



No. 07-099564-00000-0000

Fecha: 2007-09-25 15:51:01
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 196

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21/10/2007

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: jlescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/003657

Fecha 02 de febrero de 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/101603 A1

Fecha 28 de septiembre de 2006

6 **TÍTULO (54)** QUINOLONAS Y NAFTIRIDONAS 7-AMINO ALQUILIDENIL HETEROCICLICAS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 471/04 ; A61K 31/47, 31/425; A61P 31/04

8 **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

21 de marzo de 2005

(31) Número de Solicitud

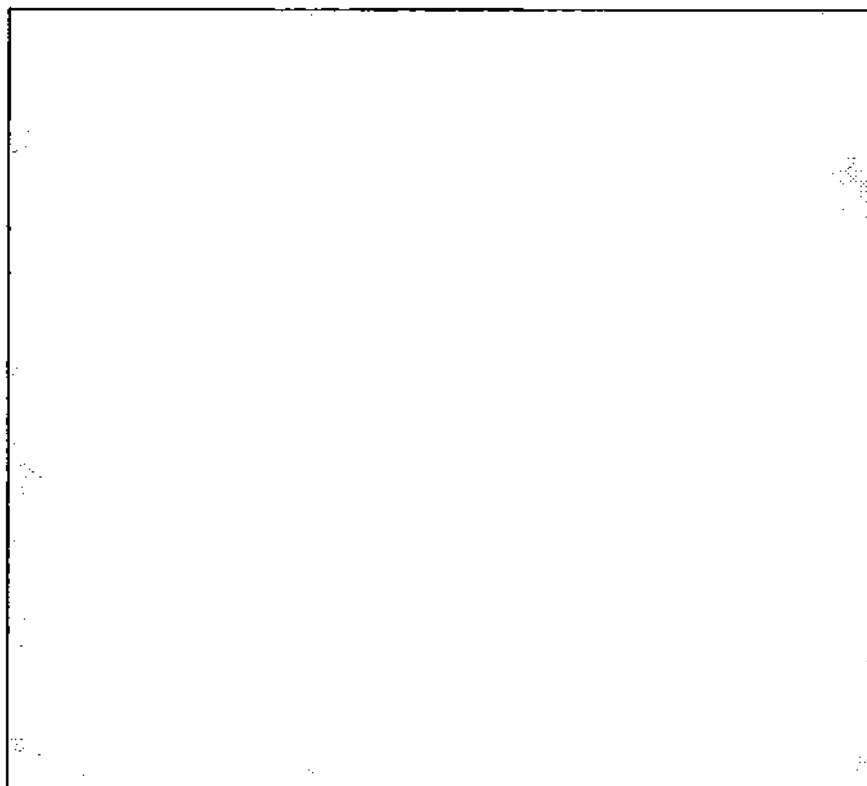
11/084.987

9 **Comprobante de pago No.** 07 - 74.451

Fecha 13 de septiembre de 2007

- ☒ 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
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

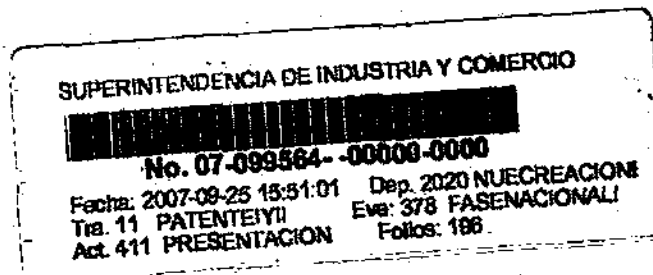
NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 74,451
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67351718	13/09/2007	10,960,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

2
3087

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 OF. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá Colombia S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax (571) 6161889

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.-

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial engravings and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiff or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial engravings and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant variety's rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted; to receive all kind of documents and securities; to issue the respective receipts and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem necessary to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as valid and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting, substituting and revoking substitutions, and notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

Dirk Wante.-

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
con domicilio en
BEERSE, BÉLGICA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Bélgica.-
el 08.11.1996 Wante

FIRMA

NOTARIAL CERTIFICATE

(individual)

)
) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.



Notary Public

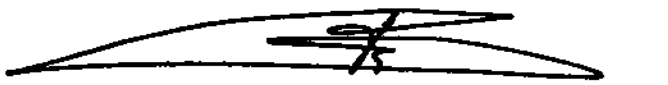
NOTARIAL CERTIFICATE

(corporation)

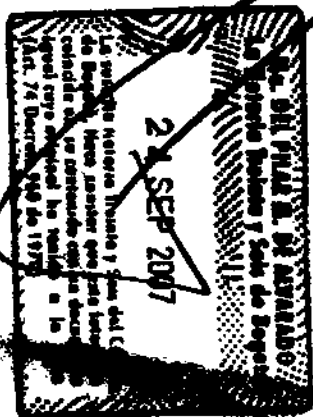
)
) S.S.
)

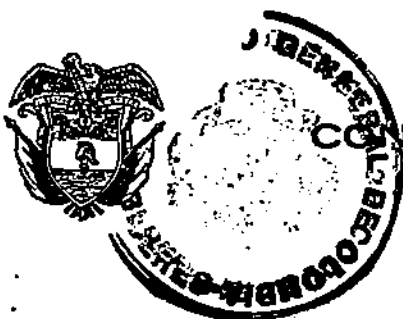
On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests.



Notary Public





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor **DIRK WANTE** en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

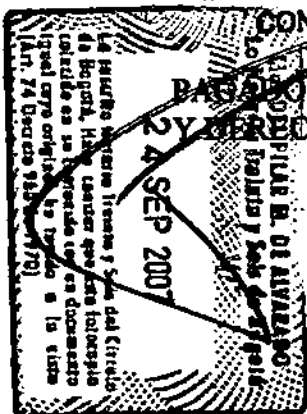
Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

No. 95



ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)



TABAKSVEST 9/2 - 2000 AMBERES - BELGICA - TELEFONO 32/3 232 29 21 - FAX 32/3 233 09 20

46

Traducción Oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

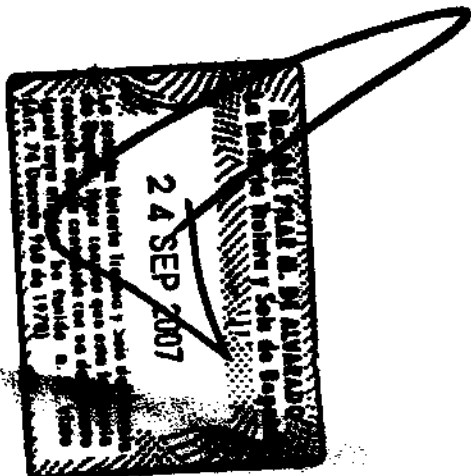
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.

Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Interpreté Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



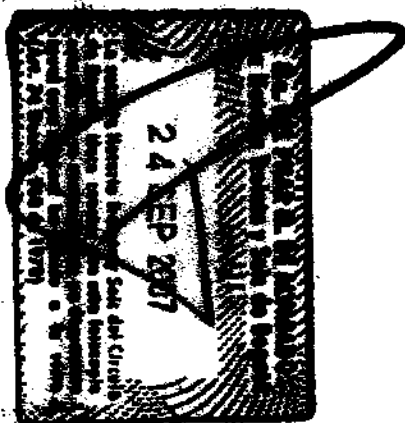
*
7

El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

AMEA ESCOBAR URIBE
AMEA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

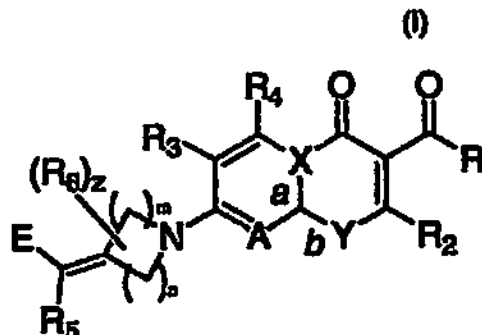


10
10

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 11/084,987 (32) Fecha 21/03/05 (33) País US		(51) Int Cl: C07D 471/04 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) GRANT, Eugene, B., III // MACIELAG, Mark, J. // PAGET, Steven, David // WEIDNER-WELLS, Michele, Ann // XU, Xiaqing // XU, Xiaodong. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 02/02/08 No. de solicitud PCT/US2008/003657		(87) Publicación internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 2008/101603 A1 de 28/02/08	
a) Título: QUINOLONAS Y NAFTIRIDONAS 7-AMINO ALQUILIDENIL HETEROCICLICAS			

Reivindicación(es):

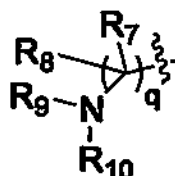
1.- Un compuesto que tiene la estructura de conformidad con la fórmula I:



Fórmula I

en donde: n es un número entero de 1 a 3; m es un número entero de 1 a 3; z es un número entero de 0 a 3; R se selecciona de hidrógeno, hidroxí y alcoxi; R₂ es hidrógeno; R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxí, alcoxi, alquilitio, alquilo, alquenilo y alquínilo; R₅ se selecciona de hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo, arilo, alcoxi, ciano, CO₂R₁₃ y alquilitio; R₆ se selecciona independientemente de alquilo, hidroxí, alcoxi, alquilitio, alquenilo, alquínilo, arilo, alcóximinio y halógeno; o R₅ y R₆ se unen para formar un anillo carbocíclico de 4 a 7 miembros en donde cada átomo de carbono en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con R₁₂, en donde R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de halógeno, amino, hidroxí, alcoxi, alquilitio, alquilo, alquenilo, alquínilo, oxo, alcóximinio e hidroximinio; R₁₃ es hidrógeno, alquilo, arilo, o un grupo protector de ácido carboxílico; E se selecciona del grupo que consiste de:

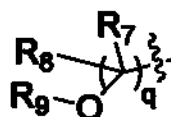
1)



en donde, q es un número de 1 a 3; R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo, o R₇ y R₈ se unen para formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros o cualquiera de R₇ o R₈ se puede unir independientemente a cualquiera de R₉ o R₁₀ para formar un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno al cual se unen R₉ o R₁₀, en donde R₉ y R₁₀, cada uno independientemente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, acilo, alcóxicarbonilo o

sulfonilo, o alternativamente R_8 y R_{10} se unen para formar un anillo heterocíclico que contiene el átomo de nitrógeno al cual están unidos;

2)



en donde, q es como se define en lo anterior; R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo o R_7 y R_8 se unen para formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y R_8 se selecciona de hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxycarbonilo o sulfonilo; y 3) alquenilo; A se selecciona de N y $C(R_{11})$, en donde R_{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxil, alcoxil, alquilil y ciano; X se selecciona de C y N , en donde, si X es C , a es un enlace doble y b es un enlace sencillo y si X es N , a es un enlace sencillo y b es un enlace doble; e Y se selecciona de $N(R_1)$ y $C(R_1)$, con la condición de que cuando Y es $N(R_1)$, X es C y cuando Y es $C(R_1)$, X es N , en donde R_1 se selecciona de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alquilo, alqueno, un anillo de 6 miembros y un heteroanillo de 6 miembros; con la condición de que si A es $C(R_{11})$, X es C e Y es $N(R_1)$, entonces R_{11} y R_1 se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros que opcionalmente está sustituido por uno o más grupos alquilo para un átomo de hidrógeno correspondiente, si A es $C(R_{11})$, X es C e Y es $N(R_1)$, entonces R_2 y R_1 se pueden unir para formar un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo para un átomo de hidrógeno correspondiente; o si A es $C(R_{11})$, X es C e Y es $N(R_1)$, entonces R_2 y R se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo para un átomo de hidrógeno correspondiente; o un isómero óptico, diastereoisómero o enantiómero del mismo, una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

13
13

m

QUINOLONAS Y NAFTIRIDINAS 7-AMINO ALQUILBENIL

HETEROCICLICAS

REFERENCIA A SOLICITUD RELACIONADA

5

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud número de serie 10/937238, presentada el 9 de septiembre del 2004.

CAMPO DE LA INVENCION

10

La presente invención se relaciona con compuestos antimicrobianos novedosos, sus composiciones y sus usos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La literatura química y médica describe compuestos que se afirman son microbianos, es decir, capaces de destruir o suprimir el crecimiento o reproducción de microorganismos tales como bacterias. Por ejemplo, dichos agentes antibacterianos se describen en Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control (M. Greyson, editor, 1982), E. Gale et al., The Molecular Basis of Antibiotic Action 2d edition (1981), Recent Research Developments in Antimicrobial Agents & Chemotherapy (S. G. Pandalai, Editor, 2001), Quinolone Antimicrobial Agents

B

(John S Wolfson., David C Hooper, Editors, 1989), and F. O'Grady, H. P. Lambert, R. G. Finch, D. Greenwood, Martín Dedicoat, "Antibiotic and Chemotherapy, 7th edn" (1997).

