



No. 11-058050-00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:08:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 92

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

1158050

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Q. 1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARI

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS QUIMICOS.

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 11 de Mayo de 2011

P2011/000075

C. R. Olarte
14-06-2011

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058050-00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:06:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCI

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000075

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151- 85 Sodertalje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/051532 Fecha Noviembre 13, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/055348 Fecha Mayo 20, 2010

6

Título (54) COMPUESTOS QUIMICOS.

Clasificación Internacional (51) C07D 491/04, C07D 498/04, C07D 513/04, A61K 31/47, A61P 31/00

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Noviembre 14, 2008

Marzo 26, 2009

(31) Número de Solicitud

61/114.706

61/163.848

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Mayo de 2011

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Expediente No. 08-129.814

☐

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). (IPRP)

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

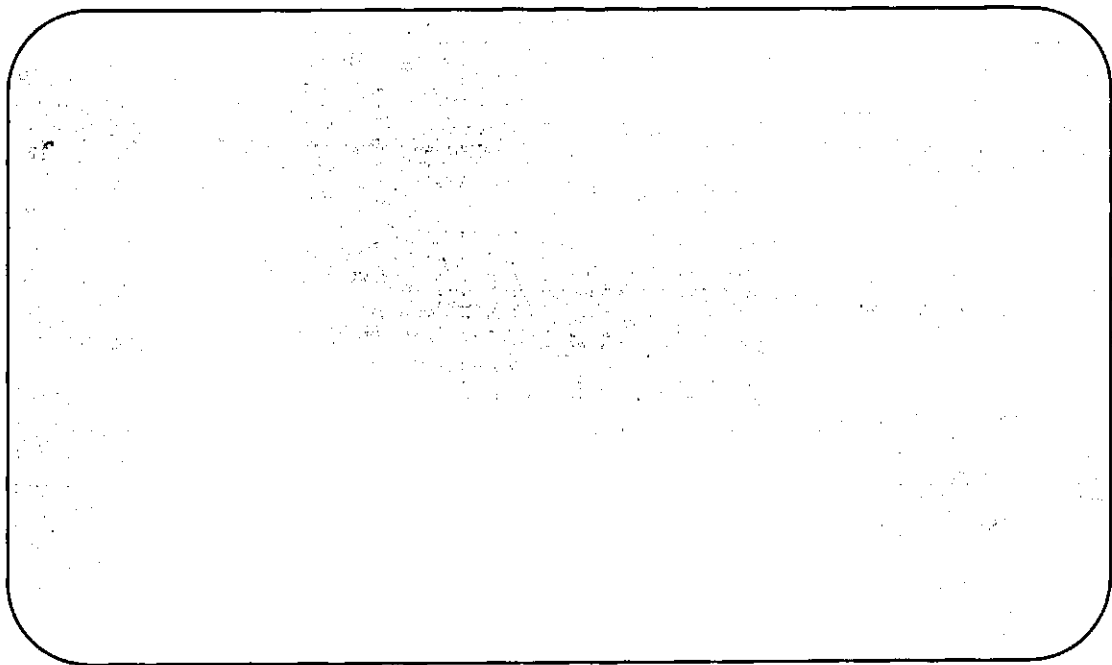
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2009/051532

Mark, CRONIN

AstraZeneca R&D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Bolin, GENG

AstraZeneca R&D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Folkert, RECK

AstraZeneca R&D Boston,
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

9

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0044740
		Bogotá D.C., Mayo 10 de 2011 - 16:19:06

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157074481	10/05/2011	10.179.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058050- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:06:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Consultador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 10 de 2011 - 16:19:08

5

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusti

Apostilla adjunta:

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Pais:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo:
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.:	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

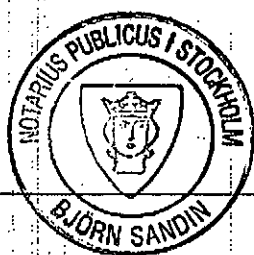
Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Country : Sweden****This public document****2. has been signed by Anne-Marie Bonde****3. acting in the capacity of Notary Public****4. bears the seal/stamp of****Notary Public in Stockholm****Certified****5. at Stockholm****6. the 26.10.2007****7. by Björn Sandin****Notary Public****8. No 4071****9. Seal/stamp:****10. Signature:**

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Björn Sandin".

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Mour
Natalia Castro
Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudiel
Camilo A. Rodrigue
Lina Mosquer
Catalina Barbastefan

Of Couns
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

domiciliado en

Vasna Malarehamnen 9 S-151 85 Sodertalje Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mour and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mour y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

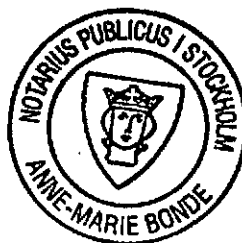
SODERTALJE



OL

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that
ANDERS BURÉN
duly authorized to sign for
ASTRAZENECA AB
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26
Crowns Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory



MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **DULY AUTHORISED SIGNATORY** of **ASTRAZENECA AB**

3. That **ASTRAZENECA AB** having its principal place of business located in **SODERTALJE, SWEDEN**

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. **CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB**

2. **AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY**

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sundsvall Tel. 060-18 40 00 Fax: 060 129840
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert. Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com No. 10-053


 Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
 Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

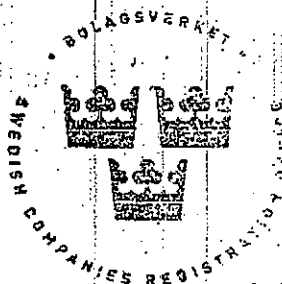


AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.


Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

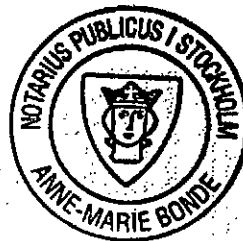
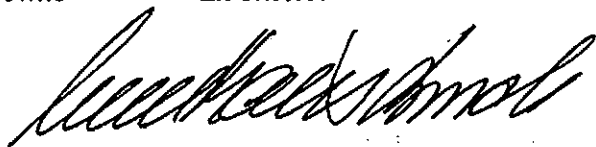
duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:



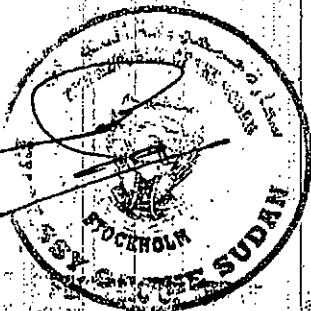
11425
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. S. Anna - Karin Bore

**Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall**

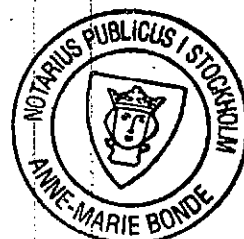
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

Stockholm this 14th day of August
2007
FEE PAID

Agnete K. de laus



SIGNATURE OF *Agnete K. de laus*
AND STAMP OF *Sec. MFA*
SIGNATURE *Agnete K. de laus*
DATE *20-08-07*



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/055348 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 491/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

[DE/US]; AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatchouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US).

(21) International Application Number:

PCT/GB2009/051532

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:

13 November 2009 (13.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/114,706 14 November 2008 (14.11.2008) US
61/163,848 26 March 2009 (26.03.2009) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

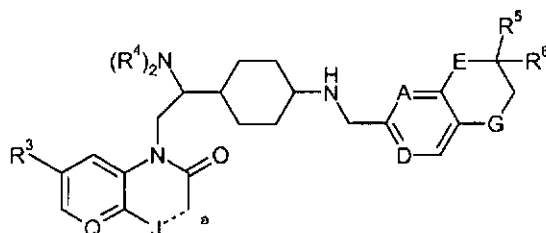
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CRONIN, Mark [US/US]; AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). GENG, Bolin [US/US]; AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). RECK, Folkert

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: [4- (1-AMINO-ETHYL) -CYCLOHEXYL] -METHYL-AMINES AS ANTIBACTERIALS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, to their use in the treatment of bacterial infections, and to their methods of preparation.

[4- (1-AMINO-ETHYL) -CYCLOHEXYL] -METHYL-AMINES AS ANTIBACTERIALS**Field of Invention**

The present invention relates to novel aminocyclohexyl compounds, pharmaceutical compositions thereof, and methods of use. In addition, the present invention relates to therapeutic methods for the treatment of bacterial infections.

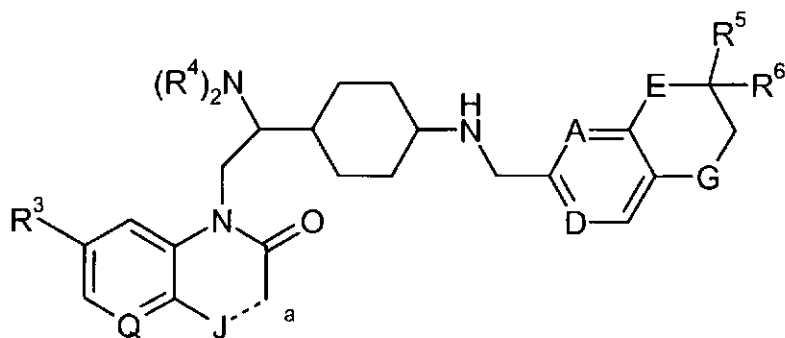
Background

The international health community continues to express serious concern that the evolution of antibacterial resistance will result in strains against which currently available antibacterial agents will be ineffective. For example, resistant strains of Gram-positive pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS), penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and multiple resistant *Enterococcus faecium* are both difficult to treat and difficult to eradicate. Similarly, resistant strains of Gram-negative pathogens such as multi drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* are both difficult to treat and difficult to eradicate. Consequently, in order to overcome the threat of widespread multi-drug resistant organisms, there is an on-going need to develop new antibiotics, particularly those with either a novel mechanism of action and/or containing new pharmacophoric groups.

Summary

In accordance with the present invention, the applicants have hereby discovered compounds that possess the ability to act as antimicrobial agents.

The present invention provides compounds of Formula (I):



Formula (I)

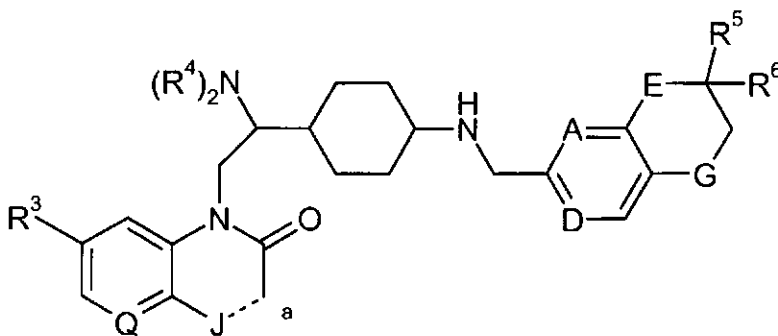
or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Typical compounds of Formula (I) are believed to possess antibacterial activity, and are therefore believed to be useful for the treatment of bacterial infections. The present invention also provides processes for the preparation of compounds of Formula (I), pharmaceutical compositions containing them as the active ingredient, their use as medicaments, methods of using such compounds, and their use in the manufacture of medicaments for the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as man.

It is expected that typical compounds of Formula (I) possess beneficial efficacious, metabolic, toxicological, and/or pharmacodynamic properties.

Detailed Description of the Invention

The present invention provides compounds of Formula (I):



Formula (I)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

A is selected from CH and N;

D is selected from CH and N;

wherein at least one of **A** and **D** is nitrogen;

E is selected from O, NH, and S,

5 wherein

i) **E** is NH if R^5 and R^6 together form =O; and

ii) **E** is selected from O and S if R^5 and R^6 are each H;

G is selected from O and S;

the bond represented with a dashed line between **J** and carbon "a" is a single bond or double
10 bond;

J is selected from C- R^1 , O, and N,

wherein

i) **J** is selected from C- R^1 and N if the bond connecting **J** and carbon "a" is a double
bond; and

15 ii) **J** is O if the bond connecting **J** and carbon "a" is a single bond;

Q is selected from C- R^2 and N;

R¹ is selected from H, halo, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl,
-OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -N(R^{1a})N(R^{1a})₂, -NO₂, -N(R^{1a})OR^{1a}, -ON(R^{1a})₂, -C(O)H,
-C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -C(O)N(R^{1a})(OR^{1a}) -OC(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a},
20 -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)R^{1b}, -S(O)R^{1b}, -S(O)₂R^{1b}, -S(O)₂N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1b},
-C(R^{1a})=N(R^{1a}), and -C(R^{1a})=N(OR^{1a}), wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl,
carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted on carbon with one or more R¹⁰, and
wherein any -NH- moiety of said heterocyclyl is optionally substituted with R^{10*};

R^{1a} in each occurrence is independently selected from H, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and

25 heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are
optionally and independently substituted on carbon with one or more R¹⁰, and wherein if said
heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{10*};

R^{1b} in each occurrence is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and
heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in
30 each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R¹⁰,
and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally

substituted with R^{10*} ;

R^2 is selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{2a}, -SR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)R^{2b}, -N(R^{2a})N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})OR^{2a}, -ON(R^{2a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{2b}, -C(O)₂R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})₂, -C(O)N(R^{2a})(OR^{2a}), -OC(O)N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)₂R^{2a},
 5 -N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})₂, -OC(O)R^{2b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})S(O)₂R^{2b}, -C(R^{2a})=N(R^{2a}), and -C(R^{2a})=N(OR^{2a}), wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted on carbon with one or more R^{20} , and wherein any -NH- moiety of said heterocyclyl is optionally substituted with R^{20*} ;

R^{2a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R^{20} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{20*} ;

R^{2b} in each occurrence is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in
 15 each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R^{20} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{20*} ;

R^3 is selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{3a}, -SR^{3a}, -N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})C(O)R^{3b}, -N(R^{3a})N(R^{3a})₂, -NO₂, -N(R^{3a})(OR^{3a}), -O-N(R^{3a})₂,
 20 -C(O)H, -C(O)R^{3b}, -C(O)₂R^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂, -C(O)N(R^{3a})(OR^{3a}), -OC(O)N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})C(O)₂R³, -N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})₂, -OC(O)R^{3b}, -S(O)R^{3b}, -S(O)₂R^{3b}, -S(O)₂N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})S(O)₂R^{3b}, -C(R^{3a})=N(R^{3a}), and -C(R^{3a})=N(OR^{3a}), wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted on carbon with one or more R^{30} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally

substituted with R^{30*} ;

R^{3a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R^{30} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{30*} ;

R^{3b} in each occurrence is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in
 30

each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R^{30} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{30*} ;

R^4 in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -C(O)H, -C(O) R^{4b} , -C(O) R^{4a} , -C(O) $N(R^{4a})_2$, -S(O) R^{4b} , -S(O) R^{4a} , -S(O) $N(R^{4a})_2$, -C(R^{4a})=N(R^{4a}), and -C(R^{4a})=N(OR 4a);

R^{4a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{4b} in each occurrence is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^5 and R^6 are each hydrogen, or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached form a -C(O)- group;

R^{10} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR 10a , -SR 10a , -N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a})C(O) R^{10b} , -N(R^{10a})N(R^{10a}) $_2$, -NO $_2$, -N(R^{10a})(OR 10a), -O-N(R^{10a}) $_2$, -C(O)H, -C(O) R^{10b} , -C(O) R^{10a} , -C(O) $N(R^{10a})_2$, -C(O) $N(R^{10a})(OR^{10a})$, -OC(O) $N(R^{10a})_2$, -N(R^{10a})C(O) R^{10a} , -N(R^{10a})C(O) $N(R^{10a})_2$, -OC(O) R^{10b} , -S(O) R^{10b} , -S(O) R^{10a} , -S(O) $N(R^{10a})_2$, -N(R^{10a})S(O) R^{10b} , -C(R^{10a})=N(R^{10a}), and -C(R^{10a})=N(OR 10a);

R^{10*} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -C(O)H, -C(O) R^{10b} , -C(O) R^{10a} , -C(O) $N(R^{10a})_2$, -S(O) R^{10b} , -S(O) R^{10a} , -S(O) $N(R^{10a})_2$, -C(R^{10a})=N(R^{10a}), and -C(R^{10a})=N(OR 10a);

R^{10a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{10b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR 20a , -SR 20a , -N(R^{20a}) $_2$, -N(R^{20a})C(O) R^{20b} , -N(R^{20a})N(R^{20a}) $_2$, -NO $_2$, -N(R^{20a})-OR 20a , -O-N(R^{20a}) $_2$, -C(O)H, -C(O) R^{20b} , -C(O) R^{20a} , -C(O) $N(R^{20a})_2$, -C(O) $N(R^{20a})(OR^{20a})$, -OC(O) $N(R^{20a})_2$, -N(R^{20a})C(O) R^{20a} , -N(R^{20a})C(O) $N(R^{20a})_2$, -OC(O) R^{20b} , -S(O) R^{20b} , -S(O) R^{20a} , -S(O) $N(R^{20a})_2$, -N(R^{20a})S(O) R^{20b} , -C(R^{20a})=N(R^{20a}), and -C(R^{20a})=N(OR 20a);

R^{20*} in each occurrence is independently selected from -CN, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{20a}, -N(R^{20a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{20b}, -C(O)₂R^{20a}, -C(O)N(R^{20a})₂, -S(O)R^{20b}, -S(O)₂R^{20b}, -S(O)₂N(R^{20a})₂, -C(R^{20a})=N(R^{20a}), and -C(R^{20a})=N(OR^{20a});

R^{20a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{30} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{30a}, -SR^{30a}, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30b}, -N(R^{30a})N(R^{30a})₂, -NO₂, -N(R^{30a})(OR^{30a}), -O-N(R^{30a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{30b}, -C(O)₂R^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -C(O)N(R^{30a})(OR^{30a}), -OC(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)₂R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -OC(O)R^{30b}, -S(O)R^{30b}, -S(O)₂R^{30b}, -S(O)₂N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30b}, -C(R^{30a})=N(R^{30a}), and -C(R^{30a})=N(OR^{30a});

R^{30*} in each occurrence is independently selected from -CN, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{30a}, -N(R^{30a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{30b}, -C(O)₂R^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -S(O)R^{30b}, -S(O)₂R^{30b}, -S(O)₂N(R^{30a})₂, -C(R^{30a})=N(R^{30a}), and -C(R^{30a})=N(OR^{30a});

R^{30a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

R^{30b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

In this specification the prefix C_{x-y} as used in terms such as C_{x-y} alkyl and the like (where x and y are integers) indicates the numerical range of carbon atoms that are present in the group; for example, C_{1-4} alkyl includes C_1 alkyl (methyl), C_2 alkyl (ethyl), C_3 alkyl (propyl and isopropyl) and C_4 alkyl (butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, and *t*-butyl).

Where a particular R group (e.g. R^{1a} , R^{10} , etc.) is present in a compound of Formula (I) more than once, it is intended that each selection for that R group is independent at each occurrence of any selection at any other occurrence. For example, the -N(R)₂ group is intended to encompass: 1) those -N(R)₂ groups in which both R substituents are the same, such as those in which both R substituents are, for example, C_{1-6} alkyl; and 2) those -N(R)₂ groups in which each R substituent is

different, such as those in which one R substituent is, for example, H, and the other R substituent is, for example, carbocyclyl.

Unless specifically stated, the bonding atom of a group may be any suitable atom of that group;
5 for example, propyl includes prop-1-yl and prop-2-yl.

Alkyl - As used herein the term "alkyl" refers to both straight and branched chain saturated hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms. References to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to
10 individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. In one aspect, "C₁₋₆alkyl" may be methyl.

Alkenyl - As used herein, the term "alkenyl" refers to both straight and branched chain hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms and containing at least one
15 carbon-carbon double bond. For example, "C₂₋₆alkenyl" includes, but is not limited to, groups such as C₂₋₆alkenyl, C₂₋₄alkenyl, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, and 5-hexenyl.

Alkynyl - As used herein, the term "alkynyl" refers to both straight and branched chain
20 hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. For example, "C₂₋₆alkynyl" includes, but is not limited to, groups such as C₂₋₆alkynyl, C₂₋₄alkynyl, ethynyl, 2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 3-butylnyl, 4-pentynyl, and 5-hexynyl.

Carbocyclyl - As used herein, the term "carbocyclyl" refers to a saturated, partially saturated, or
25 unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3 to 12 ring atoms, of which one or more -CH₂- groups may be optionally replaced with a corresponding number of -C(O)- groups. Illustrative examples of "carbocyclyl" include, but are not limited to, adamantyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, indanyl, naphthyl,
30 oxocyclopentyl, 1-oxoindanyl, phenyl, and tetralinyl.

3- to 6-Membered Carbocyclyl – In one aspect, “carbocyclyl” may be “3- to 6-membered carbocyclyl.” As used herein, the term “3- to 6-membered carbocyclyl” refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated monocyclic carbon ring containing 3 to 6 ring atoms, of which one or more -CH₂- groups may be optionally replaced with a corresponding number of -C(O)- groups. Illustrative examples of “3- to 6-membered carbocyclyl” include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, oxocyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, and phenyl.

Halo – As used herein, the term “halo” includes fluoro, chloro, bromo and iodo. In one aspect, the term “halo” may refer to fluoro, chloro, and bromo. In another aspect, the term “halo” may refer to fluoro and chloro. In still another aspect, the term “halo” may refer to fluoro.

Heterocyclyl – As used herein, the term “heterocyclyl” refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4 to 12 ring atoms of which at least one ring atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, and of which a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. Ring sulfur atoms may be optionally oxidized to form S-oxides. Ring nitrogen atoms may be optionally oxidized to form N-oxides. Illustrative examples of the term “heterocyclyl” include, but are not limited to, 1,3-benzodioxolyl, 3,5-dioxopiperidinyl, furanyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl, oxazolyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxo-1,3-thiazolidinyl, piperazinyl, piperidyl, 2H-pyranyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, 4-pyridonyl, quinolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, pyridine-*N*-oxidyl and quinoline-*N*-oxidyl.

5- or 6-Membered Heterocyclyl - In one aspect, “heterocyclyl” may be “5- or 6-membered heterocyclyl,” which refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 ring atoms, of which at least one ring atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and of which a -CH₂- group may be optionally replaced by a -C(O)- group. Unless otherwise specified, “5- or 6-membered heterocyclyl” groups may be carbon or nitrogen linked. Ring nitrogen atoms may be optionally oxidized to form an N-oxide. Ring sulfur atoms may be optionally oxidized to form S-oxides. Illustrative examples of “5- or 6-membered heterocyclyl”

include, but are not limited to, 3,5-dioxopiperidinyl, furanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholino, oxazolyl, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxo-1,3-thiazolidinyl, piperazinyl, piperidyl, 2H-pyranyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, 4-pyridonyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thiomorpholino, thioenyl, pyridine-*N*-oxidyl.

Effective Amount – As used herein, the phrase "effective amount" means an amount of a compound or composition which is sufficient enough to significantly and positively modify the symptoms and/or conditions to be treated (e.g., provide a positive clinical response). The effective amount of an active ingredient for use in a pharmaceutical composition will vary with the particular condition being treated, the severity of the condition, the duration of the treatment, the nature of concurrent therapy, the particular active ingredient(s) being employed, the particular pharmaceutically-acceptable excipient(s)/carrier(s) utilized, the route of administration, and like factors within the knowledge and expertise of the attending physician.

Leaving Group – As used herein, the phrase "leaving group" is intended to refer to groups readily displaceable by a nucleophile such as an amine nucleophile, and alcohol nucleophile, or a thiol nucleophile. Examples of suitable leaving groups include halo, such as chloro and bromo, and sulfonyloxy group, such as methanesulfonyloxy and toluene-4-sulfonyloxy.

Optionally substituted – As used herein, the phrase "optionally substituted," indicates that substitution is optional and therefore it is possible for the designated group to be either substituted or unsubstituted. In the event a substitution is desired, any number of hydrogens on the designated group may be replaced with a selection from the indicated substituents, provided that the normal valency of the atoms on a particular substituent is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Heterocyclyl groups containing nitrogen atoms may be substituted on ring carbon atoms and/or ring nitrogen atoms.

In one aspect, when a particular group is designated as being optionally substituted with one or more substituents, that particular group may be unsubstituted. In another aspect, the particular group may bear one substituent. In another aspect, the particular group may bear two

substituents. In still another aspect, the particular group may bear three substituents. In yet another aspect, the particular group may bear four substituents. In a further aspect, the particular group may bear one or two substituents. In still a further aspect, the particular group may be unsubstituted, or may bear one or two substituents.

5

Pharmaceutically Acceptable - As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

Protecting Group – As used herein, the term "protecting group" is intended to refer to those groups used to prevent selected reactive groups (such as carboxy, amino, hydroxy, and mercapto groups) from undergoing undesired reactions.

15

Illustrative examples of suitable protecting groups for a hydroxy group include, but are not limited to, an acyl group; alkanoyl groups such as acetyl; aroyl groups, such as benzoyl; silyl groups, such as trimethylsilyl; and arylmethyl groups, such as benzyl. The deprotection conditions for the above hydroxy protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively a silyl group such as trimethylsilyl may be removed, for example, by fluoride or by aqueous acid; or an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon.

20

25

Illustrative examples of suitable protecting groups for an amino group include, but are not limited to, acyl groups; alkanoyl groups such as acetyl; alkoxycarbonyl groups, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and *t*-butoxycarbonyl; arylmethoxycarbonyl groups, such as benzyloxycarbonyl; and aroyl groups, such as benzoyl. The deprotection conditions for the above amino protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example,

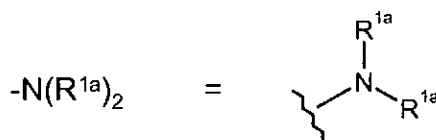
30

an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulfuric, phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid, for example boron trichloride). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group, which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine or 2-hydroxyethylamine, or with hydrazine. Another suitable protecting group for an amine is, for example, a cyclic ether such as tetrahydrofuran, which may be removed by treatment with a suitable acid such as trifluoroacetic acid.

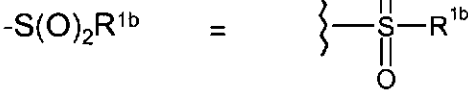
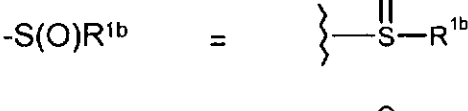
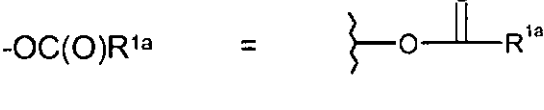
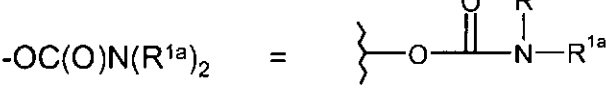
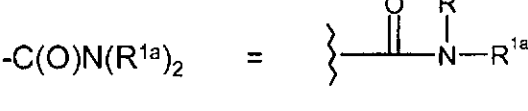
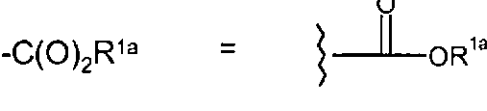
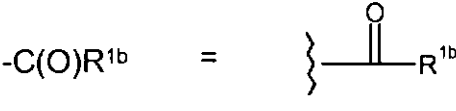
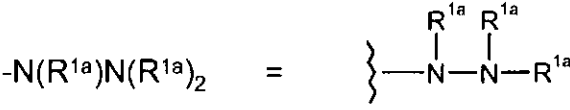
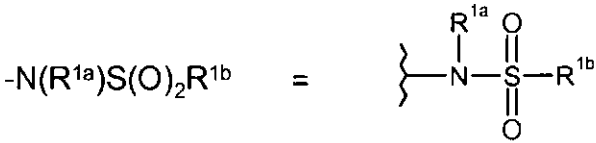
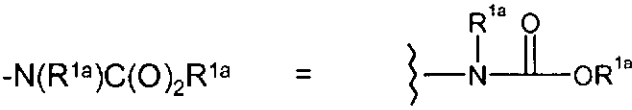
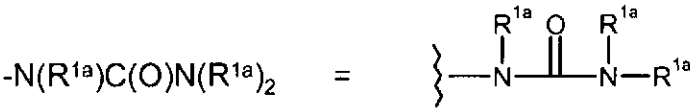
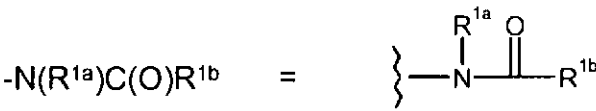
The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art, or they may be removed during a later reaction step or during work-up.

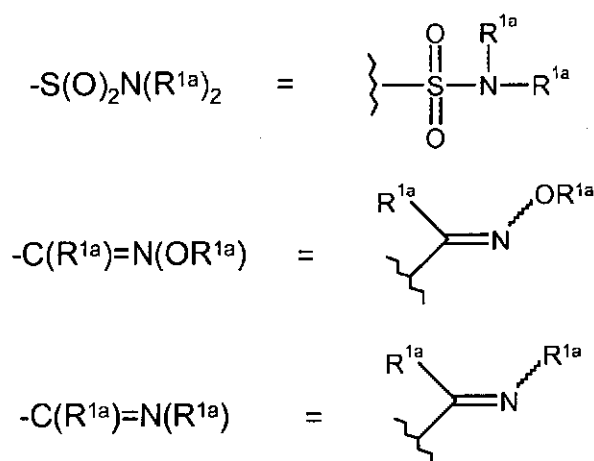
Substantially Free - The phrase "substantially free" is intended to indicate that the specified entity is present in an amount less than 10%. In aspect, the specified entity is present in an amount less than 5%. In another aspect, the specified entity is present in an amount less than 2%. In still another aspect, the specified entity is present in an amount less than 1%. In yet another aspect, the specified entity is present in an amount less than 0.5%. In a further aspect, the specified entity is present in an amount less than 0.2%.

With reference to substituent R^1 for illustrative purposes, the following substituent definitions have the indicated meanings:

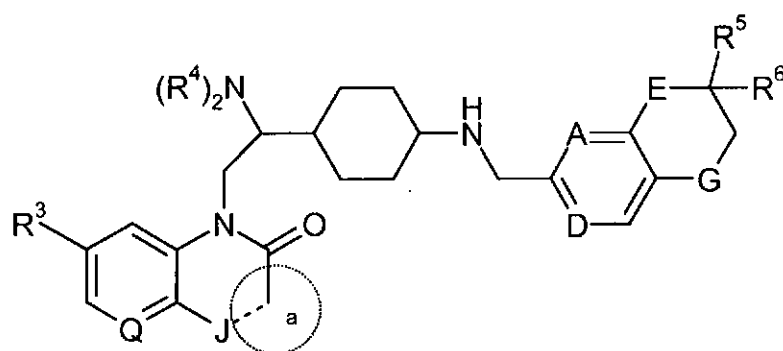


18





- 5 The structure shown for Formula (I) includes “carbon ‘a’.” This carbon atom is labelled with the letter “a” in Formula (I), and for the purposes of clarification is indicated below with a circle:



Formula (I)

10 It is to be understood that the bond (represented in the structure with a dashed line) between J and carbon “a” is a single bond or double bond. For those instances in which the bond is a single bond, carbon “a” bears two hydrogens. For those instances in which the bond is a double bond, carbon “a” bears a single hydrogen.

15 In another aspect, the present invention relates to compounds of Formula (Ia), or pharmaceutically acceptable salts thereof, substantially free of the corresponding cis-isomer. It should be understood that for the purposes of discussing the compounds of Formula (Ia), the phrase “cis-isomer” refers to compounds of Formula (I) in which the two groups attached to the

central cyclohexane ring are arranged in a relationship cis to each other.

The compounds discussed herein in many instances may have been named and/or checked with ACD/Name by ACD/Labs® and/or Electronic Lab Notebook by CambridgeSoft®.

5

Compounds of Formula (I) may form stable pharmaceutically acceptable acid or base salts, and in such cases administration of a compound as a salt may be appropriate. Examples of acid addition salts include acetate, adipate, ascorbate, benzoate, benzenesulfonate, bicarbonate, bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, choline, citrate, cyclohexyl sulfamate, diethylenediamine, ethanesulfonate, fumarate, glutamate, glycolate, hemisulfate, 2-hydroxyethyl-sulfonate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, hydroxymaleate, lactate, malate, maleate, methanesulfonate, meglumine, 2-naphthalenesulfonate, nitrate, oxalate, pamoate, persulfate, phenylacetate, phosphate, diphosphate, picrate, pivalate, propionate, quinate, salicylate, stearate, succinate, sulfamate, sulfanilate, sulfate, tartrate, tosylate

15 (p-toluenesulfonate), trifluoroacetate, and undecanoate. Examples of base salts include ammonium salts; alkali metal salts such as sodium, lithium and potassium salts; alkaline earth metal salts such as aluminum, calcium and magnesium salts; salts with organic bases such as dicyclohexylamine salts and N-methyl-D-glucamine; and salts with amino acids such as arginine, lysine, ornithine, and so forth. Also, basic nitrogen-containing groups may be quaternized with
20 such agents as: lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl halides; dialkyl sulfates such as dimethyl, diethyl, dibutyl; diamyl sulfates; long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl halides; arylalkyl halides such as benzyl bromide and others. Non-toxic physiologically-acceptable salts are preferred, although other salts may be useful, such as in isolating or purifying the product.

