ is (a) aryl, (b) het, (c) C₃₋₆cycloalkyl, (d) methyl, or (e) (C₂₋₇alkyl which may be partially unsaturated and is optionally substituted by one or more substituents selected from a group consisting of NR¹⁰R¹⁰, R¹¹, SH, CONR¹⁰R¹⁰, or halo; R¹⁰ is (a) H, (b) methyl, or (c) C₂₋₇alkyl optionally substituted by OH, R¹¹ is (a) OR¹⁰, (b) Ohet, (c) Oaryl, (d) CO₂R¹⁰, (e) het, (f) aryl, (g) CN, or (h) C₃₋₆cycloalkyl which may be partially unsaturated and optionally substituted by one or more substituents selected from a group consisting of R¹¹, NR⁷R⁸, SO₂R², or C₁₋₇alkyl optionally substituted by R¹¹, NR⁷R⁸, or SO₂R²; R¹² is (a) H, (b) het, (c) aryl, (d) C₃₋₆cycloalkyl, (e) methyl, or (f) C₃₋₇alkyl optionally substituted by NR⁷R⁸ or R¹¹; R¹³ is (a) (P=O)(OR¹⁴)₂, (b) CO(CH₂)_nCON(CH₂)_m(CH₂)_pSO₃M⁺, (c) an amino acid, (d) C(=O)aryl, or (e) C(=O)C₁₋₇alkyl optionally substituted by NR⁷R⁸, aryl, het, CO₂H, or O(CH₂)_mCO₂R¹⁴; R¹⁴ is (a) H, or (b) C₁₋₇alkyl, each i is independently 2, 3 or 4, each n is independently 1, 2, 3, 4 or 5, each m is independently 0, 1, or 2, M is sodium, potassium, or lithium, aryl is a phenyl radical or an ortho-fused bicyclic carbocyclic radical wherein at least one ring is aromatic; wherein any aryl is optionally substituted with one or more substituents selected from the group consisting of halo, OH, cyano, CO₂R¹⁴, CF₃, C₁₋₆alkoxy, and C₁₋₆alkyl which may be further substituted by one to three SR¹⁴, NR¹⁴R¹⁴, OR¹⁴, or CO₂R¹⁴; het is a four- (4), five- (5), six- (6), or seven- (7) membered saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1, 2, or 3 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, an

WO 01/70706 A2

IPEA/_____

**PCT
DEMAND**

Chapter II

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty

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

For International Preliminary Examining Authority use only		
Identification of IPEA		Date of Receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 6233 P CP
International application No PCT/US01/05811	International filing date (day/month/year) 15 March 2001 (15 03 01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 21 March 2000 (21 03 00)
Title of invention 4-OXO-1,4-DIHYDRO-3-CINNOLINECARBOXYAMIDES AS ANTIVIRAL AGENTS		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address (Family name followed by given name for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PHARMACIA & UPJOHN COMPANY 301 Henrietta Street Kalamazoo, Michigan 49001 United States of America		Telephone No 616-833-9536
		Facsimile No 616-833-8897
		Teleprinter No
State (that is, country) of nationality US		State (that is, country) of residence. US
Name and address (Family name followed by given name for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) VAILLANCOURT, VALERIE A 4342 Bronson Blvd Kalamazoo, Michigan 49008 United States of America		
State (that is, country) of nationality US		State (that is, country) of residence. US
Name and address (Family name followed by given name for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LARSEN, SCOTT D 56 Naples Court Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America		
State (that is, country) of nationality US		State (that is, country) of residence US
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet		

Continuation of Box No II APPLICANT(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the demand	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country.) NAIR, SAJIV K 4373 Hemmingway Drive Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America	
State (that is, country) of nationality IN	State (that is, country) of residence US
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet	

40
40**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

The following person is ☒ agent ☐ common representative
 and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked
☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier

Name and address (Family name followed by given name for a legal entity full official designation. The address must include postal code and name of country)

PERRY, Robert Edward
 Gill Jennings & Every
 Broadgate House
 7 Eldon Street
 London EC2M 7LH
 United Kingdom

Telephone No
071-377-1377

Facsimile No
071-377-1310

Teleprinter No
22765

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**Statement concerning amendments-***

- 1 The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:
 - ☒ the international application as originally filed
 - the description ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 34
 - the claims ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
 - ☐ as amended under Article 34
 - the drawings ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 34
- 2 ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.
- 3 ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69 1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

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

Language for the purpose of international preliminary examination. ENGLISH

- ☒ which is the language in which the international application was filed
- ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search
- ☐ which is the language of publication of the international application
- ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect

Box No. IV CHECKLIST

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

For International Preliminary Examining Authority use only

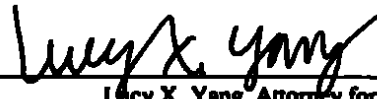
		received	not received
1	translation of international application sheets	☐	☐
2	amendments under Article 34 sheets	☐	☐
3	copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 sheets	☐	☐
4	copy (or where required, translation) of statement under Article 19 sheets	☐	☐
5	letter sheets	☐	☐
6	other (specify) sheets	☐	☐

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

- | | |
|--|--|
| 1 ☐ fee calculation sheet | 4. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ separate signed power of attorney | 5 ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3 ☐ copy of general power of attorney' reference number, if any | 6 ☐ other (specify). |

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

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


Lucy X. Yang, Attorney for all Applicants

For International Preliminary Examining Authority use only

1 Date of actual receipt of DEMAND

2 Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60 1(b)

3 ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply

☐ The applicant has been informed accordingly

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5

5 ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Preliminary Examining Authority use only

Demand received from IPEA on

34 41

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 6233 P CP	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/US01/05811	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15/03/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 21/03/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D237/00		
Solicitante PHARMACIA & UPJOHN COMPANY		

1	Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2	Este REPORTE consta de un total de _____ páginas, incluyendo la carátula ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de _____ páginas
3	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 01/10/2001	Fecha de terminación de este reporte 25/03/2002
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel +49 89 2399 – 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado VERHULST W

I. Bases del reporte

Las bases de este examen preliminar internacional es la solicitud como se presento originalmente

III. Sin establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial.

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar una etapa inventiva, o ser aplicable industrialmente no ha sido el objeto del examen preliminar internacional en relación con las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66 1(e) PCT), ver además reporte de búsqueda internacional)

V Análisis razonado bajo la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación Industrial.

En la extensión en que se ha realizado el examen preliminar internacional (ver ítem III anterior), se establece lo siguiente

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como está definida en las reivindicaciones, que han sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, cumple los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir, parece ser novedosa, involucrar una etapa inventiva y ser aplicable industrialmente

PATENT COOPERATION TREATY

36 42 43
RECEIVED

APR 23 2002

PCT

GLOBAL PHARMACIA
"TELEFON" 200-0000

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PERRY, Robert Edward
GILL JENNINGS & EVERY
Broadgate House
7 Eldon Street
GB-EC2M 7LH London
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

28/03/2002

Applicant's or agent's file reference
6233 P CP

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

PCT/UB 01/05811

International filing date (day/month/year)

15/03/2001

Priority date (day/month/year)

21/03/2000

Applicant

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al

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

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

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

4 REMINDER

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

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

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

Name and mailing address of the IPEA/



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

Authorized officer

KENNEDY M B
Tel (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 6233.P CP	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/US 01/ 05811	International filing date (day/month/year) 15/03/2001	Priority date (day/month/year) 21/03/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D237/00		
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.		

1	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
2	This REPORT consists of a total of _____ sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consists of a total of _____ sheets.
3	This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 01/10/2001	Date of completion of this report 25/03/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W 

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

44
38

I. Basis of the report

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

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report)

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

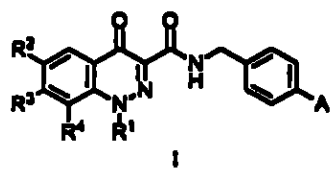
To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable

“4-OXO-1,4-DIHIDRO-3-CINOLINCARBOXAMIDAS COMO AGENTES ANTIVIRALES”

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se presenta un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable, donde:

A es

- (a) Cl,
- (b) Br,
- (c) CN,
- (d) NO₂, o
- (e) F,

R¹ es

- (a) R⁵, o
- (b) SO₂R⁹

R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo formado por

- (a) H,
- (b) halo,
- (c) arilo,
- (d) S(O)_mR⁶,
- (e) (C=O)R⁶,
- (f) (C=O)OR⁹,
- (g) ciano,
- (h) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,
- (i) OR¹⁰,
- (j) Ohet,
- (k) NR⁷R⁸
- (l) SR¹⁰,
- (m) Shet,
- (n) NHCOR¹²,
- (o) NHSO₂R¹²,

- (p) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes del grupo R^{11} , OR^{13} , SR^{10} , SR^{13} , NR^7R^8 , halo, $(C=O)$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o SO_mR^9 , y
- (q) R^3 junto con R^2 o R^4 forma un grupo carbocíclico o het que, en forma opcional, puede sustituirse por NR^7R^8 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que, en forma opcional, puede sustituirse por OR^{14} ,

R^5 es

- (a) $(CH_2CH_2O)_iR^{10}$,
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por NR^7R^8 , R^{11} , SO_mR^9 , o O (alquilo de 2 a 4 átomos de carbono) que puede sustituirse, adicionalmente, por het, OR^{10} , o NR^7R^8 , o
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^6 es

- (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (b) NR^7R^8 ,
- (c) arilo, o
- (d) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,

R^7 y R^8 son, independientemente,

- (a) H,
- (b) arilo,
- (c) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por arilo, $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SO_mR^9 , $CONR^{10}R^{10}$, o halo, o,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 , o

(c) R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un het,

R^9 es

- (a) arilo,
- (b) het,
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (d) metilo, o
- (e) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SH, $CONR^{10}R^{10}$, o halo,

R^{10} es

- (a) H,
- (b) metilo, o
- (c) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por OH,

R^{11} es

- (a) OR^{10} ,
- (b) Ohet,
- (c) Oarilo,
- (d) CO_2R^{10} ,
- (e) het,
- (f) arilo,
- (g) CN, o
- (h) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^{12} es

- (a) H,
- (b) het,
- (c) arilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (e) metilo, o
- (f) alquilo de 3 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 o R^{11} ,

R^{13} es

- (a) $(\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{14})_2$,
- (b) $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3 \text{M}^+$,
- (c) un aminoácido,
- (d) $\text{C}(=\text{O})\text{arilo}$, o
- (e) $\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ de 1 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 , arilo, het, CO_2H , o $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

R^{14} es

- (a) H, o
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

cada i es, independientemente, 2, 3, o 4,

cada n es, independientemente, 1, 2, 3, 4 o 5,

cada m es, independientemente, 0, 1, o 2,

M es sodio, potasio o litio,

arilo es un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortofusionado en el cual por lo menos un anillo es aromático,

donde cualquier arilo se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} ,

het es un anillo heterocíclico de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros, saturado o insaturado, que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, que se fusiona, en forma opcional, con un anillo de benceno, o cualquier grupo heterocíclico bicíclico,

donde cualquier het se sustituye, en forma opcional, por uno o mas sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, fenilo, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 atomos de carbono, oxo, oxima, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} . Los compuestos son particularmente eficaces para el tratamiento o la prevención de los virus del herpes

4-OXO-1,4-DIHIIDRO-3-CINOLINCARBOXAMIDAS COMO AGENTES ANTIVIRALES

Antecedentes de la invención

1 Campo de la invención

La presente invención proporciona nueva cinolinas, que son útiles como agentes antivirales (por ejemplo, como agentes contra los virus de la familia del herpes)

2 Descripción de la tecnología

Los virus del herpes constituyen una amplia familia de virus de ADN bicatenario. También son causantes de las enfermedades virales más comunes en el ser humano. Se ha demostrado que ocho de los virus del herpes, a saber, los virus herpes simplex de tipos 1 y 2 (VHS 1 y VHS 2), el virus de la varicela zóster (VVZ), el citomegalovirus humano (CMVH), el virus de Epstein-Barr (VEB), y los virus del herpes humano 6, 7 y 8 (VHH 6, VHH 7 y VHH 8), infectan a los seres humanos.

Los virus VHS 1 y VHS 2 causan lesiones herpéticas en los labios y la región genital, respectivamente. Ocasionalmente, causan también infecciones de los ojos y encefalitis. El CMVH causa defectos de nacimiento en los niños y diversas enfermedades en los pacientes inmunocomprometidos, entre ellas, retinitis, pulmonía, y enfermedades gastrointestinales. El VVZ es el agente causante de la varicela y herpes zóster. El VEB causa mononucleosis infecciosa. Puede también causar linfomas en los pacientes inmunocomprometidos, y se ha relacionado este virus con el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y la enfermedad de Hodgkins. El VHH 6 es el agente causante de la roséola, y puede estar relacionado con la esclerosis múltiple y el síndrome de fatiga crónica. La relación del virus VHH 7 con enfermedades no resulta clara, pero dicho virus podría intervenir en algunos casos de roséola. El virus VHH 8 se ha relacionado con el sarcoma de Kaposi, linfomas en las cavidades del cuerpo y el mieloma múltiple.