Los mecanismos de acción de estos agentes antibacterianos pueden variar. No obstante, generalmente se considera que funcionan en una o más maneras: al inhibir la síntesis o reparación de la pared celular; al alterar la permeabilidad de la pared celular; al inhibir la síntesis de proteínas o al inhibir la síntesis de ácidos nucleicos. Por ejemplo, los agentes antibacterianos β -lactama actúan a través de inhibición de las proteínas de unión esenciales de penicilina (PBP) en las bacterias, las cuales son responsables de la síntesis de la pared celular. Como otro ejemplo, las quinolonas actúan, por lo menos en parte al inhibir la síntesis de ADN y por lo tanto evitar que se replique la célula.

Las características farmacológicas de los agentes microbianos y su condición adecuada para cualquier uso clínico dado varía. Por ejemplo, las clases de agentes antimicrobianos (y miembros dentro de una clase) varían en: 1) su eficacia relativa contra diferentes tipos de microorganismos, 2) su susceptibilidad al desarrollo de resistencia microbiana, y 3) sus características farmacológicas tales como su biodisponibilidad y biodistribución. En consecuencia, la selección de un agente antimicrobiano apropiado en una situación clínica dada requiere el análisis de muchos factores, que incluyen el tipo de organismo involucrado, el método de administración deseado, la ubicación de la infección que va a ser tratada y otras consideraciones.

15

No obstante, muchos intentos por producir agentes antimicrobianos mejorados proporcionan resultados equívocos. En realidad, se producen pocos agentes antimicrobianos que sean verdaderamente aceptables clínicamente en términos de su espectro de actividad antimicrobiana, su capacidad para evitar resistencia microbiana y su farmacología. Así, existe una necesidad continua de agentes antimicrobianos de amplio espectro que sean eficaces contra microbios resistentes.

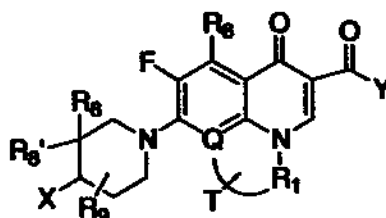
Algunas 1,4-dihidroquinilona, naftiridina o porciones heterocíclicas relacionadas se conocen en la técnica las cuales tienen actividad antimicrobiana y se han descrito en las siguientes referencias: R. Albrecht Prog. Drug Research, Vol. 21, p. 9 (1977); J. Wolfson et al., "The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro", Antimicrob. Agents and Chemother., Vol. 28, p. 581 (1985); G. Klopman et al. Antimicrob. Agents and Chemother., Vol. 31, p. 1831 (1987); M. P. Wentland et al., Ann. Rep. Med. Chem., Vol. 20, p. 145 (1986); J. B. Comett et al., Ann. Rep. Med. Chem., Vol. 21, p. 139 (1986); P. B. Fernandes et al. Ann. Rep. Med. Chem., Vol. 22, p. 117 (1987); A. Koga, et al. "Structure-Activity Relationships of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids" J. Med. Chem. Vol. 23, pp. 1358-1363 (1980); J. M. Domagala et al., J. Med. Chem. Vol. 31, p. 991 (1988); T. Rosen et al., J. Med. Chem. Vol. 31, p. 1598 (1988); B. Ledoussal et al., "Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity", J. Med. Chem. Vol. 35, p. 198-200 (1992); U. S. Patent 6329391; A.

- M Emmerson et al., "The quinolones: Decades of development and use", J. Antimicrob. Chemother., Vol 51, pp 13-20 (2003); J. Ruiz, "Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection" J. Antimicrob. Chemother. Vol. 51, pp 1109-1117 (2003); Y.
- 5 Kuramoto et al., "A Novel Antibacterial 8-Chloroquinolone with a Distorted Orientation of the N1-(5-Amino-2,4-difluorophenyl) Group" J. Med. Chem. Vol. 46, pp 1905-1917 (2003); publicación de patente Japonesa 06263754; publicación de patente Europea 487030; publicación de patente Internacional WO0248138; publicación de patente Internacional WO9914214; publicación
- 10 de patente de E.U.A. 2002/0049192; publicación de patente Internacional WO02085886; publicación de patente Europea 572259; publicación de patente Internacional WO0136408; patente de E.U.A 5677456; publicación de patente Europea 362759; patente de E.U.A. 5688791; patente de E.U.A. 4894458; publicación de patente Europea 677522; patente de E.U.A.
- 15 4822801; patente de E.U.A. 5256662; patente de E.U.A. 5017581; publicación de patente Europea 304087; publicación de patente Internacional WO0136408; publicación de patente Internacional WO02085886; publicación de patente Japonesa 01090184; publicación de patente Internacional WO9209579; publicación de patente Internacional WO0185728; publicación
- 20 de patente Europea 343524; publicación de patente Japonesa 10130241; publicación de patente Europea 413455; publicación de patente Internacional WO0209758; publicación de patente Internacional WO0350107; publicación de patente Internacional WO9415933; publicación de patente Internacional

WO9222550; publicación de patente Japonesa 07300472; publicación de patente Internacional WO0314108; publicación de patente Internacional WO0071541; publicación de patente Internacional WO0031062; y patente de E.U.A 5869670.

5 El documento WO03050107 describe una serie de dihidroquinolona, naftiridina y agentes antibacterianos heterocíclicos relacionados. Es de interés particular la descripción de los compuestos de la fórmula

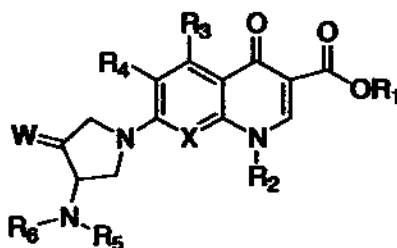
10



en donde R_8 y R_8' son hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilamino o arilalquilo, R_9 es hidrógeno, alquilo, alquilamino, dialquilamino, 15 arilo, arilalquilo o trihaloalquilo y X es hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino o amino sustituido.

La publicación de patente Europea 362759 describe 1,4-dihidroquinolona y agentes antibacterianos de naftiridina de la fórmula

20

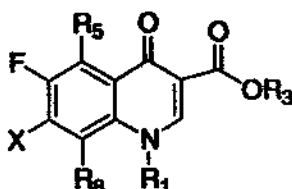


en donde W es alquilideno de 1 a 3 átomos de carbono y R_5 y R_6

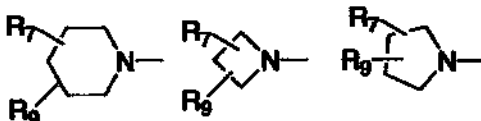
18
18

son hidrógeno o alquilo.