25

The salts may be formed by conventional means, such as by reacting the free base form of the product with one or more equivalents of the appropriate acid in a solvent or medium in which the salt is insoluble, or in a solvent such as water, which is removed *in vacuo* or by freeze drying or by exchanging the anions of an existing salt for another anion on a suitable ion-exchange resin.

30

Compounds of Formula (I) have one or more chiral centres and/or geometric isomeric centres,

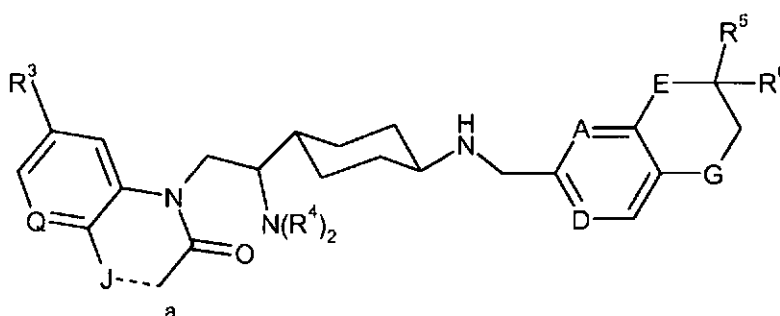
and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers, and geometric isomers. The invention further relates to any and all tautomeric forms of the compounds of Formula (I).

- 5 When the prefix "trans" precedes the name of a compound, as in, for example, "trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one," is to be understood that the "trans" designation refers to the relationship between the two substituents on the cyclohexane ring, indicated.
- 10 It is also to be understood that certain compounds of Formula (I) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms.

- It should be understood that the atoms of the compounds of Formula (I), and of any of the
- 15 examples or embodiments disclosed herein, are intended to encompass all isotopes of the atoms. For example, H (or hydrogen) includes any isotopic form of hydrogen including ^1H , ^2H (D), and ^3H (T); C includes any isotopic form of carbon including ^{12}C , ^{13}C , and ^{14}C ; O includes any isotopic form of oxygen including ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O ; N includes any isotopic form of nitrogen including ^{13}N , ^{14}N and ^{15}N ; P includes any isotopic form of phosphorous including ^{31}P and ^{32}P ; S
- 20 includes any isotopic form of sulfur including ^{32}S and ^{35}S ; F includes any isotopic form of fluorine including ^{19}F and ^{18}F ; Cl includes any isotopic form of chlorine including ^{35}Cl , ^{37}Cl and ^{36}Cl ; and the like. In one aspect, the compounds of Formula (I) include isotopes of the atoms covered therein in amounts corresponding to their naturally occurring abundance. However, in certain instances, it may be desirable to enrich one or more atom in a particular isotope which
- 25 would normally be present in a lower abundance. For example, ^1H would normally be present in greater than 99.98% abundance; however, in one aspect, a compound of the invention may be enriched in ^2H or ^3H at one or more positions where H is present. In another aspect, when a compound of the invention is enriched in a radioactive isotope, for example ^3H and ^{14}C , the compound may be useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. It is to be
- 30 understood that the invention encompasses all such isotopic forms which are useful for treating bacterial infections.

Additional embodiments of the invention are as follows. These additional embodiments relate to compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. Such specific substituents may be used, where appropriate, with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

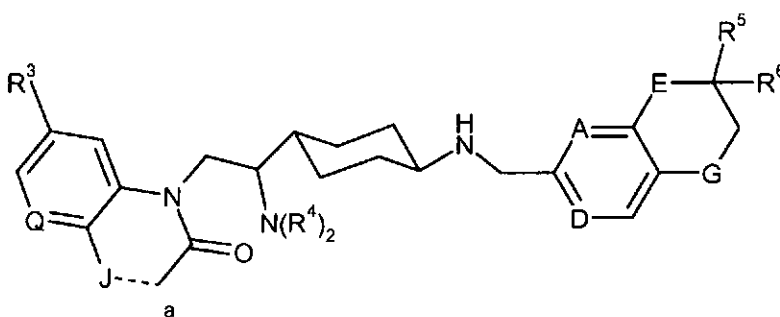
In one aspect, the present invention relates to compounds of Formula (Ia):



Formula (Ia)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A, D, E, G, J, Q, R³, R⁴, R⁵, R⁶, and the bond represented with a dashed line between J and carbon "a" are as defined hereinabove. For the sake of clarity, it is to be understood that in compounds of Formula (Ia), the groups on the cyclohexane ring are in a trans relationship to one another.

In another aspect, the present invention relates to compounds of Formula (Ia):



Formula (Ia)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

A is N;

D is selected from CH and N;

E is NH;

G is selected from O and S;

the bond represented with a dashed line between J and carbon "a" is a double bond;

J is selected from C-R¹ and N;

5 Q is selected from CH and N;

R¹ is selected from H and C₁₋₆alkyl;

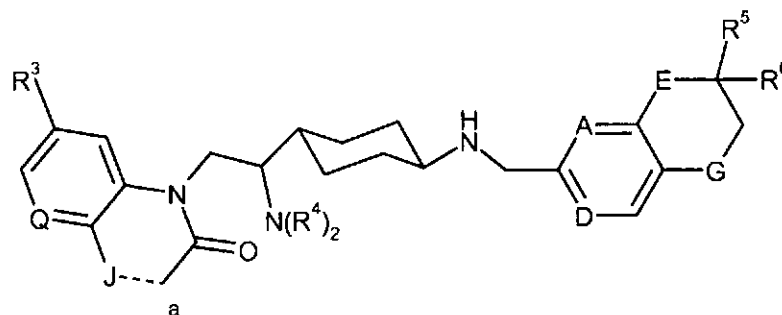
R³ is selected from halo, -CN, and -OR^{3a};

R^{3a} is C₁₋₆alkyl;

R⁴ is H; and

10 R⁵ and R⁶ together with the carbon to which they are attached form a -C(O)- group.

In still another aspect, the present invention relates to compounds of Formula (Ia):



Formula (Ia)

15 or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

A is N;

D is selected from CH and N;

E is NH;

G is selected from O;

20 the bond represented with a dashed line between J and carbon "a" is a double bond;

J is selected from C-R¹ and N;

Q is selected from CH and N;

R¹ is selected from H and C₁₋₆alkyl;

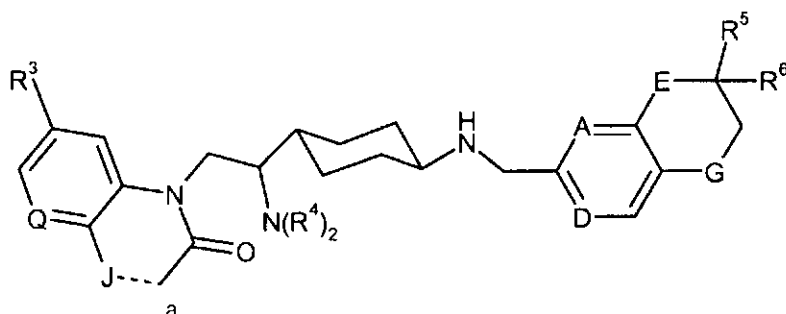
R³ is selected from halo, -CN, and -OR^{3a};

25 R^{3a} is C₁₋₆alkyl;

R⁴ is H; and

R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached form a $-C(O)-$ group.

In yet another aspect, the present invention relates to compounds of Formula (Ia):



Formula (Ia)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

A is N;

D is selected from CH and N;

E is NH;

10 **G** is O;

the bond represented with a dashed line between **J** and carbon "a" is a double bond;

J is selected from CH and N;

Q is selected from CH and N;

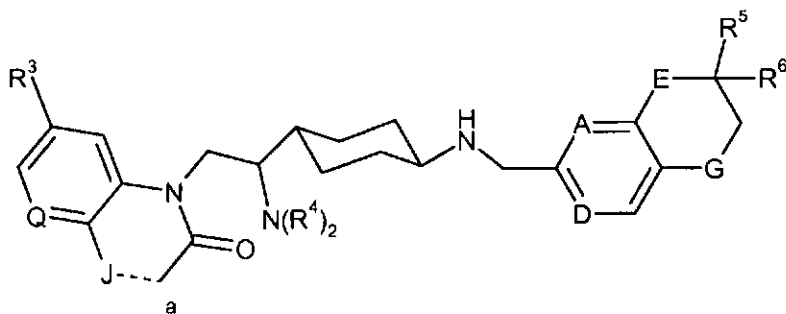
R^3 is selected from $-CN$ and $-OR^{3a}$;

15 R^{3a} is C_{1-6} alkyl;

R^4 is H; and

R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached form a $-C(O)-$ group.

In a further aspect, the present invention relates to compounds of Formula (Ia):



Formula (Ia)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

A is N;

D is selected from CH and N;

E is NH;

5 **G** is selected from O and S;

the bond represented with a dashed line between **J** and carbon "a" is a double bond;

J is selected from C-R¹ and N;

Q is selected from CH and N;

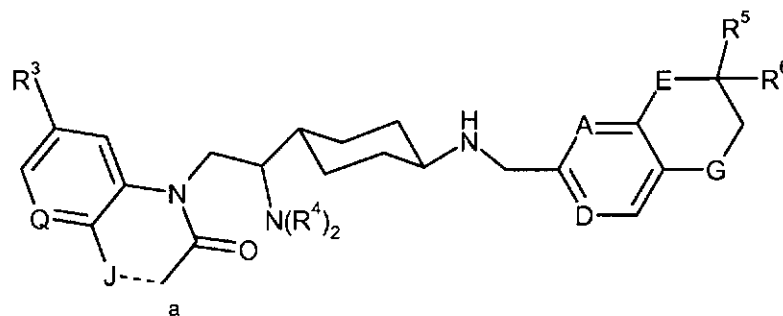
R¹ is selected from H and methyl;

10 **R**³ is selected from F, -CN, and -OMe;

R⁴ is H; and

R⁵ and **R**⁶ together with the carbon to which they are attached form a -C(O)- group.

In still a further aspect, the present invention relates to compounds of Formula (Ia):



15

Formula (Ia)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

A is N;

D is selected from CH and N;

20 **E** is NH;

G is O;

the bond represented with a dashed line between **J** and carbon "a" is a double bond;

J is selected from CH and N;

Q is selected from CH and N;

25 **R**³ is selected from -CN and methoxy;

R⁴ is H; and

R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached form a -C(O)- group.

In one aspect, the present invention provides a compound of Formula (I) as illustrated by each of the Examples, free bases thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof, each of which provides a further independent aspect of the invention.

In a further aspect, the present invention provides a compound selected from:

6-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer A;

6-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer B;

6-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer A;

6-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer B;

2-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one, trans enantiomer A;

2-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one, trans enantiomer B;

1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A; and

1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In still a further aspect, the present invention provides a compound selected from:

trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-

yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

- trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 5 trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-2-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- trans-2-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- 10 trans-1-[(2*S*)-2-amino-2-(4-[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino)cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;
- trans-1-[(2*R*)-2-amino-2-(4-[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino)cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;
- 15 trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-2-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- 20 trans-2-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- trans-1-[(2*S*)-2-amino-2-(4-[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino)cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;
- 25 trans-1-[(2*R*)-2-amino-2-(4-[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino)cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;
- trans-2-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- trans-2-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- 30

trans-6- {[(4- {(1*S*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(phenylsulfanyl)-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl]ethyl}cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
 trans-6- {[(4- {(1*R*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(phenylsulfanyl)-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl]ethyl}cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
 5 trans-6- [(4- [(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
 trans-6- [(4- [(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Biological Activity

The compounds of Formula (I) are of interest due to their antibacterial effects. The ability of the invention compounds disclosed herein to achieve an antibacterial effect may be evaluated with regard to their ability to inhibit the ParC enzyme of *Escherichia coli* using an assay based on the
 15 following protocol.

The assay utilizes the ATPase activity of the ParE subunit of reconstituted *Escherichia coli* ParC/ParE tetramer protein. Inhibition of ATPase activity may be monitored by reduced production of inorganic phosphate, a product of the ATPase reaction. Inorganic phosphate may
 20 be quantified using the ammonium molybdate/malachite green-based detection system. For determination of IC50 values, assays may be performed 384-well microtiter plates. Each well preferably contains a dilution range of the compound dissolved in DMSO. In addition, each well preferably contains: 20 mM Tris pH 8.0, 50 mM ammonium acetate, 0.16 mM ATP, 0.005% Brij-35, 8.0 mM magnesium chloride, 0.5 mM EDTA, 2.5% v/v glycerol, 5 mM dithiothreitol,
 25 0.005 mg/mL sheared salmon sperm DNA, 0.5 nM *E. coli* ParC protein, 0.5 nM *E. coli* ParE protein. Final volume of assays is preferably 30 μ L. Reactions may be incubated 24 hours at room temperature and then quenched with the addition of 45 μ L malachite green reagent (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach, and O. A. Candia (1979) Anal. Biochem. 100: 95-97) via a bulk reagent dispenser. Plates may be incubated 3-5 minutes at room temperature, and
 30 then absorbance at 650 nM may be measured using a Spectramax 384 plate reader.

When tested in an assay based on the one described above, the inhibitory activity of the following Examples was measured at the indicated IC₅₀. A hyphen indicates that an IC₅₀ measurement is not provided for that particular compound, and is not meant to imply that the particular compound does not possess IC₅₀ activity.

5

Example	<i>E. coli</i> ParC IC ₅₀ (μM)
1	0.02
1(a)	0.002
1(b)	0.033
2	-
2(a)	0.016
2(b)	0.004
3	-
3(a)	0.016
3(b)	0.003
4	0.009
4(a)	0.032
4(b)	0.004
5	0.024
6	0.015
7	0.012
7(a)	-
7(b)	0.002

8	0.017
9	0.006
10	0.009

Thus, in one aspect there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

5 It is expected that the compounds of the present invention will be useful in treating bacterial infections. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a gynecological infection. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a respiratory tract infection (RTI). In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a sexually transmitted disease. In yet another aspect, the terms
10 "infection" and "bacterial infection" may refer to a urinary tract infection. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB). In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to acute otitis media. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to acute sinusitis. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to
15 an infection caused by drug resistant bacteria. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to catheter-related sepsis. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to chancroid. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to chlamydia. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to community-acquired pneumoniae (CAP). In
20 still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to complicated skin and skin structure infection. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to uncomplicated skin and skin structure infection. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to endocarditis. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to febrile neutropenia. In still another aspect, the
25 terms "infection" and "bacterial infection" may refer to gonococcal cervicitis. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to gonococcal urethritis. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to hospital-acquired

pneumonia (HAP). In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to osteomyelitis. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to sepsis. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to syphilis.

5

In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Acinetobacter baumannii*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Acinetobacter haemolyticus*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Acinetobacter junii*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Acinetobacter johnsonii*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Acinetobacter lwoffii*. In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Bacteroides bivius*. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Bacteroides fragilis*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Burkholderia cepacia*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Campylobacter jejuni*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Chlamydia pneumoniae*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Chlamydia urealyticus*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Chlamydophila pneumoniae*. In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Clostridium difficile*. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Enterobacter aerogenes*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Enterobacter cloacae*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Enterococcus faecalis*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Enterococcus faecium*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Escherichia coli*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Gardnerella vaginalis*. In still a further aspect, the terms “infection” and

“bacterial infection” may refer to an infection caused by *Haemophilus parainfluenzae*. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Haemophilus influenzae*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Helicobacter pylori*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Legionella pneumophila*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Moraxella catarrhalis*. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Morganella morganii*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Mycoplasma pneumoniae*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus magnus*. In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus micros*. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus anaerobius*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus prevotii*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus tetradius*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus vaginalis*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Proteus mirabilis*. In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Pseudomonas*

aeruginosa. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Quinolone-Resistant *Staphylococcus aureus*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Quinolone-Resistant *Staphylococcus epidermis*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Salmonella typhi*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Salmonella paratyphi*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Salmonella enteritidis*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Salmonella typhimurium*. In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Serratia marcescens*. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Staphylococcus aureus*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Staphylococcus epidermidis*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Streptococcus agalactiae*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Streptococcus agalactiae*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. In still a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Streptococcus pyogenes*. In yet a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. In one aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by *Ureaplasma urealyticum*. In another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. In still another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis*. In yet another aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*. In a further aspect, the terms “infection” and “bacterial infection” may refer to an infection caused by Vancomycin-Resistant *Staphylococcus epidermis*.

In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Acinetobacter* spp.. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Bacteroides* spp.. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Burkholderia* spp.. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Campylobacter* spp.. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Chlamydia* spp.. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Chlamydophila* spp.. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Clostridium* spp.. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Enterobacter* spp.. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Enterococcus* spp.. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Escherichia* spp.. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Gardnerella* spp.. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Haemophilus* spp.. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Helicobacter* spp.. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Klebsiella* spp.. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Legionella* spp.. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Moraxella* spp.. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Morganella* spp.. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Mycoplasma* spp.. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Neisseria* spp.. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Peptostreptococcus* spp.. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Proteus* spp.. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Pseudomonas* spp.. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Salmonella* spp.. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Serratia* spp.. In still another aspect, the

terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Staphylococcus* spp.. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Streptococcus* spp.. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Stenotrophomonas* spp.. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by *Ureaplasma* spp.. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by aerobes. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by obligate anaerobes. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by facultative anaerobes. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by gram-positive bacteria. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by gram-negative bacteria. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by gram-variable bacteria. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by atypical respiratory pathogens.

Accordingly, in one aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man.

In another aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as man.

In still another aspect, there is provided a method for treating a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man, said method including administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another aspect, there is provided a method for producing an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as man, said method including administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as man.

5

In still a further aspect, there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal, such as man.

A compound of Formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, for the therapeutic (including prophylactic) treatment of mammals including humans, in particular in treating infection, is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

15 Accordingly, in one aspect, there is provided a pharmaceutical composition including a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In another aspect, there is provided the use of a pharmaceutical composition including a
20 compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man.

In still another aspect, there is provided the use of a pharmaceutical composition including a
25 compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as man.

In yet another aspect, there is provided a method for treating a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man, said method including administering to said animal an effective amount of a pharmaceutical composition including a compound of Formula (I), or a
30 pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect, there is provided a method for producing an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal such as man, said method including administering to said animal an effective amount of a pharmaceutical composition including a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

In still a further aspect, there is provided a pharmaceutical composition including a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as man.

10 In yet a further aspect, there is provided a pharmaceutical composition including a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-bacterial effect in a warm-blooded animal, such as man.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more coloring, sweetening, flavoring and/or preservative agents.

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate; granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents

such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate; and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

Compositions for oral use may be in the form of hard gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules in which the active ingredient is mixed with water or an oil such as peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form or in the form of nano or micronized particles together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxyethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate; anti-oxidants such as ascorbic acid); coloring agents; flavoring agents; and/or sweetening agents such as sucrose, saccharine or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl

alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

- 5 Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

10

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-
15 occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavoring and preservative agents.

- 20 Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents such as glycerol, propylene glycol, sorbitol, aspartame or sucrose, and may also contain a demulcent, preservative, flavoring and/or coloring agent.

- 25 The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

- 30 Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurized aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided

solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

- 5 For further information on formulation the reader is referred to Chapter 25.2 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 4 g of active agent compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 1 mg
15 to about 500 mg of an active ingredient. For further information on Routes of Administration and Dosage Regimes the reader is referred to Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a
20 particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. Accordingly, the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

- 25 In any of the pharmaceutical compositions, processes, methods, uses, medicaments, and manufacturing features mentioned herein, any of the alternate aspects of the compounds of the invention described herein also apply.

Combinations

- 30 The compounds of the invention described herein may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or

treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the beneficial effect of the combination. Suitable classes and substances may be selected from one or more of the following:

- i) other antibacterial agents for example macrolides e.g. erythromycin, azithromycin or clarithromycin; quinolones e.g. ciprofloxacin or levofloxacin; β -lactams e.g. penicillins e.g. amoxicillin or piperacillin; cephalosporins e.g. ceftriaxone or ceftazidime; carbapenems, e.g. meropenem or imipenem etc; aminoglycosides e.g. gentamicin or tobramycin; or oxazolidinones; and/or
- ii) anti-infective agents for example, an antifungal triazole e.g. or amphotericin; and/or
- iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or
- iv) efflux pump inhibitors.

Therefore, in a further aspect of the invention there is provided a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a chemotherapeutic agent selected from:

- i) one or more additional antibacterial agents; and/or
- ii) one or more anti-infective agents; and/or
- iii) biological protein therapeutics for example antibodies, cytokines, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products; and/or
- iv) one or more efflux pump inhibitors.

Process

If not commercially available, the necessary starting materials for the procedures such as those described herein may be made by procedures which are selected from standard organic chemical techniques, techniques which are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques which are analogous to the described procedure or the procedures described in the Examples.

It is noted that many of the starting materials for synthetic methods as described herein are

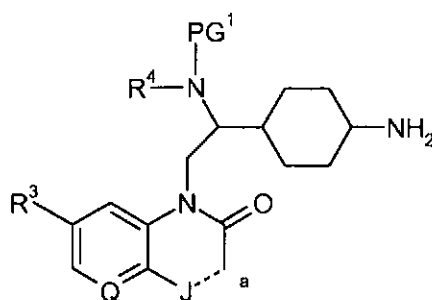
commercially available and/or widely reported in the scientific literature, or could be made from commercially available compounds using adaptations of processes reported in the scientific literature. The reader is further referred to *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, by Jerry March and Michael Smith, published by John Wiley & Sons **2001**, for general guidance on
5 reaction conditions and reagents.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in compounds. The instances where protection is necessary or desirable are known to those skilled in the art, as are suitable methods for such protection. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, published by John Wiley and Sons, **1991**) and as described hereinabove.

Compounds of Formula (I) may be prepared in a variety of ways. The processes and Examples
15 shown below illustrate some methods useful for the synthesis of compounds of Formula (I) and intermediates which may be used for the synthesis of compounds of Formula (I) (wherein A, D, E, G, J, Q, R³, R⁴, R⁵, R⁶, and the bond represented with a dashed line between J and carbon "a", unless otherwise defined, are as defined hereinabove; and wherein PG denotes a protecting group). Where a particular solvent or reagent is shown or referred to in the accompanying text, it
20 is to be understood that the chemist of ordinary skill in the art will be able to modify and/or replace that solvent or reagent as necessary. The processes and Examples are not intended to present an exhaustive list of methods for preparing the compounds of Formula (I); rather, additional techniques of which the skilled chemist is aware of may be also be used for the compounds' synthesis. For example, various techniques described in PCT Pub. No.
25 WO99/001126 may be useful for the synthesis of the Examples herein. The claims are not intended to be limited to the structures shown in the Processes and Examples.

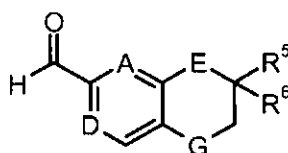
The skilled chemist will be able to use and adapt the information contained and referenced within the above references, and accompanying Examples therein and also the Examples herein, to
30 obtain the necessary starting materials and products.

Process A - In one aspect, the present invention provides a process for preparing compounds of Formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof, the process including reacting a compound of Formula (A):



Formula (A)

with a compound of Formula (B):



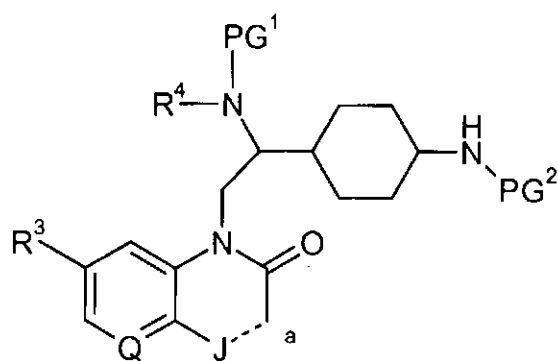
Formula (B);

and thereafter if appropriate:

- i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);
- ii) removing any protecting groups; and/or
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

The reaction shown in Process A may be performed under standard reductive amination conditions. The reaction will beneficially be performed in the presence of a suitable drying agent (such as molecular sieves). Reducing agents suitable for the reductive amination include reducing agents such as sodium borohydride. Suitable protecting groups PG¹ include sulfonamide protecting groups such as tosyl and nosyl protecting groups.

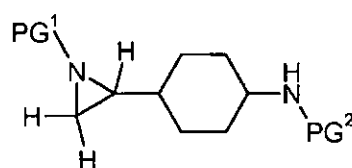
Compounds of Formula (A) may be prepared from compounds of Formula (C):



Formula (C)

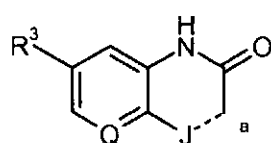
by removal of protecting group PG². In one aspect, there is provided a process for preparing compounds of Formula (C), the process including reacting a compound of Formula (D):

5



Formula (D)

with a compound of Formula (E):



Formula (E)

10

in the presence of a suitable base, and thereafter if appropriate:

- i) converting a compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);
- ii) removing any protecting groups; and/or
- 15 iii) forming a pharmaceutically acceptable salt,

wherein PG¹ and PG² are protecting groups.

The reaction shown in the process above may be performed under standard nucleophilic substitution conditions. Suitable bases include bases such as sodium hydride. Suitable protecting groups PG¹ include sulfonamide protecting groups such as tosyl and nosyl protecting groups. Suitable protecting groups PG² include carbamate protecting groups such as t-butyl carbamate.

5

When an optically active form of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure enantiomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the enantiomers or diastereomers of the final products or chiral intermediates using a standard procedure. The resolution of enantiomers may be achieved by chromatography on a chiral stationary phase, such as a Chiralpak® AD column. Consideration has to be given to solubility as well as resolution. Alternatively, resolution may be obtained by preparation and selective crystallization of a diastereomeric salt of a chiral intermediate or chiral product with a chiral acid, such as camphersulfonic acid. Alternatively, a method of stereoselective synthesis may be employed, for example by using a chiral variant of a protection group, a chiral catalyst or a chiral reagent where appropriate in the reaction sequence. Enzymatic techniques may also be useful for the preparation of optically active compounds and/or intermediates.

10

15

Examples

The invention is now illustrated by, but not limited to, the following Examples, for which, unless otherwise stated:

20

- (i) evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo* and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;
- (ii) temperatures are quoted as °C; operations were carried out at room temperature, that is typically in the range 18-26 °C and without the exclusion of air unless otherwise stated, or unless the skilled person would otherwise work under an inert atmosphere;
- (iii) column chromatography (by the flash procedure) was used to purify compounds and was performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) unless otherwise stated;
- (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC, HPLC, or LC/MS and reaction times are given for illustration only; yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;

25

30

- (v) the structure of the end-products of the invention was generally confirmed by NMR and mass spectral techniques. Proton magnetic resonance spectra were generally determined in DMSO-d₆ unless otherwise stated, using a Bruker DRX-300 spectrometer or a Bruker DRX-400 spectrometer, operating at a field strength of 300 MHz, or 400 MHz, respectively. In cases where the NMR spectrum is complex, only diagnostic signals are reported. Chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane as an external standard (δ scale) and peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; dm, doublet of multiplets; t, triplet; m, multiplet; br, broad. Fast-atom bombardment (FAB) mass spectral data were generally obtained using a Platform spectrometer (supplied by Micromass) run in electrospray and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected or using Agilent 1100 series LC/MS equipped with Sedex 75ELSD, and where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected. The lowest mass major ion is reported for molecules where isotope splitting results in multiple mass spectral peaks (for example when chlorine is present). Reverse Phase HPLC was carried out using YMC Pack ODS-AQ (100x20 mmID, S-5 μ particle size, 12 nm pore size) on Agilent instruments;
- (vi) each intermediate was purified to the standard required for the subsequent stage and was characterized in sufficient detail to confirm that the assigned structure was correct; purity was assessed by HPLC, TLC, or NMR and identity was determined by infra-red spectroscopy (IR), mass spectroscopy or NMR spectroscopy as appropriate; and
- (vii) the following abbreviations may be used:
- TLC is thin layer chromatography; HPLC is high pressure liquid chromatography; MPLC is medium pressure liquid chromatography; NMR is nuclear magnetic resonance spectroscopy; DMSO is dimethylsulfoxide; CDCl₃ is deuterated chloroform; MeOD is deuterated methanol, i.e. D₃COD; MS is mass spectroscopy; ESP (or ES) is electrospray; EI is electron impact; APCI is atmospheric pressure chemical ionization; THF is tetrahydrofuran; DCM is dichloromethane; MeOH is methanol; DMF is dimethylformamide; EtOAc is ethyl acetate; LC/MS is liquid chromatography/mass spectrometry; h is hour(s); min is minute(s); d is day(s); MTBD is N-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene; TFA is trifluoroacetic acid; v/v is ratio of volume/volume;

Boc denotes t-butoxycarbonyl; Cbz denotes benzyloxycarbonyl; Bz denotes benzoyl; atm denotes atmospheric pressure; rt denotes room temperature; mg denotes milligram; g denotes gram; μ L denotes microliter; mL denotes milliliter; L denotes liter; μ M denotes micromolar; mM denotes millimolar; M denotes molar; N denotes normal; nm denotes nanometer.

Intermediate 1

Trans-tert-butyl 4-(oxiran-2-yl)cyclohexylcarbamate

To a solution of trans-tert-butyl 4-vinylcyclohexylcarbamate (1.966 g, 8.73 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added m-CPBA (2.25 g, 13.04 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 hours and then partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium carbonate solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the product as a colourless solid, 1.955g (93%).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 6.72 (d, br, 1H); 3.30(s, br, 1H); 2.64(m, 3H); 1.78 (m, 3H); 1.62 (s, br, 1H); 1.37(s, 9H); 1.10(m, 5H).

Intermediate 2

Trans-tert-butyl (2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)-2-hydroxyethyl)((2-nitrophenyl)sulfonyl)carbamate

To a solution of trans-tert-butyl 4-(oxiran-2-yl)cyclohexylcarbamate (**Intermediate 1**, 1.10g, 4.56 mmol) in THF (20 mL) was added Jacobsen Co(III) (salen) acetate catalyst (prepared through one-electron oxidation of (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-t-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminocobalt(II) in open air in acetic acid, Reference: S. Schaus, et al. *J. Amer.*

Chem. Soc. 2002, vol. 124, 1307) (55 mg, 0.08 mmol, prepared according to literature procedure). The mixture was stirred at room temperature for three hours and then tert-butyl 2-

nitrophenylsulfonylcarbamate (688 mg, 2.28 mmol) was added. The mixture was stirred over night and then more tert-butyl 2-nitrophenylsulfonylcarbamate (688 mg, 2.28 mmol) was added and stirring was continued. THF was removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel with 30% ethyl acetate in hexanes to give the product as a light pink solid, 1.93 g (78%).

MS (ES): 566 (MNa⁺) for C₂₄H₃₇N₃O₉S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.6-8.6 (m, 5H); 6.71 (d, br, 1H); 4.93(d, 1H); 4.02 (t, 1H); 3.68 (d 1H); 3.50 (s, br, 1H); 3.15 (s, br, 1H); 1.78 (m, 3H); 1.81 (d, 2H); 1.61 (m, 1H); 1.37 (s, 9H); 1.21 (s, 9H); 1.14 (m, 2H).

5

Intermediate 3

Trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-hydroxy-2-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexyl)acetamide

To a solution of trans- *tert*-butyl (2-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)cyclohexyl)-2-hydroxyethyl)((2-nitrophenyl)sulfonyl)carbamate (**Intermediate 2**, 1.93 g, 3.55 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added trifluoroacetic acid (TFA) (4 mL, 51.92 mmol) in dichloromethane (4 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. More TFA (4 mL) was added and the mixture was heated to 55 °C for 2hrs. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue taken up in TFA (10 mL) and heated to reflux overnight. TFA was removed under reduced pressure and the crude product was used for next step without further purification.