La patente de los Estados Unidos núm 4,826,837 presenta 4-hidroxicinolin-3-carboxamidas y su uso para el tratamiento de enfermedades neoplásicas e infecciones agudas y crónicas, tanto de origen bacteriano como de origen viral, en mamíferos

La patente de los Estados Unidos núm 4,886,800 presenta ácidos 4-sustituidos-cinolin-3-carboxílicos, y derivados de la 3-acil-4-sustituido-cinolina y su uso como depresores del sistema nervioso central

Las patentes de los Estados Unidos núm 5,753,666 y 5,891,878 y WO 97/04775 presentan 1-alquil-sustituido-quinolon-3-carboxamidas que, supuestamente, poseen utilidad terapéutica por medio de la inhibición de la fosfodiesterasa IV y/o de la actividad del factor de necrosis tumoral

La patente WO 99/38867 presenta derivados de la 1-cicloalquil-1,8-nafturidin-4-ona, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dicho compuesto, y un inhibidor de la fosfodiesterasa IV que contiene cualquiera de los anteriores como ingrediente activo

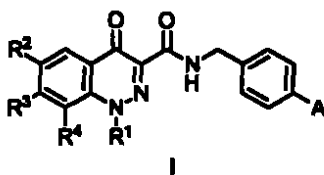
La patente común PCT/US98/25192 presenta 4-hidroxiquinolin-3-carboxamidas e hidrazidas como agentes antivirales

Sin perjuicio de estos conocimientos, existe todavía en la técnica la necesidad de compuestos nuevos que manifiesten una actividad antiviral deseable

Breve resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos nuevos que manifiestan actividad antiviral. Más específicamente, los compuestos son 4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamidas que resultan útiles como agentes antivirales, particularmente contra los virus del herpes

Aun más específicamente, los compuestos tienen la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, donde

A es

- (a) Cl,
- (b) Br,
- (c) CN,
- (d) NO₂, o
- (e) F,

R¹ es

- (a) R⁵, o
- (b) SO₂R⁹

R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo formado por

- (a) H,
- (b) halo,
- (c) arilo,
- (d) S(O)_mR⁶,
- (e) (C=O)R⁶,
- (f) (C=O)OR⁹,
- (g) ciano,
- (h) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,
- (i) OR¹⁰,
- (j) Ohet,
- (k) NR⁷R⁸
- (l) SR¹⁰,
- (m) Shet,
- (n) NHCOR¹²,
- (o) NHSO₂R¹²,
- (p) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R¹¹, OR¹³, SR¹⁰,

54
47

SR^{13} , NR^7R^8 , halo, $(C=O)$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o SO_mR^9 , y

- (q) R^3 junto con R^2 o R^4 forma un grupo carbocíclico o het que, en forma opcional, puede sustituirse por NR^7R^8 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que, en forma opcional, puede sustituirse por OR^{14} ,

R^5 es

- (a) $(CH_2CH_2O)_lR^{10}$,
 (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por NR^7R^8 , R^{11} , SO_mR^9 , o O (alquilo de 2 a 4 átomos de carbono) que puede sustituirse, adicionalmente, por het, OR^{10} , o NR^7R^8 , o
 (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^6 es

- (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,
 (b) NR^7R^8 ,
 (c) arilo, o
 (d) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,

R^7 y R^8 son, independientemente,

- (a) H,
 (b) arilo,
 (c) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por arilo, $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SO_mR^9 , $CONR^{10}R^{10}$, o halo, o,
 (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de

1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 , o

R^9 es

(e) R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un het,

- (a) arilo,
- (b) het,
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (d) metilo, o
- (e) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SH , $CONR^{10}R^{10}$, o halo,

R^{10} es

- (a) H,
- (b) metilo, o
- (c) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por OH,

R^{11} es

- (a) OR^{10} ,
- (b) Ohet,
- (c) Oarilo,
- (d) CO_2R^{10} ,
- (e) het,
- (f) arilo,
- (g) CN, o
- (h) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^{12} es

- (a) H,

- (b) het,
- (c) arilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (e) metilo, o
- (f) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 o R^{11} ,

R^{13} es

- (a) $(\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{14})_2$,
- (b) $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- (c) un aminoácido,
- (d) $\text{C}(=\text{O})$ arilo, o
- (e) $\text{C}(=\text{O})$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 , arilo, het, CO_2H , o $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

R^{14} es

- (a) H, o
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

cada i es, independientemente, 2, 3, o 4,

cada n es, independientemente, 1, 2, 3, 4 o 5,

cada m es, independientemente, 0, 1, o 2,

M es sodio, potasio o litio,

arilo es un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortofusionado en el cual por lo menos un anillo es aromático,

donde cualquier arilo se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} ,

het es un anillo heterocíclico de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros, saturado o insaturado, que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, que se fusiona, en forma opcional, a un anillo de benceno, o cualquier grupo heterocíclico bicíclico,

donde cualquier het se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, fenilo, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de

1 a 6 átomos de carbono, oxo, oxima, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $NR^{14}R^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14}

En las realizaciones particularmente preferidas, A es Cl y R^2 es CH_2 -morfolina, alquilinil- CH_2OH , CH_2 -(tetrahidro-2H-piran-4-il) o $(CH_2)_3OH$

Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En las realizaciones preferidas, la composición comprende, preferentemente, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal

Otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección en un mamífero causada por una infección viral, particularmente una infección viral de herpes, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Otra realización de la presente invención comprende el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos causados por una infección viral, y particularmente una infección viral de herpes

Una última realización de la presente invención comprende un método para inhibir una polimerasa del ADN viral, método que comprende poner en contacto la polimerasa (en vitro o en vivo) con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos nuevos con actividad biológica

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas nuevas

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad o afección en un mamífero causada por una infección viral, particularmente una infección con el virus del herpes

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para inhibir una polimerasa del ADN viral

Estos y otros objetivos resultarán evidentes a las personas versadas en la técnica al hacerse referencia a la descripción detallada de la realización preferida

Descripción detallada de la realización preferida

En la descripción de la realización preferida, se utilizará cierta terminología por motivos de claridad. Dicha terminología tiene el propósito de abarcar la realización señalada, así como también todas las realizaciones técnicamente equivalentes que actúen de forma similar con un propósito similar para obtener un resultado similar

1 Definiciones terminológicas

A menos que se describan de otra manera, se utilizan las siguientes definiciones. halo es fluoro, cloro, bromo o yodo. Alquilo denota tanto grupos lineales como ramificados, pero cuando se hace referencia a un radical particular, por ejemplo, "propilo", esto denota solamente el radical de cadena lineal, los isómeros ramificados, por ejemplo, el "isopropilo", se denotarán explícitamente. Cuando el alquilo puede ser parcialmente insaturado, la cadena de dicho grupo puede contener uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) enlaces dobles o triples

Arilo denota un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortofusionado, donde por lo menos un anillo es aromático. Het es un anillo heterocíclico de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros, saturado o insaturado, que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno no peroxídico, azufre y nitrógeno, que se fusiona, en forma opcional, con un anillo de benceno, o con

cualquier grupo heterocíclico bicíclico Het incluye "heteroarilo", término que abarca un radical unido por medio de un anillo de carbono de un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos que consisten en carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona del grupo formado por oxígeno no peroxídico, azufre, y N(X), donde X está ausente o es H, O, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo

Las personas versadas en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir y ser aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden manifestar polimorfismo. Se ha de entender que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica o estereoisomérica, o mezcla de las anteriores, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles aquí descritas, teniendo en cuenta que la preparación de formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, por síntesis quiral, o por separación cromatográfica mediante el uso de una fase estacionaria quiral) es bien conocida en la técnica, y como determinar la actividad antiviral utilizando los ensayos estándar aquí descritos, o utilizando ensayos similares que son de conocimiento de las personas versadas en la técnica.

En la medida en que se presenta o se reivindica cualquier compuesto farmacéuticamente activo, el mismo incluye expresamente todos los metabolitos activos producidos *in vivo*.

El contenido de átomos de carbono de los diversos grupos que contienen hidrocarburos está indicado por un prefijo que indica el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el grupo, es decir, el prefijo C_{i-j} indica un grupo que tiene un número de átomos de carbono entre "i" y "j", inclusive. Por ejemplo, alquilo C₁₋₇ significa un alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, inclusive.

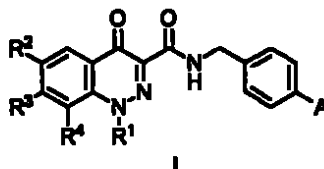
En general, los nombres asignados a los compuestos de la presente invención se ajustan al sistema de nomenclatura de IUPAC o CAS. Pueden utilizarse abreviaturas

que son de conocimiento de las personas medianamente versadas en la técnica (p ej "Ph" por fenilo, "Me" por metilo, "Et" por etilo, "h" por hora u horas y "ta" por temperatura ambiente)

Los valores específicos y los valores preferidos indicados mas abajo para los radicales, sustituyentes y rangos solamente se presentan a título de ejemplo, y no excluyen otros valores definidos ni otros valores comprendidos en los rangos definidos de los radicales y sustituyentes. Entre los compuestos de la invención se incluyen los compuestos de fórmula (I) o (II), con cualquier combinación de los valores, valores específicos, valores más específicos y valores preferidos aquí descritos

2 La invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, donde

A es

- (a) Cl,
- (b) Br,
- (c) CN,
- (d) NO₂, o
- (e) F,

R¹ es

- (a) R⁵, o
- (b) SO₂R⁹

R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo formado por

- (a) H,
- (b) halo,
- (c) arilo,
- (d) S(O)_mR⁶,

- (e) $(C=O)R^6$,
- (f) $(C=O)OR^9$,
- (g) ciano,
- (h) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,
- (i) OR^{10} ,
- (j) Ohet,
- (k) NR^7R^8
- (l) SR^{10} ,
- (m) Shet,
- (n) $NHCOR^{12}$,
- (o) $NHSO_2R^{12}$,
- (p) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , OR^{13} , SR^{10} , SR^{13} , NR^7R^8 , halo, $(C=O)$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o SO_mR^9 , y
- (q) R^3 junto con R^2 o R^4 forma un grupo carbocíclico o het que, en forma opcional, puede sustituirse por NR^7R^8 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que, en forma opcional, puede sustituirse por OR^{14} ,

R^5 es

- (a) $(CH_2CH_2O)_hR^{10}$,
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por NR^7R^8 , R^{11} , SO_mR^9 , o O (alquilo de 2 a 4 átomos de carbono) que puede sustituirse, adicionalmente, por het, OR^{10} , o NR^7R^8 , o
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^6 es

- (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

- (b) NR^7R^8 ,
- (c) arilo, o
- (d) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,

R^7 y R^8 son, independientemente,

- (a) H,
- (b) arilo,
- (c) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por arilo, $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, R^{11} , SO_mR^9 , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$, o halo, o,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 , o

- (e) R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un het,

R^9 es

- (a) arilo,
- (b) het,
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (d) metilo, o
- (e) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, R^{11} , SH, $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$, o halo,

R^{10} es

- (a) H,
- (b) metilo, o
- (c) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por OH,

R^{11} es

- (a) OR^{10} ,

- (b) Ohet,
- (c) Oarilo,
- (d) CO_2R^{10} ,
- (e) het,
- (f) arilo,
- (g) CN, o
- (h) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^{12} es

- (a) H,
- (b) het,
- (c) arilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (e) metilo, o
- (f) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 o R^{11} ,

R^{13} es

- (a) $(\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{14})_2$,
- (b) $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
- (c) un aminoácido,
- (d) $\text{C}(=\text{O})\text{arilo}$, o
- (e) $\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}$ de 1 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 , arilo, het, CO_2H , o $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

R^{14} es

- (a) H, o
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

cada i es, independientemente, 2, 3, o 4,

cada n es, independientemente, 1, 2, 3, 4 o 5,

cada m es, independientemente, 0, 1, o 2,

M es sodio, potasio o litio,

arilo es un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortofusionado en el cual por lo menos un anillo es aromático,

donde cualquier arilo se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} ,

het es un anillo heterocíclico de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros, saturado o insaturado, que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, que se fusiona, en forma opcional, con un anillo de benceno, o cualquier grupo heterocíclico bicíclico,

donde cualquier het se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, fenilo, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, oxo, oxima, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14}

Específicamente, el alquilo de 1 a 7 átomos de carbono puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, o heptilo, el cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo

Cuando el alquilo de 1 a 7 átomos de carbono es parcialmente insaturado, puede ser, específicamente, vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etnilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 5-hexeno-1-inilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, o 5-hexinilo

Los compuestos particularmente preferidos son aquellos donde A es Cl y R^2 es CH_2 -morfolina, alquini- CH_2OH , CH_2 -(tetrahydro-2H-piran-4-il), o $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

68
SB

Entre los compuestos particularmente preferidos se incluyen, sin limitarse a ellos, los siguientes

N-(4-clorobencil)-6-yodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-([(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilciclohexil]etinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(ciclopropiletinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butinil}-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(1-hidroxiciclohexil)etinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3,3-diciclopropil-3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3S)-3-hidroxi-1-butinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-{3-[(aminocarbonil)amino]-3-metil-1-butinil}-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[3-metil-3-(4-tioxo-1,3,5-triazinan-1-il)-1-butinil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3R)-3-hidroxi-1-butinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butinil}-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(5-hidroxi-1-pentinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]etil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-(feniletinil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[3-(metilsulfonil)propil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[3-(metilsulfanil)propil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[(2-hidroxi-etoksi)metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-3-furanil-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-1-(3-oxetanil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-{3-[(3-hidroxiopropil)sulfonil]propil}-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[2-(2-etoxietoxi)etil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfonil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfonil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfanil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-2H-piran-3-il-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[(metilsulfanil)metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-{[(4-clorofenil)sulfonil]metil}-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-(4-tiomorfolinilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(4-hidroxi-1-piperidinil)metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[[(3R)-3-hidroxi-pirrolidinil]metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3-hidroxi-1-piperidinil)metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

[3-[[[(4-clorobencil)amino]carbonil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-8-cinolinil]metil 4-morfolincarboxilato

N-(4-clorobencil)-8-(hidroximetil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3-cianobencil)amino]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6,8-bis(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[[1-metil-2-(fenilsulfonil)etil]amino]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[3-(4-metoxifenil)-1-metilpropil]amino]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-amino-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-8-[(3-nitrobencil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[[(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilciclohexil]etil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(ciclopropiletil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butil}-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(1-hidroxiciclohexil)etil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3,3-diciclopropil-3-hidroxi-1-propil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3S)-3-hidroxi-1-butil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

8-{3-[(aminocarbonil)amino]-3-metil-1-butil}-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[3-metil-3-(4-tioxo-1,3,5-triazinan-1-il)-1-butil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3R)-3-hidroxi-1-butil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butil}-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(5-hidroxi-1-pentil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]etil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-metil-1-butil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1H-imidazol-1-il)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1H-imidazol-1-il)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-(feniletil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-fenil-1-propil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

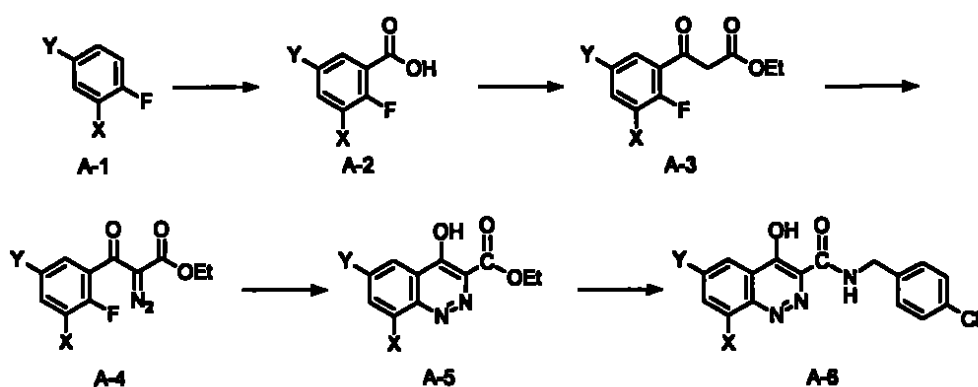
N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[[metil(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida

Las Figuras A a O siguientes describen la preparación de los compuestos de la presente invención. Todos los materiales iniciales y los compuestos finales se preparan por medio de procedimientos descritos en estas figuras o por medio de procedimientos análogos, que serían de conocimiento de una persona medianamente versada en química orgánica. Todas las variables utilizadas en las figuras obedecen a las definiciones que se describen a continuación o que figuran en las reivindicaciones.