La publicación de patente Internacional WO 99/14214 y la patente de E.U.A. 6,329,391 describen agentes antibacterianos de quinolona con sustituyentes piperidinilo de 7 átomos de carbono, azetidínilo de 7 átomos de carbono o pirrolidinilo de 7 átomos de carbono de la fórmula:



X =



10

Son de interés particular aquellos compuestos en donde R_7 es amino, aminoalquilo o aminoalquilo sustituido y R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o un anillo alquilo fusionado o exprocíclico de 3 a 6 átomos de carbono. Para compuestos con una piperidina sustituida en la posición 7 el ácido quinoloncarboxílico, entre los sustituyentes preferidos están 3-amino-4-metilo, 3-amino-4,4-dimetilo, 3-amino-4-espirociclopropilo, 3-amino-6-ciclopropilo, 3-aminometilo, 4-aminometilo y 3-metilamino. Para compuestos con una pirrolidina sustituida en la posición 7 del núcleo de ácido quinoloncarboxílico, los sustituyentes preferidos incluyen 3-(1-aminoetil), 3-aminometilo, 4-(1-aminoetil)-2,2-dimetilo y 2-aminometilo. Para los compuestos con un sustituyente azetidina

15

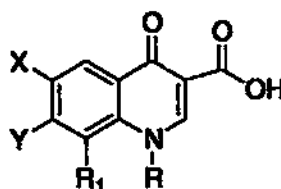
20

18

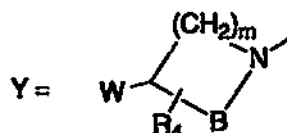
19

en la posición 7 del ácido quinoloncarboxílico, los compuestos que tienen los sustituyentes 3-amino, 3-aminometilo y 3-(1-amino-1-metil)etilo se incluyen entre los ejemplos preferidos.

La publicación de patente Europea 241206A2 describe
5 compuestos de la fórmula



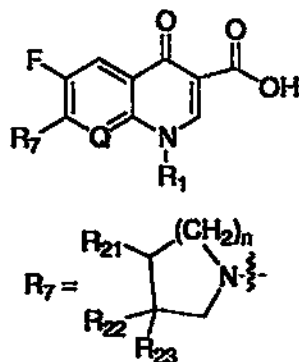
10



en donde B es $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ o $-(\text{CH}_2)_3-$, R_4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxí o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, W es hidroxí, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo de la
15 fórmula $\text{R}_5\text{R}_6\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ en la cual n es 0 ó 1 y R_5 y R_6 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo arilalquilo y m es 1 ó 2. Cada símbolo se define en la especificación de la publicación mencionada antes. Para el sustituyente piperidín en la posición 7 del ácido quinoloncarboxílico los compuestos que
20 tienen sustituyentes de 4-amino-3-metilo, 4-metilamino-3-metilo, 4-hidroxí-3metilo se incluyen en los ejemplos preferidos en la presente.

La publicación de patente Europea 0394553B1 describe compuestos antivirales de la fórmula

20 28

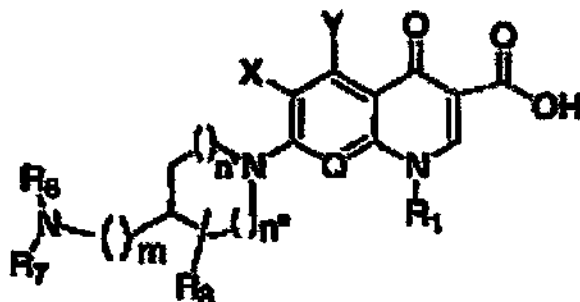


5

en donde R_{21} , R_{22} y R_{23} , cada uno independientemente, es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 8 átomos de carbono o aminoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono y dos de ellos se pueden combinar entre sí para formar un anillo espiro y n es 1 ó 2.

La publicación de patente Europea 0572259A1 describe compuestos antivirales de la fórmula

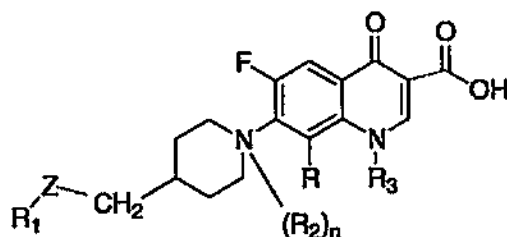
15



en donde R_6 y R_7 pueden ser iguales y diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, m es 0 ó 1, n' es 1 ó 2, n'' es 1, 2, 3 ó 4 y R_8 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi inferior.

La publicación de patente Internacional WO9324479 describe

compuestos de la fórmula



5

en donde Z es un radical amino, R_1 es hidrógeno, un radical (alquilo inferior opcionalmente hidroxilado) o un radical acilo derivado de un ácido carboxílico, un ácido alquilcarbónico o un ácido arilsulfónico o un radical arilaminocarbonilo, R_2 es un átomo de oxígeno y n es 0 ó 1.

10

Los ejemplos de infecciones bacterianas resistentes a tratamiento con antibióticos se han reportado en el pasado; ahora son un riesgo significativo para la salud pública en el mundo desarrollado. El desarrollo de resistencia microbiana (tal vez como resultado del uso intenso de agentes antibacterianos por períodos de tiempo prolongados) es una preocupación cada vez mayor en la ciencia médica. Se puede definir la "resistencia" como la existencia de organismos dentro de una población de una especie microbiana dada que son menos susceptibles a la acción de un agente antimicrobiano dado. Esta resistencia es de preocupación particular en ambientes tales como hospitales y lugares donde se atienden a las personas, en donde las tasas relativamente altas de infección y el uso intenso de agentes antibacterianos son comunes. Véase, por ejemplo, W. Sanders, Jr. et al., "Inducible Beta-lactamases: Clinical and Epidemiologic Implications for the Use of Newer Cephalosporins", Review of Infectious Diseases, p. 830 (1988).