15

MS (ES): 440 (MH⁺) for C₁₆H₂₀F₃N₃O₆S

Intermediate 4

Trans-N-(2-(4-aminocyclohexyl)-2-hydroxyethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

To a solution of trans-2,2,2-trifluoro-N- (4-(1-hydroxy-2-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexyl)acetamide (**Intermediate 3**, 1.58g, 1.80 mmol) in THF (10 mL) was added K₂CO₃ (0.248 g, 1.80 mmol). The reaction was stirred at RT for 1 hour. THF was removed under reduced pressure to give the product as a colourless hard foam, 2.2g, which was used without further purification for the next step.

20

MS (ES): 344 (MH⁺) for C₁₄H₂₁N₃O₅S

25

Intermediate 5

Trans-N-(2-hydroxy-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

To a solution of trans-N-(2-(4-aminocyclohexyl)-2-hydroxyethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate 4**, 2.0g, 5.82 mmol) in MeOH (10.00 mL) was added 3-oxo-3,4-dihydro-2H-

30

pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (0.25g, 1.40 mmol) and the mixture was heated to make a homogeneous solution. 1,2-Dichloroethane (5 mL) and molecular sieves 4 Å were added and the mixture was stirred at 67 °C for 3 hours. The mixture was cooled to room temperature, sodium triacetoxyborohydride (500 mg, 2.36 mmol) was added and the mixture was stirred at
 5 room temperature overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate and with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200ml/200ml). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the product as an off-white solid, (1.03g, 35%). MS (ES): 506 (MH⁺) for C₂₂H₂₇N₅O₇S

10 **Intermediate 6**

Trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-hydroxy-2-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexyl)-N-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide

To a solution of trans-N-(2-hydroxy-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate 5**, 970 mg, 1.92
 15 mmol) in THF (10 mL) was added triethylamine (1.0 mL, 7.17 mmol) at 0°C and 2,2,2-trifluoroacetic anhydride (280 µL, 2.01 mmol) in 5ml of THF was added dropwise at 0°C. The mixture was stirred for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature. More 2,2,2-trifluoroacetic anhydride (280 µL, 2.01 mmol, in 5 mL THF) was added as above and the mixture was stirred overnight at room temperature. More 2,2,2-trifluoroacetic anhydride (280 µL, 2.01
 20 mmol, in 5 mL THF) was added and the mixture was stirred for 6 more hours at room temperature. Work up with dichloromethane / water extraction. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with 3-5% methanol in dichloromethane to give the product as a light brown solid (740 mg). MS (ES): 602 (MH⁺) for C₂₄H₂₆N₅O₈S

25

Intermediate 7

Trans-2-(2-nitrophenylsulfonamido)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-N-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamido)cyclohexyl)ethyl methanesulfonate

To a mixture of trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-hydroxy-2-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexyl)-N-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide (**Intermediate 6**, 480 mg, 0.95 mmol) and triethylamine (0.2 mL, 1.44
 30

mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) at RT was added methanesulfonyl chloride (25 μ L, 0.32 mmol) at 0°C and 5 mg of dimethylaminopyridine. The mixture was stirred for 2 hrs at 0°C, then concentrated to dryness and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was used directly for the next step without further characterization.

Intermediate 8

Trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)cyclohexyl)-N-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide

To a solution of trans-2-(2-nitrophenylsulfonamido)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-N-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamido)cyclohexyl)ethyl methanesulfonate (**Intermediate 7**, 645 mg, 0.95 mmol) in THF (15mL) at room temperature was added K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) and water 1.0 mL and the mixture was heated to 60°C for two days, then for 12 hrs at 75°C. THF was removed under reduced pressure and the residue was taken up with dichloromethane, washed with brine, then dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with 0 to 3% methanol in dichloromethane. The sample was further purified by reverse phase HPLC with acetonitrile/water to give the product as a colourless solid, 38 mg.

MS (ES): 584 (MH⁺) for C₂₄H₂₄N₅O₇S

Intermediate 9

Trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexyl)-N-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide

To a solution of 7-methoxy-1,5-naphthyridin-2(1H)-one (prepared according to the procedure described in WO07/0138974; 57 mg, 0.32 mmol) in DMF (3 mL) was added NaH (13 mg, 0.33 mmol) at room temperature under nitrogen. The mixture was stirred for 15 minutes, then a solution of trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)cyclohexyl)-N-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide (**Intermediate 8**, 38 mg, 0.07 mmol) in DMF (3 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The mixture of the crude product was used directly for the next step.

MS (ES): 760 (MH⁺) for C₃₃H₃₂F₃N₇O₉S

Intermediate 10

Trans-*N*-(4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexyl)-2,2,2-
trifluoro-*N*-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide

To the crude solution of trans-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexyl)-*N*-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide (**Intermediate 9**, ~53 mg, 0.07 mmol) in DMF (5 mL) was added benzenethiol (25 μ l, 0.07 mmol) and K₂CO₃ (10mg) at room temperature under nitrogen.

The reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. DMF was removed under reduced pressure, providing the title product as a racemic mixture. The crude product was used without further purification for the next step.

MS (ES): 575 (MH⁺) for C₂₇H₂₉F₃N₆O₅

Intermediate 11

Trans-*tert*-Butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate

To a solution of copper (II) triflate (643, 1.78 mmol) in dry acetonitrile (2 mL) was added a solution of *tert*-butyl 4-vinylcyclohexylcarbamate (4.0 g, 17.75 mmol) in dry acetonitrile (4 mL, heated till dissolved). The mixture was warmed gently to enhance solubility, then cooled to room temperature and [*N*-(*o*-nitrophenylsulfonyl)imino]phenyliodinane (prepared according to the procedure described in Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 39, pp. 6897-6900, 1997; 7.2 g, 17.75 mmol) was added. The reaction mixture became exothermic after several minutes. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for three hours, then concentrated under reduced pressure. The crude product was taken up in dichloromethane and the solids were removed by filtration. The filtrate was chromatographed on silica gel eluting with 10-50% acetone in hexanes to give 2.0 g (27%) of the title product as a racemic mixture in the form of an off-white solid.

MS (ES): 426 (MH⁺) for C₁₉H₂₇N₃O₆S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : ppm 0.98 - 1.12 (m, 5H); 1.36 (m, 10H); 1.45 - 1.53 (m, 1H); 1.60 - 1.65 (m, 1H); 1.66 - 1.79 (m, 2H); 2.63 - 2.69 (m, 1H); 2.68 - 2.75 (m, 1H); 3.09 (brs, 1H); 6.64 (d, 1H); 7.88 - 7.95 (m, 1H); 7.96 - 8.02 (m, 1H); 8.03 - 8.07 (m, 1H); 8.15 (dd, 1H).

The *R* and *S* enantiomers of **Intermediate 11** were separated by chiral HPLC (Chiralcel OJ column, 20x250 mm, 10 μ , 1:1 isopropanol: hexanes, 10 mL/min) to give **Intermediate 11(a)** as first eluting enantiomer and **Intermediate 11(b)** as second eluting enantiomer.

5 **Intermediate 11(a), First Eluting Compound**

Trans-*tert*-Butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate, (+) enantiomer
[α]_D = +39.7 (c=1 in methanol).

Intermediate 11(b), Second Eluting Compound

Trans-*tert*-Butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate, (-) enantiomer
The second eluting enantiomer was collected and concentrated under reduced pressure to give the title product as a colorless hard foam. [α]_D = -62.5 (c=0.2 in CHCl₃).

Intermediate 12

15 **Trans-*tert*-Butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate**

7-Methoxy-1,5-naphthyridin-2(1*H*)-one (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO07/0138974; 444 mg, 2.52 mmol), sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) (101 mg, 2.52 mmol), and trans-*tert*-butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-

20 cyclohexylcarbamate (**Intermediate 11**, 715 mg, 1.68 mmol) were reacted as described for **Intermediate 15** to give 740 mg (73%) of the title product as a racemic mixture in the form of an off-white solid.

MS (ES): 602 (MH⁺) for C₂₈H₃₅N₅O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : ppm 1.01 - 1.20 (m, 4H); 1.38 (s, 9H); 1.47 - 1.59 (m, 1H); 1.73 - 1.94 (m, 4H); 3.14 (brs, 1H); 3.66 - 3.78 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.12 (brs, 1H); 4.27 - 4.39 (m, 1H); 6.48 - 6.58 (m, 1H); 6.65 - 6.75 (m, 1H); 7.39 - 7.45 (m, 1H); 7.47 - 7.69 (m, 5H); 7.76 - 7.89 (m, 1H); 8.11 (s, 1H).

Intermediate 12(a)

30 **Trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate, (-) enantiomer**

The title product was chirally synthesized as a single enantiomer from trans-*tert*-butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate, (-) enantiomer (**Intermediate 11(b)**) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 12**.

$[\alpha]_D = -15.5$ (c=0.2 in CHCl₃).

5

Intermediate 13

Trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoro acetic acid salt

Trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate (**Intermediate 12**, 655 mg, 1.09 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid in dichloromethane as described for **Intermediate 16** to give 670 mg (quant.) of the title product as a racemic mixture that was used without further purification. MS (ES): 502 (MH⁺) for C₂₃H₂₇N₅O₆S

Intermediate 13(a)

Trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoro acetic acid salt

The title product was chirally synthesized as a single enantiomer from trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate, enantiomer A (**Intermediate 12(a)**) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 13**.

Intermediate 14

Trans-*N*-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

A mixture of trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoro acetic acid salt (**Intermediate 13**, 795 mg, 1.09 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO04/058144; 194 mg, 1.09 mmol) and ethyl(diisopropyl)amine (758 μ L, 4.36 mmol) in methanol/chloroform (1:1, 20 mL) over 3 Å molecular sieves was heated to 70 °C for two hours under nitrogen. The reaction mixture was

cooled to room temperature and treated with sodium triacetoxymethylborohydride (693 mg, 3.27 mmol). After stirring for 2 hours, the reaction was diluted with 15% methanol in dichloromethane and filtered through diatomaceous earth (Celite® brand). The filtrate was washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was re-extracted once with 15% methanol/dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel eluting with 2-10% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide gave 555 mg (77%) of the title product as a racemic mixture in the form of an off-white solid.

MS (ES): 664 (MH⁺) for C₃₁H₃₃N₇O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0.98 - 1.13 (m, 4H); 1.57 (brs, 1H); 1.86 - 2.01 (m, 4H); 2.30 (brs, 1H); 3.68 - 3.77 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.12 (brs, 1H); 4.26 - 4.37 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 6.52 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.40 - 7.64 (m, 6H); 7.77 (brs, 1H); 8.09 (d, 1H); 11.15 (brs, 1H).

Intermediate 14(a)

Trans-*N*-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, (+) enantiomer

The title product was chirally synthesized as a single enantiomer from trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-

nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoro acetic acid salt (**Intermediate 13(a)**) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 14**.

[α]_D = +13.5 (c=0.2 in CHCl₃).

Intermediate 15

Trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenyl)sulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate

To a solution of 7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO08/071961; 397 mg, 2.26 mmol) in dry DMF (10 mL) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil; 113 mg, 2.82 mmol) with stirring under nitrogen. After 30 minutes a solution of trans-*tert*-butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate (**Intermediate 11**, 800 mg, 1.88 mmol) in dry DMF (3 mL) was added and

the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The mixture was quenched with potassium phosphate buffer pH 7 (1M, 2 mL). The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and water, the layers were separated and the aqueous phase was back-extracted once with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water (3x), followed by
5 brine (1x), dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with hot toluene and the solid was collected by filtration to give 570 mg of the title product. The filtrate was concentrated in vacuo and the resulting crude material subjected to chromatography on silica gel eluting with 10-50% acetone in hexanes to give an additional 153 mg (64% total yield) of product as a racemic mixture in the form of an off white solid.

10 MS (ES): 602 (MH⁺) for C₂₈H₃₅N₅O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0.98 - 1.18 (m, 4H); 1.37 (s, 9H); 1.45 - 1.58 (m, 1H); 1.72 - 1.92 (m, 4H); 3.10 (brs, 1H); 3.73 (brs, 1H); 3.92 (s, 3H); 4.13 - 4.31 (m, 2H); 6.61 - 6.71 (m, 1H); 6.86 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.46 - 7.68 (m, 5H); 7.86 - 7.97 (m, 2H).

15 **Intermediate 15(a)**

Trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate, (+) enantiomer

The title product was chirally synthesized as a single enantiomer from trans-*tert*-butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate, (-) enantiomer (**Intermediate 11(b)**)

20 using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 15**.

[α]_D = + 6.0 (c=0.1 in methanol).

Intermediate 16

Trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt

25 nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt

A solution of trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate (**Intermediate 15**, 570 mg, 0.95 mmol) in dichloromethane (10 mL) was treated with trifluoroacetic acid (3 mL). After 1 hour the reaction was concentrated under reduced pressure. The crude product was co-evaporated 2x with
30 dichloromethane giving 580 mg (quant.) of the title product as a racemic mixture that was used in the next step without further purification.

MS (ES): 502 (MH⁺) for C₂₃H₂₇N₅O₆S

Intermediate 16(a)

Trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoroacetic acid salt

The title product was chirally synthesized as a single enantiomer from trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate, enantiomer A (**Intermediate 15(a)**) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 16**.

Intermediate 17

Trans-N-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

A solution of trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 16**, 583 mg, 0.95 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO04/058144; 169 mg, 0.95 mmol), ethyl(diisopropyl)amine (659 µL, 3.79 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (602 mg, 2.84 mmol) in DMF (20 mL) was heated at 40 °C under nitrogen over 3 Å molecular sieves for 15 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with 1:1 methanol/dichloromethane, filtered through diatomaceous earth (Celite® brand) and concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between 15% methanol in dichloromethane and saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was back-extracted once with 15% methanol in dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 790 mg of the crude product as a racemic mixture which was used in the next step without further purification.

MS (ES): 664 (MH⁺) for C₃₁H₃₃N₇O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0.94 - 1.12 (m, 4H); 1.50 - 1.61 (m, 1H); 1.83 - 1.98 (m, 4H); 2.25 - 2.37 (m, 1H); 3.67 - 3.76 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.12 - 4.30 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.81 - 6.88 (m, 1H); 6.98 - 7.06 (m, 2H); 7.27 - 7.32 (m, 1H); 7.45 - 7.64 (m, 6H); 7.89 (s, 1H); 11.19 (brs, 1H).

Intermediate 17(a)

Trans-N-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, (+) enantiomer

The title product was chirally synthesized as a single enantiomer from trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 16(a)**) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 17**.

$[\alpha]_D = +18$ (c=0.1 in methanol)

Intermediate 18

Trans-N-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 16**, 815 mg, 1.32 mmol), 7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazine-2-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO08/009700; 237 mg, 1.32 mmol), and sodium triacetoxy borohydride (842 mg, 3.97 mmol) were reacted as described for **Intermediate 17** to give 860 mg of crude product as a racemic mixture, which was used in the next step without further purification.

MS (ES): 665 (MH⁺) for C₃₀H₃₂N₈O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0.93 - 1.18 (m, 4H); 1.55 (brs, 1H); 1.80 - 1.98 (m, 4H); 2.35 (brs, 1H); 3.69 - 3.80 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.10 - 4.31 (m, 2H); 4.72 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.43 - 7.66 (m, 5H); 7.89 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.23 (s, 1H).

Intermediate 18(a)

N-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A

The title product was chirally synthesized as a single enantiomer from trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt, enantiomer A (**Intermediate 16(a)**) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 17**.

Intermediate 19

Trans-*tert*-butyl-4-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate

- 5 To a solution of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO08/007196; 0.624 g, 3.67 mmol) in DMF (35 mL) at room temperature was added sodium hydride (60% in mineral oil, 0.147 g, 3.67 mmol). Trans-*tert*-Butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate (**Intermediate 11**, 1.3 g, 3.06 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with water, extracted twice with dichloromethane, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography (0% - 80% ethyl acetate/hexanes) afforded the title product as a racemic mixture, 1.287 g (70%).

MS (ES): 594 (M-H⁻) for C₂₉H₃₃N₅O₇S

- ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.09 (m, 4H); 1.36 (s, 9H); 1.54 (m, 1H); 1.81 (m, 4H); 3.12 (m, 1H);
15 3.70 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 4.28 (m, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.70 (m, 1H); 7.51 (m, 6H); 7.70 (d, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.19 (s, 1H).

Intermediate 20

Trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt

- 20 Trans-*tert*-butyl-4-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)-cyclohexylcarbamate (**Intermediate 19**, 1.287 g, 2.16 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid (1.998 mL, 25.93 mmol) in dichloromethane as described for **Intermediate 16** to give the title product as a racemic mixture in the form of an off-white solid, 1.42 g.

- 25 MS (ES): 496 (MH⁺) for C₂₄H₂₅N₅O₅S

Intermediate 21

Trans-*N*-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

- 30 A mixture of trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate 20**, 0.535 g, 1.08 mmol) and 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-

pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO04/058144; 0.288 g, 1.62 mmol) in chloroform (10 mL) and methanol (20 mL) was heated over 3Å molecular sieves at 70 °C for 4 hours. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and sodium triacetoxyborohydride (0.458 g, 2.16 mmol) was added. After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate and filtered. The filtrate was diluted with dichloromethane, the phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography (0%-10% methanol in dichloromethane) afforded the title product as a racemic mixture in the form of a colourless solid, 0.563 g (79%).

MS (ES): 658 (MH⁺) for C₃₂H₃₁N₇O₇S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25 (m, 6H); 1.65 (m, 1H); 1.99 (m, 2H); 2.17 (m, 2H); 3.04 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 4.29 (m, 1H); 4.69 (s, 2H); 6.60 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.44 (m, 3H); 7.54 (m, 3H); 7.68 (d, 1H); 7.86 (m, 1H); 8.19 (s, 1H); 11.34 (s, 1H).

Intermediate 22

Trans-N-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A

Trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 23**, 142 mg, 0.24 mmol) was dissolved in DMF (3 mL). Diisopropylethylamine (0.123 mL, 0.71 mmol) and freshly activated MS3A (perled) was added under nitrogen, followed by addition of 3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (41.9 mg, 0.24 mmol) (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO04/058144) and the mixture was heated to 40°C for 15 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (125 mg, 0.59 mmol) was added and the mixture was heated at 40°C over night. The mixture was filtered through a 0.45µm membrane, the filter cake was washed with methanol/ dichloromethane (1:1) and the combined filtrate and wash were concentrated under reduced pressure to dryness. DMF was removed by codistillation with toluene. The residue was taken up in dichloromethane (~5 mL) and loaded onto a silica gel column with dead space, eluting with CH₂Cl₂/ MeOH 15:1, containing 0.25% ammonium hydroxide. Fractions containing product were pooled and concentrated under reduced

pressure to give 123 mg of the title product as a single enantiomer in the form of a colorless hard foam.

MS (ES): 652 (MH⁺) for C₃₀H₃₀FN₇O₇S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.15 (brs, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.89 (brs, 1H); 7.66-7.49 (m, 6H); 7.30 (d, 1H); 7.09 (m, 1H); 7.02 (d, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.24 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.71 (m, 3H); 2.31 (m, 1H); 1.99-1.75 (m, 4H); 1.57 (m, 1H); 1.16-0.88 (m, 4H).

Intermediate 23

Trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoroacetic acid salt

A solution of trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexylcarbamate, enantiomer A (**Intermediate 24**, 295 mg, 0.50 mmol) in dichloromethane (6 ml) at 0°C was treated with trifluoroacetic acid (3 mL). The cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, then codistilled with dichloromethane (twice) and then with methanol (twice) to give the title product, 233 mg, as a single enantiomer in the form of a colourless oil.

MS (ES): 490 (MH⁺) for C₂₂H₂₄FN₅O₅S

Intermediate 24

Trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexylcarbamate, enantiomer A

To a mixture of 7-fluoroquinoxalin-2(1H)-one (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO08/071961; 171 mg, 1.04 mmol) in DMF (5 mL) was added sodium hydride (49.9 mg, 1.25 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes under nitrogen. A solution of trans-*tert*-butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)cyclohexylcarbamate, (-) enantiomer (**Intermediate 11(b)**, 442 mg, 1.04 mmol) in DMF (5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature over night. The mixture was quenched with phosphate buffer pH 7 (30 mL, 1M) and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic phase was washed with water twice (2x 100 mL) and dried over sodium sulfate, then concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with

hexanes/acetone 2:1 to give 300 mg of the title product as a single enantiomer in the form of colorless solid.

MS (ES): 612 (MNa⁺) for C₂₇H₃₂FN₅O₇S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.05 (s, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.68-7.52 (m, 6H); 7.11 (ddd, 1H); 6.66 (d, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 1.86-1.71 (m, 4H); 1.51 (m, 1H); 1.38 (s, 9H); 1.22-0.94 (m, 4H).

Intermediate 25

10 Trans-N-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A
Trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 23**, 143 mg, 0.24 mmol) was reacted with DIEA (0.123 mL, 0.71 mmol), 7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazine-2-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO08/009700) (42.4 mg, 0.24 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (125 mg, 0.59 mmol) as described for **Intermediate 22** to give 106 mg of the title product as a single enantiomer in the form of a colorless hard foam.

MS (ES): 653 (MH⁺) for C₂₉H₂₉FN₈O₇S

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.25 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.87 (brs, 1H); 7.66-7.49 (m, 6H); 7.08 (ddd, 1H); 4.73 (s, 2H); 4.23 (dd, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.76 (s, 2H); 3.69 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 1.99-1.77 (m, 4H); 1.58 (m, 1H); 1.18-0.91 (m, 4H).

Intermediate 26

25 Trans-N-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide
Trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 20**, 0.535 g, 1.08 mmol) and 3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazine-6-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO 2004/058144, 0.315 g, 1.62 mmol) were reacted with sodium triacetoxyborohydride (0.458 g, 2.16 mmol) as described for **Intermediate 21** to give the title product as a racemic mixture in the form of an orange solid, 0.439 g, 60%.

MS (ES): 674 (MH⁺) for C₃₂H₃₁N₇O₆S₂

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.04 (m, 4H); 1.60 (m, 1H); 1.88 (m, 4H); 2.34 (m, 1H); 3.52 (s, 2H); 3.75 (m, 3H); 4.12 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 6.62 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.42 (m, 3H); 7.55 (m, 4H); 7.71 (m, 2H); 7.83 (m, 1H); 8.20 (s, 1H); 10.88 (s, 1H).

5

Intermediate 27

Trans-N-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide

A solution of trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide trifluoroacetate (**Intermediate 13**, 570 mg, 0.93 mmol), 7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazine-2-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO08/009700, 166 mg, 0.93 mmol), and ethyl(diisopropyl)amine (644 μL, 3.70 mmol) in DMF (10 mL) was heated to 45 °C under nitrogen over 3 Å molecular sieves for 15 minutes. Sodium triacetoxy borohydride (589 mg, 2.78 mmol) was added and the reaction was stirred at 45 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with 1:1 methanol/dichloromethane and filtered through diatomaceous earth (Celite® brand). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was partitioned between 15% methanol in dichloromethane and saturated sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous phase was re-extracted once with 15% methanol in dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with 5-10% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide to give 500 mg (81%) of the title product as a racemic mixture in the form of a solid.

MS (ES): 665 (MH⁺) for C₃₀H₃₂N₈O₈S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 0.95 - 1.18 (m, 4H); 1.58 (brs, 1H); 1.85 - 2.02 (m, 4H); 2.37 (brs, 1H); 3.71 (brs, 1H); 3.77 (s, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.12 (brs, 1H); 4.25 - 4.37 (m, 1H); 4.73 (s, 2H); 6.52 (d, 1H); 7.38 - 7.65 (m, 7H); 8.09 (m, 1H); 8.25 (s, 1H).

Intermediate 28

Trans-N-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A

Trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt, enantiomer A (**Intermediate 29**, 140 mg, 0.29 mmol) was dissolved in DMF (3 mL), diisopropylethyl amine (148 mg, 1.14 mmol) was added, followed by addition of 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO04/058144; 51 mg, 0.29 mmol). The mixture was heated to 40 °C for 15 minutes over freshly activated molecular sieves 3A. Sodium triacetoxo-borohydride (182 mg, 0.82 mmol) was added and the mixture was stirred at 40 °C overnight. The mixture was cooled to room temperature, diluted with 1:1 methanol/dichloromethane and filtered through diatomaceous earth (Celite® brand). The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 15% methanol in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate. The layers were separated and the aqueous phase was re-extracted once. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with 0-2% methanol in dichloromethane, containing 0.25% ammonium hydroxide to give 65 mg of the title product as a single enantiomer in the form of an off-white solid.

MS (ES): 652 (MH⁺) for C₃₀H₃₀FN₇O₇S

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.28 (d, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.27 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42 (brs, 1H), 2.00 (m 3H), 1.70 (m, 3H), 1.37 (s, 1H), 1.18 (m, 5H).

Intermediate 29

Trans-*N*-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, trifluoroacetic acid salt, enantiomer A

Trans-*tert*-Butyl 4-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(2-nitrophenyl-sulfonamido)ethyl)cyclohexylcarbamate, enantiomer A (**Intermediate 30**, 135 mg, 0.23 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 mL) and treated with trifluoroacetic acid (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then concentrated and codistilled with methanol twice under reduced pressure to give 140 mg of the crude product as a single enantiomer.

MS (ES): 490 (MH⁺) for C₂₂H₂₄FN₅O₅

41

Intermediate 30

Trans-tert-butyl 4-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexylcarbamate, enantiomer A

7-Fluoro-1,5-naphthyridin-2(1H)-one (prepared according to the procedure in WO07138974, 137 mg, 0.83 mmol) was suspended in dry DMF (1 mL) under nitrogen and cooled in an ice bath. Sodium hydride (40 mg, 1.0 mmol) was added and the reaction was removed from the ice bath, stirred at room temperature for 15 minutes. Trans-tert-butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)-aziridin-2-yl)-cyclohexylcarbamate, ((-) enantiomer (**Intermediate 11(b)**, 355 mg, 0.83 mmol) in 1.0 mL dry DMF was added dropwise. After 30 minutes the mixture was cooled in an ice bath and quenched with potassium phosphate buffer (1M, pH 7), diluted with water and extracted with ethyl acetate twice. The combined organic phases were washed with water (3 times 5 mL), then with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with 20-100% ethyl acetate in hexanes giving 135 mg of product as a single enantiomer in the form of a yellow foam (27%).

MS (ES): 612 (MNa⁺) for C₂₇H₃₂FN₅O₇S

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.43 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.38 (bs, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.26 (brs, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.36 (brs, 10H), 1.06 (m, 3H).

Intermediate 31

Trans-tert-butyl 4-(2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexylcarbamate, enantiomer A

To a solution of 7-fluoro-4-methylquinolin-2(1H)-one (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO05/066132; 354 mg, 2.00 mmol) in DMF (10 mL) was added sodium hydride (120 mg, 3.0 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes under nitrogen. A solution of trans-tert-butyl 4-(1-(2-nitrophenylsulfonyl)aziridin-2-yl)cyclohexylcarbamate, (-) enantiomer (**Intermediate 11(b)**, 850 mg, 2.00 mmol) in DMF (6 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature over night. The mixture was quenched with ice water and extracted with ethyl acetate (100 mL). The organic phase was washed with brine twice (2x 100 mL) and dried over magnesium sulfate, then concentrated under

reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with hexanes/acetone 2:1 to give 640 mg (53%) of the title product as a single enantiomer in the form of a colorless solid.

MS (ES): 601 (M-H⁻) for C₂₉H₃₅FN₄O₇S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.40 -7.75 (m, 7H); 6.97 (t, 1H); 6.68 (d, 1H); 6.29(s, 1H); 4.00-4.30(m, 2H); 3.75 (s, br, 1H); 3.16 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 1.82 (m, 4H); 1.50(m, 1H); 1.38(s, 9H); 1.00-1.25 (m, 4H).

Intermediate 32

Trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoroacetic acid salt

A solution of trans-*tert*-butyl 4-(2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-1-(2-nitrophenylsulfonamido)ethyl)cyclohexylcarbamate, enantiomer A (**Intermediate 31**, 640 mg, 1.06 mmol) in dichloromethane (2 ml) at room temperature was treated with 1 / 1 dichloromethane / trifluoroacetic acid (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, then co-distilled with methanol (twice) to give the title product as a single enantiomer in the form of a solid trifluoroacetic acid salt (740 mg).

MS (ES): 503 (MH⁺) for C₂₄H₂₇FN₄O₅S

Intermediate 33

Trans-N-(2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A

Trans-N-(1-(4-aminocyclohexyl)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 32**, 620 mg, 0.99 mmol) was dissolved in DMF (3 mL). Triethylamine (1 mL, 0.71 mmol) and freshly activated MS 3 Å (perled) were added under nitrogen, followed by addition of 3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (prepared according to the procedure described in PCT Pub. No. WO04/058144, 41.9 mg, 0.24 mmol) and the mixture was heated to 80°C for 12 hours. Sodium triacetoxyborohydride (550mg, 2.6 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature over night. More sodium cyanoborohydride (122 mg, 1.94 mmol) was added,

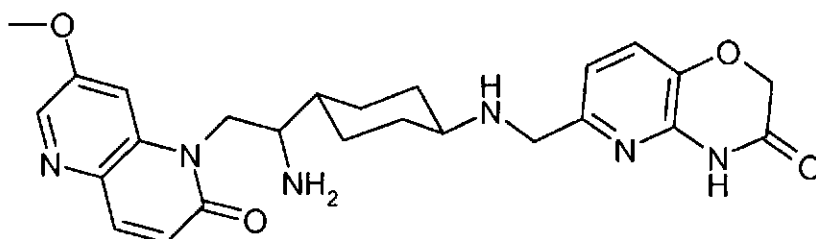
and the mixture was stirred overnight. Saturated sodium bicarbonate solution (100 ml) was added, the mixture was filtered through diatomaceous earth (Celite® brand), the filter cake was washed with methanol. The combined filtrate and wash were concentrated under reduced pressure to an oil. The residue was taken up in dichloromethane (100 ml) and was washed with brine (2X100ml). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, then concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel, eluting with CH₂Cl₂/ MeOH 20:1. Fractions containing product were pooled and concentrated under reduced pressure to give 237 mg (28.9%) of the title product as a single enantiomer in the form of a white foam.

MS (ES): 665 (MH⁺) for C₃₂H₃₃FN₆O₇S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.15 (s, br, 1H); 7.25-7.60 (m, 7H); 6.90-7.05 (m, 2H); 6.28 (s, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.24 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.75 (m, 3H); 3.17 (d, 1H); 2.33 (m, 1H); 2.26 (m, 3H); 1.93 (m, 4H); 1.51 (m, 1H); 1.05 (m, 4H).

Example 1

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one



A mixture of crude trans-*N*-(4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl)acetamide (**Intermediate 10**, 41 mg, 0.07 mmol) in methanol (4 mL) and water (1.00 mL) was heated at 50 °C under stirring for 60 minutes. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by reverse phase HPLC with acetonitrile/ water using ammonium hydroxide as a pH modifier to give the title product as a racemic mixture in the form of a colourless solid, 7.2 mg (21%).

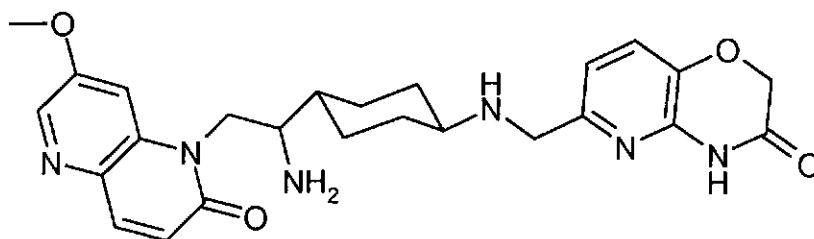
MS (ES): 479 (MH⁺) for C₂₅H₃₀N₆O₄

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 11.5 (s, br, 1H); 8.28 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 6.68 (d, 1H); 4.62 (s, 2H); 4.28 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.78 (s, 2H); 3.00 (s, br, 1H); 2.49 (m, 1H); 1.99 (m, 3H); 1.22 (m, 1H); 0.8-1.4 (m, 5H).

5 The compound of **Example 1** was also be prepared according to the following procedure:

Example 1 (Alternative Synthesis)

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one



10

Trans-*N*-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate 14**, 550 mg, 0.83 mmol), benzenethiol (425 μL, 4.14 mmol), and potassium carbonate (572 mg, 4.14 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 2** to give 255 mg (64%) of the title product as a racemic mixture.

MS (ES): 479 (MH⁺) for C₂₅H₃₀N₆O₄

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 - 1.32 (m, 6H); 1.61 - 1.71 (m, 1H); 1.84 - 2.02 (m, 4H); 2.24 - 2.40 (m, 2H); 2.79 - 2.89 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.12 - 4.31 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.65 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 11.12 (brs, 1H).