El sistema general de anillos puede prepararse de varias formas. Un ejemplo de la primera forma se muestra en la Figura A. La carboxilación del 4-fluoro-1-yodobenceno ($X=H$, $Y=I$) por tratamiento con una base como la diisopropilamida de litio, seguida de un enfriamiento con CO_2 da como producto el ácido alfa-fluorocarboxílico A-2. Éste puede transformarse en el beta-cetoéster por activación del ácido con un agente de condensación como el 1,1'-carbonyldimidazol, y desplazamiento con el éster TMS de etil-malonato. La diazotización, la reducción y la ciclización dan como producto el éster 4-hidroxicinolin-3-carboxílico (*Chem Pharm Bull*, 1988, 38, 1321). El tratamiento con una amina como la 4-clorobencilamina a temperatura elevada da como producto la 4-hidroxicinolin-3-carboxamida.

Figura A

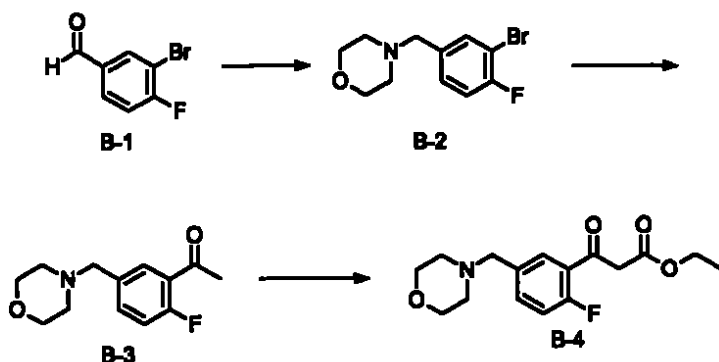


Los beta-cetoésteres deseados, A-3, pueden prepararse mediante varios métodos diferentes, uno de los cuales se muestra en la Figura B. La aminación reductiva del 3-

74
67

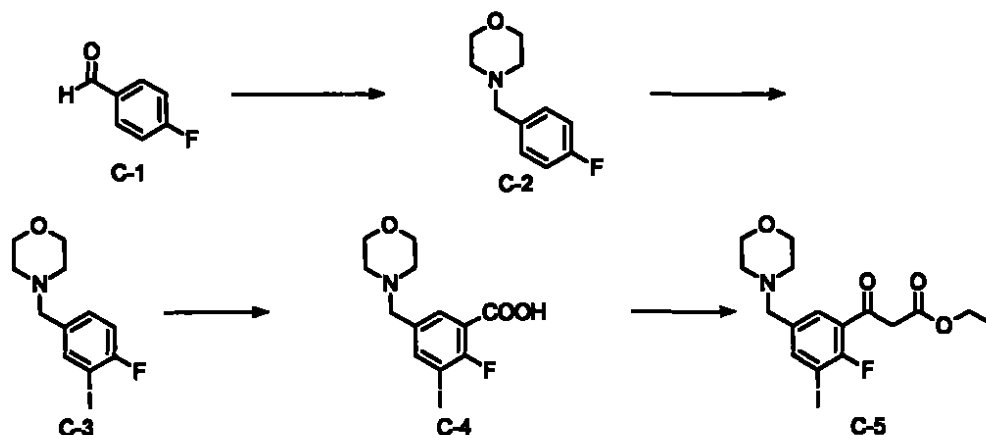
bromo-4-fluorobenzaldehído con una amina como la morfolina proporciona el benceno sustituido B-2. La metalización con $n\text{-BuLi}$ y la captura de la N-metoxi-N-metilacetamida dan la cetona B-3, que se puede elaborar para obtener el beta-cetoéster por tratamiento con hidruro de sodio y carbonato dietílico.

FIGURA B



Alternativamente, el fluorobenceno C-2 puede litiarse directamente con diisopropilamida de litio. La captura del anión resultante con un electrófilo como el yodo, seguido de una desprotonación subsiguiente y la captura con CO_2 proporcionarán el ácido des-sustituido C-4. A su vez, éste puede elaborarse para obtener el beta-cetoéster por activación del ácido con un agente de condensación como el 1,1'-carbonildimidazol y el desplazamiento con el éster TMS de etil malonato.

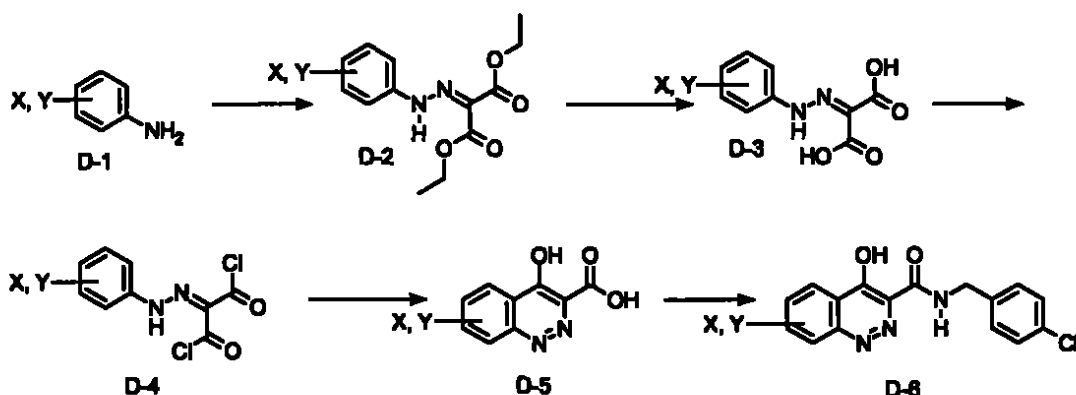
FIGURA C



El sistema de anillos de la cinolina puede prepararse según se muestra en la Figura D. La diazotización de una anilina, seguida del tratamiento con dietil-malonato, permite

obtener el precursor de ciclización. La ciclización se lleva a cabo por hidrólisis al diácido, tratamiento con cloruro de tionilo para formar el cloruro diácido y ciclización promovida por TiCl_4 (*J Chem Soc* 1961, 2828-2843). El ácido cinolin-3-carboxílico resultante se puede condensar con una amina, por ejemplo, la 4-clorobencilamina, por activación del ácido con un agente de condensación como el 1,1'-carbonyldiimidazol y el acoplamiento subsiguiente del ácido activado con la amina deseada.

FIGURA D



Las anilinas necesarias para la síntesis anterior pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse según los procedimientos que constan en la literatura, o funcionalizarse adicionalmente, en la Figura E se muestra un ejemplo. El yodado de la anilina puede obtenerse por tratamiento con un agente de yodación apropiado, por ejemplo el ICl .

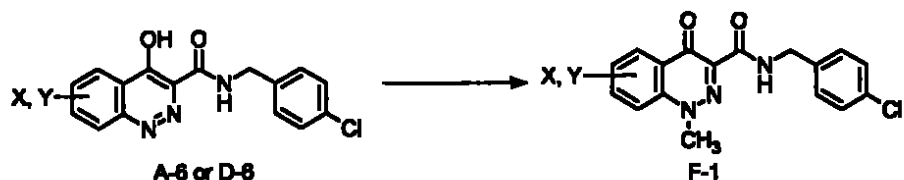
FIGURA E



Las cinolinas (A-6 o D-6 u O-6) pueden alquilarse por tratamiento con un agente alquilante como el yoduro de metilo y el carbonato de potasio en una solución de DMF, o por tratamiento con una base como el hidruro de sodio o la bis(trimetilsilil)amida de litio, seguido del tratamiento con un agente alquilante. Alternativamente, los compuestos pueden alquilarse en nitrógeno bajo las condiciones

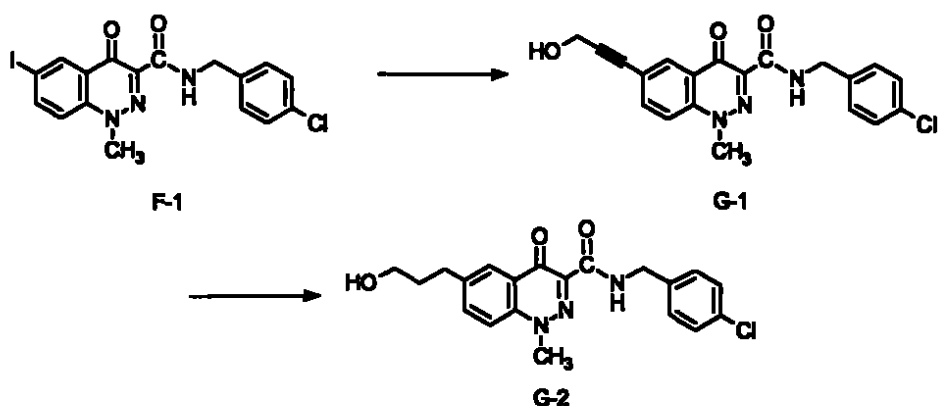
de Mitsunobu, utilizando reactivos como la trifenilfosfina, el azodicarboxilato dietílico y un alcohol apropiado, por ejemplo, el metanol (Figura F)

FIGURA F



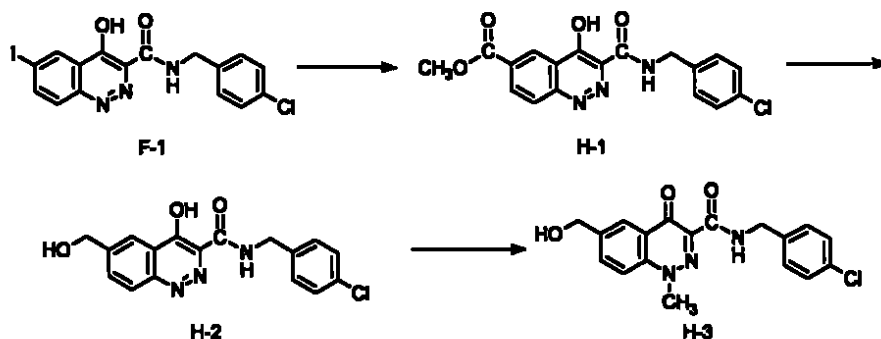
Las cinolinas sustituidas pueden elaborarse aun más Una elaboración es el acoplamiento, catalizado por paladio, de compuestos como F-1, donde Y = I con acetilenos como el alcohol propargílico mostrado en la Figura G La reducción del alquino por hidrogenación en presencia de un catalizador apropiado como el paladio o el platino, da por resultado el correspondiente alcano G-2

FIGURA G



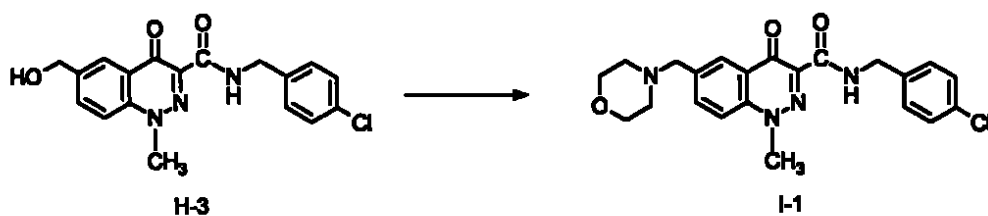
Un segundo ejemplo de elaboración de la sustitución de cinolina es la preparación de la cinolina con sustitución de hidroximetilo, según se muestra en la Figura H La carbometilación, catalizada por paladio, del sistema de anillos de cinolina (F-1, donde X = I) proporciona el metil éster H-1 La reducción del éster proporciona la cinolina con sustitución de 6-hidroximetilo Ésta puede alquilarse en nitrógeno por tratamiento con un agente alquilante como el yoduro de metilo y carbonato de potasio en una solución de DMF

FIGURA H



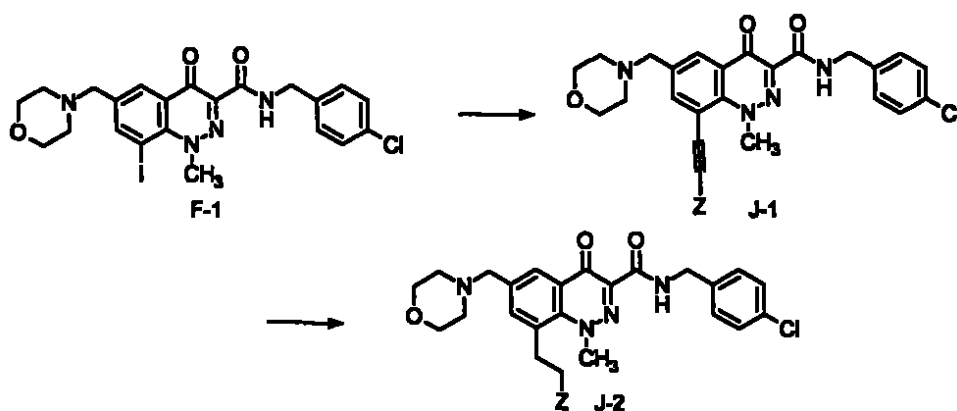
Los alcoholes como el que se muestra en la Figura H pueden elaborarse más, como se muestra en la Figura I, por activación con reactivos como el cloruro de metanosulfonilo y el desplazamiento con nucleófilos como los tioles o las aminas (por ejemplo, morfolina)

FIGURA I



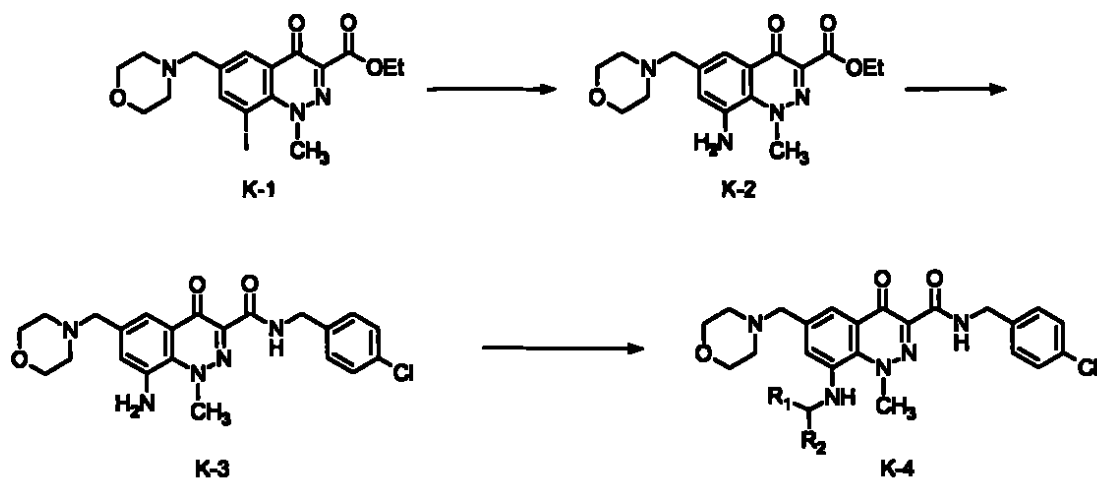
Los compuestos preparados según se indica en la Figura F pueden elaborarse aun más. Un ejemplo de dicha elaboración se muestra en la Figura J. El compuesto F-1 (donde $\text{Y} = \text{morfolinilmetilo}$ y $\text{X} = \text{I}$) puede someterse al acoplamiento con acetilenos, catalizado con paladio, para dar compuestos como J-1. La hidrogenación con un catalizador apropiado como el paladio-carbono daría compuestos como J-2.