20

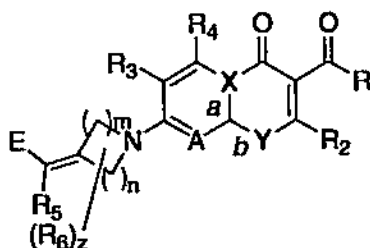
22
22

Se sabe que las bacterias patogénicas adquieren resistencia vía diversos mecanismos distintos que incluyen inactivación del antibiótico por enzimas bacterianas (por ejemplo β -lactamasas que hidrolizan penicilina y cefalosporinas); separación de las bombas de salida utilizando antibióticos; 5 modificación del objetivo del antibiótico vía mutación y recombinación genética (por ejemplo la resistencia a penicilina en *Neisseria gonorrhoeae*); y adquisición de un gen transferible con facilidad de una fuente externa para crear un objetivo resistente (por ejemplo resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*). Existen ciertos patógenos gram positivos tales como 10 *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina los cuales son virtualmente resistentes a todos los antibióticos disponibles comercialmente.

Por lo tanto, los agentes antibacterianos existentes tienen una capacidad limitada para corregir el riesgo de resistencia. Sería ventajoso proporcionar agentes antibacterianos nuevos que se puedan utilizar contra 15 microbios resistentes.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Los solicitantes han encontrado una serie novedosa de 20 quinolonas y compuestos relacionados que son eficaces contra microbios resistentes y proporcionan ventajas de actividad significativa respecto a la técnica. En particular, la invención se relaciona con compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I)



5

Formula I

en donde:

n es un número entero de 1 a 3;

m es un número entero de 1 a 3;

z es un número entero de 0 a 3;

10

R se selecciona de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi;

R₂ es hidrógeno:

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo y alquinilo;

R₅ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo, arilo, alcoxi y

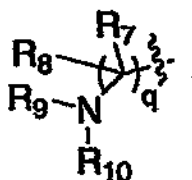
15 alquiltio;

R₆ se selecciona independientemente de alquilo, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoximino y halógeno: o R₅ y R₆ se unen para formar un anillo carboxílico de 4 a 7 miembros en donde cada átomo de carbono en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con R₁₂, en donde

20 R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de halógeno, amino, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, alcoximino e hidroximino;

E se selecciona del grupo que consiste de:

1)



en donde

5

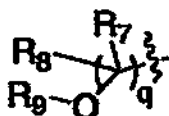
q es un número de 1 a 3;

R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo, o R_7 y R_8 se unen para formar un anillo carboxiciclo de 3 a 6 miembros o cualquiera de R_7 o R_8 se puede unir independientemente ya sea a R_9 o R_{10} para formar un anillo heterocíclico que contiene un átomo de

10 nitrógeno al cual se unen R_9 o R_{10} , en donde R_9 y R_{10} , cada uno independientemente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo o sulfonilo, o alternatively R_9 y R_{10} se unen para formar un anillo heterocíclico que contiene el átomo de nitrógeno al cual están unidos;

2)

15



en donde

q es como se define en lo anterior;

R_7 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo o R_7 y R_8 se unen para formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo o sulfonilo; y

20

3) alquenilo;

A es selecciona de N y C(R₁₁), en donde R₁₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxí, alcoxi, alquiltio y ciano;

X se selecciona de C y N, en donde, si X es C, a es un enlace doble y b es un enlace sencillo y si X es N, a es un enlace sencillo y b es un
5 enlace doble; e

Y se selecciona de N(R₁) y C(R₁), con la condición de que cuando Y es N(R₁), X es C y cuando Y es C(R₁), X es N, en donde R₁ se selecciona de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alquilo, alqueno, un arilo de 6 miembros y un
10 heteroarilo de 6 miembros; con la condición de que

si A es C(R₁₁), X es C e Y es N(R₁), entonces R₁₁ y R₁ se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros, o

si A es C(R₁₁), X es C e Y es N(R₁), entonces R₂ y R₁ se pueden unir para formar un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, o

15 si A es C(R₁₁), X es C e Y es N(R₁), entonces R₂ y R se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros;

o un isómero óptico, diastereoisómero o enantiómero del mismo, una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, los métodos de uso de los compuestos de la invención
20 como materiales iniciales también se contemplan en esta invención.

Se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y las composiciones que contienen estos compuestos, son agentes antimicrobianos eficaces contra una amplia gama de microorganismos patogénicos con

ventajas de actividad contra microbios resistentes.

En consecuencia, la presente invención también se relaciona con un método para tratar a un sujeto que tiene una condición causada o contribuida por infección bacteriana, el cual comprende administrar al

5 mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula 1.

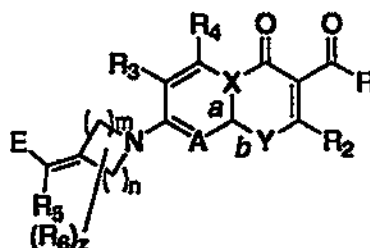
La presente invención se relaciona adicionalmente con un método para evitar que un sujeto padezca de una condición causada o contribuida por una infección bacteriana, el cual comprende administrar al

10 sujeto una dosis profilácticamente eficaz de la composición farmacéutica de un compuesto de fórmula 1.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)

15



Formula I

20

en donde:

a, b, n, m, z, R, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, E, X e Y son como se definen en la sección de resumen de la invención anterior.

En relación a la descripción anterior, ciertas definiciones se

aplican en lo siguiente.

A menos que se indique de otra manera, bajo la nomenclatura convencional o estándar utilizada en este documento la porción de terminal de la cadena lateral designada se describe primero seguido por la funcionalidad
5 adyacente hacia el punto de unión.

A menos que se especifique de otra manera, los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" ya sea utilizados solos o como parte de un grupo sustituyente incluyen cadenas lineales y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. El término
10 "alquilo" se refiere a hidrocarburos de cadena lineal o ramificada. El término "alquenilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con por lo menos un enlace doble carbono-carbono. El término "alquinilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada con por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo,
15 n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, secbutilo, terbutilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales "alcoxi" son éteres con oxígeno que se forman a partir de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos previamente. Los grupos "cicloalquilo" contienen 3 a 8 carbonos en el anillo y
20 preferiblemente 5 a 7 carbonos en el anillo. El grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y los grupos alcoxi pueden estar sustituidos independientemente con uno o más miembros del grupo que incluyen, pero que no se limitan a hidroxilmino, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

28
28

cicloalquilo, alcoxi, oxo, alcoxiimino arilo, heteroarilo, heterociclo, CN, nitro, -
OCOR₁₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -SOR₁₃, -SO₂R₁₃, -COOR₁₃, -NR₁₃R₁₄, -CONR₁₃R₁₄,
-OCONR₁₃R₁₄, -NHCOR₁₃, -NHCOOR₁₃ y -NHCONR₁₃R₁₄, en donde R₁₃ y R₁₄
se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,
5 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, arilalquilo, heteroarilalquilo y
heterocicloalquilo, o de manera alternativa R₁₄ y R₁₅ se pueden unir para
formar un anillo heterocíclico que contiene el átomo de nitrógeno al cual están
unidos.