20

The *R* and *S* enantiomers of the title product were separated by chiral HPLC (Chiralcel OJ column, 20x250 mm, 10μ, 40% 1:1 methanol:ethanol, 60% hexanes, 10 mL/min) to give **Example 1(a)** and **Example 1(b)** as off-white solids.

25

Example 1(a), First Eluting Compound

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one, enantiomer A

Yield: 84 mg

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 - 1.32 (m, 6H); 1.61 - 1.71 (m, 1H); 1.84 - 2.02 (m, 4H); 2.24 - 2.40 (m, 2H); 2.79 - 2.89 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.12 - 4.31 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.65 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 11.12 (brs, 1H).

Example 1(b), Second Eluting Compound

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one, enantiomer B

Yield: 82 mg

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 0.96 - 1.32 (m, 6H); 1.61 - 1.71 (m, 1H); 1.84 - 2.02 (m, 4H); 2.24 - 2.40 (m, 2H); 2.79 - 2.89 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.12 - 4.31 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.65 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.27 (d, 1H); 11.12 (brs, 1H).

The compound of **Example 1(a)** was also obtained via a chiral synthesis:

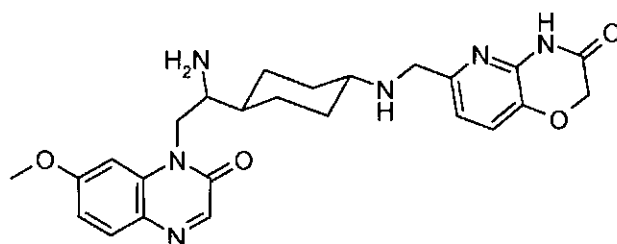
Example 1(a) (Alternative Synthesis)

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one, enantiomer A

The title product was obtained by following the procedure used for the synthesis of **Example 1** (Alternative Synthesis), except instead of **Intermediate 14** (racemic mixture), **Intermediate 14(a)** (single enantiomer) was used as the starting material.

Example 2

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one



To a solution of *trans-N*-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate 17**, 140 mg, 0.21 mmol) in DMF (5 mL) was added benzenethiol (108 μ L, 1.05 mmol) followed by potassium carbonate (146 mg, 1.05 mmol). The reaction was stirred at room temperature for one hour. Solvent was removed in vacuo. The crude product was partitioned between 15% methanol in dichloromethane and saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was re-extracted twice with 15% methanol in dichloromethane and the combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo.

Chromatography was done on silica gel with a gradient of 5-15% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide to give 58 mg (58%) of the title product as a racemic mixture.

MS (ES): 479 (MH^+) for $C_{25}H_{30}N_6O_4$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 0.94 - 1.35 (m, 6H); 1.62 - 1.74 (m, 1H); 1.84 - 2.03 (m, 4H); 2.23 - 2.40 (m, 2H); 2.90 (brs, 1H); 3.71 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.17 (d, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.95 - 7.06 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 11.15 (brs, 1H).

The *R* and *S* enantiomers of the title product were separated by chiral HPLC (Chiralpak® IB column, 20x250 mm, 5 μ , 20% 1:1 methanol:ethanol, 80% hexanes, 20 mL/min) to give **Example 2(a)** and **Example 2(b)** as off-white solids:

Example 2(a), First Eluting Compound

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, enantiomer A

Yield: 20 mg

44

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0.94 - 1.35 (m, 6H); 1.62 - 1.74 (m, 1H); 1.84 - 2.03 (m, 4H); 2.23 - 2.40 (m, 2H); 2.90 (brs, 1H); 3.71 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.17 (d, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.95 - 7.06 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 11.15 (brs, 1H).

5 **Example 2(b), Second Eluting Compound**

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, enantiomer B

Yield: 20 mg

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0.94 - 1.35 (m, 6H); 1.62 - 1.74 (m, 1H); 1.84 - 2.03 (m, 4H); 2.23 - 2.40 (m, 2H); 2.90 (brs, 1H); 3.71 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.17 (d, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.95 - 7.06 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 11.15 (brs, 1H).

The compound of **Example 2(b)** was also obtained via a chiral synthesis:

15 **Example 2(b) (Alternative Synthesis)**

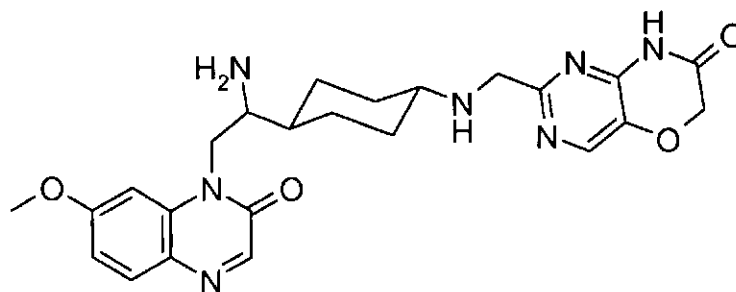
Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, enantiomer B

The title product was obtained by following the procedure used for the synthesis of **Example 2** (racemic mixture), except that instead of **Intermediate 17** (racemic mixture), **Intermediate**

20 **17(a)** (single enantiomer) was used as the starting material.

Example 3

Trans-2-((4-(1-Amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one



25

Trans-*N*-(2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihydro-6*H*-pyrimido[5,4-
b][1,4]oxazin-2-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate**
18, 850 mg, 1.28 mmol), benzenethiol (657 μ L, 6.39 mmol), and potassium carbonate (882, 6.39
mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example**
5 **2** to give 276 mg (45%) of the title product as a racemic mixture.

MS (ES): 480 (MH^+) for $C_{24}H_{29}N_7O_4$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 0.95 - 1.36 (m, 6H); 1.62 - 1.75 (m, 1H); 1.83 - 2.03 (m, 4H); 2.29 -
2.46 (m, 2H); 2.91 (brs, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.12 - 4.23 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.93 -
7.04 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.24 (s, 1H).

10

The *R* and *S* enantiomers of the title product were separated by chiral HPLC (Chiralpak® IB
column, 20x250 mm, 5 μ , 40% 1:1 methanol:ethanol, 60% hexanes, 20 mL/min) to give **Example**
3(a) and **Example 3(b)** as off-white solids:

15 **Example 3(a), First Eluting Compound**

Trans-2-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-
6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one, enantiomer A

Yield: 70 mg

20 1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 0.95 - 1.36 (m, 6H); 1.62 - 1.75 (m, 1H); 1.83 - 2.03 (m, 4H); 2.29 -
2.46 (m, 2H); 2.91 (brs, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.12 - 4.23 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.93 -
7.04 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.24 (s, 1H).

Example 3(b), Second Eluting Compound

25 Trans-2-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-
6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one, enantiomer B

Yield: 67 mg

30 1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 0.95 - 1.36 (m, 6H); 1.62 - 1.75 (m, 1H); 1.83 - 2.03 (m, 4H); 2.29 -
2.46 (m, 2H); 2.91 (brs, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.12 - 4.23 (m, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.93 -
7.04 (m, 2H); 7.74 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.24 (s, 1H).

The compound of **Example 3(b)** was also obtained via a chiral synthesis:

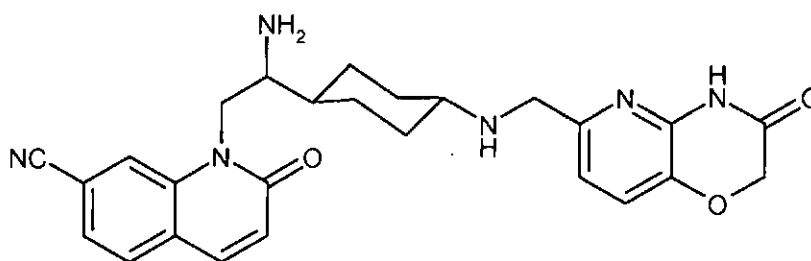
Example 3(b) (Alternative Synthesis)

Trans-2-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one, enantiomer B

- 5 The title product was obtained by following the procedure used for the synthesis of **Example 3** (racemic mixture), except that instead of **Intermediate 18** (racemic mixture), **Intermediate 18(a)** (single enantiomer) was used as the starting material.

Example 4

Trans-1-(2-amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile



Trans-*N*-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate**

- 15 **21**, 0.563 g, 0.86 mmol), benzenethiol (0.879 mL, 8.56 mmol), and potassium carbonate (1.183 g, 8.56 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 2** to give 212 mg (52%) of the title product as a racemic mixture.

MS (ES): 473 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_3$

- 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.94-1.14 (m, 4H); 1.26 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.93 (m, 4H); 2.31 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 4.13 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.18 (s, 1H).

The *R* and *S* enantiomers of the title product were separated by chiral HPLC (Chiralpak® IB, 70% hexane, 30% 1:1 EtOH:MeOH, 0.1% DEA) to give **Example 4(a)** and **Example 4(b)** as yellow foams:

Example 4(a), First Eluting Compound

Trans-1-(2-amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, enantiomer A

Yield: 83 mg

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.94-1.14 (m, 4H); 1.26 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.93 (m, 4H); 2.31 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 4.13 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.18 (s, 1H).

Example 4(b), Second Eluting Compound

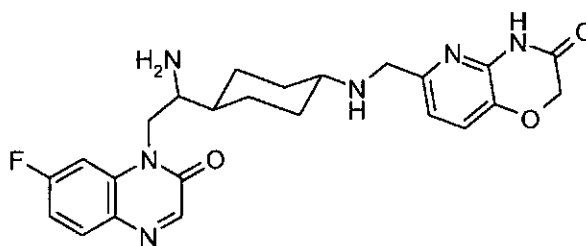
Trans-1-(2-amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, enantiomer B

Yield: 82 mg

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.94-1.14 (m, 4H); 1.26 (m, 2H); 1.60 (m, 2H); 1.93 (m, 4H); 2.31 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 3.70 (s, 2H); 4.13 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.18 (s, 1H).

Example 5

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one, (+) enantiomer



A solution of trans-*N*-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A (**Intermediate 22**, 121 mg, 0.19 mmol) in DMF (3 mL) was treated with benzenethiol (0.096 mL, 0.93 mmol) followed by potassium carbonate (128 mg, 0.93 mmol) and the mixture was vigorously stirred over night. More and potassium carbonate (64 mg) and benzenethiol (48 μL) were added and the mixture was stirred over night. Acetic acid (0.159 mL, 2.79 mmol) was added and the mixture was stirred for 10 minutes. The mixture was concentrated by codistillation with toluene. The residue was taken up in dichloromethane (~30 mL) and

saturated aqueous sodium bicarbonate solution (3 mL). Water (2 mL) was added and the pH was adjusted to ~ 10 with 15% NaOH. The organic phase was separated and the aqueous phase was backextracted with dichloromethane (4 times 30 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate, concentrated under reduced pressure, and the residue was codistilled with toluene twice. Chromatography was done on silica gel with dichloromethane/ methanol 20:1 to 10:1, containing 0.25% ammonium hydroxide. Fractions containing product were pooled and concentrated under reduced pressure. The residue was codistilled with methanol twice, then with dichloromethane twice. The residue was taken up in dichloromethane (~3 mL) and triturated with ether (5 mL) over night. The solid was collected by filtration. The mother liquors were concentrated and the residue was taken up in hot ethyl acetate (~ 2mL) and hexanes (~2 mL) were added and the mixture was left at room temperature for 1 hour, then the solid was collected by filtration. The solids were combined to give 28.3 mg of the title product as a slightly yellow solid.

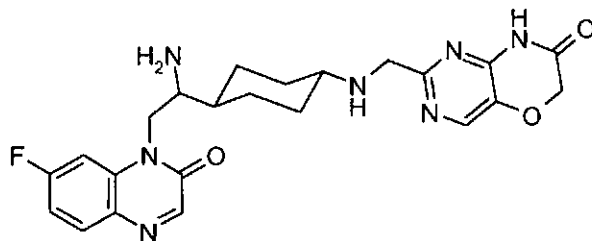
Optical rotation: $[\alpha]_D = +31.9$ ($c=1$, methanol).

MS (ES): 467 (MH^+) for $C_{24}H_{27}FN_6O_3$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 11.16 (brs, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.03 (d, 1H); 4.61 (s, 2H); 4.21-4.05 (m, 2H); 3.72 (s, 2H); 2.88 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.02-1.83 (m, 4H); 1.64 (m, 1H); 1.35-0.93 (m, 4H).

20 Example 6

Trans-2-((4-(1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-one, (+) enantiomer



Trans-N-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A (**Intermediate 25**, 103 mg, 0.16 mmol) was reacted with benzenethiol (0.162 mL, 1.58 mmol)

and potassium carbonate (218 mg, 1.58 mmol) as described for **Example 5** to give 30 mg of the title product as a slightly yellow solid (optical rotation: $[\alpha]_D = +34.8$ ($c=1$, methanol)).

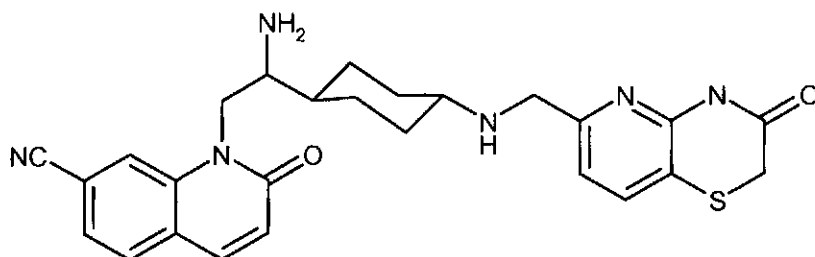
MS (ES): 468 (MH^+) for $C_{23}H_{26}FN_7O_3$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 8.25 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 7.56 (m, 1H); 7.23

(ddd, 1H); 4.73 (s, 2H); 4.13 (m, 2H); 3.78 (s, 2H); 2.86 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.02-1.82 (m, 4H); 1.64 (m, 1H); 1.38-0.95 (4H).

Example 7

Trans-1-(2-amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile



Trans-*N*-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)methylamino)-cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate 26**, 0.439 g, 0.65 mmol), benzenethiol (0.669 mL, 6.52 mmol), and potassium carbonate (0.90 g, 6.52 mmol) were reacted as described for **Examples 2** and **3** to give 127 mg (40%) of a racemic mixture of the title product.

MS (ES): 489 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_2S$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.95-1.14 (m, 4H); 1.26 (m, 2H); 1.59 (m, 2H); 1.93 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 3.52 (s, 2H); 3.73 (s, 2H); 4.12 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 6.77 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 10.87 (s, 1H).

The *R* and *S* enantiomers of the **Example 7** were separated by chiral HPLC (Chiralpak® IB, 70% hexane, 30% 1:1 EtOH:MeOH, 0.1% DEA) to give **Example 7(a)** and **Example 7(b)** as yellow foams:

Example 7(a) – (First Eluting Compound)

Trans-1-(2-amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, enantiomer A
43 mg, >98% ee.

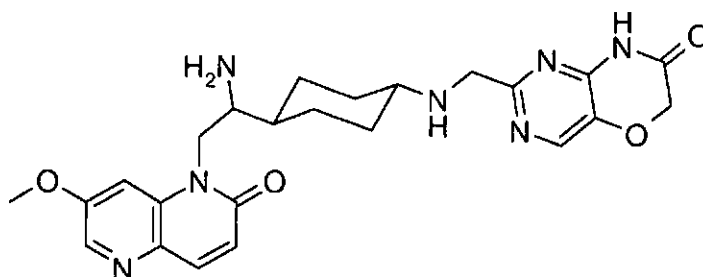
5

Example 7(b) – (Second Eluting Compound)

Trans-1-(2-amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, enantiomer B
42 mg, 97% ee.

Example 8

Trans-2-((4-(1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-one



15

To a solution of trans-*N*-(2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihydro-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**Intermediate 27**, 500 mg, 0.75 mmol) in DMF (10 mL) was added

20 benzenethiol (386 μ L, 3.76 mmol) followed by potassium carbonate (519 mg, 3.76 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hr. DMF was removed under reduced pressure.

The crude product was partitioned between 15% methanol in dichloromethane and saturated sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous phase was re-extracted twice with 15% methanol in dichloromethane. The combined organic phases were dried over

25 sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with a gradient of 5-15% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide to give 124 mg (34%) of the title product as a racemic mixture in the form of a solid.

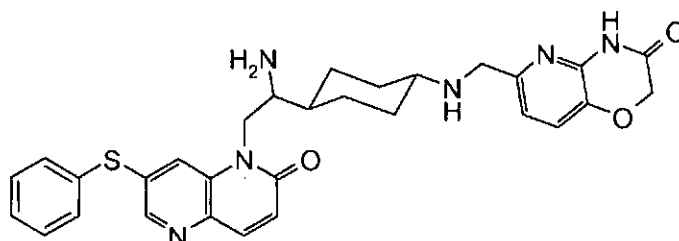
MS (ES): 480 (MH^+) for $C_{24}H_{29}N_7O_4$

1H NMR (300 DMSO- d_6) δ ppm 1.01 - 1.49 (m, 6H); 1.65 - 1.83 (m, 1H); 1.89 - 2.10 (m, 3H); 3.02 (brs, 1H); 3.86 (s, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.20 - 4.35 (m, 2H); 4.75 (s, 2H); 6.68 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.24 - 8.32 (m, 1H).

5

Example 9

Trans-6-((4-(1-amino-2-(2-oxo-7-(phenylthio)-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one, enantiomer A



10

Trans-*N*-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzene-sulfonamide, enantiomer A (**Intermediate 28**, 65 mg, 0.10 mmol) was dissolved in DMF (1 mL), treated with K_2CO_3 (69 mg, 0.50 mmol) followed by benzenethiol (55 mg, 0.50 mmol), and stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between 15% methanol in dichloromethane and saturated sodium bicarbonate. The organic layer was separated and the aqueous phase was re-extracted once with 15% methanol in dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography was done on silica gel with 0-10% methanol in dichloromethane, containing 0.25% ammonium hydroxide to give 31 mg of the title product as a colorless film (56%).

15

20

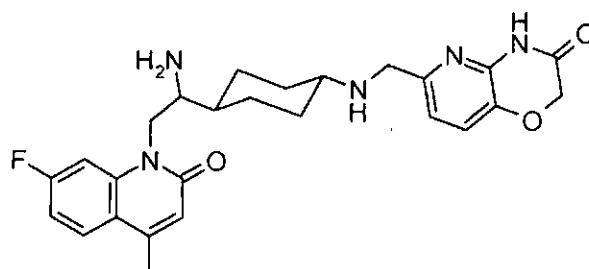
MS (ES): 557 (MH^+) for $C_{30}H_{32}N_6O_3S$

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 8.32 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (dd, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.68 (dd, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.54 (d, 1H), 1.12 (m, 6H), 0.84 (d, 1H).

25

Example 10

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl)cyclohexylamino)methyl)-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one, enantiomer A



To a solution of trans-*N*-(2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methylamino)cyclohexyl)ethyl)-2-nitrobenzenesulfonamide, enantiomer A (**Intermediate 33**, 235 mg, 0.35 mmol) in DMF (5.00 mL) was added potassium carbonate (250 mg, 1.81 mmol) and benzenethiol (104.0 mg, 0.94 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL) and was washed with brine (3x 50 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and a yellow oil was obtained upon removal of solvent at reduced pressure. The crude product was then purified by reverse phase HPLC using water / trifluoroacetic acid (0.1%) with acetonitrile gradient of 5-95%. The collected fractions were combined and concentrated to dryness. The product was redissolved in dichloromethane (100 mL) and basified by a potassium carbonate solution (20 mL) and extracted with dichloromethane (2 x 100mL) the organic was dried over magnesium sulfate and 42 mg (24.8%) of white solid was obtained as free base upon removal of solvent at reduced pressure.

MS (ES): 480 (MH⁺) for C₂₆H₃₀FN₅O₃

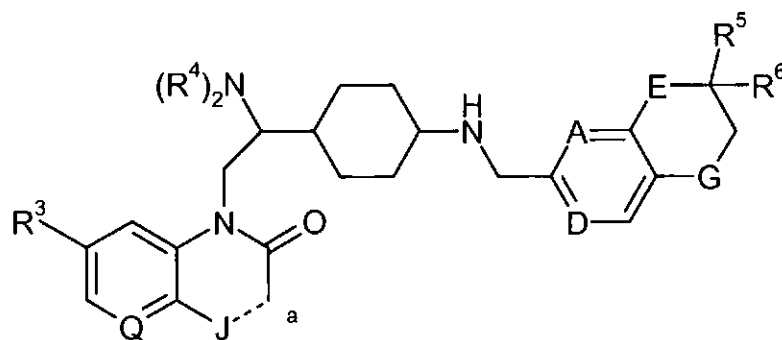
¹H NMR (300 DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90-1.42 (m, 6H); 1.55 (m, 1H); 1.92 (m, 3H); 2.30(t, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.84 (s, 1H); 3.69 (s, 2H); 4.00-4.40 (m, 2H); 4.60 (s, 2H); 6.48 (s, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.13 (t, 1H); 7.28(d, 1H); 7.44(d, 1H); 7.81(t, 1H).

Claims

What is claimed is:

5

1. A compound of Formula (I):



Formula (I)

10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

A is selected from CH and N;

D is selected from CH and N;

wherein at least one of **A** and **D** is nitrogen;

E is selected from O, NH, and S,

15

wherein

i) **E** is NH if **R**⁵ and **R**⁶ together form =O; and

ii) **E** is selected from O and S if **R**⁵ and **R**⁶ are each H;

G is selected from O and S;

the bond represented with a dashed line between **J** and carbon "a" is a single bond or double bond;

20

J is selected from C-**R**¹, O, and N,

wherein

i) **J** is selected from C-**R**¹ and N if the bond connecting **J** and carbon "a" is a double bond; and

25

ii) **J** is O if the bond connecting **J** and carbon "a" is a single bond;

Q is selected from C-R² and N;

R¹ is selected from H, halo, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -N(R^{1a})N(R^{1a})₂, -NO₂, -N(R^{1a})OR^{1a}, -ON(R^{1a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -C(O)N(R^{1a})(OR^{1a})
 5 -OC(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)R^{1b}, -S(O)R^{1b}, -S(O)₂R^{1b}, -S(O)₂N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1b}, -C(R^{1a})=N(R^{1a}), and -C(R^{1a})=N(OR^{1a}), wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted on carbon with one or more R¹⁰, and wherein any -NH- moiety of said heterocyclyl is optionally substituted with R^{10*};

R^{1a} in each occurrence is independently selected from H, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R¹⁰, and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{10*};

15 **R^{1b}** in each occurrence is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R¹⁰, and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{10*};

20 **R²** is selected from H, halo, -CN, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{2a}, -SR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)R^{2b}, -N(R^{2a})N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})OR^{2a}, -ON(R^{2a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{2b}, -C(O)₂R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})₂, -C(O)N(R^{2a})(OR^{2a})
 -OC(O)N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)₂R^{2a}, -N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})₂, -OC(O)R^{2b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})S(O)₂R^{2b}, -C(R^{2a})=N(R^{2a}), and -C(R^{2a})=N(OR^{2a}), wherein said
 25 C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted on carbon with one or more R²⁰, and wherein any -NH- moiety of said heterocyclyl is optionally substituted with R^{20*};

R^{2a} in each occurrence is independently selected from H, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are
 30 optionally and independently substituted on carbon with one or more R²⁰, and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted

with R^{20*} ;

R^{2b} in each occurrence is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R^{20} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{20*} ;

R^3 is selected from H, halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{3a}$, $-SR^{3a}$, $-N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$, $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{3a})(OR^{3a})$, $-O-N(R^{3a})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{3b}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-C(O)N(R^{3a})(OR^{3a})$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^3$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$, and $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl are optionally substituted on carbon with one or more R^{30} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{30*} ;

R^{3a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R^{30} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{30*} ;

R^{3b} in each occurrence is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl in each occurrence are optionally and independently substituted on carbon with one or more R^{30} , and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted with R^{30*} ;

R^4 in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-C(O)H$, $-C(O)R^{4b}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-S(O)R^{4b}$, $-S(O)_2R^{4b}$, $-S(O)_2N(R^{4a})_2$, $-C(R^{4a})=N(R^{4a})$, and $-C(R^{4a})=N(OR^{4a})$;

R^{4a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl, wherein said C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{4b} in each occurrence is selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl,

and heterocyclyl;

R^5 and R^6 are each hydrogen, or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached form a -C(O)- group;

R^{10} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})(OR^{10a})$, $-O-N(R^{10a})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-C(O)N(R^{10a})(OR^{10a})$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)R^{10b}$, $-S(O)R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10b}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$, and $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$;

R^{10*} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-C(O)H$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-S(O)R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10b}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$, and $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$;

R^{10a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{10b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{20a}$, $-SR^{20a}$, $-N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$, $-N(R^{20a})N(R^{20a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{20a})-OR^{20a}$, $-O-N(R^{20a})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{20b}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-C(O)N(R^{20a})(OR^{20a})$, $-OC(O)N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$, $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$, $-OC(O)R^{20b}$, $-S(O)R^{20b}$, $-S(O)_2R^{20b}$, $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20b}$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$, and $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$;

R^{20*} in each occurrence is independently selected from -CN, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{20a}$, $-N(R^{20a})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{20b}$, $-C(O)_2R^{20a}$, $-C(O)N(R^{20a})_2$, $-S(O)R^{20b}$, $-S(O)_2R^{20b}$, $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$, and $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$;

R^{20a} in each occurrence is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{20b} in each occurrence is independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl;

R^{30} in each occurrence is independently selected from halo, -CN, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, carbocyclyl, heterocyclyl, $-OR^{30a}$, $-SR^{30a}$, $-N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})C(O)R^{30b}$,

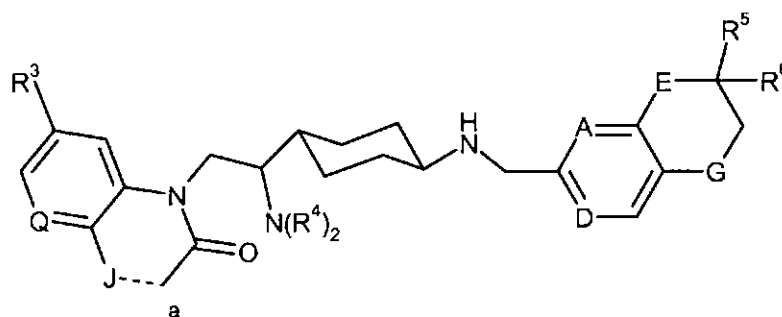
-N(R^{30a})N(R^{30a})₂, -NO₂, -N(R^{30a})(OR^{30a}), -O-N(R^{30a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{30b}, -C(O)₂R^{30a},
 -C(O)N(R^{30a})₂, -C(O)N(R^{30a})(OR^{30a}), -OC(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)₂R^{30a},
 -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -OC(O)R^{30b}, -S(O)R^{30b}, -S(O)₂R^{30b}, -S(O)₂N(R^{30a})₂,
 -N(R^{30a})S(O)₂R^{30b}, -C(R^{30a})=N(R^{30a}), and -C(R^{30a})=N(OR^{30a});

5 **R^{30*}** in each occurrence is independently selected from -CN, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, heterocyclyl, -OR^{30a}, -N(R^{30a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{30b}, -C(O)₂R^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -S(O)R^{30b}, -S(O)₂R^{30b}, -S(O)₂N(R^{30a})₂, -C(R^{30a})=N(R^{30a}), and -C(R^{30a})=N(OR^{30a});

R^{30a} in each occurrence is independently selected from H, C₁₋₆alkyl, carbocyclyl, and heterocyclyl; and

10 **R^{30b}** in each occurrence is independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, carbocyclyl, and heterocyclyl.

2. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein the compound of Formula (I) is a compound of Formula (Ia):



Formula (Ia)

wherein:

A is N;

D is selected from CH and N;

20 **E** is NH;

G is selected from O and S;

the bond represented with a dashed line between **J** and carbon "a" is a double bond;

J is selected from C-R¹ and N;

Q is selected from CH and N;

25 **R¹** is selected from H and C₁₋₆alkyl;

R³ is selected from halo, -CN, and -OR^{3a};

R^{3a} is C_{1-6} alkyl;

R^4 is H; and

R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached form a -C(O)- group.

- 5 3. A compound selected from:
- trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-2-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- 15 trans-2-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- trans-1-[(2*S*)-2-amino-2-(4-[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino)cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;
- 20 trans-1-[(2*R*)-2-amino-2-(4-[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino)cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;
- trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
- 25 trans-2-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- trans-2-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
- 30 trans-1-[(2*S*)-2-amino-2-(4-[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino)cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;

trans-1-[(2*R*)-2-amino-2-(4-{{(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl}amino}cyclohexyl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;
 trans-2-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
 5 trans-2-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-methoxy-2-oxo-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-6*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-one;
 trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(phenylsulfanyl)-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl]ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
 trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(phenylsulfanyl)-1,5-naphthyridin-1(2*H*)-yl]ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;
 10 trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one; or
 trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]cyclohexyl)amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one,
 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 3, for use as a medicament.

5. A method for treating a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man, said method including administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 3.

6. The use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 3, in the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man.

7. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 3, for use in treating a bacterial infection in a warm-blooded animal, such as man.

52

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/051532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/04 C07D498/04 C07D513/04 A61K31/47 A61P31/00

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)

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)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/138974 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO LTD [JP]; TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; KIYOTO TARO [J]) 6 December 2007 (2007-12-06) examples, especially example 114;claim 1	1-7
Y	WO 2008/078305 A2 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; HUBSCHWERLEN CHRISTIAN [FR]; RUEEDI) 3 July 2008 (2008-07-03) claim 1	1-7
X	WO 2006/134378 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BREAU LT GLORIA [US]; EYE) 21 December 2006 (2006-12-21) claim 1	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

14 January 2010

Date of mailing of the international search report

27/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007138974 A1	06-12-2007	AU 2007268749 A1	06-12-2007
		CA 2652501 A1	06-12-2007
		CN 101454319 A	10-06-2009
		EP 2022793 A1	11-02-2009
		KR 20090018976 A	24-02-2009
		US 2009198063 A1	06-08-2009
WO 2008078305 A2	03-07-2008	AR 064488 A1	08-04-2009
		AU 2007337673 A1	03-07-2008
		CA 2670763 A1	03-07-2008
		CL 36932007 A1	27-06-2008
		EP 2094267 A2	02-09-2009
WO 2006134378 A1	21-12-2006	AR 054781 A1	18-07-2007
		AU 2006258879 A1	21-12-2006
		BR PI0611747 A2	02-12-2008
		CA 2610900 A1	21-12-2006
		CN 101243068 A	13-08-2008
		EC SP088102 A	20-02-2008
		EP 1893599 A1	05-03-2008
		JP 2008543819 T	04-12-2008
		KR 20080021031 A	06-03-2008
		UY 29608 A1	31-01-2007
		ZA 200710563 A	31-12-2008

Compuestos Químicos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aminociclohexilo, composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de empleo. Además, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento de infecciones bacterianas.

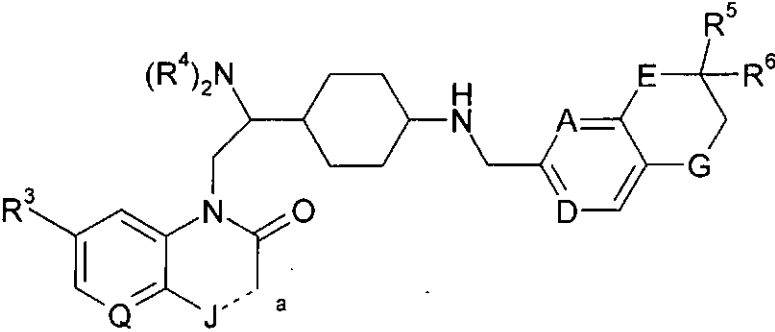
Antecedentes

La comunidad médica internacional continúa expresando una gran preocupación porque la evolución de la resistencia antibacteriana resultará en cepas frente a las cuales los agentes antibacterianos actualmente disponibles serán ineficaces. Por ejemplo, cepas resistentes de patógenos Gram positivos tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *estafilococos* coagulasa-negativos resistentes a la meticilina (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y *Enterococcus faecium* múltiplemente resistente son difíciles de tratar y difíciles de erradicar. De forma similar, cepas resistentes de patógenos Gram-negativos tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples fármacos son difíciles de tratar y difíciles de erradicar. En consecuencia, a fin de superar la amenaza de organismos resistentes a múltiples fármacos ampliamente extendidos, existe una necesidad continua de desarrollar nuevos antibióticos, particularmente aquellos con un nuevo mecanismo de acción y/o que contienen nuevos grupos farmacóforos.