FIGURA J



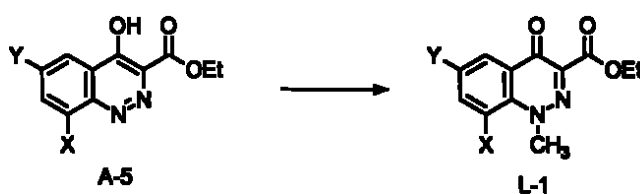
Otro ejemplo de manipulación adicional de las cinolinas se muestra en la Figura K. El tratamiento del éster K-1 con bis(trimetilsilil)amida de litio y yoduro de cobre, seguido del tratamiento con metanol, da la correspondiente aminocinolina K-2 (*JCS Chem Comm*, 1974, 256). La formación de amida por tratamiento con una amina, por ejemplo, la 4-clorobencilamina, seguido de la aminación reductiva con un aldehído o cetona, dará los compuestos aminosustituídos K-3

FIGURA K



El éster requerido, K-1, puede prepararse por alquilación del éster A-5 con un agente alquilante apropiado, por ejemplo K₂CO₃, o por tratamiento con una base como el hidruro de sodio, seguido del tratamiento con un agente alquilante como el yoduro de metilo, tal como se muestra en la Figura L.

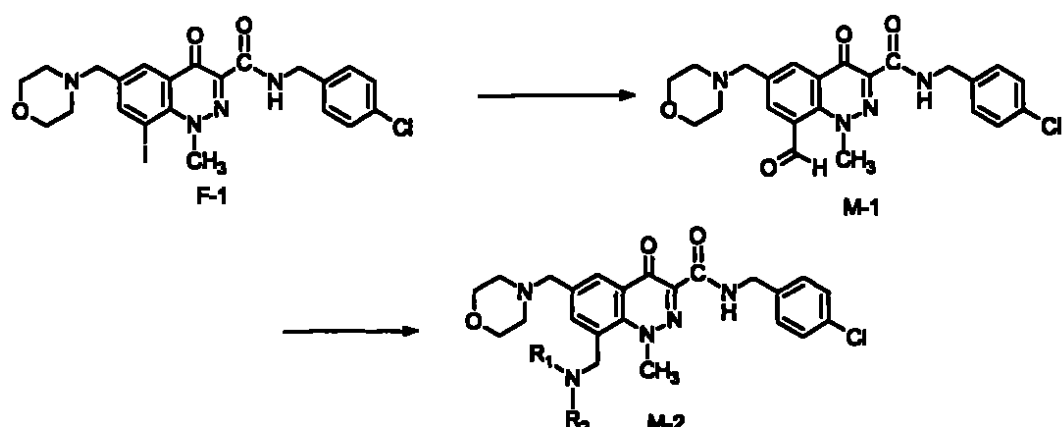
FIGURA L



Puede lograrse también la funcionalización adicional del núcleo de cinolina, según se muestra en la Figura M. La carbonilación catalizada por paladio de la cinolina F-1 (donde X = I) en presencia de un silano, por ejemplo el trioctilsilano o el hidruro de tributiltin da el aldehído M-1. Las aminaciones reductivas con aminas primarias o

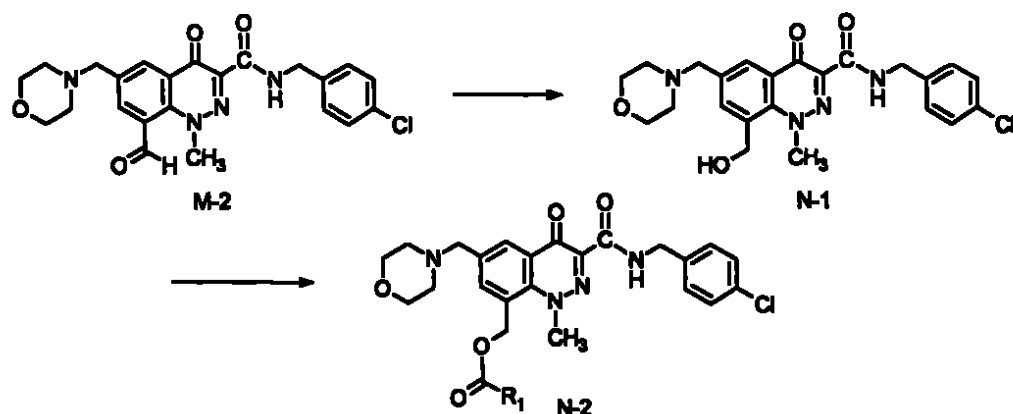
secundarias en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio da los derivados aminométicos M-2

FIGURA M



Un ejemplo adicional de la funcionalización de las cinolinas sustituidas se muestra en la Figura N. La reducción del aldehído M-1 con un reactivo como el borohidruro de sodio, seguida de la acilación del alcohol resultante, proporcionará los ésteres y carbamatos N-2.

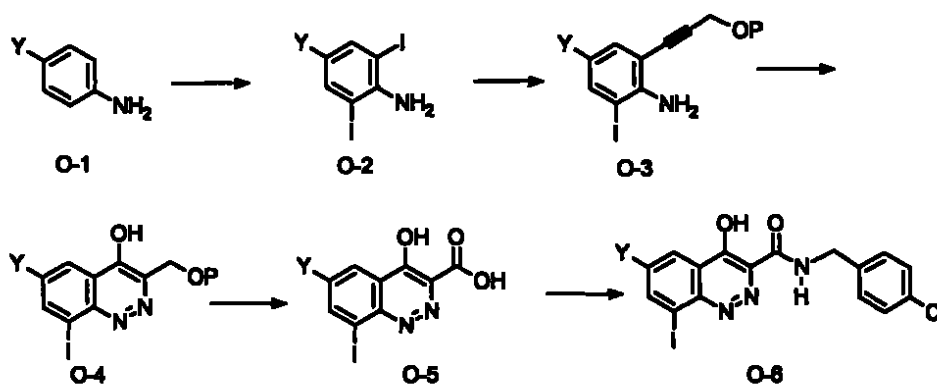
FIGURA N



Otra vía alternativa al sistema de anillos de cinolina se indica en la Figura O. En el paso clave en esta secuencia intervienen la diazotización y la ciclización de una *orto*-alquil anilina O-3 para generar la cinolina 4-hidroxi-3-sustituida O-4 (*Leibigs Ann* 1995, 775-779). La *orto*-alquil anilina O-3 puede obtenerse de una anilina 4-sustituida por medio de una bis-yodación y el acoplamiento cruzado con un alquino

La desprotección de O-4, seguida de la oxidación con un agente oxidante como el bicromado de piridinio, o un procedimiento en dos etapas en que se emplean reactivos como el IBX seguido de NaClO_2 , daría el ácido O-5. El ácido cinolin 3-carboxílico puede entonces condensarse con una amina, por ejemplo, la 4-clorobencilamina por activación del ácido con un agente de condensación como el 1,1'-carbonyldiimidazol y el acoplamiento subsiguiente del ácido activado con la amina deseada.

FIGURA O



Los compuestos de la invención pueden utilizarse en su forma nativa o en forma de sales. Cuando los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas estables no tóxicas, puede ser apropiado administrar los compuestos en forma de sales. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se encuentran las sales de adición de ácidos orgánicos obtenidas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y α -glicerofosfato. Pueden formarse también sales inorgánicas, entre ellas clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse mediante procedimientos estándar que son de conocimiento de las personas versadas en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo, una amina, con un ácido apropiado que proporcione un anión fisiológicamente aceptable. Pueden prepararse también sales de ácidos carboxílicos con metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio, potasio o litio) o metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de calcio).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una composición farmacéutica que contenga el compuesto en combinación con un excipiente apropiado, siendo dicha composición de utilidad para combatir las infecciones virales. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto apropiado para uso antiviral se preparan por métodos, y contienen excipientes, conocidos en la técnica. Un compendio generalmente reconocido de dichos métodos e ingredientes es el Remington's Pharmaceutical Sciences de E W Martin (Mark Publ Co, 15th Ed, 1975). En la medida en que ello resulta necesario por razones de completitud, esta publicación se incorpora expresamente por referencia. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, por inyección intravenosa, intraperitoneal o intramuscular), tópica, intranasal, intravaginal, oral, o rectal, según si la preparación se utiliza para tratar infecciones virales internas o externas.

Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y utilizarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, troches, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos un 0,1% del compuesto activo. Naturalmente, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar, y puede estar comprendido, convenientemente, entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 60% del peso de una unidad de dosificación. La cantidad del compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles deberá permitir obtener un nivel de dosificación eficaz.

Las tabletas, troches, píldoras, cápsulas, y similares pueden contener también lo siguiente: aglutinantes como goma tragacanto, acacia, almidón o gelatina de maíz, excipientes como el fosfato bicálcico, un agente de desintegración como el almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares, un lubricante como el estearato de magnesio, y se puede agregar un agente edulcorante como la sacarosa, la fructosa, la lactosa o el aspartame, o un agente saborizador, por ejemplo, menta, aceite de wintergreen o cereza. Cuando la unidad de dosificación es una cápsula, la misma puede contener, además de los materiales del tipo indicado, un vehículo líquido, por

ejemplo un aceite vegetal o un polietilen-glicol. Pueden encontrarse presentes otros materiales como recubrimientos o con el fin de modificar la forma física de la unidad de dosificación sólida. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca, o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizador, por ejemplo, con sabor a cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria deberá ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Asimismo, el compuesto activo puede incorporarse a preparaciones de liberación sostenida y dispositivos, como los que se basan en la administración osmótica, vendidos por Alza Corporation bajo la marca OROS.

Los compuestos o composiciones pueden también administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal, por infusión o inyección. Pueden prepararse soluciones del compuesto activo o sus sales en agua, mezcladas, en forma opcional, con un surfactante no tóxico. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilen-glicoles líquidos, ciclodextrinas y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos.

Entre las formas de dosificación farmacéutica aptas para la inyección o infusión se pueden incluir las soluciones o dispersiones acuosas estériles o los polvos estériles, que comprendan el ingrediente activo, adaptadas para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles, que, en forma opcional, pueden encapsularse en liposomas. En todos los casos, la forma final de dosificación deberá ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El excipiente o vehículo líquido puede ser un medio disolvente o dispersor, que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, glicoles líquidos de polietileno y similares), aceites vegetales, ésteres glicéricos no tóxicos, y mezclas apropiadas de los mismos. La fluidez debida puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, o mediante el uso de surfactantes. La

prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, soluciones tampón o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse por medio del uso en las composiciones de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones estériles inyectables pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto activo, en la cantidad requerida, en el solvente apropiado, con varios de los demás ingredientes enumerados previamente, según las necesidades, seguido de un filtrado estéril. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones estériles inyectables, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y el secado por congelación, los cuales dan por resultado un polvo del ingrediente activo y cualquier otro ingrediente adicional deseado que se encuentre presente en las soluciones filtradas y esterilizadas.

Para la administración tópica, los compuestos presentes pueden aplicarse en forma pura, por ejemplo, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será preferible administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un excipiente dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Entre los excipientes sólidos útiles se incluyen los sólidos finamente divididos como el talco, la arcilla, la celulosa microcristalina, la sílice, la alúmina y similares. Entre los excipientes líquidos útiles se incluyen el agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua con alcohol o glicol, en los cuales los compuestos presentes pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, en forma opcional, con ayuda de surfactantes no tóxicos. Pueden agregarse adyuvantes como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales a fin de optimizar las propiedades para un uso particular. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse por medio de almohadillas absorbentes, o utilizarse para impregnar vendas y otras curas, o rociarse sobre la región afectada mediante rociadores tipo bomba o aerosol. También se pueden emplear espesantes, por ejemplo, polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres.

de ácidos grasos, alcoholes grasos, pudiéndose emplear también celulosas modificadas o materiales minerales modificados con excipientes líquidos para formar pastas esparcibles, geles, ungentos, jabones y similares, destinados a la aplicación directa sobre la piel del usuario

En el ámbito de la técnica, se conocen ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden utilizar para aplicar los compuestos de fórmula I a la piel, por ejemplo, véase Jacquet et al (Patente de los Estados Unidos núm 4,608,392), Geria (Patente de los Estados Unidos núm 4,992,478), Smith et al (Patente de los Estados Unidos núm 4,559,157) y Wortzman (Patente de los Estados Unidos núm 4,820,508)

Pueden determinarse dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I por medio de la comparación de su actividad *en vitro*, y de su actividad *en vivo* en modelos animales. En el ámbito de la técnica se conocen métodos para la extrapolación a los seres humanos de las dosis eficaces en ratones y otros animales, por ejemplo, véase la Patente de los Estados Unidos núm 4,938,949

El compuesto se administra, convenientemente, en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, que contiene 5 a 1000 mg, convenientemente, de 10 a 750 mg, más convenientemente, de 50 a 500 mg de ingrediente activo por unidad de dosificación. La dosis deseada puede presentarse, convenientemente, como una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis, a su vez, puede dividirse, por ejemplo, en varias administraciones discretas a intervalos variables, por ejemplo, mediante múltiples inhalaciones de un insuflador o mediante la aplicación de varias gotas en el ojo

Para las infecciones internas, las composiciones pueden administrarse en forma oral o parenteral, a niveles de dosis, calculados como la base libre, de aproximadamente 0,1 a 300 mg/kg, preferiblemente de 1,0 a 30 mg/kg de peso del mamífero, y pueden utilizarse en el hombre en forma de dosificación unitaria, administrada entre una y cuatro veces al día, en una cantidad de 1 a 1000 mg por dosis unitaria

Para la administración parenteral, o para la administración en gotas, por ejemplo, en el caso de infecciones de los ojos, los compuestos se presentan en solución acuosa, con una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7%. La solución puede contener otros ingredientes, por ejemplo, emulsificadores, antioxidantes o soluciones tampón.

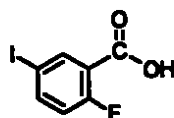
Por lo general, la concentración de los compuestos de la fórmula I en una composición líquida, por ejemplo, en una loción, será de aproximadamente 0,1 a 25 % en peso, preferentemente de 0,5 a 10 % en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida, por ejemplo, un gel o un polvo, será de aproximadamente 0,1 a 5 % en peso, y preferentemente de 0,5 a 2,5 % en peso.