El término "acilo" como se utiliza en la presente, ya sea utilizado
10 solo o como parte de un grupo sustituyente, significa un radical orgánico que
tiene 2 a 6 átomos de carbono (de cadena ramificada o lineal) derivados de un
ácido orgánico por separación del grupo hidroxilo. El término "Ac", como se
utiliza en la presente, ya sea utilizado solo o como parte de un grupo
sustituyente significa acetilo.

15 El término "halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o
yodo (mono-, di-, tri- y per-)haloalquilo es un radical alquilo sustituido por
sustitución independiente de los átomos de hidrógeno en el mismo con
halógeno.

Los términos "arilo" o "Ar", ya sea utilizados solos o como parte
20 de un grupo sustituyente, es un radical aromático carbocíclico que incluye
pero que no se limita a fenilo, 1- o 2- naftilo y similares. El radical aromático
carbocíclico puede estar sustituido por sustitución independiente de 1 a 3 de
los átomos de hidrógeno en el mismo con arilo, heteroarilo, halógeno, OH,

29
29

CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, di-(alquil de 1 a 8 átomos de carbono)amino, (mono-, di-, tri- y per-)haloalquilo, formilo, carboxi, alcóxicarbonilo, alquil-CO-O- de 1 a 8 átomos de carbono, alquil-CO-NH- de 1 a 8 átomos de carbono o carboxamida. Los radicales arilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, tolilo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y similares. Los términos "Ph" o "PH" indican fenilo. "Bz" indica benzilo.

Ya sea utilizados o solos o como parte de un grupo sustituyente, "heteroarilo" se refiere a un radical completamente insaturado cíclico que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales un átomo en el anillo se selecciona de S, O y N; 0-2 átomos en el anillo son heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de S, O y N; y los átomos en el anillo remanentes son carbono. Los radicales se pueden unir al resto de la molécula vía cualquiera de los átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isotiazolilo, N-oxo-piridilo, 1,1-dioxotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinil-N-óxido, bencimidazolilo, benzopiranoilo,

29

bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, indazolilo, indolizinilo, benzofurilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, o furo[2,3-b]piridinilo), imidazopiridinilo, (tal como imidazo[4,5-b]piridinilo o imidazo[4,5-c]piridinilo),
5 naftiridinilo, ftalazinilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tienofurilo, tienopiridilo y tienotienilo. El grupo heteroarilo puede estar sustituido por sustitución independiente de 1 a 3 de los átomos de hidrógeno en el mismo con arilo, heteroarilo, halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 8
10 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 8 átomos de carbono)amino, (mono-, di-, tri- y per-)haloalquilo, formilo, carboxi, alcóxicarbonilo, alquil-CO-O-de 1 a 8 átomos de carbono, alquil-CO-NH-de 1 a 8 átomos de carbono o carboxamida.

Heteroarilo puede estar sustituido con un mono-oxo para
15 proporcionar, por ejemplo, una 4-oxo-1H-quinolina.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" y "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico completamente saturado, parcialmente saturado o no aromático opcionalmente sustituido el cual es, por ejemplo, un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico
20 de 10 a 15 miembros el cual tiene por lo menos un heteroátomo en por lo menos un átomo de carbono que contiene anillo. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos que se seleccionan de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de

azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados. Opcionalmente, los átomos de nitrógeno pueden estar cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono. El grupo heterocíclico puede estar
5 sustituido por sustitución independiente de 1 a 3 de los átomos de hidrógeno en el mismo con arilo, heteroarilo, halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, di(alquil de 1 a 8 átomos de carbono)amino, (mono-, di-, tri- y per-)haloalquilo,
10 formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquil-CO-O-de 1 a 8 átomos de carbono, alquil-CO-NH-de 1 a 8 átomos de carbono o carboxamida.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo; oxetanilo; pirazolinilo; imidazolinilo; imidazolidinilo; oxazolinilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; tiazolidinilo; isotiazolidinilo; tetrahidrofurilo;
15 piperidinilo; piperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopirrolidinilo; 4-piperidonilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopianilo; tetrahidrotiopianilsulfona; morfolinilo; tiomorfolinilo; sulfóxido de tiomorfolinilo; tiomorfolinilsulfona; 1,3-dioxolano; dioxanilo; tietanilo; tiiranilo; 2-oxazepinilo; azepinilo; y similares. Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen
20 quinoclidinilo; tetrahidroisoquinolinilo; dihidroisoindolilo; dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo); dihidrobenzofurilo; dihidrobenzotienilo; benzotiopianilo; dihidrobenzotiopianilo; dihidrobenzotiopianilsulfona; benzopiranilo; dihidrobenzopiranilo; indolinilo; cromonilo; coumarinilo;

32
32

isocromanilo; isoindolinilo; piperonilo; tetrahydroquinolinilo; y similares.

El término "carbocíclico" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado o insaturado, no aromático, de 3 a 7 átomos de carbono.

El arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclo sustituido
5 también pueden estar sustituidos con un segundo arilo sustituido, un segundo heteroarilo sustituido o un segundo heterociclo sustituido para proporcionar, por ejemplo, 4-pirazol-1-ilfenilo o 4-piridin-2-ilfenilo.

Los números de átomos de carbono (por ejemplo de 1 a 8
átomos de carbono o de 1 a 8 átomos de carbono) se referirán
10 independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquilo o cicloalquilo o en la porción alquilo de un sustituyente más grande en el cual alquilo aparece como la raíz del prefijo (en el inglés).

A menos que se especifique de otra manera, se pretende que la
definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar particular en un
15 molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en dicha molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención se pueden seleccionar por una persona habitualmente experta en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden ser sintetizados fácilmente por técnicas
20 conocidas en el arte así como aquellos métodos establecidos en la presente.