Sumario

De acuerdo con la presente invención, los solicitantes han descubierto compuestos que poseen la capacidad de actuar como agentes antimicrobianos.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



Fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

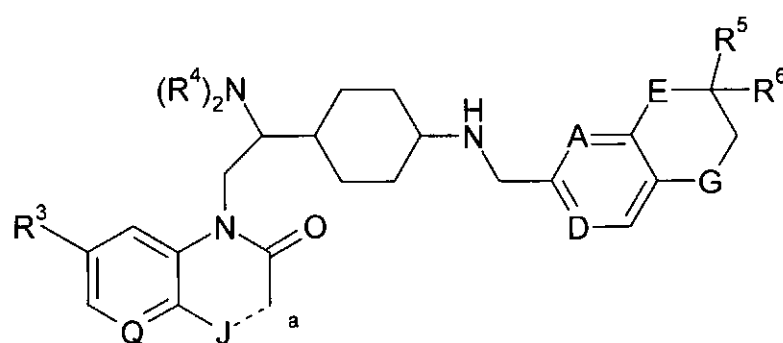
Se cree que los compuestos de Fórmula (I) típicos poseen actividad antibacteriana y, por

lo tanto, se cree que son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas. La presente invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos de Fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, su uso como medicamentos, método de utilización de dichos compuestos y su uso en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tales como el hombre.

Se espera que los compuestos de Fórmula (I) típicos posean propiedades eficaces, metabólicas, toxicológicas y/o farmacodinámicas beneficiosas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

A se selecciona de CH y N;

D se selecciona de CH y N;

en donde al menos uno de **A** y **D** es nitrógeno;

E se selecciona de O, NH y S,

en donde

i) **E** es NH si **R**⁵ y **R**⁶ juntos forman =O; y

ii) **E** se selecciona de O y S si **R**⁵ y **R**⁶ son cada uno H;

G se selecciona de O y S;

el enlace representado con una línea punteada entre **J** y el carbono "a" es un enlace simple o enlace doble;

J se selecciona de C-R¹, O y N,

en donde

i) **J** se selecciona de C-R¹ y N si el enlace que conecta **J** y el carbono "a" es un enlace doble; y

ii) **J** es O si el enlace que conecta **J** y el carbono "a" es un enlace simple;

Q se selecciona de C-R² y N;

R^1 se selecciona de H, halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -N(R^{1a})N(R^{1a})₂, -NO₂, -N(R^{1a})OR^{1a}, -ON(R^{1a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -C(O)N(R^{1a})(OR^{1a}) -OC(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)R^{1b}, -S(O)R^{1b}, -S(O)₂R^{1b}, -S(O)₂N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1b}, -C(R^{1a})=N(R^{1a}) y -C(R^{1a})=N(OR^{1a}), en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos en carbono por uno o más R¹⁰ y en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por R^{10*};

R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R¹⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{10*};

R^{1b} en cada caso se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R¹⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{10*};

R^2 se selecciona de H, halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{2a}, -SR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)R^{2b}, -N(R^{2a})N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})OR^{2a}, -ON(R^{2a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{2b}, -C(O)₂R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})₂, -C(O)N(R^{2a})(OR^{2a}) -OC(O)N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)₂R^{2a}, -N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})₂, -OC(O)R^{2b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})S(O)₂R^{2b}, -C(R^{2a})=N(R^{2a}) y -C(R^{2a})=N(OR^{2a}), en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos en carbono por uno o más R²⁰ y en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por R^{20*};

R^{2a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R²⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{20*};

R^{2b} en cada caso se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R²⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{20*};

R^3 se selecciona de H, halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{3a}, -SR^{3a}, -N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})C(O)R^{3b}, -N(R^{3a})N(R^{3a})₂, -NO₂, -

$N(R^{3a})(OR^{3a})$, $-O-N(R^{3a})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{3b}$, $-C(O)_2R^{3a}$, $-C(O)N(R^{3a})_2$, $-C(O)N(R^{3a})(OR^{3a})$, $-OC(O)N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})C(O)_2R^3$, $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$, $-OC(O)R^{3b}$, $-S(O)R^{3b}$, $-S(O)_2R^{3b}$, $-S(O)_2N(R^{3a})_2$, $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$, $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$ y $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$, en donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y

5 heterociclilo están opcionalmente sustituidos en carbono por uno o más R^{30} y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ está opcionalmente sustituido por R^{30*} ;

R^{3a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo en cada caso están
10 opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R^{30} y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ está opcionalmente sustituido por R^{30*} ;

R^{3b} en cada caso se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y
15 heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R^{30} y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ está opcionalmente sustituido por R^{30*} ;

R^4 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo, $-C(O)H$, $-C(O)R^{4b}$, $-C(O)_2R^{4a}$, $-C(O)N(R^{4a})_2$, $-S(O)R^{4b}$, $-S(O)_2R^{4b}$, $-S(O)_2N(R^{4a})_2$, $-C(R^{4a})=N(R^{4a})$ y $-C(R^{4a})=N(OR^{4a})$;

R^{4a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^{4b} en cada caso se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo;

25 R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno, o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un grupo $-C(O)-$;

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de halo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{10a}$, $-SR^{10a}$, $-N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$, $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{10a})(OR^{10a})$, $-O-N(R^{10a})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-C(O)N(R^{10a})(OR^{10a})$, $-OC(O)N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$, $-OC(O)R^{10b}$, $-S(O)R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10b}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ y $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$;

R^{10*} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo, $-C(O)H$, $-C(O)R^{10b}$, $-C(O)_2R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-S(O)R^{10b}$, $-S(O)_2R^{10b}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ y $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$;

R^{10a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^{10b} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,

alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo;

R²⁰ en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{20a}, -SR^{20a}, -N(R^{20a})₂, -N(R^{20a})C(O)R^{20b}, -N(R^{20a})N(R^{20a})₂, -NO₂, -N(R^{20a})(OR^{20a}), -O-N(R^{20a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{20b}, -C(O)₂R^{20a}, -C(O)N(R^{20a})₂, -C(O)N(R^{20a})(OR^{20a}), -OC(O)N(R^{20a})₂, -N(R^{20a})C(O)₂R^{20a}, -N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})₂, -OC(O)R^{20b}, -S(O)R^{20b}, -S(O)₂R^{20b}, -S(O)₂N(R^{20a})₂, -N(R^{20a})S(O)₂R^{20b}, -C(R^{20a})=N(R^{20a}) y -C(R^{20a})=N(OR^{20a});

R^{20*} en cada caso se selecciona independientemente de -CN, alquiloC₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{20a}, -N(R^{20a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{20b}, -C(O)₂R^{20a}, -C(O)N(R^{20a})₂, -S(O)R^{20b}, -S(O)₂R^{20b}, -S(O)₂N(R^{20a})₂, -C(R^{20a})=N(R^{20a}) y -C(R^{20a})=N(OR^{20a});

R^{20a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo;

R^{20b} en cada caso se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo;

R³⁰ en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{30a}, -SR^{30a}, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30b}, -N(R^{30a})N(R^{30a})₂, -NO₂, -N(R^{30a})(OR^{30a}), -O-N(R^{30a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{30b}, -C(O)₂R^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -C(O)N(R^{30a})(OR^{30a}), -OC(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)₂R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -OC(O)R^{30b}, -S(O)R^{30b}, -S(O)₂R^{30b}, -S(O)₂N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30b}, -C(R^{30a})=N(R^{30a}) y -C(R^{30a})=N(OR^{30a});

R^{30*} en cada caso se selecciona independientemente de -CN, alquiloC₁₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{30a}, -N(R^{30a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{30b}, -C(O)₂R^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -S(O)R^{30b}, -S(O)₂R^{30b}, -S(O)₂N(R^{30a})₂, -C(R^{30a})=N(R^{30a}) y -C(R^{30a})=N(OR^{30a});

R^{30a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo; y

R^{30b} en cada caso se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo.

Es esta memoria descriptiva el prefijo C_{x-y}, tal como se emplea en términos como alquiloC_{x-y} y análogos (donde x e y son números enteros), indica el intervalo numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo; por ejemplo, alquiloC₁₋₄ incluye alquiloC₁ (metilo), alquiloC₂ (etilo), alquiloC₃ (propilo e isopropilo) y alquiloC₄ (butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y *t*-butilo).

Cuando un grupo R particular (por ejemplo, R^{1a}, R¹⁰, etc.) está presente en un compuesto de Fórmula (I) más de una vez, se pretende que cada selección para dicho grupo R sea independiente cada vez que aparece de cualquier selección en cualquiera de sus otras apariciones. Por ejemplo, se pretende que el grupo -N(R)₂ englobe: 1) aquellos grupos

-N(R)₂ en los que ambos sustituyentes R son iguales, tales como aquellos en los que ambos sustituyentes R son, por ejemplo, alquiloC₁₋₆; y 2) aquellos grupos -N(R)₂ en los que cada sustituyente R es diferente, tales como aquellos en los que un sustituyente R es, por ejemplo, H y el otro sustituyente R es, por ejemplo, carbociclilo.

5

A menos que se especifique lo contrario, el átomo enlazante de un grupo puede ser cualquier átomo de dicho grupo; por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

10

Alquilo – como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a radicales hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada con el número de átomos de carbono especificado. Las referencias a grupos alquilo individuales como “propilo” son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como “isopropilo” son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. En un aspecto, “alquiloC₁₋₆” puede ser metilo.

15

Alquenilo – Como se utiliza en la presente, el término “alquenilo” se refiere a radicales hidrocarbonados tanto de cadena lineal como ramificada con el número de átomos de carbono especificado y que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, “alqueniloC₂₋₆” incluye, a modo no taxativo, grupos tales como alqueniloC₂₋₆, alqueniloC₂₋₄, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

20

Alquinilo – Como se utiliza en la presente, el término “alquinilo” se refiere a radicales hidrocarbonados tanto de cadena lineal como ramificada con el número de átomos de carbono especificado y que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo, “alquiniloC₂₋₆” incluye, a modo no taxativo, grupos tales como alquiniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₄, etinilo, 2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo y 5-hexinilo.

25

30

Carbociclilo – Como se utiliza en la presente, el término “carbociclilo” se refiere a un anillo de carbono mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo, de los cuales uno o más grupos -CH₂- pueden estar opcionalmente reemplazados por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los ejemplos ilustrativos de “carbociclilo” incluyen, a modo no taxativo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, indanilo, naftilo, oxociclopentilo, 1-oxoindanilo, fenilo y tetralinilo.

35

Carbociclilo de 3 a 6 miembros – En un aspecto, “carbociclilo” puede ser “carbociclilo de 3 a 6 miembros”. Tal Como se utiliza en la presente, el término “carbociclilo de 3 a 6 miembros” se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, de los cuales uno o más grupos -CH₂- pueden estar opcionalmente reemplazados por un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los ejemplos ilustrativos de “carbociclilo de 3 a 6 miembros” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxociclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y fenilo.

Halo – Como se utiliza en la presente, el término “halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el término “halo” puede referirse a fluoro, cloro y bromo. En otro aspecto, el término “halo” puede referirse a fluoro y cloro. En otro aspecto adicional, el término “halo” puede referirse a fluoro.

Heterociclilo – Como se utiliza en la presente, el término “heterociclilo” se refiere a un anillo de carbono mono- o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4 a 12 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona de nitrógeno, azufre y oxígeno, y que puede, a menos que se especifique de otra forma, estar unido a carbono o nitrógeno, y de los cuales un grupo -CH₂- se puede reemplazar opcionalmente por un -C(O)-. Los átomos de azufre del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar S-óxidos. Los átomos de nitrógeno del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar N-óxidos. Los ejemplos ilustrativos del término “heterociclilo” incluyen, a modo no taxativo, 1,3-benzodioxolilo, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolino, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, oxazolilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2*H*-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4-piridonilo, quinolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, tiofenilo, piridinil-*N*-oxidilo y quinolinil-*N*-oxidilo.

Heterociclilo de 5 ó 6 miembros - En un aspecto, “heterociclilo” puede ser “heterociclilo de 5 ó 6 miembros”, que se refiere a un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo se selecciona de nitrógeno, azufre y oxígeno, y de los cuales un grupo -CH₂- puede estar reemplazado opcionalmente por un grupo -C(O)-. A menos que se especifique de otra forma, los grupos “heterociclilo de 5 ó 6 miembros” pueden estar enlazados a carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo se pueden oxidar opcionalmente para formar un N-óxido. Los átomos de azufre del anillo se pueden

oxidar opcionalmente para formar S-óxidos. Los ejemplos ilustrativos de "heterociclilo de 5 ó 6 miembros" incluyen, a modo no taxativo, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolino, oxazolilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2*H*-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4-piridonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolino, tiofenilo, piridin-*N*-oxidilo.

Cantidad efectiva – Tal Como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad efectiva" significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente como para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o afecciones a tratar (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un ingrediente activo para emplear en una composición farmacéutica variará según la afección que se está tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia combinada, el o los ingredientes activos particulares que se están empleando, el o los excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables particulares utilizados, la vía de administración y factores similares con los que estará familiarizado el médico responsable.

Grupo saliente – Como se utiliza en la presente, se pretende que la frase "grupo saliente" se refiera a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como un nucleófilo de amina y un nucleófilo de alcohol o un nucleófilo de tiol. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halo, tal como cloro y bromo, y grupos sulfonilo, tales como metanosulfonilo y toluen-4-sulfonilo.

Opcionalmente sustituido – Como se utiliza en la presente, la frase "opcionalmente sustituido" indica que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el grupo designado esté sustituido o insustituido. En el caso que se desee una sustitución, se reemplaza un número cualquiera de hidrógenos del grupo designado por una selección entre los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal de los átomos de un sustituyente particular y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los grupos heterocíclicos que contienen átomos de nitrógeno pueden sustituirse en átomos de carbono del anillo y/o átomos de nitrógeno del anillo.

En un aspecto, cuando se dice que un grupo en particular está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, ese grupo en particular puede estar insustituido. En otro aspecto, el grupo particular puede poseer un sustituyente. En otro aspecto, el grupo particular puede poseer dos sustituyentes. En otro aspecto más, el grupo particular

puede poseer tres sustituyentes. En otro aspecto adicional, el grupo particular puede poseer cuatro sustituyentes. En otro aspecto, el grupo particular puede poseer uno o dos sustituyentes. En otro aspecto más, el grupo particular puede estar insustituido o puede poseer uno o dos sustituyentes.

5

Farmacéuticamente aceptable – Como se utiliza en la presente, “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, conforme con un juicio médico razonable, adecuados para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales, sin presentar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni otros problemas o complicaciones excesivos, y que presentan una relación riesgo/beneficio razonable.

10

Grupo protector – Como se utiliza en la presente, se pretende que el término “grupo protector” se refiera a aquellos grupos empleados para evitar que los grupos reactivos seleccionados (tales como grupos carboxi, amino, hidroxil y mercapto) se vean sometidos a reacciones no deseadas.

15

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo hidroxil incluyen, a modo no taxativo, un grupo acilo; grupos alcanilo tales como acetilo; grupos aroilo, tales como benzoilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo; y grupos arilmetilo, tales como bencilo. Las condiciones para la desprotección de los grupos protectores anteriores variarán necesariamente según el grupo protector que se haya seleccionado. De esta manera, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o un aroilo, puede ser eliminado, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Como alternativa, un grupo sililo, tal como trimetilsililo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante fluoruro o mediante un ácido acuoso; o un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón.

20

25

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo amino incluyen, a modo no taxativo, grupos acilo; grupos alcanilo tales como acetilo; grupos alcóxicarbonilo, tales como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo y *t*-butoxicarbonilo; grupos arilmetóxicarbonilo tales como bencilóxicarbonilo; y grupos aroilo, tales como benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de amino anteriores varían necesariamente según el grupo protector que se haya elegido. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo, o un grupo aroilo se puede eliminar, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada, tal como un hidróxido de

30

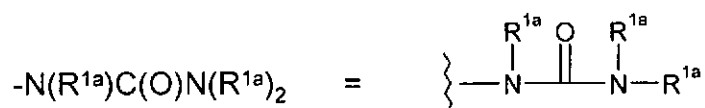
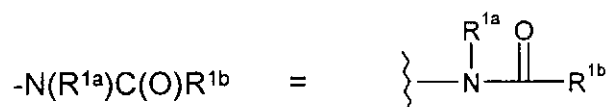
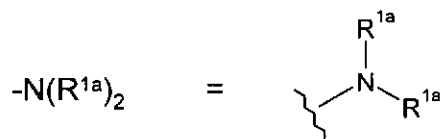
35

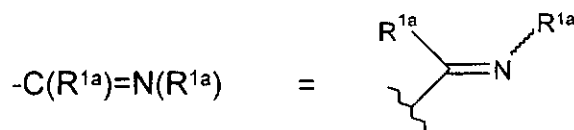
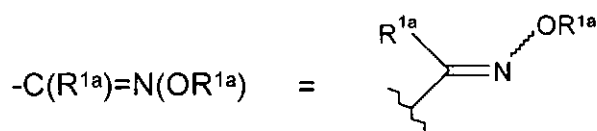
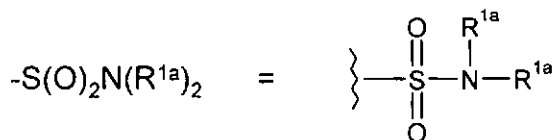
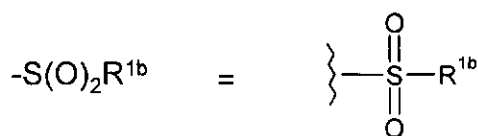
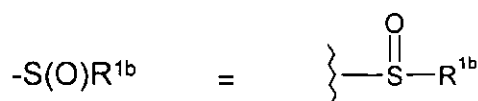
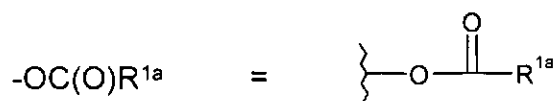
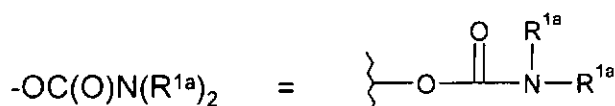
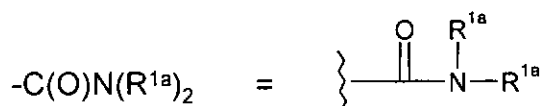
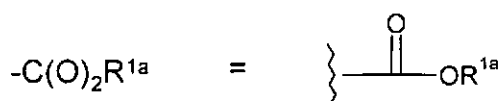
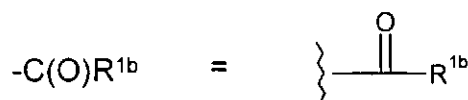
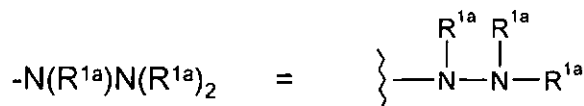
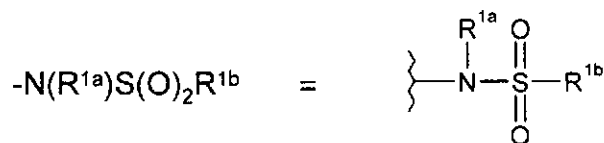
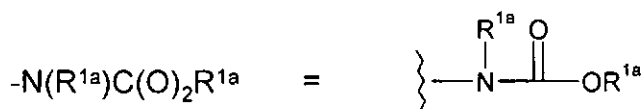
metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tricloruro de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxietilamina, o con hidrazina. Otro grupo protector adecuado para una amina es, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, que se puede eliminar por tratamiento con un ácido adecuado tal como el ácido trifluoroacético.

Los grupos protectores pueden ser eliminados en cualquier etapa conveniente de la síntesis utilizando las técnicas convencionales ampliamente conocidas en la técnica química, o pueden eliminarse durante una etapa posterior de la reacción o durante la elaboración.

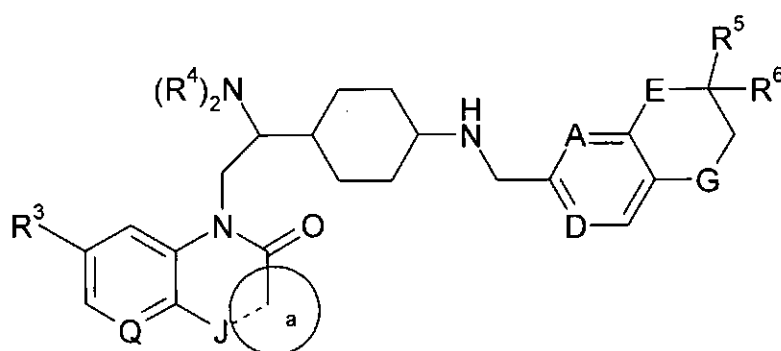
Sustancialmente libre - Se pretende que la frase "sustancialmente libre" indique que la entidad especificada está presente en una cantidad menor al 10%. En un aspecto, la entidad especificada se encuentra presente en una cantidad menor al 5%. En otro aspecto, la entidad especificada se encuentra presente en una cantidad menor al 2%. En otro aspecto más, la entidad especificada se encuentra presente en una cantidad menor al 1%. En otro aspecto adicional, la entidad especificada se encuentra presente en una cantidad menor al 0,5%. En otro aspecto, la entidad especificada se encuentra presente en una cantidad menor al 0,2%.

Con referencia al sustituyente R^1 , a efectos ilustrativos, las siguientes definiciones de los sustituyentes tienen el significado que se indica:





- 15 La estructura que se muestra para la Fórmula (I) incluye el "carbono 'a'". Este átomo de carbono está marcado con la letra "a" en la Fórmula (I) y, con el fin de ser más claros, se indica a continuación con un círculo:



Fórmula (I)

- 5 Debe entenderse que el enlace (representado en la estructura con una línea punteada) entre **J** y el carbono “a” es un enlace simple o un enlace doble. En los casos en los que el enlace es un enlace simple, el carbono “a” posee dos hidrógenos. En los casos en los que el enlace es un enlace doble, el carbono “a” posee un solo hidrógeno.
- 10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sustancialmente libres del correspondiente isómero cis. Debe entenderse que, a los efectos de describir los compuestos de Fórmula (Ia), la frase “isómero cis” se refiere a compuestos de Fórmula (I) en los que dos grupos unidos al anillo de ciclohexano central se encuentran dispuestos en una relación cis entre
- 15 sí.

Los compuestos que se describen en la presente en muchos casos pueden haberse nombrado y/o revisado con ACD/Name de ACD/Labs® y/o Electronic Lab Notebook de CambridgeSoft®.

- 20 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales de ácido o base estables farmacéuticamente aceptables y, en estos casos, la administración de un compuesto como una sal puede ser adecuada. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato,
- 25 camforato, camforsulfonato, colina, citrato, ciclohexil sulfamato, dietilenodiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato,
- 30 propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Los ejemplos de sales de bases incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tal como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de aluminio,

calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, ornitina, etc. Además, se pueden cuaternizar grupos que contienen nitrógeno básicos con agentes tales como: haluros de alquilo inferiores, tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como dimetilo, dietilo, dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga, tales como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo, tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales no tóxicas fisiológicamente aceptables, aunque otras sales también pueden ser útiles como, por ejemplo, en el aislamiento o la purificación del producto.

Las sales pueden se pueden formar mediante medios convencionales como, por ejemplo, por reacción de la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el cual la sal es insoluble o en un disolvente tal como el agua, que se elimina al vacío o mediante liofilización o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más centros quirales y/o centros isoméricos geométricos, y se debe entenderse que la invención abarca todos estos diastereoisómeros ópticos e isómeros geométricos. La invención también se refiere a todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula (I).

Cuando el prefijo "trans" precede al nombre de un compuesto, como en, por ejemplo, "trans-6-((4-(1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona", debe entenderse que la designación "trans" se refiere a la relación entre los dos sustituyentes en el anillo ciclohexano indicado.

También debe entenderse que ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como en formas no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas estas formas solvatadas.

Debe entenderse que los átomos de los compuestos de Fórmula (I), y de cualquiera de los ejemplos o realizaciones revelados en la presente, pretenden abarcar todos los isótopos de los átomos. Por ejemplo, H (o hidrógeno) incluye cualquier forma isotópica de hidrógeno incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C incluye cualquier forma isotópica de carbono incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O incluye cualquier forma isotópica de oxígeno incluyendo ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O ; N incluye cualquier forma isotópica de nitrógeno incluyendo

^{13}N , ^{14}N y ^{15}N ; P incluye cualquier forma isotópica de fósforo incluyendo ^{31}P y ^{32}P ; S incluye cualquier forma isotópica de azufre incluyendo ^{32}S y ^{35}S ; F incluye cualquier forma isotópica de flúor incluyendo ^{19}F y ^{18}F ; Cl representa cualquier forma isotópica de cloro incluyendo ^{35}Cl , ^{37}Cl y ^{36}Cl ; y similares. En un aspecto, los compuestos de

5 Fórmula (I) incluyen isótopos de los átomos abarcados en la presente en cantidades que corresponden a su abundancia natural. Sin embargo, en ciertos casos, puede ser deseable enriquecer uno o más átomos en un isótopo en particular que normalmente se

10 encontrarían presentes en menor abundancia. Por ejemplo, ^1H normalmente se encontraría presente en una abundancia mayor que el 99,98%; sin embargo, en un aspecto un compuesto de la invención puede enriquecerse en ^2H o ^3H en una o más

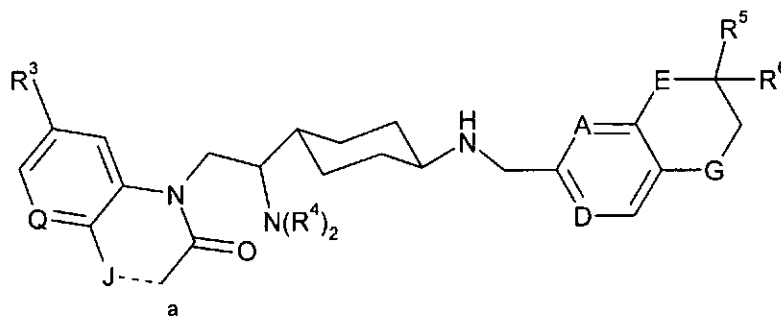
posiciones en donde H está presente. En una otro aspecto, cuando un compuesto de la invención está enriquecido en un isótopo radioactivo, por ejemplo ^3H y ^{14}C , estos

15 pueden ser útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejido. Se comprenderá que la invención abarca todas dichas formas isotópicas que son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas.

A continuación se presentan realizaciones adicionales de la invención. Estas realizaciones adicionales se refieren a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se pueden emplear sustituyentes

20 específicos de este tipo, según proceda, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o en lo sucesivo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):

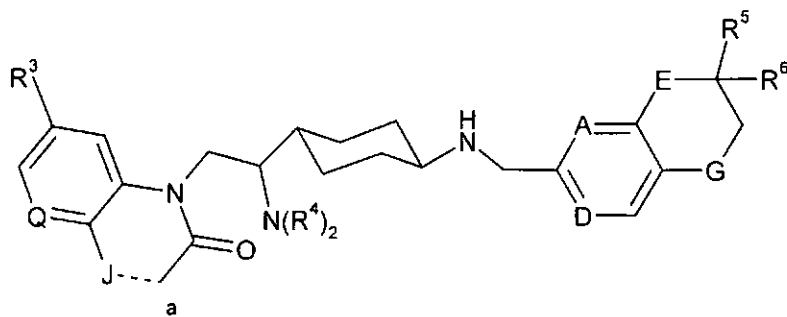


Fórmula (Ia)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde A, D, E, G, J, Q, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y el enlace representado con una línea punteada entre J y el carbono "a" son tal como se definen anteriormente en la presente. Por razones de claridad, se comprenderá

30 que en compuestos de Fórmula (Ia), los grupos en el anillo de ciclohexano se encuentran en relación trans entre sí.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

A es N;

D se selecciona de CH y N;

E es NH;

G se selecciona de O y S;

el enlace representado con una línea punteada entre J y el carbono “a” es un enlace doble;

J se selecciona de C-R¹ y N;

Q se selecciona de CH y N;

R¹ se selecciona de H y alquiloC₁₋₆;

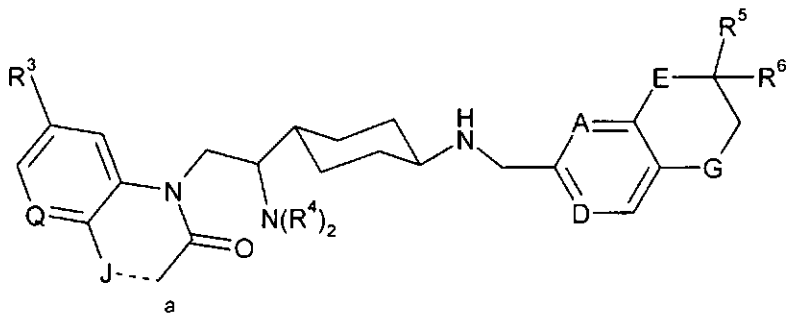
R³ se selecciona de halo, -CN y -OR^{3a};

R^{3a} es alquiloC₁₋₆;

R⁴ es H; y

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo -C(O)-.

En otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

A es N;

D se selecciona de CH y N;

E es NH;

G se selecciona de O;

el enlace representado con una línea punteada entre J y el carbono “a” es un enlace doble;

J se selecciona de C-R¹ y N;

Q se selecciona de CH y N;

R¹ se selecciona de H y alquiloC₁₋₆;

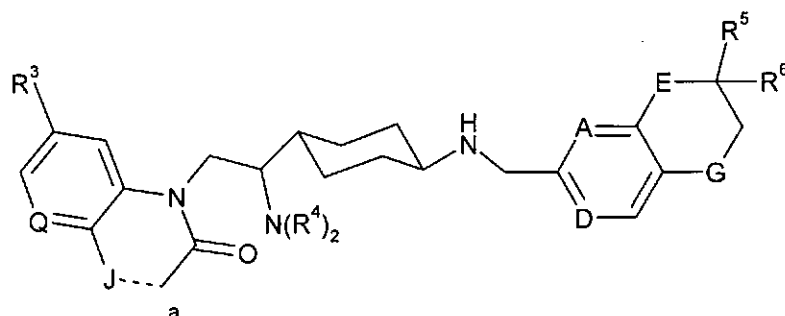
R³ se selecciona de halo, -CN y -OR^{3a};

R^{3a} es alquilo C₁₋₆;

5 $\mathbf{R}^4$ es H; y

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo -C(O)-.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

10 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

 $A \in \mathbb{N};$

D se selecciona de CH y N;

E es NH;

G es O;

15 el enlace representado con una línea punteada entre J y el carbono "a" es un enlace
doble;

J se selecciona de CH y N;

Q se selecciona de CH y N;

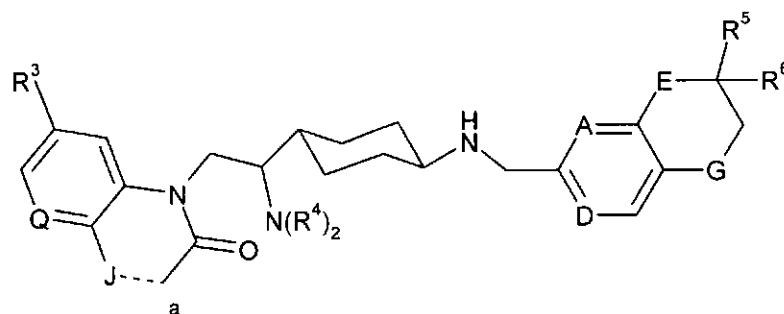
R^3 se selecciona de -CN y -OR^{3a};

20 R^{3a} es alquiloC₁₋₆;

 $\mathbf{R}^4$ es $\mathbf{H}$; y

R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo -C(O)-.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

A es N;

D se selecciona de CH y N;

E es NH;

G se selecciona de O y S;

el enlace representado con una línea punteada entre **J** y el carbono "a" es un enlace doble;

J se selecciona de C-R¹ y N;

Q se selecciona de CH y N;

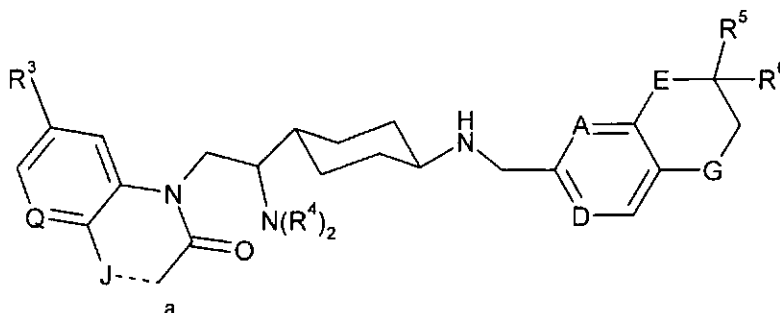
R¹ se selecciona de H y metilo;

R³ se selecciona de F, -CN y -OMe;

R⁴ es H; y

R⁵ y **R**⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo -C(O)-.