El régimen preciso de administración de los compuestos y composiciones aquí presentados dependerá, necesariamente, de las necesidades de la persona a tratar, del tipo de tratamiento y, naturalmente, del criterio del profesional tratante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un animal que tenga necesidad de tratamiento. En la mayoría de los casos, dicho animal será un ser humano, pero se contempla también, específicamente, el tratamiento de animales de cría (por ejemplo vacas, cerdos, cabras, ovejas, ciervos, etc.) y animales domésticos (por ejemplo perros, gatos, peces, caballos y pájaros) como parte del alcance de la presente invención.

Se describirá adicionalmente la invención mediante los siguientes ejemplos, que no suponen limitación alguna.

Preparación 1

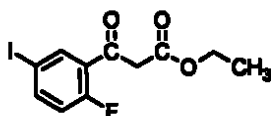
ácido 2-fluoro-5-yodobenzoico



A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (16,80 ml) en 200 ml de THF recién destilado se adiciona *n*-butil-litio (68 ml) en gotas, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agita durante 10 minutos, y después se adiciona 1-fluoro-4-yodobenceno (11,50 ml) como solución en 10 ml de THF durante 20 minutos. La reacción se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 minutos, y después se canula rápidamente en éter dietílico (180 ml) y hielo seco (aproximadamente 75 g). La reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. A la solución en éter se adiciona 1N NaOH (100 ml) y agua (200 ml), y la solución se coloca en un embudo separador. Se elimina la capa acuosa. La capa orgánica se lava con H_2O (2X 100 ml). Todas las porciones acuosas se combinan, se enfrían en hielo-agua, y se acidifican con 6N HCl para obtener un pH 2. Esta solución se extrae con éter dietílico (2X 200 ml). Las porciones de éter se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran, obteniéndose un sólido amarillo pálido. El sólido se disuelve en una cantidad mínima de EtOAc en el baño de vapor, y se añaden hexanos para obtener la recristalización. Tras descansar en el refrigerador durante toda la noche, el producto se obtiene en forma de sólido cristalino blanco (15,44 g, 58%). Las características físicas son las siguientes: p_f $157\text{--}159\text{ }^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,34, 7,88, 6,97, IR (desplazamiento) 3098, 3079, 3051, 3017, 3007, 2998, 2981, 2971, 2881, 2817, 1708, 1681, 1300, 1236, 824 cm^{-1} , calculado analíticamente para $\text{C}_7\text{H}_4\text{FIO}_2$ C, 31,61, H, 1,52, hallado C, 31,70, H, 1,59.

Preparación 2

Etil 3-(2-fluoro-5-yodofenil)-3-oxopropanoato

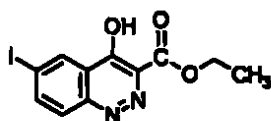


A una solución de ácido 2-fluoro-5-yodobenzoico (Preparación 1, 4,03 g) en 11 ml de THF recién destilado se adiciona 1,1-carbonildimidazol (CDI) (2,96 g) en porciones pequeñas. La reacción se agita durante toda la noche. En otro matraz, se suspende sal potásica de etil-malonato (2,84 g) en 10 ml de CH_3CN . A esta solución se añade clorotrimetilsilano (2,15 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante

toda la noche. Esta última reacción se enfría a 0 °C y se adiciona DBU (5,00 ml) en gotas. Esta reacción se agita a 0 °C durante 3 h. La solución del producto de la adición de CDI se canula y la mezcla se agita a 0 °C durante 2 h. Una vez lograda la conversión completa en el producto, evidenciada por el TLC, la solución se enfría con agua y 6N HCl (8 ml). La reacción se fracciona con éter dietílico. La capa orgánica se lava con 1N HCl y después con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite anaranjado claro. El aceite se disuelve en EtOAc y se adsorbe en sílice. La purificación por cromatografía (eluyente 3% EtOAc/hexanos) proporciona el producto deseado en forma de aceite incoloro que cristaliza al dejarlo descansar (2,51 g, 49%). Las características físicas son las siguientes: p f 54-56 °C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,67, 8,18, 7,70, 6,89, 5,54, 4,28, 1,35, IR (desplazamiento) 2984, 1627, 1558, 1476, 1422, 1390, 1358, 1292, 1262, 1221, 1201, 1071, 1028, 823, 807 cm⁻¹, MS (EI) m/z 336 (M⁺), 336, 249, 122, 107, 94, 86, 84, 69, 68, 51, calculado analíticamente para C₁₁H₁₀FIO₃: C, 39,31, H, 3,00, hallado C, 39,35, H, 2,92.

Preparación 3

Etil 4-hidroxí-6-yodo-3-cinolinocarboxilato



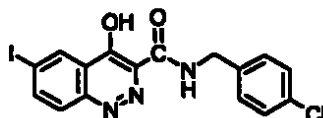
Una solución de tosil-azida (0,69 g, preparada según *Org Preparación Proc Intl*, 1981, 13, 112) en CH₃CN (2 ml) se adiciona en una porción a una solución de Etil 3-(2-fluoro-5-yodofenil)-3-oxopropanoato (Preparación 2, 1,01 g) y NEt₃ (0,47 ml) en CH₃CN (10 ml) enfriada por debajo de los 10 °C en un baño de hielo-agua. La reacción se agita durante 15 minutos a esta temperatura, y después a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentra al vacío manteniendo la temperatura del baño del evaporador rotativo por debajo de los 50 °C. El residuo se enfría en un baño de hielo y se adiciona 2N NaOH. La solución acuosa se extrae con CHCl₃ (2X 200 ml). Las porciones orgánicas se combinan, se lavan con agua, y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío, obteniéndose un aceite amarillo. El aceite

se purifica por cromatografía (eluyente CH_2Cl_2 (1L)), obteniéndose el compuesto diazo intermedio en forma de aceite amarillo pálido (1,20 g). Las características físicas son las siguientes ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75, 6,87, 4,24, 1,24.

A una solución del compuesto diazo (1,11 g) en 12 ml de éter isopropílico se adiciona tributilfosfina (0,86 ml) como solución en 4 ml de éter isopropílico. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se somete a reflujo durante 5 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el sólido amarillo resultante se filtra y se seca. El sólido se disuelve en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ y se adsorbe en sílice. La purificación por cromatografía (eluyente 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L)) proporciona el producto deseado en forma de sólido amarillo (0,22 g, 21%). Las características físicas son las siguientes p f 242-244 °C, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14,00, 8,38, 8,13, 7,49, 4,30, 1,30, IR (desplazamiento) 3164, 3128, 3093, 1700, 1621, 1518, 1455, 1373, 1348, 1297, 1224, 1198, 1121, 824, 802 cm^{-1} , MS (EI) m/z 344 (M^+), 272, 120, 92, 91, 89, 86, 84, 73, 63, 58, HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_3 + \text{H}_1$ 344,9738, hallado 344,9739.

Preparación 4

N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-6-yodo-3-cinolinicarboxamida

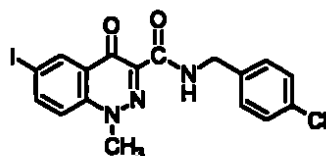


Una solución de etil 4-hidroxi-6-yodo-3-cinolinicarboxilato (Preparación 3, 0,27 g) y 4-clorobencilamina (3,50 ml) se calienta a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se enfría ligeramente y se vierte en 25 ml de EtOAc. Se añaden hexanos para precipitar el producto y el sólido resultante se filtra y se seca. El producto se purifica adicionalmente mediante trituración con CH_2Cl_2 /hexanos (0,29 g, 85%). Las características físicas son las siguientes p f 307-308 °C, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99, 8,47, 8,15, 7,57, 7,40, 4,55, IR (desplazamiento) 2972, 2958, 2901, 2846, 1645, 1601, 1557, 1488, 1458, 1356, 933, 922, 822, 806, 722 cm^{-1} , MS (ESI)

m/z 439,8 (M+H)⁺, 437,8 (M-H)⁻, calculado analíticamente para C₁₆H₁₁ClIN₃O₂ C, 43,71, H, 2,52, N, 9,56, hallado C, 43,94, H, 2,50, N, 9,43

Ejemplo 1

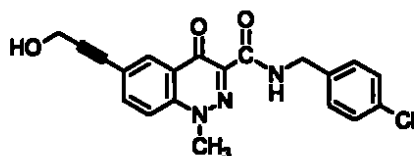
N-(4-clorobencil)-6-yodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida



Se adiciona yodometano (0,028 ml) a una suspensión de N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-6-yodo-3-cinolinocarboxamida (Preparación 4, 0,16 g) y K₂CO₃ (0,20 g) en 6 ml de DMF anhidro. La reacción se calienta a 90 °C durante 1 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 75 ml de H₂O. El sólido amarillo resultante se filtra y se seca. El sólido se disuelve en CH₂Cl₂ y se adsorbe en sílice. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂ (2L), 0,5% MeOH/CH₂Cl₂ (2L), 0,75% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 1% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 1,5% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 3,5% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 10% MeOH/CH₂Cl₂ (1L)) proporciona el producto en forma de sólido blanquecino (0,062 g, 39%). Las características físicas son las siguientes: p f 194-195 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,86, 8,52, 8,24, 7,76, 7,40, 7,38, 4,55, 4,22, IR (desplazamiento) 1671, 1601, 1589, 1549, 1544, 1490, 1463, 1412, 1320, 1278, 1180, 819, 808, 723, 666 cm⁻¹, MS (ESI) m/z 453,7 (M+H)⁺, 452,8 (M-H)⁻, calculado analíticamente para C₁₇H₁₃ClIN₃O₂ C, 45,01, H, 2,89, N, 9,26, hallado C, 44,63, H, 2,98, N, 8,91

Ejemplo 2

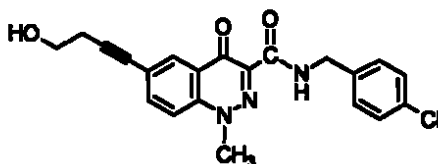
N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida



Una suspensión de N-(4-clorobencil)-6-yodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida (Ej 1, 0,13 g), alcohol propargílico (0,035 ml), CuI (0,028 g), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,013 g) en 11 ml de dietilamina se agita a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido de la reacción se filtra, se lava con agua, y se seca. El sólido se disuelve en CH₂Cl₂ y se adsorbe en sílice. La purificación por cromatografía (eluyente CH₂Cl₂ (1L), 1% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 2% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 3% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 5% MeOH/CH₂Cl₂ (1L)) proporciona el producto deseado en forma de sólido de color tostado (0,094 g, 85%). Las características físicas son las siguientes: p f 229-231 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92, 8,19, 7,96, 7,40, 5,45, 4,55, 4,36, 4,24, IR (desplazamiento) 3365, 3273, 1656, 1598, 1551, 1479, 1410, 1351, 1284, 1034, 1028, 821, 812, 671, 646 cm⁻¹, MS (ESI) *m/z* 382,1 (M+H)⁺, HRMS (FAB) calculado para C₂₀H₁₆ClN₃O₃+H₁ 382,0958, hallado 382,0963.

Ejemplo 3

N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butilinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida

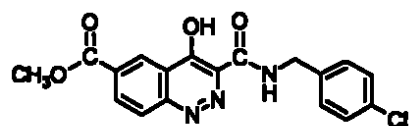


Una solución de N-(4-clorobencil)-6-yodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida [Ejemplo 1] (0,12 g), yoduro de cobre (0,020 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,0067 g) y 3-butil-1-ol (0,030 ml) en 10 ml de dietilamina se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se fracciona entre acetato etílico y H₂O. La capa acuosa se extrae tres veces con acetato etílico. Los productos orgánicos se combinan, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂/MeOH y se adsorbe en sílice. La purificación mediante Biotage Flash 40S (eluyente CH₂Cl₂ (1L), 1% de MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 2% de MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 3% de MeOH/CH₂Cl₂ (1L)) permite obtener el producto deseado, que se recrystaliza con

CH₂Cl₂/hexanos (0,059 g, 56%) Las características físicas son las siguientes p f 227-229 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,90, 8,18, 7,93, 7,40, 4,97, 4,55, 4,24, 3,62, 2,62, IR (desplazamiento) 3238, 3176, 1671, 1614, 1594, 1551, 1493, 1470, 1411, 1321, 1281, 1045, 825, 808, 733 cm⁻¹, MS (ESI) *m/z* 396,0 (M+H)⁺, HRMS (FAB) calculado para C₂₁H₁₈ClN₃O₃+H₁ 396,1115, hallado 396,1114

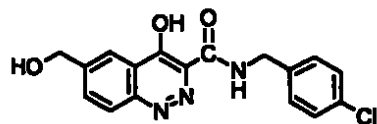
Preparación 5

Metil 3-[[[(4-clorobencil)amino]carbonil]-4-hidroxi-6-cinolinocarboxilato

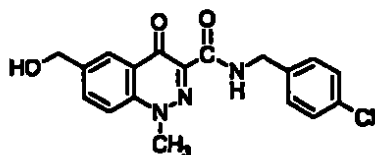


Un matraz seco a la llama se carga con N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-6-yodo-3-cinolinocarboxamida (Preparación 4, 0,23 g), NEt₃ (0,15 ml), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,071 g), metanol (0,85 ml), y DMF anhidro (5 ml) La reacción se pone en una atmósfera de CO y se calienta a 70 °C durante 5 h, en cuyo momento el TLC muestra la desaparición del material inicial La reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en 40 ml de 1N HCl El sólido resultante se filtra y se seca El sólido crudo se disuelve en CH₂Cl₂/MeOH y se adsorbe en sílice La purificación por cromatografía (eluyente 1% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 1,5% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 2% MeOH/CH₂Cl₂ (3L), 3% MeOH/CH₂Cl₂ (1L)) proporciona el producto deseado en forma de sólido blanquecino (0,12 g, 64%) Las características físicas son las siguientes p f 308-310 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,37, 9,80, 8,72, 8,34, 7,83, 7,41, 4,55, 3,92, IR (desplazamiento) 1725, 1661, 1625, 1600, 1581, 1535, 1486, 1296, 1276, 1245, 1237, 1129, 823, 806, 761 cm⁻¹, MS (EI) *m/z* 371 (M⁺), 142, 141, 140, 139, 125, 89, 88, 74, 73, 51, HRMS (FAB) calculado para C₁₈H₁₄ClN₃O₄+H₁ 372,0751, hallado 372,0757

Preparación 6

N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-cinolinicarboxamida

A una suspensión de metil 3-[[[(4-clorobencil)amino]carbonil]-4-hidroxi-6-cinolinicarboxilato (Preparación 5, 0,48 g) en 40 ml de THF se adiciona hidruro de litio-aluminio (2,60 μ L) en gotas. La reacción vira a un color verde oscuro. En 1 hora, la reacción se enfría cuidadosamente con agua, 15% de NaOH, y otra vez agua. La reacción se filtra para eliminar las sales de aluminio. El producto filtrado se concentra y el residuo resultante se disuelve en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ y se adsorbe en sílice. La purificación por cromatografía (eluyente CH_2Cl_2 (1L), 0,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2L), 5,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2L)) proporciona el producto deseado (0,23 g, 52%). Las características físicas son las siguientes: p_f 296-298 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,12, 8,14, 7,84, 7,74, 7,41, 5,50, 4,66, 4,56, IR (desplazamiento) 2922, 2873, 1647, 1602, 1555, 1490, 1358, 1183, 1022, 930, 919, 836, 808, 722, 684 cm^{-1} , MS (FAB) m/z 344 (MH^+), 346, 344, 287, 229, 153, 133, 125, 121, 107, 103, HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3 + \text{H}_1$ 344,0802, hallado 344,0805.