El término "grupo protector de hidroxil" se refiere a grupos conocidos en la técnica para dicho propósito. Los grupos protectores de hidroxil usados comúnmente se describen, por ejemplo, en T. H. Greene and

33

P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), la cual se incorpora en la presente como referencia. Los grupos protectores de hidroxilo ilustrativos incluyen pero no se limitan a tetrahidropiraniilo; bencilo; metiltiometilo; etiltiometilo; pivaloilo; 5 fenilsulfoniilo; trifenilmetilo; sililo trisustituido tal como trimetilsililo, trietilsililo, tributilsililo, tri-isopropilsililo, terbutildimetilsililo, triterbutilsililo, metildifenilsililo, etildifenilsililo, terbutildifenilsililo; acilo y aroilo tal como acetilo, benzoilo, pivaloilbenzoilo, 4-metoxibenzoilo, 4-nitrobenzoilo y arilacilo.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen 10 por lo menos un centro estereogénico, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Además, parte de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos, como tales, están diseñados para ser incluidos en la 15 presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y dichos solvatos también se pretende que estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden 20 tener isómeros trans y cis. Además, cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se

33

34
34

- pueden preparar como un estereoisómeros único o en forma racémica como una mezcla de algunos posibles estereoisómeros. Las formas no racémicas se pueden obtener ya sea por síntesis o resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros constitutivos por técnicas
- 5 estándar tal como formación de pares diastereoisómericos por formación de sal. Los compuestos también se pueden separar por enlace covalente a un auxiliar quiral, seguido por separación cromatográfica y/o separación cristalográfica y separación del auxiliar quiral. De manera alternativa, los compuestos se pueden separar utilizando cromatografía quiral.
- 10 La frase "una sal farmacéuticamente aceptable" indica una o más sales de la base libre o del ácido libre las cuales posee la actividad farmacológica deseada de la base libre o el ácido libre según sea apropiado y las cuales no son biológicamente ni de otra manera indeseables. Estas sales se pueden derivar de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos
- 15 inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos son ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleíco, ácido fumárico, ácido tártrico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido
- 20 metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales adecuadas además son aquellas de base inorgánicas u orgánicas tales como KOH, NaOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, $\text{Al}(\text{OH})_3$, piperidina, morfolina, etilamina, trietilamina y similares.

85
35

Incluidas dentro del alcance de la invención está las formas hidratadas de los compuestos que contienen diversas cantidades de agua, por ejemplo el hidrato, semihidrato o las formas de sesquihidrato. La presente invención también incluye dentro de su alcance profármacos de los

5 compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son convertibles fácilmente in vivo en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con

10 un compuesto el cual puede no estar descrito específicamente pero el cual se convierte al compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

15 El término "sujeto" incluye, sin limitación, cualquier animal o animal modificado artificialmente. Como una modalidad particular, el sujeto es un humano.

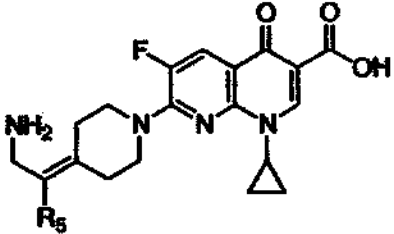
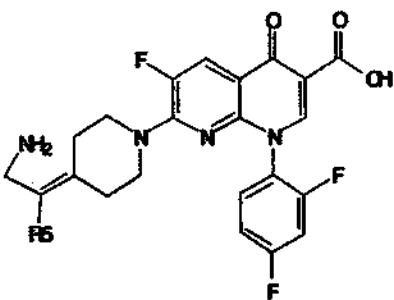
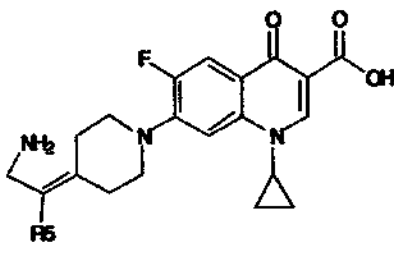
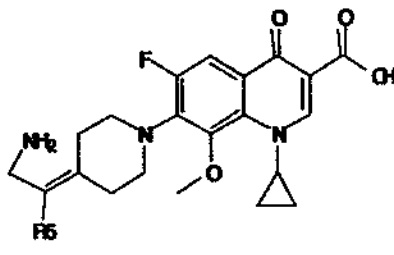
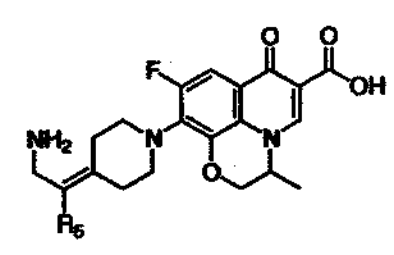
El término "resistente a medicamento" o "resistencia a medicamentos" se refiere a las características de un microbio a sobrevivir en

20 presencia de un agente antimicrobiano disponible actualmente tal como un antibiótico en su concentración eficaz habitual.

El Cuadro 1 contiene una lista no limitante de compuestos preferidos de fórmula I.

GRUPO 1

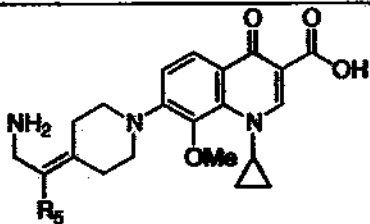
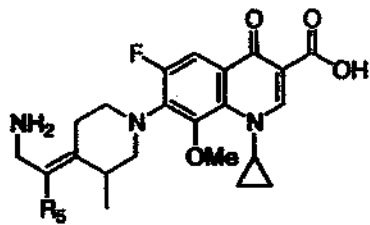
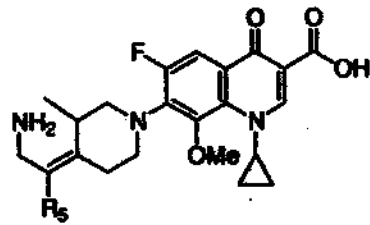
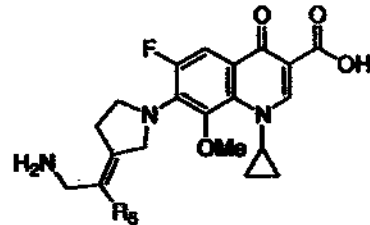
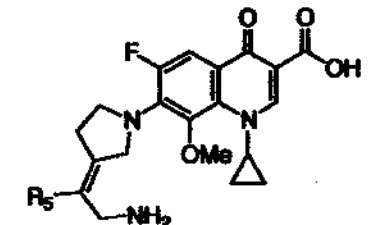
5

Estructura	sustituyente R ₅	Compuesto número
	F	1
	CH ₃	2
	Cl	3
	CH ₃ CH ₂	69
	F	4
	F	5
	Cl	65
	F	6
	Cl	7
	CH ₃	70
	CH ₃ CH ₂	71
	F	8
	CH ₃	9