En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

A es N;

D se selecciona de CH y N;

E es NH;

G es O;

el enlace representado con una línea punteada entre **J** y el carbono "a" es un enlace doble;

J se selecciona de CH y N;

Q se selecciona de CH y N;

R³ se selecciona de -CN y metoxi;

R⁴ es H; y

R⁵ y **R**⁶ junto con el carbono al que están unidos forman un grupo -C(O)-.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) como se ilustra mediante cada uno de los Ejemplos, bases libres del mismo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente adicional de la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto que se selecciona de:

- 5 6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero A trans;
- 6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero B trans;
- 6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero A trans;
- 10 6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero B trans;
- 2-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona, enantiómero A trans;
- 2-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona, enantiómero B trans;
- 15 1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo, enantiómero A trans; y
- 1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo, enantiómero B trans,
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto que se selecciona de:

- 25 trans-6-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- trans-6-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- 30 trans-6-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- trans-6-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;
- trans-2-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil]ciclohexil)amino)metil]-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona;
- 35 trans-2-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil]ciclohexil)amino)metil]-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona;

trans-1-[(2*S*)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

trans-1-[(2*R*)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

5 trans-6-[(4-{[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

trans-6-[(4-{[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

10 trans-2-[(4-{[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona;

trans-2-[(4-{[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona;

trans-1-[(2*S*)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

15 trans-1-[(2*R*)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

trans-2-[(4-{[(1*S*)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona;

trans-2-[(4-{[(1*R*)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-

20 il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona;

trans-6-[(4-{[(1*S*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(fenilsulfanil)-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il]etil}ciclohexil)amino]metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

trans-6-[(4-{[(1*R*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(fenilsulfanil)-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il]etil}ciclohexil)amino]metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

25 trans-6-[(4-{[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2*H*)-il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;

trans-6-[(4-{[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2*H*)-il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Actividad biológica

Los compuestos de Fórmula (I) son de interés debido a sus efectos antibacterianos. La capacidad de los compuestos de la invención revelados en la presente de lograr un efecto antibacteriano puede evaluarse con respecto a su capacidad de inhibir la enzima ParC de *Escherichia coli* utilizando un ensayo basado en el siguiente protocolo.

35

El ensayo utiliza la actividad ATPasa de la subunidad ParE de proteína tetramérica ParC/ParE de *Escherichia coli* reconstituida. La inhibición de la actividad ATPasa puede monitorearse mediante la producción reducida de fosfato inorgánico, un producto de la

reacción de la ATPasa. El fosfato inorgánico puede cuantificarse utilizando el sistema de
detección basado en molibdato amónico/fosfato de malaquita verde. Para la
determinación de los valores de CI₅₀, los ensayos pueden llevarse a cabo en placas de
microtitulación de 384 pocillos. Cada pocillo preferiblemente contiene un rango de
5 dilución del compuesto disuelto en DMSO. Además, cada pocillo preferiblemente
contiene: 20 mM Tris pH 8,0, 50 mM acetato de amonio, 0.16 mM ATP, 0,005% Brij-
35, 8,0 mM cloruro de magnesio, 0,5 mM EDTA, 2,5% v/v glicerol, 5 mM ditioneitol,
0,005 mg/mL ADN de esperma de salmón triturado, 0,5 nM proteína ParC de *E. coli*, 0,5
nM proteína ParE de *E. coli*. El volumen final de los ensayos es preferiblemente 30 µL.
10 Las reacciones pueden incubarse 24 horas a temperatura ambiente y luego aplacarse con
la adición de 45 µL de reactivo verde malaquita (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S.
Reinach y O. A. Candia (1979) Anal. Biochem. 100: 95-97) a través de un dispensador
de reactivo a granel. Las placas pueden incubarse durante 3-5 minutos a temperatura
ambiente y luego puede medirse la absorbancia a 650 nM utilizando un lector de placas
15 Spectramax 384.
Cuando se evaluó en un ensayo basado en el descrito anteriormente, la actividad
inhibidora de los siguientes Ejemplos se midió para las siguientes CI₅₀. Un guión indica
que no se proporciona una medición de CI₅₀ para ese compuesto en particular, aunque
esto no quiere decir que ese compuesto en particular no posea actividad de CI₅₀.

Ejemplo	CI ₅₀ de ParC de <i>E. coli</i> (µM)
1	0,02
1(a)	0,002
1(b)	0,033
2	-
2(a)	0,016
2(b)	0,004
3	-
3(a)	0,016
3(b)	0,003
4	0,009
4(a)	0,032

4(b)	0,004
5	0,024
6	0,015
7	0,012
7(a)	-
7(b)	0,002
8	0,017
9	0,006
10	0,009

Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

5 Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección ginecológica. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección del tracto respiratorio. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una enfermedad de transmisión sexual. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección del tracto urinario. En otro aspecto de la invención, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a exacerbación aguda de bronquitis crónica. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a otitis media aguda. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sinusitis aguda. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por bacterias resistentes a los fármacos. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sepsis relacionada con catéteres. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a chancroide. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a clamidia. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a neumonía adquirida en la comunidad. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a infección complicada de la piel y de la estructura de la piel. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e

“infección bacteriana” pueden referirse a infección no complicada de la piel y de la estructura de la piel. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a endocarditis. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a neutropenia febril. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a cervicitis gonocócica. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a uretritis gonocócica. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a neumonía adquirida en el hospital. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a osteomielitis. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sepsis. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a sífilis.

En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Acinetobacter baumannii*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Acinetobacter haemolyticus*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Acinetobacter junii*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Acinetobacter johnsonii*. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Acinetobacter lwoffii*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Bacteroides bivius*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Bacteroides fragilis*. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Burkholderia cepacia*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Campylobacter jejuni*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Chlamydia pneumoniae*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Chlamydia urealyticus*. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Chlamydophila pneumoniae*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Clostridium difficile*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Enterobacter aerogenes*. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Enterobacter cloacae*. En otro

aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una
 infección causada por *Enterococcus faecalis*. En otro aspecto adicional, los términos
 “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por
Enterococcus faecium. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección
 5 bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Escherichia coli*. En un
 aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a
 una infección causada por *Gardnerella vaginalis*. En otro aspecto adicional, los
 términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada
 por *Haemophilus parainfluenzae*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e
 10 “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Haemophilus*
influenzae. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden
 referirse a una infección causada por *Helicobacter pylori*. En otro aspecto, los términos
 “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por
Klebsiella pneumoniae. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e
 15 “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Legionella*
pneumophila. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden
 referirse a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
 En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden
 referirse a una infección causada por *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina.
 20 En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden
 referirse a una infección causada por *Moraxella catarrhalis*. En otro aspecto adicional,
 los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección
 causada por *Morganella morganii*. En un aspecto, los términos “infección” e “infección
 bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Mycoplasma pneumoniae*. En
 25 otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una
 infección causada por *Neisseria gonorrhoeae*. En otro aspecto adicional, los términos
 “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por
Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina. En otro aspecto, los términos
 “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por
 30 *Streptococcus pneumoniae* susceptible a la penicilina.
 En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden
 referirse a una infección causada por *Peptostreptococcus magnus*. En otro aspecto
 adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una
 infección causada por *Peptostreptococcus micros*. En otro aspecto adicional, los
 35 términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada
 por *Peptostreptococcus anaerobius*. En un aspecto, los términos “infección” e
 “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Peptostreptococcus*
asaccharolyticus. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana”

pueden referirse a una infección causada por *Peptostreptococcus prevotii*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Peptostreptococcus tetradius*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Peptostreptococcus vaginalis*. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Proteus mirabilis*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Pseudomonas aeruginosa*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la quinolona. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Staphylococcus epidermis* resistente a la quinolona. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Salmonella typhi*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Salmonella paratyphi*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Salmonella enteritidis*. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Salmonella typhimurium*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Serratia marcescens*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Staphylococcus aureus*. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Staphylococcus epidermidis*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Staphylococcus saprophyticus*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Streptococcus agalactiae*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Streptococcus agalactiae*. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Streptococcus pneumoniae*. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Streptococcus pyogenes*. En yet a further aspect, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Stenotrophomonas maltophilia*. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Ureaplasma urealyticum*. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. En otro aspecto adicional, los

términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina. En un aspecto adicional, los

5 términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Staphylococcus epidermis* resistente a la vancomicina.

En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Acinetobacter* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e

10 “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Bacteroides* spp. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Burkholderia* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por

15 *Campylobacter* spp. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Chlamydia* spp. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Chlamydophila* spp. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por

20 *Clostridium* spp. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Enterobacter* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Enterococcus* spp. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Escherichia* spp. En otro

25 aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Gardnerella* spp. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Haemophilus* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Helicobacter* spp. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por

30 *Klebsiella* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Legionella* spp. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Moraxella* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Morganella* spp. En otro aspecto adicional,

35 los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Mycoplasma* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Neisseria* spp. En un aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una

infección causada por *Peptostreptococcus* spp. En otro aspecto adicional, los términos
 “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por
Proteus spp. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección
 bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Pseudomonas* spp. En un
 5 aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una
 infección causada por *Salmonella* spp. En otro aspecto, los términos “infección” e
 “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por *Serratia* spp. En
 otro aspecto adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden
 referirse a una infección causada por *Staphylococcus* spp. En otro aspecto, los términos
 10 “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por
Streptococcus spp. En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana”
 pueden referirse a una infección causada por *Stenotrophomonas* spp. En otro aspecto,
 los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección
 causada por *Ureaplasma* spp. En otro aspecto adicional, los términos “infección” e
 15 “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por aerobios. En otro
 aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una
 infección causada por anaerobios obligados. En un aspecto, los términos “infección” e
 “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por anaerobios
 facultativos. En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden
 20 referirse a una infección causada por bacterias gram-positivas. En otro aspecto
 adicional, los términos “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una
 infección causada por bacterias gram-negativas. En otro aspecto, los términos
 “infección” e “infección bacteriana” pueden referirse a una infección causada por
 bacterias gram-variables. En un aspecto, los términos “infección” e “infección
 25 bacteriana” pueden referirse a una infección causada por patógenos respiratorios
 atípicos.

Por lo tanto, en un aspecto se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el
 30 tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el
 hombre.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la
 35 producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como el
 hombre.

En otro aspecto adicional, se proporciona un método para el tratamiento de una

infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre, incluyendo dicho método la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, se proporciona un método para la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como el hombre, incluyendo dicho método la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

15 En otro aspecto adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

20 Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico (incluido profiláctico) de mamíferos, incluidos los humanos, en particular en el tratamiento de infecciones, normalmente se formula de acuerdo con práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

25 Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

35 En otro aspecto adicional, se proporciona el uso de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre, incluyendo dicho método

la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto adicional, se proporciona un método para la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente tal como el hombre, incluyendo dicho método la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

15

En otro aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un efecto antibacteriano en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

20

Las composiciones de la invención pueden estar en un formato adecuado para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración mediante insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o dosificación intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

30

Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales, ampliamente conocidos en la técnica. Es así que las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

35

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de

sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; conservantes tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y agentes antioxidantes tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden ser sin recubrimiento o con recubrimiento para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las cuales el ingrediente activo está mezclado con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma de polvo finamente molido o en forma de partículas nano o micronizadas conjuntamente con uno o más agentes de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno monooleato de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo), antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de

coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Dichas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se incluyen en los ejemplos anteriormente mencionados. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arachis, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos para condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, un conservante, un aromatizante y/o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa estéril inyectable, la cual puede se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión apropiados, los cuales han sido mencionados anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un disolvente o diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para administrar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales, tales como hidrocarburos fluorados volátiles, o se pueden emplear hidrocarburos, y el dispositivo del aerosol está convenientemente diseñado para administrar una cantidad regulada del ingrediente activo.

Para obtener más información sobre la formulación el lector debe referirse al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Jefe del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y de la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 4 g de agente activo, formulado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, que puede variar de alrededor de 5 hasta alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitarias generalmente contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. Para obtener más información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación el lector debe referirse al Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Jefe del Consejo Editorial), Pergamon Press 1990.

Como se indicó anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-50 mg/kg. Por consiguiente, la dosificación óptima puede ser determinada por el especialista que está tratando a cualquier paciente particular.

En cualquiera de las características de composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, usos, medicamentos y fabricación mencionadas en la presente, también se aplican cualquiera de los aspectos alternativos de los compuestos de la invención descritos en la presente.

Combinaciones

Los compuestos de la invención descritos aquí se pueden aplicar como una terapia individual o pueden implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto puede ser logrado por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Cuando la administración es secuencial o separada, el plazo de administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto benéfico de la combinación. Las clases y sustancias adecuadas se pueden seleccionar de una o más de las siguientes:

- i) otros agentes antibacterianos, por ejemplo macrólidos, por ejemplo eritromicina, azitromicina o claritromicina; quinolonas, por ejemplo ciprofloxacina o levofloxacina; β -lactamas, por ejemplo penicilinas, por ejemplo amoxicilina o piperacilina; cefalosporinas, por ejemplo ceftriaxona o ceftazidima; carbapenemas, por ejemplo meropenem o imipenem etc; aminoglicósidos, por ejemplo gentamicina o tobramicina; u oxazolidinonas; y/o
- ii) agentes antiinfecciosos, por ejemplo, un triazol antifúngico, por ejemplo amfotericina; y/o
- iii) compuestos terapéuticos proteínicos biológicos, por ejemplo anticuerpos, citoquinas, productos proteínicos que incrementan el efecto bactericida/permeabilidad (BPI); y/o
- iv) inhibidores de la bomba de eflujo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente quimioterapéutico seleccionado de:

- i) uno o más agentes antibacterianos adicionales; y/o
- ii) uno o más agentes antiinfecciosos; y/o
- iii) compuestos terapéuticos proteínicos biológicos, por ejemplo anticuerpos, citoquinas, productos proteínicos que incrementan el efecto bactericida/permeabilidad (BPI); y/o
- iv) uno o más inhibidores de la bomba de eflujo.

Proceso

Si no se encuentran comercialmente disponibles, los materiales de partida necesarios para los procedimientos tales como los descritos anteriormente pueden elaborarse mediante procedimientos que se seleccionan de técnicas de la química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a las del procedimiento descrito anteriormente o los procedimientos descritos en los Ejemplos.

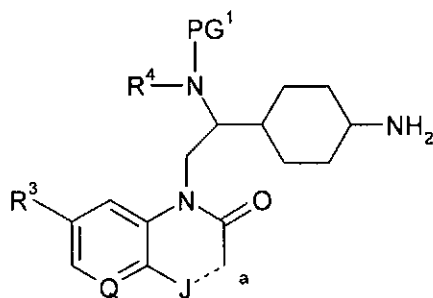
Cabe indicar que muchos de los materiales de partida para los métodos sintéticos como los que se describen en la presente se pueden adquirir de proveedores comerciales y/o están ampliamente descritos en la bibliografía científica, o se podrían obtener a partir de compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales empleando adaptaciones de los procedimientos descritos en la bibliografía científica. Se remite al lector adicionalmente a *Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, de Jerry March y Michael Smith, publicado por John Wiley & Sons 2001, como guía general sobre condiciones de reacción y reactivos.

También se apreciará que, en algunas de las reacciones mencionadas en la presente, puede ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los casos en los que la protección es necesaria o deseable, así como también con los métodos adecuados para dicha protección. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (por más detalles ver T. W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John Wiley & Sons, 1991) y como se describió anteriormente.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar de varias formas. Los procesos y los Ejemplos que se muestran a continuación ilustran algunos métodos útiles para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) e intermediarios que pueden utilizarse para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) (en donde A, D, E, G, J, Q, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y el enlace representado con una línea punteada entre J y el carbono "a", a menos que se defina de otra forma, son tal como se definen anteriormente en la presente; y en donde PG denota un grupo protector). Cuando se muestra o se hace referencia a un disolvente o reactivo particular en el texto que lo acompaña, debe entenderse que el químico o el experto en la técnica podrá modificar el disolvente o reactivo según sea necesario. No se pretende que los Procesos y los Ejemplos representen una lista exhaustiva de los métodos de preparación de los compuestos de Fórmula (I); más bien, también se pueden emplear técnicas adicionales para la síntesis de los compuestos con las cuales estará familiarizado un químico experto. Por ejemplo, varias técnicas descritas en la Pub. PCT No. WO99/001126 pueden ser útiles para la síntesis de los Ejemplos de la presente. No se pretende que las reivindicaciones se limiten a las estructuras que se muestran los Procesos y los Ejemplos.

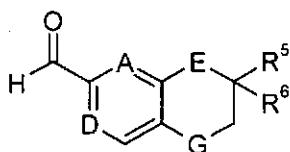
El químico experto será capaz de usar y adaptar la información contenida y mencionada en las referencias anteriores, y en los Ejemplos que se acompañan allí, y también en los Ejemplos de la presente, para obtener materiales de partida y productos necesarios.

Proceso A – En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo el proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula (A):



Fórmula (A)

con un compuesto de Fórmula (B):



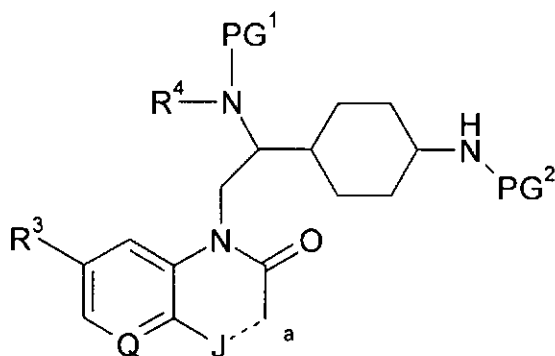
Fórmula (B);

y luego, si corresponde:

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
- ii) eliminar todo grupo protector; y/o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

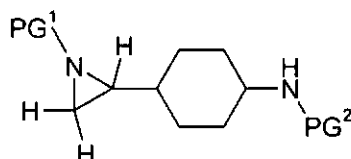
La reacción que se muestra en el Proceso A se puede llevar a cabo en condiciones de aminación reductiva estándares. La reacción se llevará a cabo preferentemente en presencia de un agente desecante adecuado (tal como tamices moleculares). Los agentes reductores adecuados para la aminación reductiva incluyen agentes reductores tales como borohidruro sódico. Los grupos protectores adecuados PG¹ incluyen grupos protectores sulfonamida tales como grupos protectores tosilo y nosilo.

Los compuestos de Fórmula (A) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (C):



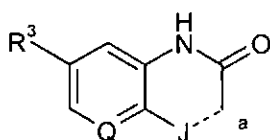
Fórmula (C)

eliminando el grupo protector PG². En un aspecto, se proporciona un proceso para preparar compuestos de Fórmula (C), incluyendo el proceso hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (D):



Fórmula (D)

con un compuesto de Fórmula (E):



Fórmula (E)

en presencia de una base adecuada y luego, si corresponde:

- i) convertir un compuesto de Fórmula (I) en otro compuesto de Fórmula (I);
 - ii) eliminar todo grupo protector; y/o
 - iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable,
- en donde PG¹ y PG² son grupos protectores.

La reacción que se muestra en los procesos precedentes puede llevarse a cabo en condiciones de sustitución nucleófila estándar. Las bases adecuadas incluyen bases tales como hidruro de sodio. Los grupos protectores PG¹ adecuados incluyen grupos protectores sulfonamida tales como grupos protectores tosilo y nosilo. Grupos protectores PG² adecuados incluyen grupos protectores carbamato tales como t-butil carbamato.

Cuando se requiera una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores utilizando un enantiómero puro como material de partida o por resolución de una mezcla de enantiómeros o diastereómeros de los productos finales o intermedios quirales utilizando un procedimiento estándar. La resolución de enantiómeros se puede conseguir mediante cromatografía en una fase estacionaria quiral tal como una columna Chiralpak® AD. Se debe tener en cuenta la solubilidad tanto como la resolución. Como alternativa, se puede obtener resolución mediante la preparación y cristalización selectiva de una sal diastomérica de un intermedio quiral o producto quiral con un ácido quiral, tal como el ácido camfersulfónico. Como alternativa, se puede emplear un método de síntesis estereoselectiva, por ejemplo, utilizando una variante quiral de un grupo protector, un catalizador quiral o un reactivo quiral donde proceda en la secuencia de reacción. Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para preparar compuestos e/o intermedios ópticamente activos.

Ejemplos

A continuación, la invención se ilustrará mediante ejemplos no taxativos en los que, a menos que se especifique de otra forma:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria al vacío y los procedimientos de elaboración se llevaron a cabo después de la eliminación de los residuos sólidos por filtración;
- (ii) las temperaturas se citan en °C; las operaciones generalmente se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 18-26°C y sin exclusión de aire a menos que se indique de otra manera, o a menos que la persona experimentada trabaje de otro modo bajo una atmósfera inerte;
- (iii) se usó cromatografía en columna (mediante el procedimiento ultrarrápido) para purificar los compuestos, y se realizó en sílice Kieselgel de Merck (Art. 9385), a menos que se indique de otro modo;
- (iv) en general, el transcurso de las reacciones se siguió mediante TLC, HPLC o LC/MS y los tiempos de reacción se proporcionan únicamente a modo ilustrativo; los rendimientos se proporcionan solamente a modo ilustrativo y no son necesariamente los máximos que pueden obtenerse;
- (v) la estructura de los productos finales de la invención generalmente se confirmó mediante NMR y técnicas de espectros de masas. Los espectros de resonancia magnética nuclear generalmente se determinaron en DMSO-d₆ a menos que se indique de otra forma, utilizando un espectrómetro Bruker DRX-300 o un espectrómetro Bruker DRX-400, funcionando con una fuerza de campo de 300 MHz o 400 MHz,

respectivamente. En los casos en los que el espectro de NMR es complejo, solamente se proporcionan las señales de diagnóstico. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón, campo abajo de tetrametilsilano como estándar externo (escala δ) y las multiplicidades de los picos se muestran de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; dd, doble doblete; dt, doble triplete; dm, doble multiplete; t, triplete, m, multiplete; br, ancho; Los datos de los espectros de masa con bombardeo rápido de átomos (FAB) generalmente se obtuvieron utilizando un espectrómetro Platform (suministrado por Micromass) en modo de electropulverización y, cuando correspondió, los datos de iones positivos o negativos se recabaron utilizando un Agilent 1100 series LC/MSD equipado con Sedex 75ELSD y cuando, correspondió, se recabaron los datos de iones positivos o negativos. El ión dominante de masa más baja se indica para las moléculas donde la ruptura del isótopo resulta en picos espectrales de masa múltiples (por ejemplo cuando el cloro está presente). La HPLC en fase inversa se llevó a cabo utilizando YMC Pack ODS-AQ (100x20 mmID, S-5 μ de tamaño de partícula, 12 nm de tamaño de poro) en instrumentos Agilent;

(vi) cada intermedio se purificó para obtener el estándar requerido para la etapa subsiguiente y se caracterizó con suficiente detalle para confirmar que la estructura asignada era la correcta; la pureza se determinó mediante HPLC, TLC o NMR y la identidad se determinó mediante espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía de masas o espectroscopía de NMR, según fuera apropiado; y

(vii) se pueden usar las siguientes abreviaturas:

TLC es cromatografía en capa fina; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; MPLC es cromatografía líquida de media presión; NMR es espectroscopía de resonancia magnética nuclear; DMSO es dimetilsulfóxido; CDCl₃ es cloroformo deuterado; MeOD es metanol deuterado, es decir D₃COD; MS es espectroscopía de masas; ESP (o ES) es electropulverización; EI es impacto de electrones; APCI es ionización química a presión atmosférica; THF es tetrahidrofurano; DCM es diclorometano; MeOH es metanol; DMF es dimetilformamida; EtOAc es acetato de etilo; LC/MS es cromatografía líquida/espectrometría de masas; h es hora(s); min es minuto(s); d es día(s); MTBD es N-metil-1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno; TFA es ácido trifluoroacético; v/v es relación de volumen/volumen; Boc denota t-butoxicarbonilo; Cbz denota benciloxicarbonilo; Bz denota benzoilo; atm denota presión atmosférica; ta denota temperatura ambiente; mg denota miligramo; g denota gramo; μ L denota microlitro; mL denota mililitro; L denota litro; μ M denota micromolar; mM denota milimolar; M denota molar; N denota normal; nm denota nanómetro.

Intermediario 1

Trans-terc-butil 4-(oxiran-2-il)ciclohexilcarbamato

A una solución de *trans-terc*-butil 4-vinilciclohexilcarbamato (1,966 g, 8,73 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó *m*-CPBA (2,25 g, 13,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato de sodio.

- 5 La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido incoloro, 1,955g (93%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 6,72 (d, br, 1H); 3,30(s, br, 1H); 2,64(m, 3H); 1,78 (m, 3H); 1,62 (s, br, 1H); 1,37(s, 9H); 1,10(m, 5H).

10 **Intermediario 2**

Trans-terc-butil (2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-2-hidroxietyl)((2-nitrofenil)sulfonil)carbamato

- A una solución de *trans-terc*-butil 4-(oxiran-2-ilo)ciclohexilcarbamato (**Intermediario 1**, 1,10g, 4,56 mmol) en THF (20 mL) se agregó catalizador de acetato de Co(III) (salen) de Jacobsen (preparado a través de oxidación de un electrón de (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-*t*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto(II) al aire libre en ácido acético, Referencia: S. Schaus, et al. *J. Amer. Chem. Soc.* 2002, vol. 124, 1307) (55 mg, 0,08 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y luego se agregó *terc*-butil 2-nitrofenilsulfonilcarbamato (688 mg, 2,28 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche y luego se agregó más *terc*-butil 2-nitrofenilsulfonilcarbamato (688 mg, 2,28 mmol) y se continuó agitando. El THF se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto como un sólido rosado claro, 1,93 g (78%).

- 25 MS (ES): 566 (MNa⁺) para C₂₄H₃₇N₃O₉S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,6-8,6 (m, 5H); 6,71 (d, br, 1H); 4,93(d, 1H); 4,02 (t, 1H); 3,68 (d 1H); 3,50 (s, br, 1H); 3,15 (s, br, 1H); 1,78 (m, 3H); 1,81 (d, 2H); 1,61 (m, 1H); 1,37 (s, 9H); 1,21 (s, 9H); 1,14 (m, 2H).

30 **Intermediario 3**

Trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-hidroxi-2-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexil)acetamida

- A una solución de *trans-terc*-butil (2-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-2-hidroxietyl)((2-nitrofenil)sulfonil)carbamato (Intermediario 2, 1,93 g, 3,55 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (4 mL, 51,92 mmol) en diclorometano (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó más TFA (4 mL) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 55°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se recogió en TFA (10 mL) y se

calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche. El TFA se retiró a presión reducida y el producto bruto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES): 440 (MH⁺) para C₁₆H₂₀F₃N₃O₆S

5 **Intermediario 4**

Trans-N-(2-(4-aminociclohexil)-2-hidroxi-2-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexil)acetamida

A una solución de *trans*-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(1-hidroxi-2-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexil)acetamida (Intermediario 3, 1,58g, 1,80 mmol) en THF (10 mL) se agregó K₂CO₃ (0,248 g, 1,80 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 hora. El THF se retiró a presión reducida para proporcionar el producto como una espuma dura incolora, 2,2 g, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

MS (ES): 344 (MH⁺) para C₁₄H₂₁N₃O₅S

15 **Intermediario 5**

Trans-N-(2-hidroxi-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida

A una solución de *trans*-*N*-(2-(4-aminociclohexil)-2-hidroxi-2-nitrobenzenosulfonamida (Intermediario 4, 2,0g, 5,82 mmol) en MeOH (10,00 mL) se agregó 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (0,25g, 1,40 mmol) y la mezcla se calentó para obtener una solución homogénea. Se agregaron 1,2-dicloroetano (5 mL) y tamices moleculares de 4 Å y la mezcla se agitó a 67°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (200ml/200ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blancuzco, (1,03g, 35%).

MS (ES): 506 (MH⁺) para C₂₂H₂₇N₅O₇S

30 **Intermediario 6**

Trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-hidroxi-2-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexil)-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida

A una solución de *trans*-*N*-(2-hidroxi-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (Intermediario 5, 970 mg, 1,92 mmol) en THF (10 mL) se agregó trietilamina (1,0 mL, 7,17 mmol) a 0°C y se agregó gota a gota anhídrido 2,2,2- trifluoroacético (280 µL, 2,01 mmol) en 5 ml de THF a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se dejó

entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se agregó más 2,2,2-anhídrido trifluoroacético (280 μ L, 2,01 mmol, en 5 mL THF) como se describe anteriormente y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó más 2,2,2-anhídrido trifluoroacético (280 μ L, 2,01 mmol, en 5 mL THF) y la mezcla se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente. Se elaboró con diclorometano / se extrajo con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con 3-5% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto como un sólido marrón claro (740 mg).

MS (ES): 602 (MH^+) para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$

Intermediario 7

Trans-2-(2-nitrofenilsulfonamido)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamido)ciclohexil)etil metanosulfonato

A una mezcla de *trans*-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(1-hidroxi-2-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexil)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida (**Intermediario 6**, 480 mg, 0,95 mmol) y trietilamina (0,2 mL, 1,44 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a TA se agregó cloruro de metanosulfonilo (25 μ L, 0,32 mmol) a 0°C y 5 mg de dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó durante 2 h a 0°C, luego se concentró hasta secarse y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin caracterización adicional.

Intermediario 8

Trans-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)ciclohexil)-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida

A una solución de *trans*-2-(2-nitrofenilsulfonamido)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamido)ciclohexil)etil metanosulfonato (**Intermediario 7**, 645 mg, 0,95 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se agregó K_2CO_3 (500 mg, 3,62 mmol) y agua 1,0 mL y la mezcla se calentó hasta alcanzar 60°C durante dos días, luego durante 12 h a 75°C. El THF se retiró a presión reducida y el residuo se recogió con diclorometano, se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con 0 a 3% de metanol en diclorometano. La muestra se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa con acetonitrilo/ agua para proporcionar el producto como un sólido incoloro, 38 mg.

MS (ES): 584 (MH^+) para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$

Intermediario 9

Trans-2,2,2-trifluoro-N-(4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexil)-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida

A una solución de 7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO07/0138974; 57 mg, 0,32 mmol) en DMF (3 mL) se agregó NaH (13 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se agregó gota a gota una solución de *trans*-2,2,2-trifluoro-N-(4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)ciclohexil)-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida (**Intermediario 8**, 38 mg, 0,07 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla del producto bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.

MS (ES): 760 (MH⁺) para C₃₃H₃₂F₃N₇O₉S

Intermediario 10

Trans-N-(4-(1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida

A la solución bruta de *trans*-2,2,2-trifluoro-N-(4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexil)-N-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida (**Intermediario 9**, ~53 mg, 0,07 mmol) en DMF (5 mL) se agregó bencenotiol (25 µl, 0,07 mmol) y K₂CO₃ (10mg) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El DMF se retiró a presión reducida, proporcionando el producto del título como una mezcla racémica. El producto bruto se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

MS (ES): 575 (MH⁺) para C₂₇H₂₉F₃N₆O₅

Intermediario 11

Trans-*tert*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato

A una solución de triflato de cobre (II) (643, 1,78 mmol) en acetonitrilo seco (2 mL) se agregó una solución de *tert*-butil 4-vinilciclohexilcarbamato (4,0 g, 17,75 mmol) en acetonitrilo seco (4 mL, se calentó hasta que se disolvió). La mezcla se entibió suavemente para mejorar la solubilidad, luego se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agregó [N-(o-nitrofenilsulfonil)imino]feniliodinano (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, Vol. 38, No. 39, pp. 6897-6900, 1997, 7,2 g, 17,75 mmol). La mezcla de reacción se volvió exotérmica después de varios minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante tres horas, luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se recogió en diclorometano y los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se cromatografió

sobre gel de sílice eluyendo con 10-50% de acetona en hexanos para proporcionar 2,0 g (27%) del producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido blancuzco.

MS (ES): 426 (MH⁺) para C₁₉H₂₇N₃O₆S

- 5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,98 - 1,12 (m, 5H); 1,36 (m, 10H); 1,45 - 1,53 (m, 1H); 1,60 - 1,65 (m, 1H); 1,66 - 1,79 (m, 2H); 2,63 - 2,69 (m, 1H); 2,68 - 2,75 (m, 1H); 3,09 (brs, 1H); 6,64 (d, 1H); 7,88 - 7,95 (m, 1H); 7,96 - 8,02 (m, 1H); 8,03 - 8,07 (m, 1H); 8,15 (dd, 1H).