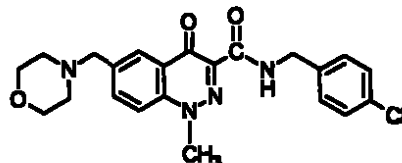
Ejemplo 4**N-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida**

Una solución de N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-6-(hidroximetil)-3-cinolinicarboxamida (Preparación 6, 0,12 g), K_2CO_3 (0,21 g) y yodometano (26 μ L) en 5 ml de DMF anhidro se calienta a 90 $^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h. La reacción se enfría a temperatura

ambiente y se vierte en 50 ml de agua. El sólido resultante se filtra y se seca, y después se disuelve en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ y se adsorbe en sílice. La purificación por cromatografía (eluyente CH_2Cl_2 (1L), 0,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2L), 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 1,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 2,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3L), 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 6% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L)) proporciona el producto deseado en forma de sólido blanco (0,044 g, 36%). Las características físicas son las siguientes: p f 203-205 °C, ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,11, 8,23, 7,95, 7,92, 7,40, 5,54, 4,68, 4,56, 4,26, IR (desplazamiento) 3380, 1653, 1600, 1551, 1482, 1406, 1351, 1107, 1090, 1015, 813, 801, 727, 709, 659 cm^{-1} , MS (FAB) m/z 358 (MH^+), 511, 361, 360, 359, 358, 217, 127, 125, 123, 39, HRMS (FAB) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3 + \text{H}_1$ 358,0958, hallado 358,0961.

Ejemplo 5

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida



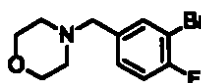
En un matraz secado a la llama, se añade cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml) en una porción a una solución de N-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida [Ejemplo 4] (0,062 g), DMAP (0,015 g) y colidina (0,030 ml) en 5 ml de DMF anhidro. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade morfolina (0,16 ml) en una porción y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se vierte en 50 ml de agua. La solución acuosa se extrae tres veces con CH_2Cl_2 , y después dos veces con EtOAc. Los productos orgánicos se combinan, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 y se adsorbe en sílice. La purificación mediante Biotage Flash 40S (eluyente CH_2Cl_2 (1L), 1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1L), 2%

MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 3,5% MeOH/CH₂Cl₂ (1L), 5% MeOH/CH₂Cl₂ (1L)) permite obtener el producto deseado en forma de sólido amarillo pálido (0,034 g, 46%) Las características físicas son las siguientes p f 190-192 °C, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17, 7,94, 7,40, 4,56, 4,26, 3,66, 3,58, 2,39, MS (ESI) *m/z* 427,0 (M+H)⁺, HRMS (FAB) calculado para C₂₂H₂₃ClN₄O₃+H₁ 427,1537, hallado 427,1544

Una vía alternativa de síntesis para el Ejemplo 5 es la siguiente

Preparación 7

4-(3-Bromo-4-fluorobencil)morfolina

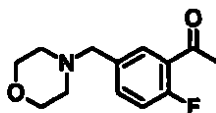


Una solución de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (50,0 g) en 1,2-dicloroetano (500 ml) se enfría a 0 °C Se adiciona lentamente ácido acético (14,1 ml) y morfolina (23,6 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 4 °C Se adiciona de una vez triacetoxiborohidruro de sodio (78,3 g), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 18 h La reacción se enfría con 1 N NaOH (200 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (500 ml) La capa orgánica se lava con 1 N NaOH (2 x 200 ml) Las capas acuosas se combinan y se extraen nuevamente con CH₂Cl₂ (100 ml) Las capas orgánicas se combinan y se extrae con 0,5 N HCl (5 x 250 ml) La capas acuosas ácidas se combinan, y se añade 2 N NaOH hasta que la solución sea básica (pH = 12) La capa acuosa se extrae entonces con CH₂Cl₂ (6 x 100 ml) Las capas orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄) y se concentran al vacío para obtener un aceite transparente incoloro El producto crudo se destila (126°C, 0,3 Torr) para obtener 48,9 g (72%) del compuesto del título como aceite transparente incoloro Características físicas Bp 126 °C (0,3 Torr), ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62, 7,35-7,29, 3,56, 3,45, 2,34, ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,3, 136,1, 133,3, 129,8, 116,2, 107,7, 66,1, 60,9, 53,0, IR (líq) 2855, 2807, 1495, 1455, 1348, 1257, 1244, 1118, 1009, 862 cm⁻¹, MS (ESI+)

m/z 274 (M+H)⁺ Calculado analíticamente para C₁₁H₁₃BrFNO C, 48,20, H, 4,78, N, 5,11, Br, 29,15 Hallado C, 48,04, H, 4,79, N, 5,11, Br, 28,18

Preparación 8

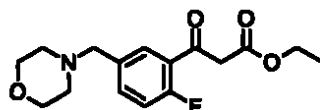
1-(2-Fluoro-5-(4-morfolinilmetil)fenil)etanona



Se disuelve 4-(3-Bromo-4-fluorobencil)morfolina (Preparación 7, 35,5 g) en THF (400 ml) y se enfría a -75°C. Una solución de *n*-butil-litio en hexano (2,5 M, 57,0 ml) se añade mediante un embudo de adición, manteniendo la temperatura por debajo de -68°C. Una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (16,0 g) en THF (50 ml) se añade mediante un embudo de adición, manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. La reacción se agita a -75°C durante 1 h y se deja calentar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se enfría con 1 N HCl (150 ml) y se vierte en acetato etílico (400 ml). La capa acuosa se separa, se hace básica con NaHCO₃ saturado acuoso, y se extrae con acetato etílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas combinadas se extraen de nuevo con acetato etílico (100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan (Na₂SO₄), y se concentran al vacío para obtener un aceite amarillo. El producto crudo se destila (135°C, 0,3 Torr) para obtener 19,7 g (64%) del compuesto del título como aceite transparente incoloro. Características físicas Bp 135 °C (0,3 Torr), ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72, 7,61-7,56, 7,31, 3,56, 3,48, 2,58, 2,34, IR (líq) 1996, 1979, 1919, 1688, 1612, 1492, 1417, 1361, 1291, 1281, 1212, 1118, 865 cm⁻¹, MS (ESI+) m/z 238 (M+H)⁺ Calculado analíticamente para C₁₃H₁₆FNO₂ C, 65,81, H, 6,80, N, 5,90 Hallado C, 65,43, H, 6,75, N, 5,84.

Preparación 9

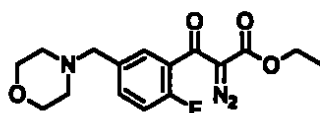
Etil 3-(2-fluoro-5-(4-morfolinilmetil)fenil)-3-oxopropanoato



Se añade lentamente hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 6,6 g) a una solución de 1-(2-fluoro-5-(4-morfolinilmetil)fenil)etanona (Preparación 8, 19,6 g) en carbonato dietílico a 0 °C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h y se deja calentar a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se enfría con ácido acético (10 ml), diluido con agua (200 ml) y se hace básica con Na₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrae con éter dietílico (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO₃ saturado (100 ml) y salmuera (50 ml). Las capas acuosas combinadas se extraen de nuevo con éter dietílico (50 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío para obtener un aceite anaranjado. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (heptano/IPA, 8/1, 4/1, CH₂Cl₂/MeOH, 98/2) para obtener 20,2 g (79%) del compuesto como aceite amarillo. Características físicas: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78, 7,65-7,60, 7,32, 4,10, 4,05, 3,57, 3,50, 2,34, 1,16; IR (líq.) 1996, 1979, 1744, 1689, 1626, 1611, 1493, 1331, 1260, 1215, 1147, 1117, 865 cm⁻¹; MS (ESI+) *m/z* 310 (M+H)⁺. Calculado analíticamente para C₁₆H₂₀FNO₄: C, 62,12, H, 6,52, N, 4,53. Hallado: C, 61,96, H, 6,67, N, 4,44.

Preparación 10

Etil 2-diazo-3-[2-fluoro-5-(4-morfolinilmetil)fenil]-3-oxopropanoato

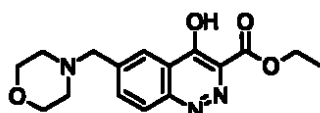


A una solución de etil 3-(2-fluoro-5-(4-morfolinilmetil)fenil)-3-oxopropanoato (Preparación 9, 5,00g) y trietilamina (2,48 ml) en 50 ml de CH₃CN enfriado a 0 °C se añade azida de toluenosulfonilo (3,51g, preparada según *Org. Preparación Proc. Intl.*, 1981, 13, 112) en 10 ml de CH₃CN. La reacción se agita a 0 °C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentra (por debajo de

50 °C) Se adiciona 2N NaOH (25 ml) La capa acuosa se extrae con CHCl₃ (3X) Las capas orgánicas combinadas se lavan, se secan y se concentran para obtener 4,68 g (86%) del producto deseado como aceite amarillo Las características físicas son las siguientes ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,52, 7,44, 7,06, 4,24, 3,75, 3,55, 2,50, 1,24, MS (ESI+) para C₁₆H₁₈FN₃O₄ *m/z* 336,1 (M+H)⁺

Preparación 11

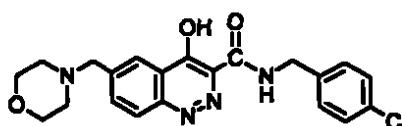
Etil 4-hidroxi-6-(4-morfolinilmetil)-3-cinolinocarboxilato



Una solución de Bu₃P (3,90 ml) en dioxano (20 ml) se añade a una solución agitada de etil 2-diazo-3-[2-fluoro-5-(4-morfolinilmetil)fenil]-3-oxopropanoato (Preparación 10, 3,16 g) en dioxano seco (56 ml) La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y después se pone a reflujo suavemente durante 1,5 h La reacción se enfría y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (CH₂Cl₂/MeOH, 99/1, CH₂Cl₂/MeOH, 98/2, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) para obtener 0,200 g del producto deseado en forma de líquido blanquecino Puede obtenerse material adicional calentando el producto intermedio acíclico que se aísla en la cromatografía a 130 °C en diglima (32 ml) durante 3,5 h La mezcla resultante se concentra El producto crudo se purifica por cromatografía de columna (CH₂Cl₂/MeOH, 99/1, CH₂Cl₂/MeOH, 98/2, CH₂Cl₂/MeOH, 95/5) para obtener 0,531 g del producto deseado El retratamiento del material inicial no reaccionado desde el primer paso para obtener Bu₃P (dioxano, reflujo, 5 h), cromatografía, y ciclización del producto no ciclizado tal como se ha indicado anteriormente (diglima, 3,5 h) proporciona una cantidad adicional de 1,06 g del producto deseado, para redondear un rendimiento total de 1,79 g (40%) Las características físicas son las siguientes p f 195-197 °C (dec), ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 14,0, 8,01, 7,83, 7,67, 4,30, 3,60, 2,38, 1,30, MS (ESI-) para C₁₆H₁₉N₃O₄ *m/z* 316,1 (M-H)⁻

Preparación 12

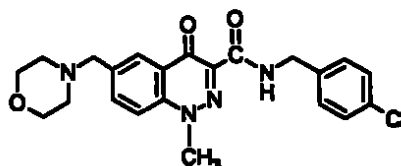
N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-6-(4-morfolinilmetil)-3-cinolinicarboxamida



Una solución de etil 4-hidroxi-6-(4-morfolinilmetil)-3-cinolinicarboxilato (Preparación 11, 0,382 g) y 4-clorobencilamina (1,46 ml) se calienta a 80 °C durante 30 min, formándose un sólido en ese espacio. La reacción se diluye con Et₂O y el sólido resultante se recoge y se seca para obtener 0,443 g (89%) del compuesto deseado en forma de sólido blanquecino. Las características físicas son las siguientes: p f 277-280 °C (dec), ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,12, 8,09, 7,86, 7,74, 7,40, 4,56, 3,63, 3,58, 2,38, MS (ESI+) para C₂₁H₂₁ClN₄O₃ m/z 413,0 (M+H)⁺ MS (ESI-), 410,9 (M-H)⁻

Ejemplo 5

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida



A una suspensión de N-(4-clorobencil)-4-hidroxi-6-(4-morfolinilmetil)-3-cinolinicarboxamida [Preparación 12] (200 mg) en DMSO seco (15 ml) se añade bis(trimetilsilil)amida de litio (0,51 ml de una solución de 1 M en hexanos). La mezcla se agita durante 15 min, período durante el cual se disuelve todo. Se añade entonces yoduro de etilo (0,032 ml) y la reacción se agita durante 2 horas más. La mezcla se fracciona entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y se condensan. El producto crudo se cromatografía en sílice (gradiente CH₂Cl₂, 1% MeOH/CH₂Cl₂, 2% MeOH/CH₂Cl₂, 3% MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones homogéneas por TLC se

combinan y se concentran. El residuo de la columna se disuelve en CH_2Cl_2 . Se adicionan hexanos para precipitar el producto. El sólido resultante se recoge y se seca para obtener 0,079 g (39%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. Las características físicas son las ya descritas anteriormente.

Pruebas de los compuestos de la invención

La actividad antiviral de un compuesto de la invención puede determinarse utilizando modelos farmacológicos bien conocidos en la técnica, o utilizando la Prueba A, descrita más adelante.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como agentes antivirales. Por lo tanto, son útiles para combatir infecciones virales en animales, incluido el hombre. Los compuestos son generalmente activos contra los virus del herpes, y resultan particularmente útiles contra el virus de la varicela zóster (VVZ), el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simplex, los virus del herpes humano tipo 8 (VHH 8) y citomegalovirus (CMV).

Si bien muchos de los compuestos de la presente invención han demostrado actividad contra la polimerasa del CMV, estos compuestos pueden tener actividad contra los citomegalovirus por este u otros mecanismos de acción. En consecuencia, la descripción siguiente de la actividad de estos compuestos contra la polimerasa del CMV no tiene el propósito de limitar la presente invención a un mecanismo de acción específico.

Prueba A

El análisis de polimerasa del CMV se lleva a cabo utilizando un ensayo de proximidad de centelleo (*scintillation proximity assay*, o SPA), según se describe en diversas referencias, por ejemplo, N D Cook, et al, Pharmaceutical Manufacturing International, páginas 49-53 (1992), K Takeuchi, Laboratory Practice, número de septiembre (1992), Patente de los Estados Unidos núm. 4,568,649 (1986), todos los

cuales se incorporan aquí por referencia. Las reacciones se llevan a cabo en placas de 96 compartimientos. El análisis se realiza en un volumen de 100 μ l con 5,4 mM de HEPES (pH 7,5), 11,7 mM de KCl, 4,5 mM de $MgCl_2$, 0,36 mg/ml de BSA, y 90 nM de ^3H -dTTP. Los análisis se llevan a cabo con y sin CHAPS, (3-[(3-colamidopropil)-dimetilamonio]-1-propano-sulfonato) a una concentración final de 2 mM. La polimerasa del CMVH se diluye en una solución tampón para diluir la enzima, solución que contiene un 50% de glicerol, 250 mM de NaCl, 10 mM de HEPES (pH 7,5), 100 μ g/ml de BSA, y 0,01% de azida de sodio. La polimerasa del CMVH, que se expresa en las células SF-9 recombinantes infectadas con el báculo virus y se purifica de acuerdo con los procedimientos que figuran en la literatura, se adiciona a razón de un 10% (o 10 μ l) del volumen final de la reacción, es decir, 100 μ l. Los compuestos se diluyen en DMSO al 50% y se añade 10 μ l a cada compartimiento. Los compartimientos de control contienen una concentración equivalente de DMSO. A menos que se indique otra cosa, las reacciones se inician por medio de la adición de 6 nM de plantilla/cebador de poli(dA)-oligo(dT) biotinilado a las mezclas de la reacción que contienen la enzima, el sustrato y los compuestos de interés. Las placas se incuban en un baño de H_2O a una temperatura de 25°C o 37°C y se terminan mediante la adición de 40 μ l/reacción de 0,5 M de EDTA (pH 8) por compartimiento. Las reacciones se terminan dentro del plazo durante el cual la incorporación del sustrato es lineal, y se varían en función de la enzima y de las condiciones utilizadas, por ejemplo, 30 min para la polimerasa del CMVH. Se añaden 10 μ l de perlas de estreptavidina-SPA (20 mg/ml en PBS/10% de glicerol) tras la terminación de la reacción. Las placas se incuban durante 10 min a una temperatura de 37 °C, después se equilibran a la temperatura ambiente, y se cuentan en un contador Packard Topcount. Se llevan a cabo regresiones lineales y se calculan los IC_{50} por medio de software.

Se realiza una versión modificada del análisis de polimerasa del CMVH que se acaba de describir, pero con los siguientes cambios: los compuestos se diluyen en DMSO al 100% hasta su dilución final en el tampón del análisis. En el análisis previo, los compuestos se diluían en DMSO al 50%. Se adicionan 4,5 mM de ditioteritol (DTT) al tampón de la polimerasa. Por otro lado, se utiliza un lote diferente de polimerasa de CMV, el cual parece ser más activo, dando como resultado una reacción más rápida.

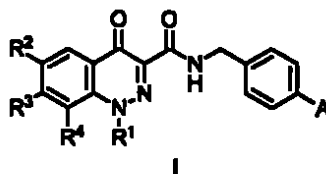
de la polimerasa Los resultados obtenidos en este análisis con compuestos representativos de la fórmula I figuran en la Tabla 1 Todos los resultados se presentan como valores de IC₅₀ (µM) para la polimerasa En la Tabla 1, la abreviatura “nd” se refiere a los datos de actividad no determinados

Ejemplo	CMVH	VHS	VVX
1	5,5	nd	nd
2	2,7	1,7	1,1
3	9,8	nd	nd
4	16,7	nd	nd
5	1,2	nd	nd

Habiendo descrito la invención en detalle, y por referencia a las realizaciones preferidas de la misma, resultará evidente que es posible hacer modificaciones y variantes sin desviarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas

SE REIVINDICA

1 Un compuesto de fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable, donde

A es

- (a) Cl,
- (b) Br,
- (c) CN,
- (d) NO₂, o
- (e) F,

R¹ es

- (a) R⁵, o
- (b) SO₂R⁹

R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo formado por

- (a) H,
- (b) halo,
- (c) arilo,
- (d) S(O)_mR⁶,
- (e) (C=O)R⁶,
- (f) (C=O)OR⁹,
- (g) ciano,
- (h) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,
- (i) OR¹⁰,
- (j) Ohet,
- (k) NR⁷R⁸
- (l) SR¹⁰,
- (m) Shet,
- (n) NHCOR¹²,
- (o) NHSO₂R¹²,

- (p) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno más sustituyentes del grupo R^{11} , OR^{13} , SR^{10} , SR^{13} , NR^7R^8 , halo, $(C=O)$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o SO_mR^9 , y
- (q) R^3 junto con R^2 o R^4 forma un grupo carbocíclico o het que, en forma opcional, puede sustituirse por NR^7R^8 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que, en forma opcional, puede sustituirse por OR^{14} ,

R^5 es

- (a) $(CH_2CH_2O)_nR^{10}$,
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por NR^7R^8 , R^{11} , SO_mR^9 , o O (alquilo de 2 a 4 átomos de carbono) que puede sustituirse, adicionalmente, por het, OR^{10} , o NR^7R^8 , o
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^6 es

- (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (b) NR^7R^8 ,
- (c) arilo, o
- (d) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,

R^7 y R^8 son, independientemente,

- (a) H,
- (b) arilo,
- (c) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por arilo, $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SO_mR^9 , $CONR^{10}R^{10}$, o halo, o,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 , o

R^9 es (e) R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un het,

- (a) arilo,
- (b) het,
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (d) metilo, o
- (e) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por $NR^{10}R^{10}$, R^{11} , SH, $CONR^{10}R^{10}$, o halo,

R^{10} es

- (a) H,
- (b) metilo, o
- (c) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por OH,

R^{11} es

- (a) OR^{10} ,
- (b) Ohet,
- (c) Oarilo,
- (d) CO_2R^{10} ,
- (e) het,
- (f) arilo,
- (g) CN, o
- (h) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R¹² es

- (a) H,
- (b) het,
- (c) arilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (e) metilo, o
- (f) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR⁷R⁸ o R¹¹,

R¹³ es

- (a) (P=O)(OR¹⁴)₂,
- (b) CO(CH₂)_nCON(CH₃)-(CH₂)_nSO₃⁻M⁺,
- (c) un aminoácido,
- (d) C(=O)arilo, o
- (e) C(=O)alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR⁷R⁸, arilo, het, CO₂H, o O(CH₂)_nCO₂R¹⁴, o
- (f) C(=O)NR⁷R⁸

R¹⁴ es

- (a) H, o
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

cada i es, independientemente, 2, 3, o 4,

cada n es, independientemente, 1, 2, 3, 4 o 5,

cada m es, independientemente, 0, 1, o 2,

M es sodio, potasio o litio,

arilo es un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortofusionado en el cual por lo menos un anillo es aromático,

donde cualquier arilo se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, CO₂R¹⁴, CF₃, alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR¹⁴, NR¹⁴R¹⁴, OR¹⁴, o CO₂R¹⁴,

het es un anillo heterocíclico de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros, saturado o insaturado, que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo

formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, que se fusiona, en forma opcional, con un anillo de benceno, o cualquier grupo heterocíclico bicíclico, donde cualquier het se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, fenilo, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, oxo, oxima, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14}

2 El compuesto de la reivindicación 1, donde A es Cl

3 El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terbutilo, carboximetilo, (C1-7 alcoxi)carbonilmetilo, 2-hidroxi etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 3-(2-tetrahidropirani loxi)propilo, 2-morfolino etilo, 2-(di etilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-piperidino etilo, 3-piperidinopropilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(diisopropilamino)etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-(dimetilamino)propilo, y vinilo

4 El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 se selecciona del grupo formado por CH_2 -morfolina, alquilil- CH_2OH , CH_2 -(tetrahidro-2H-piran-4-il), y $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$

5 El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo formado por

N-(4-clorobencil)-6-yodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[[(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilciclohexil]etinil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(ciclopropiletinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butinil}-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(1-hidroxiciclohexil)etinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3,3-diciclopropil-3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3S)-3-hidroxi-1-butinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-{3-[(aminocarbonil)amino]-3-metil-1-butinil}-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[3-metil-3-(4-tioxo-1,3,5-triazinan-1-il)-1-butinil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3R)-3-hidroxi-1-butilil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butilil}-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(5-hidroxi-1-pentinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]etinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-metil-1-butilil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-(feniletinil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-[3-(metilsulfonil)propil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-[3-(metilsulfanil)propil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-[(2-hidroxi-1-etoksi)metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-3-furanil-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-(1,2-dietil-4-pirazolidinil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-1-(3-oxetanil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-[3-[(3-hidroxi-1-propil)sulfonil]propil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-[2-(2-etoxietoxi)etil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfinil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfonil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfanil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-2H-piran-3-il-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[(metilsulfanil)metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[[4-clorofenil)sulfinil]metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-(4-tiomorfolinilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(4-hidroxi-1-piperidinil)metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidinil]metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3-hidroxi-1-piperidinil)metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

[3-{{{(4-clorobencil)amino}carbonil}-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-8-cinolinil}metil 4-morfolincarboxilato

N-(4-clorobencil)-8-(hidroximetil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3-cianobencil)amino]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6,8-bis(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[[1-metil-2-(fenilsulfonil)etil]amino]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[3-(4-metoxifenil)-1-metilpropil]amino]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-amino-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-8-[(3-nitrobencil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-([(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilciclohexil]etil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(ciclopropiletil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butil}-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(1-hidroxiciclohexil)etil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3,3-diciclopropil-3-hidroxi-1-propil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3S)-3-hidroxi-1-butil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-{3-[(aminocarbonil)amino]-3-metil-1-butil}-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[3-metil-3-(4-oksok-1,3,5-triazinan-1-il)-1-butil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3R)-3-hidroksi-1-butil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-8-{4-[(4R)-2-oksok-1,3-oksazolidin-4-il]-1-butil}-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1,1-dioksido-4-tiomorfolinil)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(5-hidroksi-1-pentil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[1R,2S)-2-hidroksiciklopentil]etil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroksi-3-metil-1-butil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(4,5-dikloro-1H-imidazol-1-il)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1H-imidazol-1-il)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1H-imidazol-1-il)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroksi-1-propil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oksok-1,4-dihidro-3-cinolinicarboksamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-(feniletíl)-6-(tetrahidro-2H-píran-4-ílmetyl)-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-feníl-1-propíl)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-píran-4-ílmetyl)-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propíl)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butíl)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída,

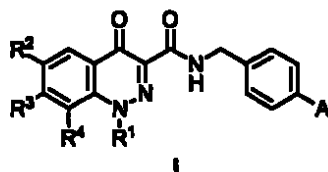
N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propíl)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-píran-4-ílmetyl)-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butíl)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-píran-4-ílmetyl)-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dímetilamino)-1-propíl]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-píran-4-ílmetyl)-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-{[metíl(tetrahidro-2-furanílmetyl)amino]metíl}-6-(4-morfolinílmetyl)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolíncarboxamída

- 6 Una composición material que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, donde

A es

(a) Cl,

- (b) Br,
- (c) CN,
- (d) NO₂, o
- (e) F,

R¹ es

- (a) R⁵, o
- (b) SO₂R⁹

R², R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan del grupo formado por

- (a) H,
- (b) halo,
- (c) arilo,
- (d) S(O)_mR⁶,
- (e) (C=O)R⁶,
- (f) (C=O)OR⁹,
- (g) ciano,
- (h) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,
- (i) OR¹⁰,
- (j) Ohet,
- (k) NR⁷R⁸
- (l) SR¹⁰,
- (m) Shet,
- (n) NHCOR¹²,
- (o) NHSO₂R¹²,
- (p) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno más sustituyentes del grupo R¹¹, OR¹³, SR¹⁰, SR¹³, NR⁷R⁸, halo, (C=O)alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o SO_mR⁹, y
- (q) R³ junto con R² o R⁴ forma un grupo carbocíclico o het que, en forma opcional, puede sustituirse por NR⁷R⁸, o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que, en forma opcional, puede sustituirse por OR¹⁴,

R⁵ es

- (a) (CH₂CH₂O)_iR¹⁰,

- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por NR^7R^8 , R^{11} , SO_mR^9 , o O (alquilo de 2 a 4 átomos de carbono) que puede sustituirse, adicionalmente, por het, OR^{10} , o NR^7R^8 , o
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^6 es

- (a) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,
- (b) NR^7R^8 ,
- (c) arilo, o
- (d) het, donde dicho het está unido por medio de un átomo de carbono,

R^7 y R^8 son, independientemente,

- (a) H,
- (b) arilo,
- (c) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por arilo, $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, R^{11} , SO_mR^9 , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$, o halo, o,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 , o

- (e) R^7 y R^8 junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un het,

R^9 es

- (a) arilo,
- (b) het,
- (c) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,

- (d) metilo, o
- (e) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, puede sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por $\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, R^{11} , SH , $\text{CONR}^{10}\text{R}^{10}$, o halo,

R^{10} es

- (a) H,
- (b) metilo, o
- (c) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por OH,

R^{11} es

- (a) OR^{10} ,
- (b) Ohet,
- (c) Oarilo,
- (d) CO_2R^{10} ,
- (e) het,
- (f) arilo,
- (g) CN, o
- (h) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, que puede ser parcialmente insaturado y, en forma opcional, sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por R^{11} , NR^7R^8 , SO_mR^9 , o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, sustituido, en forma opcional, por R^{11} , NR^7R^8 , o SO_mR^9 ,

R^{12} es

- (a) H,
- (b) het,
- (c) arilo,
- (d) cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono,
- (e) metilo, o
- (f) alquilo de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 o R^{11} ,

R^{13} es

- (a) $(P=O)(OR^{14})_2$,
- (b) $CO(CH_2)_nCON(CH_3)-(CH_2)_nSO_3M^+$,
- (c) un aminoácido,
- (d) $C(=O)$ arilo, o
- (e) $C(=O)$ alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido, en forma opcional, por NR^7R^8 , arilo, het, CO_2H , o $O(CH_2)_nCO_2R^{14}$,