- 10 Los enantiómeros R y S del **Intermediario 11** se separaron mediante HPLC quiral (columna Chiralcel OJ, 20x250 mm, 10μ, 1:1 isopropanol: hexanos, 10 mL/min) para proporcionar el **Intermediario 11(a)** como el enantiómero que eluyó en primer lugar y el **Intermediario 11(b)** como el enantiómero que eluyó en segundo lugar.

- 15 **Intermediario 11(a)**, Compuesto que eluyó en primer lugar
Trans-*terc*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato,
enantiómero (+)
 [α]_D=+39,7 (c=1 en metanol).

- 20 **Intermediario 11(b)**, Compuesto que eluyó en segundo lugar
Trans-*terc*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato,
enantiómero (-)
 El enantiómero que eluyó en segundo lugar se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título como una espuma dura incolora. [α]_D=-62,5
 25 (c=0,2 en CHCl₃).

Intermediario 12

Trans-*terc*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(2-
nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato

- 30 Se hicieron reaccionar 7-metoxi-1,5-naftiridin-2(1*H*)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO07/0138974; 444 mg, 2,52 mmol), hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (101 mg, 2,52 mmol) y trans-*terc*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato (**Intermediario 11**, 715 mg, 1,68 mmol) como se describe para el **Intermediario 15** para proporcionar
 35 740 mg (73%) del producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido blancuzco.

MS (ES): 602 (MH⁺) para C₂₈H₃₅N₅O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 1,01 - 1,20 (m, 4H); 1,38 (s, 9H); 1,47 - 1,59 (m, 1H); 1,73 - 1,94 (m, 4H); 3,14 (brs, 1H); 3,66 - 3,78 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,12 (brs, 1H); 4,27 - 4,39 (m, 1H); 6,48 - 6,58 (m, 1H); 6,65 - 6,75 (m, 1H); 7,39 - 7,45 (m, 1H); 7,47 - 7,69 (m, 5H); 7,76 - 7,89 (m, 1H); 8,11 (s, 1H).

5

Intermediario 12(a) Trans-*terc*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato, enantiómero (-)

El producto del título se sintetizó quiralmente como único enantiómero a partir de trans-*terc*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato, enantiómero (-)

10

(**Intermediario 11(b)**) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermediario 12.

[α]_D = -15,5 (c=0,2 en CHCl₃).

Intermediario 13

Trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético

15

Se hizo reaccionar trans-*terc*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato (**Intermediario 12**, 655 mg, 1,09 mmol) con ácido trifluoroacético en diclorometano como se describe para el **Intermediario 16** para proporcionar 670 mg (cuant.) del producto del título como una mezcla racémica que se utilizó sin purificación adicional.

20

MS (ES): 502 (MH⁺) para C₂₃H₂₇N₅O₆S

Intermediario 13(a)

Trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético

25

El producto del título se sintetizó quiralmente como único enantiómero a partir de trans-*terc*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato, Enantiómero A (**Intermediario 12(a)**) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 13**.

30

Intermediario 14

Trans-N-(2-(7-Metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida

Una mezcla de trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario 13**, 795 mg, 1,09 mmol), 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazina-6-carbaldehído

35

(preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO04/058144; 194 mg, 1,09 mmol) y etil(diisopropil)amina (758 μL, 4,36 mmol) en

metanol/cloroformo (1:1, 20 mL) sobre tamices moleculares de 3 Å se calentó hasta alcanzar 70°C durante dos horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (693 mg, 3,27 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con 15% de metanol en diclorometano y se filtró a través de tierra de diatomeas (marca Celite®). El filtrado se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo nuevamente una vez con 15% de metanol/diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 2-10% de metanol en diclorometano que contenía 0,25% de hidróxido de amonio proporcionó 555 mg (77%) del producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido blancuzco.

MS (ES): 664 (MH⁺) para C₃₁H₃₃N₇O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,98 - 1,13 (m, 4H); 1,57 (brs, 1H); 1,86 - 2,01 (m, 4H); 2,30 (brs, 1H); 3,68 - 3,77 (m, 2H); 3,99 (s, 3H); 4,12 (brs, 1H); 4,26 - 4,37 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 6,52 (d, 1H); 7,01 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,40 - 7,64 (m, 6H); 7,77 (brs, 1H); 8,09 (d, 1H); 11,15 (brs, 1H).

Intermediario 14 (a)

Trans-*N*-(2-(7-Metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, enantiómero (+)

El producto del título se sintetizó quiralmente como único enantiómero a partir de Trans-*N*-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario 13(a)**) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 14**.

[α]_D=+13,5 (c=0,2 en CHCl₃).

Intermediario 15

Trans-*tert*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato

A una solución de 7-metoxiquinoxalin-2(1*H*)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO08/071961; 397 mg, 2,26 mmol) en DMF seca (10 mL) se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral; 113 mg, 2,82 mmol) con agitación bajo nitrógeno. Después de 30 minutos se agregó una solución de trans-*tert*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato (**Intermediario 11**, 800 mg, 1,88 mmol) en DMF seca (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se aplacó con solución

28

amortiguadora de fosfato de potasio con pH 7 (1M, 2 mL). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, las capas se separaron y la fase acuosa se retroextrajo una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), luego salmuera (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con tolueno caliente y el sólido se recogió mediante filtración para proporcionar 570 mg del compuesto del título. El filtrado se concentró al vacío y el material bruto resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10-50% de acetona en hexanos para proporcionar 153 mg adicionales (64% de rendimiento total) del producto como una mezcla racémica en forma de un sólido blancuzco.

MS (ES): 602 (MH⁺) para C₂₈H₃₅N₅O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,98 - 1,18 (m, 4H); 1,37 (s, 9H); 1,45 - 1,58 (m, 1H); 1,72 - 1,92 (m, 4H); 3,10 (brs, 1H); 3,73 (brs, 1H); 3,92 (s, 3H); 4,13 - 4,31 (m, 2H); 6,61 - 6,71 (m, 1H); 6,86 (dd, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,46 - 7,68 (m, 5H); 7,86 - 7,97 (m, 2H).

Intermediario 15(a)

Trans-*tert*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato, enantiómero (+)

El producto del título se sintetizó quiralmente como único enantiómero a partir de trans-*tert*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato, enantiómero (-) (**Intermediario 11(b)**) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 15**.

[α]_D²⁵ + 6,0 (c=0,1 en metanol).

Intermediario 16

Trans-*N*-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético

Una solución de trans-*tert*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato (**Intermediario 15**, 570 mg, 0,95 mmol) en diclorometano (10 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL). Después de 1 hora la reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se evaporó 2x conjuntamente con diclorometano, proporcionando 580 mg (cuant.) del compuesto del título como una mezcla racémica que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES): 502 (MH⁺) para C₂₃H₂₇N₅O₆S

Intermediario 16(a)

Trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético

El producto del título se sintetizó quiralmente como único enantiómero a partir de trans-*tert*-butil 4-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato, Enantiómero A (**Intermediario 15(a)**) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 16**.

Intermediario 17

Trans-N-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida

Una solución de trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario 16**, 583 mg, 0,95 mmol), 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO04/058144; 169 mg, 0,95 mmol), etil(diisopropil)amina (659 µL, 3,79 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (602 mg, 2,84 mmol) en DMF (20 mL) se calentó a 40°C bajo nitrógeno sobre tamices moleculares de 3 Å durante 15 horas. La reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con 1:1 metanol/diclorometano, se filtró a través de tierra de diatomeas (marca Celite®) y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre 15% de metanol en diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se retroextrajo una vez con 15% de metanol en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 790 mg del producto bruto como una mezcla racémica que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ES): 664 (MH⁺) para C₃₁H₃₃N₇O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,94 - 1,12 (m, 4H); 1,50 - 1,61 (m, 1H); 1,83 - 1,98 (m, 4H); 2,25 - 2,37 (m, 1H); 3,67 - 3,76 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,12 - 4,30 (m, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,81 - 6,88 (m, 1H); 6,98 - 7,06 (m, 2H); 7,27 - 7,32 (m, 1H); 7,45 - 7,64 (m, 6H); 7,89 (s, 1H); 11,19 (brs, 1H).

Intermediario 17(a)

Trans-N-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, enantiómero (+)

El producto del título se sintetizó quiralmente como único enantiómero a partir de trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario**

16(a)) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 17**.

$[\alpha]_D^{25} = +18$ (c=0,1 en metanol)

5 **Intermediario 18**

Trans-*N*-(2-(7-Metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida

Se hicieron reaccionar trans-*N*-(1-(4-Aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario 16**, 815 mg, 1,32 mmol), 7-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazina-2-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO08/009700; 237 mg, 1,32 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (842 mg, 3,97 mmol) como se describe para el **Intermediario 17** para proporcionar 860 mg de producto bruto como una mezcla racémica, que se utilizó en la siguiente etapa sin

purificación adicional.

MS (ES): 665 (MH⁺) para C₃₀H₃₂N₈O₈S

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,93 - 1,18 (m, 4H); 1,55 (brs, 1H); 1,80 - 1,98 (m, 4H); 2,35 (brs, 1H); 3,69 - 3,80 (m, 2H); 3,92 (s, 3H); 4,10 - 4,31 (m, 2H); 4,72 (s, 2H); 6,84 (dd, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,43 - 7,66 (m, 5H); 7,89 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,23 (s, 1H).

20 **Intermediario 18(a)**

N-(2-(7-Metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero

A

El producto del título se sintetizó quiralmente como un enantiómero simple a partir de trans-*N*-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético, Enantiómero A (**Intermediario 16(a))** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermediario 17**.

30 **Intermediario 19**

Trans-*tert*-butil-4-(2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbamato

A una solución de 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO08/007196; 0,624 g, 3,67 mmol) en DMF (35 mL) a temperatura ambiente se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,147 g, 3,67 mmol). Se agregó Trans-*tert*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato (**Intermediario 11**, 1,3 g, 3,06 mmol)

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo dos veces con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (0% - 80% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto del título como una mezcla racémica, 1,287 g (70%).

MS (ES): 594 (M-H⁻) para C₂₉H₃₃N₅O₇S

¹H NMR (DMSO D₆) δ: 1,09 (m, 4H); 1,36 (s, 9H); 1,54 (m, 1H); 1,81 (m, 4H); 3,12 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 6,62 (d, 1H); 6,70 (m, 1H); 7,51 (m, 6H); 7,70 (d, 1H); 7,85 (m, 1H); 8,19 (s, 1H).

Intermediario 20

Trans-N-(1-(4-Aminociclohexil)-2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético

Se hizo reaccionar trans-*tert*-butil-4-(2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)-ciclohexilcarbarnato (**Intermediario 19**, 1,287 g, 2,16 mmol) con ácido trifluoroacético (1,998 mL, 25,93 mmol) en diclorometano como se describe para el Intermediario 16 para proporcionar el producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido blancuzco, 1,42 g.

MS (ES): 496 (MH⁺) para C₂₄H₂₅N₅O₅S

Intermediario 21

Trans-N-(2-(7-Ciano-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida

Una mezcla de trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida (**Intermediario 20**, 0,535 g, 1,08 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO04/058144; 0,288 g, 1,62 mmol) en cloroformo (10 mL) y metanol (20 mL) se calentó sobre tamices moleculares de 3 Å a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,458 g, 2,16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se aplacó con bicarbonato de sodio saturado y se filtró. El filtrado se diluyó con diclorometano, la fase se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (0%-10% de metanol en diclorometano) proporcionó el producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido incoloro, 0,563 g (79%).

MS (ES): 658 (MH⁺) para C₃₂H₃₁N₇O₇S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,25 (m, 6H); 1,65 (m, 1H); 1,99 (m, 2H); 2,17 (m, 2H); 3,04 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 4,29 (m, 1H); 4,69 (s, 2H); 6,60 (d, 1H); 7,11 (d,

1H); 7,36 (m, 1H); 7,44 (m, 3H); 7,54 (m, 3H); 7,68 (d, 1H); 7,86 (m, 1H); 8,19 (s, 1H); 11,34 (s, 1H).

Intermediario 22

5 **Trans-N-(2-(7-Fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A**

Se disolvió trans-N-(1-(4-Aminociclohexil)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético

10 **(Intermediario 23, 142 mg, 0,24 mmol)** en DMF (3 mL). Se agregó diisopropiletilamina (0,123 mL, 0,71 mmol) y MS3A (perlado) recientemente activado bajo nitrógeno, y luego de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (41,9 mg, 0,24 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO04/058144) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 40°C durante

15 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una membrana de 0,45µm, la torta de filtrado se lavó con metanol/ diclorometano (1:1) y el filtrado y lavado combinados se concentraron a presión reducida hasta secarse. El DMF se retiró mediante destilación conjunta con tolueno. El residuo se recogió en diclorometano (~5

20 mL) y se cargó en una columna de gel de sílice con espacio muerto, eluyendo con CH₂Cl₂/ MeOH 15:1, conteniendo 0,25% hidróxido de amonio. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar 123 mg del producto del título como único enantiómero en forma de una espuma dura incolora.

25 MS (ES): 652 (MH⁺) para C₃₀H₃₀FN₇O₇S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,15 (brs, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,89 (brs, 1H); 7,66-7,49 (m, 6H); 7,30 (d, 1H); 7,09 (m, 1H); 7,02 (d, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,24 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,71 (m, 3H); 2,31 (m, 1H); 1,99-1,75 (m, 4H); 1,57 (m, 1H); 1,16-0,88 (m, 4H).

30 **Intermediario 23**

Trans-N-(1-(4-Aminociclohexil)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético

Una solución de trans-*terc*-butil 4-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexilcarbamato, enantiómero A (**Intermediario 24, 295**

35 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (6 ml) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (3 mL). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se destiló conjuntamente con diclorometano (dos veces) y luego con metanol (dos veces) para

proporcionar el producto del título, 233 mg, como único enantiómero en forma de un aceite incoloro.

MS (ES): 490 (MH^+) para $C_{22}H_{24}FN_5O_5S$

5 **Intermediario 24**

Trans-*terc*-butil 4-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexilcarbamato, Enantiómero A

A una mezcla de 7-fluoroquinoxalin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO08/071961; 171 mg, 1,04 mmol) en DMF (5 mL) se agregó hidruro de sodio (49,9 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. Se agregó una solución de trans-*terc*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)ciclohexilcarbamato (**Intermediario 11b**, enantiómero (-)), 442 mg, 1,04 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se aplacó con solución amortiguadora de fosfato con pH 7 (30 mL, 1M) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con agua dos veces (2x 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio, luego se concentró a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con hexanos/acetona 2:1 para proporcionar 300 mg del producto del título como único enantiómero en forma de un sólido incoloro.

MS (ES): 612 (MNa^+) para $C_{27}H_{32}FN_5O_7S$

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8,05 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,68-7,52 (m, 6H); 7,11 (ddd, 1H); 6,66 (d, 1H); 4,23 (dd, 1H); 4,09 (dd, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 1,86-1,71 (m, 4H); 1,51 (m, 1H); 1,38 (s, 9H); 1,22-0,94 (m, 4H).

25 **Intermediario 25**

Trans-N-(2-(7-Fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A

Se hizo reaccionar trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario 23**, 143 mg, 0,24 mmol) con DIEA (0,123 mL, 0,71 mmol), 7-oxo-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-2-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO08/009700) (42,4 mg, 0,24 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mmol) como se describe para el **Intermediario 22** para proporcionar 106 mg del producto del título como único enantiómero en forma de una espuma dura incolora.

MS (ES): 653 (MH^+) para $C_{29}H_{29}FN_8O_7S$

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,25 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,87 (brs, 1H); 7,66-7,49 (m, 6H); 7,08 (ddd, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,23 (dd, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,76 (s, 2H); 3,69 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 1,99-1,77 (m, 4H); 1,58 (m, 1H); 1,18-0,91 (m, 4H).

5 **Intermediario 26**

Trans-N-(2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida

Se hicieron reaccionar trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario 20**, 0,535 g, 1,08 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazine-6-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT nro. WO 2004/058144, 0,315 g, 1,62 mmol) con triacetoxiborohidruro de sodio (0,458 g, 2,16 mmol) como se describe para el **Intermediario 21** para proporcionar el producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido naranja, 0,439 g, 60%.

MS (ES): 674 (MH⁺) para C₃₂H₃₁N₇O₆S₂

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1,04 (m, 4H); 1,60 (m, 1H); 1,88 (m, 4H); 2,34 (m, 1H); 3,52 (s, 2H); 3,75 (m, 3H); 4,12 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 6,62 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,55 (m, 4H); 7,71 (m, 2H); 7,83 (m, 1H); 8,20 (s, 1H); 10,88 (s, 1H).

20 **Intermediario 27**

Trans-N-(2-(7-Metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida

Una solución de trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida trifluoroacetato (**Intermediario 13**, 570 mg, 0,93 mmol), 7-oxo-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-2-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO08/009700, 166 mg, 0,93 mmol) y etil(diisopropil)amina (644 µL, 3,70 mmol) en DMF (10 mL) se calentó hasta alcanzar 45 °C bajo nitrógeno sobre tamices moleculares de 3 Å durante 15 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (589 mg, 2,78 mmol) y la reacción se agitó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con 1:1 metanol/diclorometano y se filtró a través de tierra de diatomeas (marca Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se dividió entre 15% de metanol en diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente una vez con 15% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con 5-10% de metanol en diclorometano que

contenía 0,25% de hidróxido de amonio para proporcionar 500 mg (81%) del producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido.

MS (ES): 665 (MH⁺) para C₃₀H₃₂N₈O₈S

1H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 0,95 - 1,18 (m, 4H); 1,58 (brs, 1H); 1,85 - 2,02 (m, 4H);
 5 2,37 (brs, 1H); 3,71 (brs, 1H); 3,77 (s, 2H); 3,97 (s, 3H); 4,12 (brs, 1H); 4,25 - 4,37 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 6,52 (d, 1H); 7,38 - 7,65 (m, 7H); 8,09 (m, 1H); 8,25 (s, 1H).

Intermediario 28

10 Trans-*N*-(2-(7-Fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, Enantiómero A

Se disolvió trans-*N*-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético, enantiómero A (Intermediario 29, 140 mg, 0,29 mmol) en DMF (3 mL), se agregó diisopropiletilamina (148 mg, 1,14 mmol) y luego 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazina-6-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO04/058144) (51 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó hasta alcanzar 40 °C durante 15 minutos sobre tamices moleculares de 3Å recientemente activados. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (182 mg, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 toda la noche. La mezcla se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, se diluyó con 1:1 metanol/ diclorometano y se filtró a través de tierra de diatomeas (marca Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 15% de metanol en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente una vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron 25 sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con 0-2% de metanol en diclorometano, conteniendo 0,25% de hidróxido de amonio para proporcionar 65 mg del producto del título como un único enantiómero en forma de un sólido blancuzco.

MS (ES): 652 (MH⁺) para C₃₀H₃₀FN₇O₇S

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,28 (d, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,27 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,42 (brs, 1H), 2,00 (m 3H), 1,70 (m, 3H), 1,37 (s, 1H), 1,18 (m, 5H)

Intermediario 29

35 Trans-*N*-(1-(4-Aminociclohexil)-2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, sal de ácido trifluoroacético, Enantiómero A

Se disolvió trans-*tert*-butil 4-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenil-sulfonamido)etil)ciclohexilcarbamato, enantiómero A (Intermediario 30, 135 mg, 0,23

mmol) en diclorometano (5 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró y se destiló conjuntamente con metanol dos veces a presión reducida para proporcionar 140 mg del producto bruto como un único enantiómero.

5 MS (ES): 490 (MH^+) para $C_{22}H_{24}FN_5O_5$

Intermediario 30

Trans-*terc*-butil 4-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexilcarbamato, Enantiómero A

10 Se suspendió 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1*H*)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento en el documento WO07138974, 137 mg, 0,83 mmol) en DMF seca (1 mL) bajo nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hidruro de sodio (40 mg, 1,0 mmol) y la reacción se retiró del baño de hielo, se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó gota a gota trans-*terc*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)-
15 aziridin-2-il)-ciclohexilcarbamato (**Intermediario 11b** ((-) enantiómero), 355 mg, 0,83 mmol) en 1,0 mL DMF seca. Después de 30 minutos la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se aplacó con solución amortiguadora de fosfato de potasio (1M, pH 7), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces 5 mL), luego con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio
20 y se concentraron a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con 20-100% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando 135 mg del producto como un único enantiómero en forma de una espuma amarilla (27%).

MS (ES): 612 (MNa^+) para $C_{27}H_{32}FN_5O_7S$

¹H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,43 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,38 (bs, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,88 (m, 1H),
25 3,26 (brs, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (brs, 10H), 1,06 (m, 3H).

Intermediario 31

Trans-*terc*-butil 4-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2*H*)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexilcarbamato, Enantiómero A

30 A una solución de 7-fluoro-4-metilquinolin-2(1*H*)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO05/066132; 354 mg, 2,00 mmol) en DMF (10 mL) se agregó hidruro de sodio (120 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. Se agregó una solución de
35 trans-*terc*-butil 4-(1-(2-nitrofenilsulfonil)aziridin-2-il)ciclohexilcarbamato, enantiómero (-) (**Intermediario 11(b)**), 850 mg, 2,00 mmol) en DMF (6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se aplacó con hielo agua y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera dos veces

(2x 100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con hexanos/acetona 2:1 para proporcionar 640 mg (53%) del producto del título como un único enantiómero en forma de un sólido incoloro.

5 MS (ES): 601 (M-H⁺) para C₂₉H₃₅FN₄O₇S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7,40 -7,75 (m, 7H); 6,97 (t, 1H); 6,68 (d, 1H); 6,29(s, 1H); 4,00-4,30(m, 2H); 3,75 (s, br, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 1,82 (m, 4H); 1,50(m, 1H); 1,38(s, 9H); 1,00-1,25 (m, 4H).

10 **Intermediario 32**

Trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético

Una solución de trans-*tert*-butil 4-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1-(2-nitrofenilsulfonamido)etil)ciclohexilcarbamato, Enantiómero A (**Intermediario 31**, 640 mg, 1,06 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se trató con 1 /1 diclorometano / ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se destiló conjuntamente con metanol (dos veces) para proporcionar el producto del título como un único enantiómero en forma de una sal de TFA sólida, 740 mg.

20 MS (ES): 503 (MH⁺) para C₂₄H₂₇FN₄O₅S

Intermediario 33

Trans-N-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida,

25 Enantiómero A

Se disolvió trans-N-(1-(4-aminociclohexil)-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)-2-nitrobencenosulfonamida, Enantiómero A, sal de ácido trifluoroacético (**Intermediario 32**, 620 mg, 0,99 mmol) en DMF (3 mL). Se agregaron trietilamina (1 mL, 0,71 mmol) y MS 3 Å (perlados) recientemente activados bajo nitrógeno, y luego 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-carbaldehído (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Pub. PCT No. WO04/058144, 41,9 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 80°C durante 12 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (550mg, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó más cianoborohidruro de sodio (122 mg, 1,94 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se agregó solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml), la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (marca Celite®), la torta de filtrado se lavó con metanol. El filtrado y el lavado combinados se concentraron a presión reducida a un aceite. El residuo se recogió en diclorometano (100 ml) y se lavó

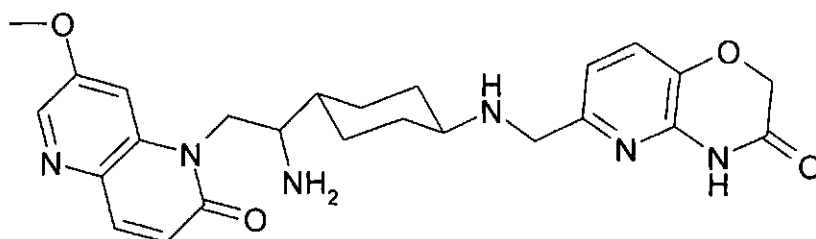
con salmuera (2X100ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se concentraron a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/ MeOH 20:1. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión reducida para proporcionar 237 mg (28,9%) del producto del título como un único enantiómero en forma de una espuma blanca.

MS (ES): 665 (MH⁺) para C₃₂H₃₃FN₆O₇S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,15 (s, br, 1H); 7,25-7,60 (m, 7H); 6,90-7,05 (m, 2H); 6,28 (s, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,24 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,75 (m, 3H); 3,17 (d, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,26 (m, 3H); 1,93 (m, 4H); 1,51 (m, 1H); 1,05 (m, 4H).

Ejemplo 1

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Una mezcla de *trans-N*-(4-(1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexil)-2,2,2-trifluoro-*N*-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil)acetamida bruta (**Intermediario 10**, 41 mg, 0,07 mmol) en metanol (4 mL) y agua (1,00 mL) se calentó a 50 °C con agitación durante 60 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa con acetonitrilo/ agua utilizando hidróxido de amonio como modificador de pH para proporcionar el producto del título como una mezcla racémica en forma de un sólido incoloro, 7,2 mg (21%).

MS (ES): 479 (MH⁺) para C₂₅H₃₀N₆O₄

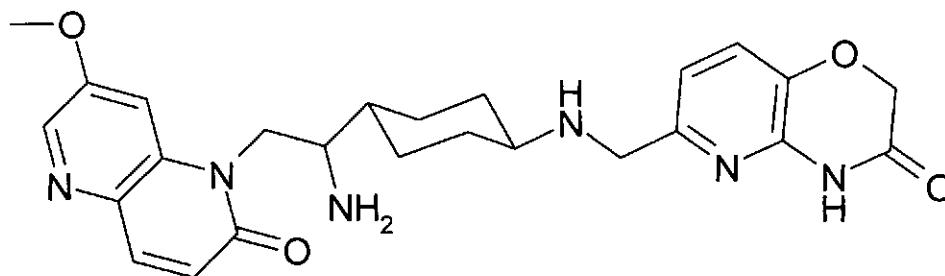
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 11,5 (s, br, 1H); 8,28 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,68 (d, 1H); 4,62 (s, 2H); 4,28 (m, 2H); 3,99 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,78 (s, 2H); 3,00 (s, br, 1H); 2,49 (m, 1H); 1,99 (m, 3H); 1,22 (m, 1H); 0,8-1,4 (m, 5H).

El compuesto del **Ejemplo 1** también puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Ejemplo 1 (Síntesis Alternativa)

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-

il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Se hicieron reaccionar trans-*N*-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermediario 14**, 550 mg, 0,83 mmol), bencenotiol (425 μ L, 4,14 mmol) y carbonato de potasio (572 mg, 4,14 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 2** para proporcionar 255 mg (64%) del producto del título como una mezcla racémica.

MS (ES): 479 (MH^+) para $C_{25}H_{30}N_6O_4$

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm 0,96 - 1,32 (m, 6H); 1,61 - 1,71 (m, 1H); 1,84 - 2,02 (m, 4H); 2,24 - 2,40 (m, 2H); 2,79 - 2,89 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,12 - 4,31 (m, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,65 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 11,12 (brs, 1H).

Los enantiómeros R y S del producto del título se separaron mediante HPLC quiral (columna Chiralcel OJ, 20x250 mm, 10 μ , 40% de metanol:etanol 1:1, 60% de hexanos, 10 mL/min) para proporcionar el **Ejemplo 1(a)** y el **Ejemplo 1(b)** como sólidos blancuzcos.

Ejemplo 1(a), Compuesto que eluyó en primer lugar

Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero A

Rendimiento: 84 mg

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ ppm 0,96 - 1,32 (m, 6H); 1,61 - 1,71 (m, 1H); 1,84 - 2,02 (m, 4H); 2,24 - 2,40 (m, 2H); 2,79 - 2,89 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,12 - 4,31 (m, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,65 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 11,12 (brs, 1H).

Ejemplo 1(b), Compuesto que eluyó en segundo lugar

Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero B

Rendimiento: 82 mg

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 - 1,32 (m, 6H); 1,61 - 1,71 (m, 1H); 1,84 - 2,02 (m, 4H); 2,24 - 2,40 (m, 2H); 2,79 - 2,89 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,12 - 4,31 (m, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,65 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 11,12 (brs, 1H).

5

El compuesto del **Ejemplo 1(a)** también se obtuvo mediante una síntesis quiral:

Ejemplo 1(a) (Síntesis Alternativa)

Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-

10 il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero A

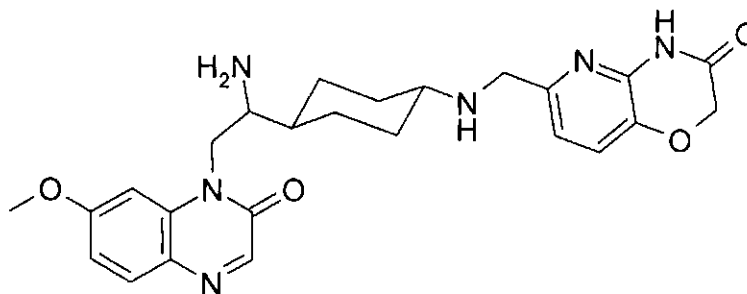
El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del **Ejemplo 1** (Síntesis Alternativa), con la excepción de que en lugar del **Intermediario 14** (mezcla racémica), se utilizó el **Intermediario 14(a)** (único enantiómero) como material de partida.

15

Ejemplo 2

Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-

il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



20

A una solución de trans-*N*-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermediario 17**, 140 mg, 0,21 mmol) en DMF (5 mL) se agregó benconotiol (108 μL, 1,05 mmol) y luego carbonato de potasio (146 mg, 1,05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró al vacío. El producto bruto se dividió entre 15% de metanol en diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con 15% de metanol en diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con un gradiente de 5-15% de metanol en diclorometano que contenía 0,25% de hidróxido de amonio para proporcionar 58 mg (58%) del producto del título como una mezcla racémica.

25

30

MS (ES): 479 (MH⁺) para C₂₅H₃₀N₆O₄

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,94 - 1,35 (m, 6H); 1,62 - 1,74 (m, 1H); 1,84 - 2,03 (m, 4H); 2,23 - 2,40 (m, 2H); 2,90 (brs, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,17 (d, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,95 - 7,06 (m, 3H); 7,30 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 11,15 (brs, 1H).

- 5 Los enantiómeros R y S del producto del título se separaron mediante HPLC quiral (columna Chiralpak® IB 20x250 mm, 5μ, 20% de metanol:etanol 1:1, 80% de hexanos, 20 mL/min) para proporcionar el **Ejemplo 2(a)** y el **Ejemplo 2(b)** como sólidos blancuzcos:

10 **Ejemplo 2(a), Compuesto que eluyó en primer lugar**

Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero A
Rendimiento: 20 mg

- 15 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,94 - 1,35 (m, 6H); 1,62 - 1,74 (m, 1H); 1,84 - 2,03 (m, 4H); 2,23 - 2,40 (m, 2H); 2,90 (brs, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,17 (d, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,95 - 7,06 (m, 3H); 7,30 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 11,15 (brs, 1H).

Ejemplo 2(b), Compuesto que eluyó en segundo lugar

- 20 Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero B
Rendimiento: 20 mg

- ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: ppm 0,94 - 1,35 (m, 6H); 1,62 - 1,74 (m, 1H); 1,84 - 2,03 (m, 4H); 2,23 - 2,40 (m, 2H); 2,90 (brs, 1H); 3,71 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,17 (d, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,95 - 7,06 (m, 3H); 7,30 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 11,15 (brs, 1H).

- 25 El compuesto del **Ejemplo 2(b)** también se obtuvo mediante una síntesis quiral:

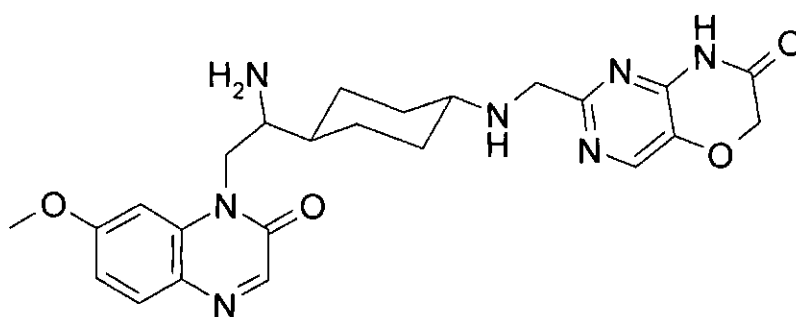
Ejemplo 2(b) (Síntesis Alternativa)

- 30 Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero B

Se obtuvo el producto del título siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del **Ejemplo 2** (mezcla racémica), con la excepción de que en lugar del **Intermediario 17** (mezcla racémica), se utilizó el **Intermediario 17(a)** (único enantiómero) como el **material de partida**.

- 35 **Ejemplo 3**

Trans-2-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona



Se hicieron reaccionar trans-*N*-(2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermediario 18**, 850 mg, 1,28 mmol), bencenotiol (657 μ L, 6,39 mmol) y carbonato de potasio (882, 6,39 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 2** para proporcionar 276 mg (45%) del producto del título como una mezcla racémica.

MS (ES): 480 (MH^+) para $C_{24}H_{29}N_7O_4$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 0,95 - 1,36 (m, 6H); 1,62 - 1,75 (m, 1H); 1,83 - 2,03 (m, 4H); 2,29 - 2,46 (m, 2H); 2,91 (brs, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,12 - 4,23 (m, 2H); 4,73 (s, 2H); 6,93 - 7,04 (m, 2H); 7,74 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,24 (s, 1H).

Los enantiómeros R y S del producto del título se separaron mediante HPLC quiral (columna Chiralpak® IB 20x250 mm, 5 μ , 40% de metanol:etanol 1:1, 60% de hexanos, 20 mL/min) para proporcionar el **Ejemplo 3(a)** y el **Ejemplo 3(b)** como sólidos blancuzcos:

Ejemplo 3(a), Compuesto que eluyó en primer lugar

Trans-2-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona, enantiómero A

Rendimiento: 70 mg

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 0,95 - 1,36 (m, 6H); 1,62 - 1,75 (m, 1H); 1,83 - 2,03 (m, 4H); 2,29 - 2,46 (m, 2H); 2,91 (brs, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,12 - 4,23 (m, 2H); 4,73 (s, 2H); 6,93 - 7,04 (m, 2H); 7,74 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,24 (s, 1H).

Ejemplo 3(b), Compuesto que eluyó en segundo lugar

Trans-2-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona, enantiómero B

Rendimiento: 67 mg

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 0,95 - 1,36 (m, 6H); 1,62 - 1,75 (m, 1H); 1,83 - 2,03 (m, 4H); 2,29 - 2,46 (m, 2H); 2,91 (brs, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 4,12 - 4,23 (m, 2H); 4,73 (s, 2H); 6,93 - 7,04 (m, 2H); 7,74 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 8,24 (s, 1H).

El compuesto del **Ejemplo 3(b)** también se obtuvo mediante una síntesis quiral:

Ejemplo 3(b) (Síntesis Alternativa)

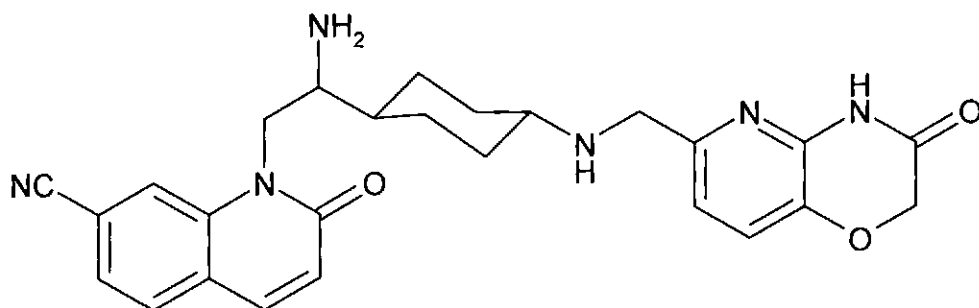
Trans-2-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-

il)etil)ciclohexilamino)metil)-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona, enantiómero B

Se obtuvo el producto del título siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del **Ejemplo 3** (mezcla racémica), con la excepción de que en lugar del **Intermediario 18** (mezcla racémica), se utilizó el **Intermediario 18(a)** (único enantiómero) como material de partida.

Ejemplo 4

Trans-1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo



Se hicieron reaccionar trans-*N*-(2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobencenosulfonamida (**Intermediario 21**, 0,563 g, 0,86 mmol), bencenotiol (0,879 mL, 8,56 mmol) y carbonato de potasio (1,183 g, 8,56 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 2** para proporcionar 212 mg (52%) del producto del título como una mezcla racémica.

MS (ES): 473 (MH⁺) para C₂₆H₂₈N₆O₃

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0,94-1,14 (m, 4H); 1,26 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,93 (m, 4H); 2,31 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 4,13 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 6,78 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,18 (s, 1H).

Los enantiómeros R y S del producto del título se separaron mediante HPLC quiral (Chiralpak® IB, 70% de hexano, 30% de EtOH:MeOH 1:1, 0,1% de DEA) para proporcionar el **Ejemplo 4(a)** y el **Ejemplo 4(b)** como espumas amarillas:

Ejemplo 4(a), Compuesto que eluyó en primer lugar

Trans-1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo, enantiómero A

Rendimiento: 83 mg

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,94-1,14 (m, 4H); 1,26 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,93 (m, 4H); 2,31 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 4,13 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 6,78 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,18 (s, 1H).

5 **Ejemplo 4(b).** Compuesto que eluyó en segundo lugar

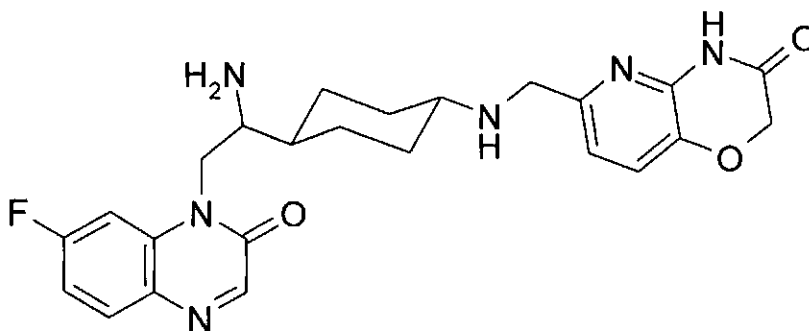
Trans-1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo, enantiómero B

Rendimiento: 82 mg

10 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0,94-1,14 (m, 4H); 1,26 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,93 (m, 4H); 2,31 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,70 (s, 2H); 4,13 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,61 (s, 2H); 6,78 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,18 (s, 1H).

Ejemplo 5

15 Trans-6-((4-(1-Amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, enantiómero (+)



Una solución de trans-N-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, enantiómero A, (**Intermediario 22**, 121 mg, 0,19 mmol) en DMF (3 mL) se trató con benenotiol (0,096 mL, 0,93 mmol) y luego carbonato de potasio (128 mg, 0,93 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche. Se agregaron más carbonato de potasio (64 mg) y benenotiol (48 uL) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se agregó ácido acético (0,159 mL, 2,79 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró mediante destilación conjunta con tolueno. El residuo se recogió en diclorometano (~30 mL) y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (3 mL). Se agregó agua (2 mL) y el pH se ajustó hasta alcanzar ~10 con 15% de NaOH. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se retroextrajo con diclorometano (4 veces 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida y el residuo se destiló conjuntamente con tolueno dos veces. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con diclorometano/ metanol 20:1 a 10:1, que contenía 0,25% de hidróxido de amonio. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron a presión

reducida. El residuo se destiló conjuntamente con metanol dos veces, luego con diclorometano dos veces.

El residuo se recogió en diclorometano (~3 mL) y se trituro con éter (5 mL) durante toda la noche. El sólido se recogió mediante filtración. Las aguas madre se concentraron y el residuo se recogió en acetato de etilo caliente (~2 mL) y se agregaron hexanos (~2 mL) y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego el sólido se recogió mediante filtración. Los sólidos se combinaron para proporcionar 28,3 mg del producto del título como un sólido levemente amarillo.

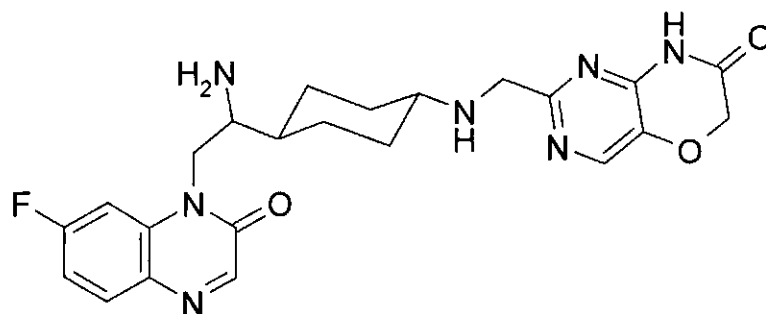
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} +31,9$ (c=1, metanol).

MS (ES): 467 (MH^+) para $C_{24}H_{27}FN_6O_3$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 11,16 (brs, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,56 (dd, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,03 (d, 1H); 4,61 (s, 2H); 4,21-4,05 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 2,88 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,02-1,83 (m, 4H); 1,64 (m, 1H); 1,35-0,93 (m, 4H).

Ejemplo 6

Trans-2-((4-(1-Amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona, enantiómero (+)



Se hizo reaccionar trans-N-(2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-il)-1-(4-((7-oxo-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, enantiómero A (**Intermediario 25**, 103 mg, 0,16 mmol) con bencenotiol (0,162 mL, 1,58 mmol) y carbonato de potasio (218 mg, 1,58 mmol) como se describe para el **Ejemplo 5** para proporcionar 30 mg del producto del título como un sólido levemente amarillo, (Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} +34,8$ (c=1, metanol)).

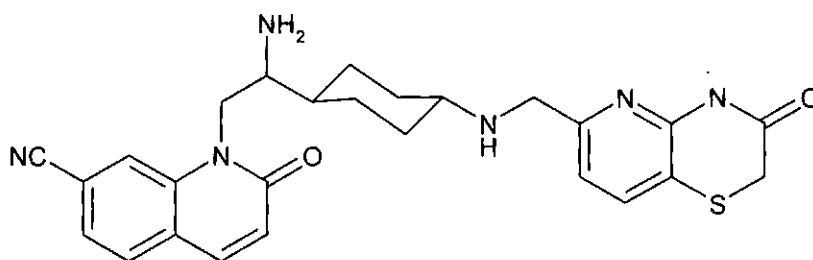
MS (ES): 468 (MH^+) para $C_{23}H_{26}FN_7O_3$

1H NMR (DMSO- d_6) δ : ppm 8,25 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,86 (dd, 1H); 7,56 (m, 1H); 7,23 (ddd, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,13 (m, 2H); 3,78 (s, 2H); 2,86 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,02-1,82 (m, 4H); 1,64 (m, 1H); 1,38-0,95 (4H).

Ejemplo 7

Trans-1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo

29



Se hicieron reaccionar trans-N-(2-(7-ciano-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metilamino)-ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermediario 26**) (0,439 g, 0,65 mmol), bencenotiol (0,669 mL, 6,52 mmol) y carbonato de potasio (0,90 g, 6,52 mmol) como se describe para los Ejemplos 2 y 3 para proporcionar 127 mg (40%) de una mezcla racémica del producto del título.

MS (ES): 489 (MH⁺) para C₂₆H₂₈N₆O₂S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0,95-1,14 (m, 4H); 1,26 (m, 2H); 1,59 (m, 2H); 1,93 (m, 4H); 2,30 (m, 1H); 2,81 (m, 1H); 3,52 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 4,12 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 6,77 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 10,87 (s, 1H).

Los enantiómeros R y S del **Ejemplo 7** se separaron mediante HPLC quiral (Chiralpak IB, 70% de hexano, 30% de EtOH:MeOH 1:1, 0,1% de DEA) para proporcionar el **Ejemplo 7(a)** y el **Ejemplo 7(b)** como espumas amarillas:

Ejemplo 7(a) – (Compuesto que eluyó en primer lugar)

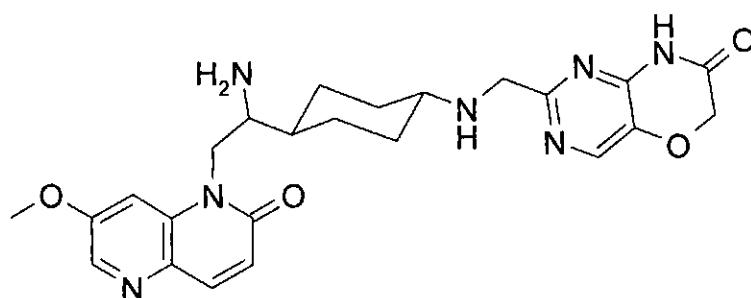
Trans-1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo, enantiómero A
43 mg, >98% de ee.

Ejemplo 7(b) – (Compuesto que eluyó en segundo lugar)

Trans-1-(2-Amino-2-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo, enantiómero B
42 mg, 97% de ee.

Ejemplo 8

Trans-2-((4-(1-Amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-ona



A una solución de trans-N-(2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)-1-(4-((7-oxo-7,8-

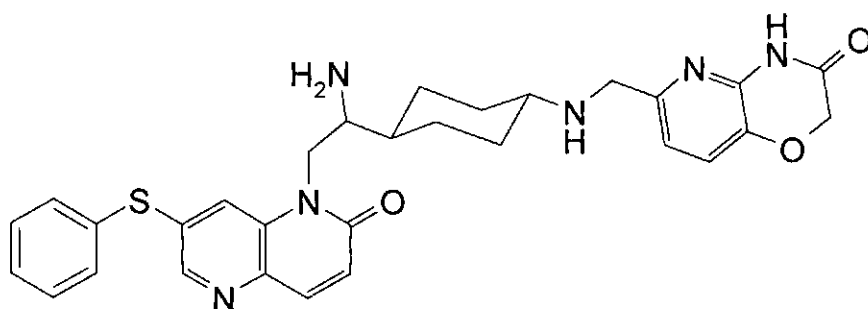
5 dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-2-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermediario 27**, 500 mg, 0,75 mmol) en DMF (10 mL) se agregó bencenotiol (386 μ L, 3,76 mmol) y luego carbonato de potasio (519 mg, 3,76 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El DMF se retiró a presión reducida. El producto bruto se dividió entre 15% de metanol en diclorometano y solución de bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se
10 extrajo nuevamente dos veces con 15% de metanol en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con un gradiente de 5-15% de metanol en diclorometano que contenía 0,25% de hidróxido de amonio para proporcionar 124 mg (34%) del producto del título como una mezcla racémica en forma
15 de un sólido.

MS (ES): 480 (MH^+) para $C_{24}H_{29}N_7O_4$

1H NMR (300 DMSO- d_6) δ ppm 1,01 - 1,49 (m, 6H); 1,65 - 1,83 (m, 1H); 1,89 - 2,10 (m, 3H); 3,02 (brs, 1H); 3,86 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,20 - 4,35 (m, 2H); 4,75 (s, 2H); 6,68 (d, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 8,24 - 8,32 (m, 1H).

Ejemplo 9

Trans-6-((4-(1-Amino-2-(2-oxo-7-(feniltio)-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Enantiómero A



25 Se disolvió trans-N-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, enantiómero A (**Intermediario 28**, 65 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 mL), se trató con K_2CO_3 (69 mg, 0,50 mmol) y luego bencenotiol (55 mg, 0,50 mmol) y se agitó

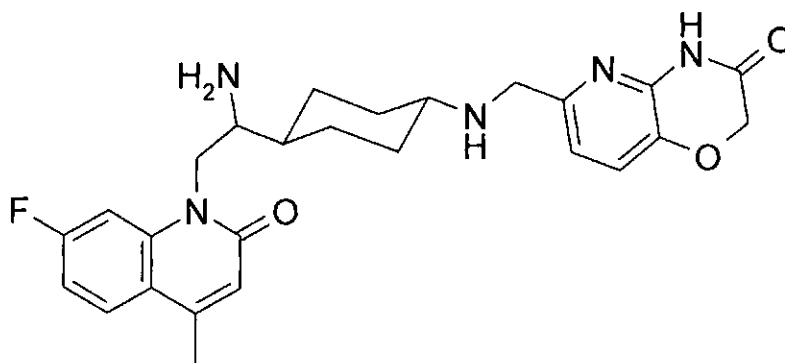
a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se dividió entre 15% de metanol en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo nuevamente una vez con 15% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice con 0-10% de metanol en diclorometano, conteniendo 0,25% de hidróxido de amonio para proporcionar 31 mg del producto del título como una película incolora (56%).

MS (ES): 557 (MH⁺) para C₃₀H₃₂N₆O₃S

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8,32 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,33 (dd, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,54 (d, 1H), 1,12 (m, 6H), 0,84 (d, 1H).

Ejemplo 10

Trans-6-((4-(1-amino-2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)etil)ciclohexilamino)metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, Enantiómero A

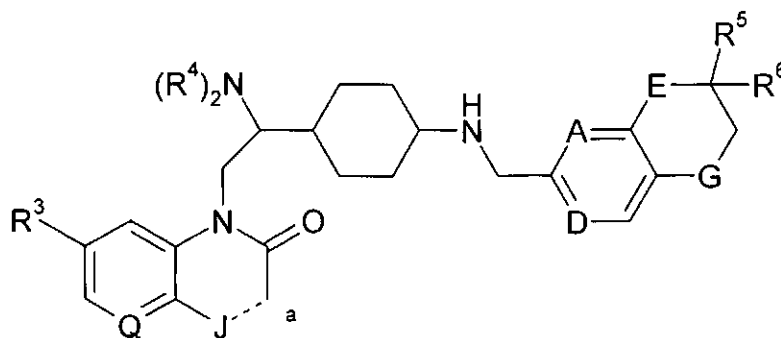


A una solución de trans-N-(2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)-1-(4-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metilamino)ciclohexil)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida, enantiómero A (**Intermediario 33**, 235 mg, 0,35 mmol) en DMF (5,00 mL) se agregó carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol) y benconotiol (104,0 mg, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (3x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego de la eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo un aceite amarillo. El producto bruto luego se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando agua / ácido trifluoroacético (0,1%) con gradiente de acetonitrilo de 5-95%. Las fracciones recolectadas se combinaron y se concentraron hasta secarse. El producto se disolvió nuevamente en diclorometano (100 mL) y se basificó mediante una solución de carbonato de potasio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100mL). Lo orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se obtuvieron 42 mg (24,8%) de un sólido blanco como base libre luego de la eliminación del disolvente a presión reducida.

Reivindicaciones

What is claimed is:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A se selecciona de CH y N;

D se selecciona de CH y N;

en donde al menos uno de **A** y **D** es nitrógeno;

E se selecciona de O, NH y S,

en donde

i) **E** es NH si **R**⁵ y **R**⁶ juntos forman =O; y

ii) **E** se selecciona de O y S si **R**⁵ y **R**⁶ son cada uno H;

G se selecciona de O y S;

el enlace representado con una línea punteada entre **J** y el carbono "a" es un enlace simple o enlace doble;

J se selecciona de C-**R**¹, O y N,

en donde

i) **J** se selecciona de C-**R**¹ y N si el enlace que conecta **J** y el carbono "a" es un enlace doble; y

ii) **J** es O si el enlace que conecta **J** y el carbono "a" es un enlace simple;

Q se selecciona de C-**R**² y N;

R¹ se selecciona de H, halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{1a}, -SR^{1a}, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1b}, -N(R^{1a})N(R^{1a})₂, -NO₂, -

N(R^{1a})OR^{1a}, -ON(R^{1a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{1b}, -C(O)₂R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -

C(O)N(R^{1a})(OR^{1a}) -OC(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)₂R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -OC(O)R^{1b}, -

S(O)R^{1b}, -S(O)₂R^{1b}, -S(O)₂N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1b}, -C(R^{1a})=N(R^{1a}) y -

C(R^{1a})=N(OR^{1a}), en donde dichos alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos en carbono por uno o más **R**¹⁰ y en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por **R**^{10*};

R^{1a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, carbociclilo y

heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R¹⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{10*};

5 R^{1b} en cada caso se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R¹⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{10*};

10 R² se selecciona de H, halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{2a}, -SR^{2a}, -N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)R^{2b}, -N(R^{2a})N(R^{2a})₂, -NO₂, -N(R^{2a})OR^{2a}, -ON(R^{2a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{2b}, -C(O)₂R^{2a}, -C(O)N(R^{2a})₂, -C(O)N(R^{2a})(OR^{2a}), -OC(O)N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})C(O)₂R^{2a}, -N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})₂, -OC(O)R^{2b}, -S(O)R^{2b}, -S(O)₂R^{2b}, -S(O)₂N(R^{2a})₂, -N(R^{2a})S(O)₂R^{2b}, -C(R^{2a})=N(R^{2a}) y -

15 C(R^{2a})=N(OR^{2a}), en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos en carbono por uno o más R²⁰ y en donde cualquier resto -NH- de dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por R^{20*};

R^{2a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R²⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{20*};

20 R^{2b} en cada caso se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R²⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{20*};

25 R³ se selecciona de H, halo, -CN, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, -OR^{3a}, -SR^{3a}, -N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})C(O)R^{3b}, -N(R^{3a})N(R^{3a})₂, -NO₂, -N(R^{3a})(OR^{3a}), -O-N(R^{3a})₂, -C(O)H, -C(O)R^{3b}, -C(O)₂R^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂, -C(O)N(R^{3a})(OR^{3a}), -OC(O)N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})C(O)₂R³, -N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})₂, -OC(O)R^{3b}, -S(O)R^{3b}, -S(O)₂R^{3b}, -S(O)₂N(R^{3a})₂, -N(R^{3a})S(O)₂R^{3b}, -C(R^{3a})=N(R^{3a}) y -

30 C(R^{3a})=N(OR^{3a}), en donde dichos alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos en carbono por uno o más R³⁰ y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{30*};

35 R^{3a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquiloC₁₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada caso están

opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R^{30} y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{30*} ;

R^{3b} en cada caso se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo en cada caso están opcional e independientemente sustituidos en carbono por uno o más R^{30} y en donde si dicho heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- está opcionalmente sustituido por R^{30*} ;

R^4 en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo, -C(O)H, -C(O) R^{4b} , -C(O) R^{4a} , -C(O) $N(R^{4a})_2$, -S(O) R^{4b} , -S(O) R^{4b} , -S(O) $N(R^{4a})_2$, -C(R^{4a})=N(R^{4a}) y -C(R^{4a})=N(OR 4a);

R^{4a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo, en donde dichos alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^{4b} en cada caso se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^5 y R^6 son cada uno hidrógeno, o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un grupo -C(O)-;

R^{10} en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo, heterociclilo, -OR 10a , -SR 10a , -N(R^{10a}) $_2$, -N(R^{10a})C(O) R^{10b} , -N(R^{10a})N(R^{10a}) $_2$, -NO $_2$, -N(R^{10a})(OR 10a), -O-N(R^{10a}) $_2$, -C(O)H, -C(O) R^{10b} , -C(O) R^{10a} , -C(O) $N(R^{10a})_2$, -C(O) $N(R^{10a})(OR^{10a})$, -OC(O) $N(R^{10a})_2$, -N(R^{10a})C(O) R^{10a} , -N(R^{10a})C(O) $N(R^{10a})_2$, -OC(O) R^{10b} , -S(O) R^{10b} , -S(O) R^{10b} , -S(O) $N(R^{10a})_2$, -N(R^{10a})S(O) R^{10b} , -C(R^{10a})=N(R^{10a}) y -C(R^{10a})=N(OR 10a);

R^{10*} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo, -C(O)H, -C(O) R^{10b} , -C(O) R^{10a} , -C(O) $N(R^{10a})_2$, -S(O) R^{10b} , -S(O) R^{10b} , -S(O) $N(R^{10a})_2$, -C(R^{10a})=N(R^{10a}) y -C(R^{10a})=N(OR 10a);

R^{10a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^{10b} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^{20} en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo, heterociclilo, -OR 20a , -SR 20a , -N(R^{20a}) $_2$, -N(R^{20a})C(O) R^{20b} , -N(R^{20a})N(R^{20a}) $_2$, -NO $_2$, -N(R^{20a})-OR 20a , -O-N(R^{20a}) $_2$, -C(O)H, -C(O) R^{20b} , -C(O) R^{20a} , -C(O) $N(R^{20a})_2$, -C(O) $N(R^{20a})(OR^{20a})$, -OC(O) $N(R^{20a})_2$, -N(R^{20a})C(O) R^{20a} , -N(R^{20a})C(O) $N(R^{20a})_2$, -OC(O) R^{20b} , -S(O) R^{20b} , -S(O) R^{20b} , -S(O) $N(R^{20a})_2$, -N(R^{20a})S(O) R^{20b} , -C(R^{20a})=N(R^{20a}) y -C(R^{20a})=N(OR 20a);

R^{20*} en cada caso se selecciona independientemente de -CN, alquilo C_{1-6} , carbociclilo, heterociclilo, -OR 20a , -N(R^{20a}) $_2$, -C(O)H, -C(O) R^{20b} , -C(O) R^{20a} , -C(O) $N(R^{20a})_2$, -

$S(O)R^{20b}$, $-S(O)_2R^{20b}$, $-S(O)_2N(R^{20a})_2$, $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$ y $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$;

R^{20a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^{20b} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,

5 alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo;

R^{30} en cada caso se selecciona independientemente de halo, $-CN$, alquilo C_{1-6} ,

alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo, heterociclilo, $-OR^{30a}$, $-SR^{30a}$, $-N(R^{30a})_2$, $-$

$N(R^{30a})C(O)R^{30b}$, $-N(R^{30a})N(R^{30a})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{30a})(OR^{30a})$, $-O-N(R^{30a})_2$, $-C(O)H$, $-$

$C(O)R^{30b}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-C(O)N(R^{30a})(OR^{30a})$, $-OC(O)N(R^{30a})_2$, $-$

10 $N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$, $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$, $-OC(O)R^{30b}$, $-S(O)R^{30b}$, $-S(O)_2R^{30b}$, $-$

$S(O)_2N(R^{30a})_2$, $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30b}$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ y $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$;

R^{30*} en cada caso se selecciona independientemente de $-CN$, alquilo C_{1-6} , carbociclilo,

heterociclilo, $-OR^{30a}$, $-N(R^{30a})_2$, $-C(O)H$, $-C(O)R^{30b}$, $-C(O)_2R^{30a}$, $-C(O)N(R^{30a})_2$, $-$

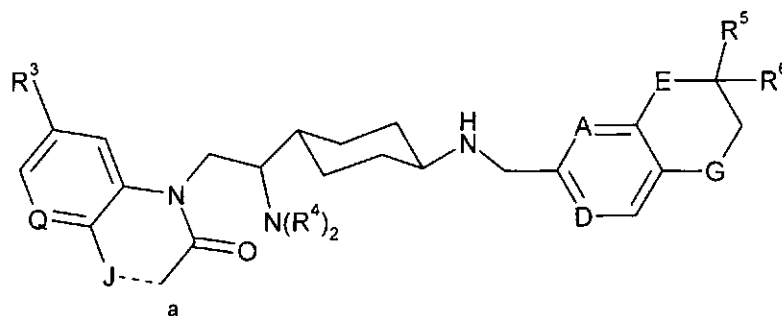
$S(O)R^{30b}$, $-S(O)_2R^{30b}$, $-S(O)_2N(R^{30a})_2$, $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ y $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$;

15 R^{30a} en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , carbociclilo y heterociclilo; y

R^{30b} en cada caso se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,

alquinilo C_{2-6} , carbociclilo y heterociclilo.

20 2. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

25 en donde:

A es N;

D se selecciona de CH y N;

E es NH;

G se selecciona de O y S;

30 el enlace representado con una línea punteada entre J y el carbono "a" es un enlace doble;

J se selecciona de C- R^1 y N;

Q se selecciona de CH y N;

R^1 se selecciona de H y alquiloC₁₋₆;

R^3 se selecciona de halo, -CN y -OR^{3a};

R^{3a} es alquiloC₁₋₆;

R^4 es H; y

5 R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un grupo -C(O)-.

3. A compuesto que se selecciona de:

trans-6-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

10 trans-6-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

trans-6-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

15 trans-6-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

trans-2-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6H-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8H)-ona;

trans-2-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6H-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8H)-ona;

20 trans-1-[(2S)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-
il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

trans-1-[(2R)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-
il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

trans-6-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

25 trans-6-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

trans-2-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6H-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8H)-ona;

30 trans-2-[(4-[(1R)-1-amino-2-(7-fluoro-2-oxoquinoxalin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6H-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8H)-ona;

trans-1-[(2S)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-
il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

trans-1-[(2R)-2-amino-2-(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-
il)metil]amino}ciclohexil)etil]-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carbonitrilo;

35 trans-2-[(4-[(1S)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-
il)etil]ciclohexil}amino)metil]-6H-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8H)-ona;

trans-2-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2*H*)-
 il)etil]ciclohexil)amino)metil]-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7(8*H*)-ona;
 trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(fenilsulfanil)-1,5-naftiridin-1(2*H*)-
 il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;
 5 trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-[2-oxo-7-(fenilsulfanil)-1,5-naftiridin-1(2*H*)-
 il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;
 trans-6-[(4-[(1*R*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2*H*)-
 il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona;
 trans-6-[(4-[(1*S*)-1-amino-2-(7-fluoro-4-metil-2-oxoquinolin-1(2*H*)-
 10 il)etil]ciclohexil)amino)metil]-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como un
 15 medicamento.

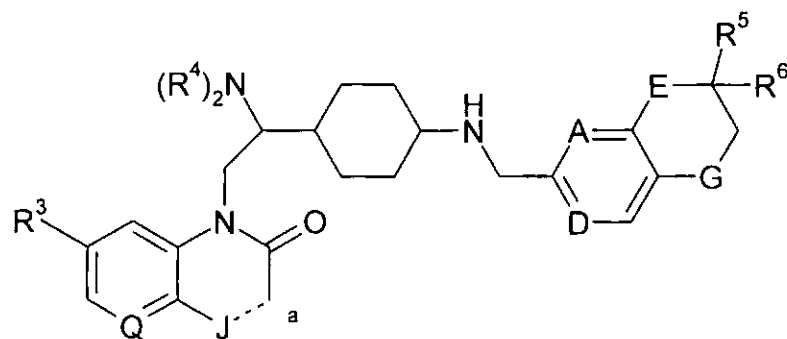
5. Un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre
 caliente tal como el hombre, incluyendo dicho método la administración a dicho animal
 de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
 20 aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. El uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la fabricación
 de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de
 25 sangre caliente tal como el hombre.

7. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el
 tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como el
 30 hombre.

Resumen

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas y a sus métodos de preparación.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103568-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2009/051532	International filing date (day/month/year) 13/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/11/2008
Applicant ASTRAZENECA AB		

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 3 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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

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:

[4-(1-AMINO-ETHYL) -CYCLOHEXYL] -METHYL-AMINES AS ANTIBACTERIALS

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 No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/04 C07D498/04 C07D513/04 A61K31/47 A61P31/00

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)

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)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/138974 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO LTD [JP]; TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; KIYOTO TARO [J] 6 December 2007 (2007-12-06) examples, especially example 114;claim 1 -----	1-7
Y	WO 2008/078305 A2 (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; HUBSCHWERLEN CHRISTIAN [FR]; RUEEDI) 3 July 2008 (2008-07-03) claim 1 -----	1-7
X	WO 2006/134378 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BREAUULT GLORIA [US]; EYE) 21 December 2006 (2006-12-21) claim 1 -----	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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

14 January 2010

Date of mailing of the international search report

27/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No
 PCT/GB2009/051532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007138974 A1	06-12-2007	AU 2007268749 A1	06-12-2007
		CA 2652501 A1	06-12-2007
		CN 101454319 A	10-06-2009
		EP 2022793 A1	11-02-2009
		KR 20090018976 A	24-02-2009
		US 2009198063 A1	06-08-2009
WO 2008078305 A2	03-07-2008	AR 064488 A1	08-04-2009
		AU 2007337673 A1	03-07-2008
		CA 2670763 A1	03-07-2008
		CL 36932007 A1	27-06-2008
		EP 2094267 A2	02-09-2009
WO 2006134378 A1	21-12-2006	AR 054781 A1	18-07-2007
		AU 2006258879 A1	21-12-2006
		BR PI0611747 A2	02-12-2008
		CA 2610900 A1	21-12-2006
		CN 101243068 A	13-08-2008
		EC SP088102 A	20-02-2008
		EP 1893599 A1	05-03-2008
		JP 2008543819 T	04-12-2008
		KR 20080021031 A	06-03-2008
		UY 29608 A1	31-01-2007
		ZA 200710563 A	31-12-2008



No. 11-058050-00000-0000

Fecha: 2011-05-11 17:06:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	11 58050
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/51532
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	111485

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

Radicación No.: 11 58050


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO

Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL. 2011
adpall