R^{14} es

- (a) H, o
- (b) alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

cada i es, independientemente, 2, 3, o 4,

cada n es, independientemente, 1, 2, 3, 4 o 5,

cada m es, independientemente, 0, 1, o 2,

M es sodio, potasio o litio,

arilo es un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico ortofusionado en el cual por lo menos un anillo es aromático,

donde cualquier arilo se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $NR^{14}R^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} ,

het es un anillo heterocíclico de cuatro (4), cinco (5), seis (6) o siete (7) miembros, saturado o insaturado, que tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, que se fusiona, en forma opcional, con un anillo de benceno, o cualquier grupo heterocíclico bicíclico,

donde cualquier het se sustituye, en forma opcional, por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por halo, OH, ciano, fenilo, CO_2R^{14} , CF_3 , alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, oxo, oxima, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que puede sustituirse, adicionalmente, por uno a tres SR^{14} , $NR^{14}R^{14}$, OR^{14} , o CO_2R^{14} ,

y un excipiente farmacéuticamente eficaz

- 7 La composición de la reivindicación 6, donde A es Cl
- 8 La composición de la reivindicación 6, donde R¹ se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terbutilo, carboximetilo, (C1-7 alcoxi)carbonilmetilo, 2-hidroxi etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 3-(2-tetrahidropirani oxo)propilo, 2-morfolino etilo, 2-(di etilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-piperidino etilo, 3-piperidinopropilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(diisopropilamino)etilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-(dimetilamino)propilo, y vinilo
- 9 La composición de la reivindicación 6, donde R² se selecciona del grupo formado por CH₂-morfolina, CH₂-(tetrahydro-2H-piran-4-il), alquini l-CH₂OH y (CH₂)₃OH
- 10 La composición de la reivindicación 6, donde dicho compuesto se selecciona del grupo formado por

N-(4-clorobencil)-6-yodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolin carboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolin carboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolin carboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolin carboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolin carboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-([(1R,2R)-1-hidroxi-2-metilciclohexil]etinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolin carboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(ciclopropiletinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolin carboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butinil}-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(1-hidroxiciclohexil)etinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3,3-diciclopropil-3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3S)-3-hidroxi-1-butinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-{3-[(aminocarbonil)amino]-3-metil-1-butinil}-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[3-metil-3-(4-tioxo-1,3,5-triazinan-1-il)-1-butinil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3R)-3-hidroxi-1-butinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]-1-butinil}-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(5-hidroxi-1-pentinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-([(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]etinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-metil-1-butinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-(feniletinil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-fenil-1-propinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butinil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[3-(metilsulfonil)propil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[3-(metilsulfanil)propil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[(2-hidroxi-etoksi)metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-3-furanil-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-(1,2-di-etil-4-pirazolidinil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-1-(3-oxetanil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-{3-[(3-hidroxi-propil)sulfonil]propil}-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[2-(2-etoksi-etoksi)etil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfonil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfonil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-[(fenilsulfanil)metil]-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-2H-piran-3-il-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-[(metilsulfanil)metil]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-{{{(4-clorofenil)sulfinil]metil}-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-(4-tiomorfolinilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(4-hidroxi-1-piperidinil)metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-{{{(3R)-3-hidroxi-pirrolidinil]metil}-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3-hidroxi-1-piperidinil)metil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

[3-{{{(4-clorobencil)amino]carbonil}-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-8-cinolinil]metil 4-morfolincarboxilato

N-(4-clorobencil)-8-(hidroxi)metil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[(3-cianobencil)amino]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6,8-bis(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-[(1-acetil-4-piperidinil)amino]-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[[1-metil-2-(fenilsulfonyl)etil]amino]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[3-(4-metoksifenil)-1-metilpropil]amino]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

8-amino-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-8-[(3-nitrobencil)amino]-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[[1R,2R)-1-hidroxi-2-metilciclohexil]etil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(ciclopropiletıl)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propıl]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ıl]-1-butıl}-6-(tetrahidro-2H-pıran-4-ılmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butıl)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-8-[(1-hidroxiciclohexıl)etil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-8-(3,3-diciclopropıl-3-hidroxi-1-propıl)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-8-[(3S)-3-hidroxi-1-butıl]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

8-{3-[(aminocarbonıl)amino]-3-metil-1-butıl}-N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda;

N-(4-clorobencil)-1-metil-8-[3-metil-3-(4-tioxo-1,3,5-triazinan-1-ıl)-1-butıl]-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-8-[(3R)-3-hidroxi-1-butıl]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-8-{4-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-ıl]-1-butıl}-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamıda,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(5-hidroxi-1-pentil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-([(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]etil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-metil-1-butil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1H-imidazol-1-il)-1-propil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(1H-imidazol-1-il)-1-propinil]-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-4-oxo-8-(feniletil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-3-fenil-1-propil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(3-hidroxi-1-propil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-(4-hidroxi-1-butil)-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-8-[3-(dimetilamino)-1-propil]-1-metil-4-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida,

N-(4-clorobencil)-1-metil-8- {[metil(tetrahidro-2-furanilmetil)amino]metil}-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinicarboxamida

- 11 Un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad viral, que comprende la administración de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a un mamífero que tenga necesidad de dicho tratamiento
- 12 El método de conformidad con la reivindicación 11, donde dicha infección viral es una infección con el virus del herpes
- 13 El método de conformidad con la reivindicación 11, donde dicho mamífero es un ser humano
- 14 El método de conformidad con la reivindicación 11, donde dicho mamífero es un animal de cría o un animal doméstico
- 15 El método de conformidad con la reivindicación 12, donde la infección es con el virus herpes simplex tipo 1, 2, 6, 7 u 8, el virus de la varicela zóster, el citomegalovirus humano, o el virus de Epstein-Barr

- 16 El método de conformidad con la reivindicación 11, donde la cantidad administrada está comprendida, aproximadamente, entre 0,1 y 300 mg/kg de peso del animal
- 17 El método de conformidad con la reivindicación 16, donde la cantidad administrada está comprendida, aproximadamente, entre 1 y 30 mg/kg de peso del animal
- 18 El método de conformidad con la reivindicación 11, donde el compuesto se administra en forma parenteral, intranasal, tópica, intravaginal, oral o rectal
- 19 Un método para inhibir la polimerasa del ADN viral, que comprende poner en contacto la polimerasa con una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto de la reivindicación 1
- 20 El método de la reivindicación 19 donde la polimerasa y el compuesto se ponen en contacto en vitro
- 21 El método de la reivindicación 20 donde la polimerasa y el compuesto se ponen en contacto en vivo
- 22 Un compuesto seleccionado del grupo formado por
- N-(4-clorobencil)-6-yodo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida,
- N-(4-clorobencil)-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida,
- N-(4-clorobencil)-6-(hidroximetil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida,
- N-(4-clorobencil)-6-(4-hidroxi-1-butilil)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida, y
- N-(4-clorobencil)-1-metil-6-(4-morfolinilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-cinolinocarboxamida

- 23 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en un tratamiento médico
- 24 El compuesto de la reivindicación 23 donde el tratamiento es el tratamiento o la prevención de una infección viral herpética.
- 25 El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para preparar un medicamento destinado al tratamiento o prevención de una infección viral herpética en un mamífero

TRADUCCION OFICIAL No 2002-08-27-491
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Legalización de un Traspaso

Documento escrito en inglés y en español, firmado por Valene A Vaillancourt el 08/05/02, Scott D Larsen el 8/06/02 y Sajiv K Nair el 08/02/02

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estado de Michigan)

) ss

Condado de Kalamazoo)

En este día 2 de agosto de 2 002, compareció personalmente ante mí, un Notario Público, Sajiv K Nair y en este día 5 de agosto de 2 002, Valene A Vaillancourt, y día 6 de agosto de 2 002, Scott D Larsen, a quienes conozco y quien sé que es la

131
124

persona que ejecutó el documento anterior y debidamente reconoció que él/ella
ejecutó el mismo para los usos y propósitos expresados en el mismo

(firma ilegible)

Notario Público

Hay un sello seco

DEBRA J MARQUETTE

Notario Público, Condado de Kalamazoo, MI

Mi Comisión Expira 9/25/2004

+32
125

ESTADO DEMICHIGAN)
) ss
CONDADO DE KALAMAZZO)

Yo, TIMOTHY A SNOW, Secretario del Condado de Kalamazoo y del Tribunal del Circuito para dicho Condado, el cual es un Tribunal de Registro que tiene por ley un sello, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO que DEBRA J MARQUETTE ante quien parece que se hizo juramento sobre el instrumento anexo era, en la fecha expresada sobre el mismo, un NOTARIO PUBLICO en y para dicho Condado, debidamente comisionado y calificado, y debidamente autorizado por las leyes de este Estado para administrar juramentos, y para tomar y certificar declaraciones y certificaciones. Además certifico que la autenticación anterior está en forma debida según la ley, y que estoy bien familiarizado con la escritura de dicho Notario Publico y creo verdaderamente que el nombre suscrito al presente es la firma genuina de dicho Notario Público.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloqué mi firma y estampo el sello oficial de dicho Tribunal del Circuito, en la Ciudad de Kalamazoo, este día 7 de agosto A D de 2002

(firma ilegible), Secretario del Condado
TIMOTHY A SNOW

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Estados Unidos de América

Este documento publico

2 ha sido firmado por Timothy A Snow

3 actuando como Secretario del Condado de Kalamazoo

4 lleva el sello/estampilla del Tribunal del Circuito del Condado de
Kalamazoo**Certificado**

5 en Lansing, Michigan

6 el día 9 de agosto de 2 002

7 por el Secretario de Estado, Estado de Michigan

8 NO 20681F-02

9 Sello/Estampilla

10 Firma

El Gran Sello del Estado de Michigan

(ilegible)

Candice S Miller

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 27 de agosto de 2 002, en
la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

251334

EXC
TUVA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007-06-08 12:01

JEFE DE ORGANIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

State of Michigan



DEPARTMENT OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **UNITED STATES OF AMERICA**

This public document

2. has been signed by: **Timothy A. Snow**

3. acting in the capacity of: **Kalamazoo County Clerk**

4. bears the seal of: **Kalamazoo County Circuit Court**

CERTIFIED:

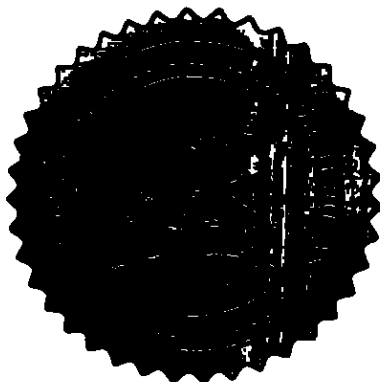
5. at **Lansing, Michigan**

6. the 9th of August, 2002

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

8. NO. **20681F-02**

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Candice S. Miller

Candice S. Miller

This certification attests only to the authenticity of the signature of the official who signed the affixed document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification is not intended to imply that the contents of the document are correct, nor that they have the approval of the State of Michigan.

STATE OF MICHIGAN }
COUNTY OF KALAMAZOO } ss

I TIMOTHY A SNOW, Clerk of the County of Kalamazoo, and of the Circuit Court for said County, the same being a Court of Record having a Seal, do hereby certify that

155
128

DEBRA J. MARQUETTE

before whom oath to the annexed instrument appears to have been made was, at the date hereon stated, a Notary Public in and for said County, duly commissioned and qualified, and duly authorized by the laws of this State to administer oaths, and to take and certify affidavits and depositions. I further certify that the foregoing authentication is in due form of law, and that I am well acquainted with the handwriting of the said Notary Public, and verily believe the name subscribed thereto to be the genuine signature of said Notary Public.

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said Circuit Court, at the City of Kalamazoo, this 7th day of August
A D 2002

Timothy A. Snow County Clerk
TIMOTHY A SNOW

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 2002 , comparecí personalmente ante mí,

a quien doy fé de conocer y me consta que

la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que otorga
el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan

Notario Público

**ESTADO DE MICHIGAN
CIUDAD DE KALAMAZOO**

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
de 2002 , comparecí personalmente ante mí,

a quien doy fé de conocer y me consta que

la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que otorga
el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

En el 2nd día de Agosto, 2002, Sajiv
K. Nair y en el 5to día de Agosto, 2002,
Valerie A. Vaillancourt, y en el 6to día
de Agosto 2002, Scott D. Larsen, personal-
mente comparecieron ante mí
Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of 2002
personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she
executed the same for the uses and purposes
therein expressed

NOTARY PUBLIC

**STATE OF MICHIGAN
COUNTY OF KALAMAZOO**

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

** On this / day of / 2002
personally appeared before me, a Notary Public,

see below

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that he/she
executed the same for the uses and purposes
therein expressed

**On this 2nd day of August, 2002, Sajiv
K. Nair and on this 5th day of August,
2002, Valerie A. Vaillancourt, and on
this 6th day of August 2002, Scott D.
Larsen, personally appeared before me.
NOTARY PUBLIC


Notary Public

DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 9/25/2004

TRASPASO

abajo firmado, Valerie A. Vaillancourt, Scott D. Larsen, Sajiv K Nair

domiciliado en 4342 Bronson Blvd, Kalamazoo, Michigan 49008; 4373 Hemmingway Drive Kalamazoo, Michigan 49009

declaramos bajo juramento ser unico y verdadero inventor de 4-Oxo-1,4-Dihydro-3-Cinnolinecarboxamides como AGENTES ANTIVIRALES

Declaro asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad Pharmacia & Upjohn Company

organizada y existente de conformidad con las leyes de Estado de Delaware domiciliada en 301 Henrietta Street Kalamazoo, Michigan 49001 domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Valerie A. Vaillancourt

Valerie A. Vaillancourt

Scott D. Larsen

Scott D. Larsen

Sajiv K. Nair

Sajiv K. Nair

ASSIGNMENT

The undersign, Valerie A. Vaillancourt, Scott D. Larsen, Sajiv K. Nair, domiciled in 4342 Bronson Blvd, Kalamazoo, Michigan 49008, 56 Naples Court, Kalamazoo, Michigan 49009, 4373 Hemmingway Drive, Kalamazoo, Michigan 49009 hereby state under oath to be sole and true inventor of 4-Oxo-1,4-Dihydro-3-Cinnolinecarboxamides as Antiviral Agents state as well that they assign, without reservations or limitation, in favor of Pharmacia & Upjohn Company a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware domiciled in 301 Henrietta Street Kalamazoo, Michigan 49001

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

08/05/02

Date

8/06/02

Date

08/02/02

Date

Legalization up to Colombian Consulate

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒ PCT]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 2 ☒

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

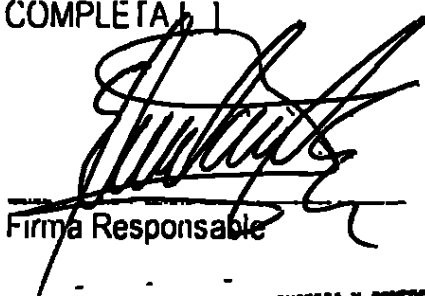
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Folios: 136
Fecha Radicación: 2002-09-16 15:50:53
Fecha (IMP): 2002-09-16 15:50:53
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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