10

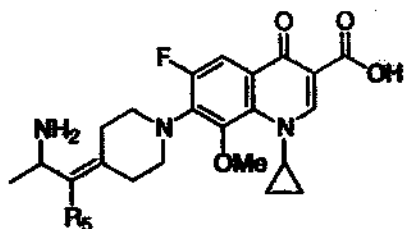
15

20

		F	10
5		F	11
10		F	12
15		Cl	13
20		Cl	14

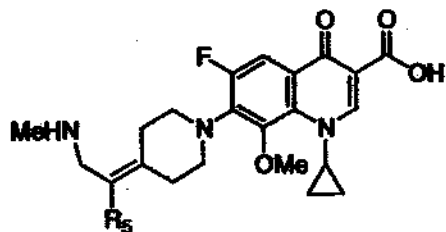
38

5



Cl

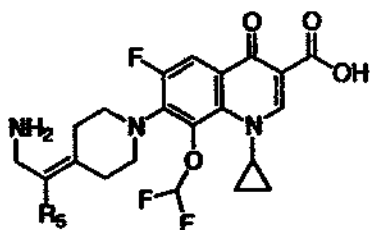
15



Cl

72

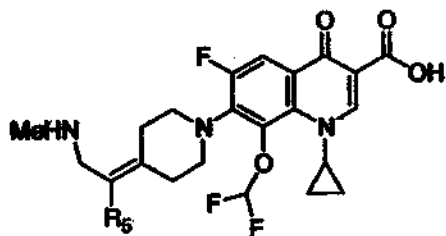
10



Cl

73

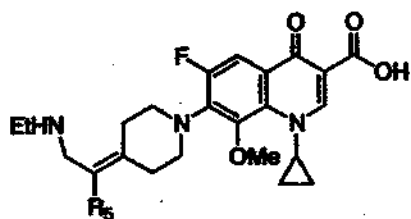
15



Cl

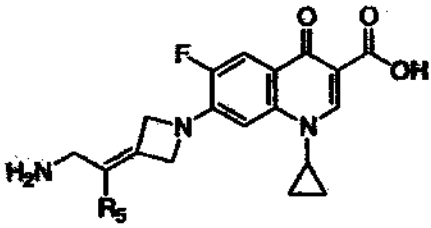
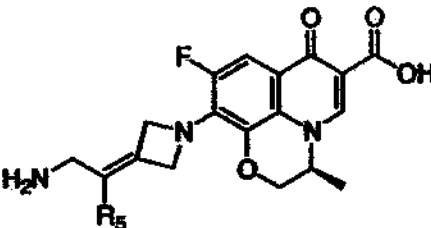
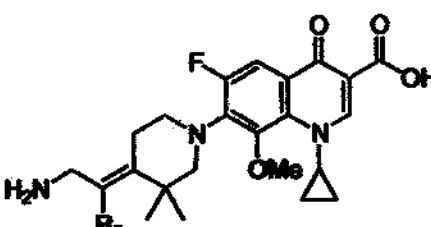
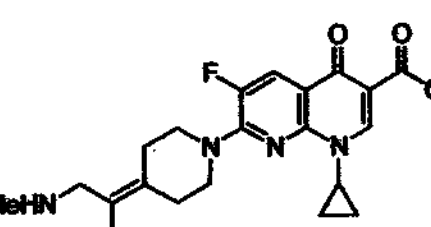
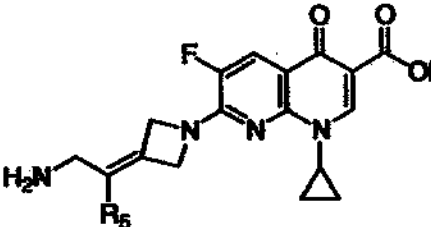
74

20

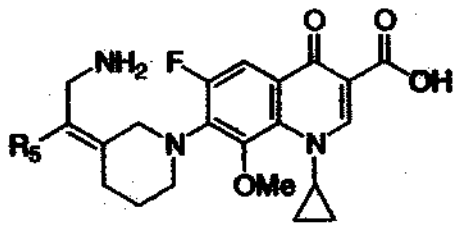
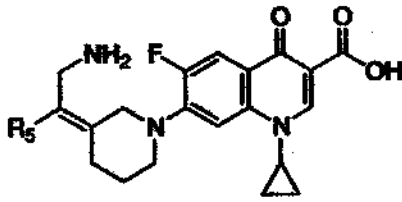
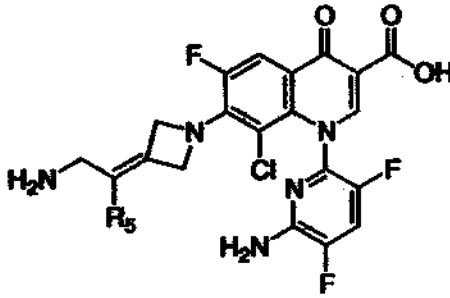
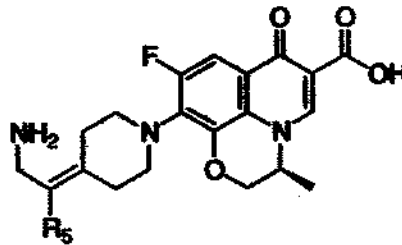


Cl

75

5		Cl	76
10		Cl	77
15		F	78
20		F	79
		Cl	81
		F	80

5

	F	303
	Cl	261
	CH ₃	302
	Cl	257
	F	269
	Cl	268
	F	269
	Cl	277
	F	269

15

20

ESQUEMA DE REACCION GENERAL PARA LA PREPARACION DEL
COMPUESTO

Al elaborar los compuestos de la invención, el orden de las

etapas de síntesis pueden variar para incrementar el rendimiento del producto deseado. Además, los expertos en la técnica también reconocerán la selección razonada de las reacciones, solventes y temperaturas que son componentes importantes en una síntesis exitosa. Aunque la determinación de las condiciones óptimas, etc es rutinaria, se comprenderá que se pueden generar una diversidad de compuestos de una manera similar utilizando la guía de los esquemas a continuación.

Los materiales iniciales utilizados al preparar los compuestos de la invención se conocen, se han vuelto públicos por métodos de síntesis o están disponibles de vendedores comerciales.

Se reconoce que una persona experta en la técnica de química orgánica puede llevar a cabo fácilmente manipulaciones estándar de los compuestos orgánicos sin instrucciones adicionales; es decir, está dentro del alcance y la práctica de un técnico experto en la técnica llevar acabo dichas manipulaciones. Estas incluyen, pero no se limitan a reducciones de grupos carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Los ejemplos de estas manipulaciones se exponen en textos estándar tal como March, Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry (Vol. 2), Feiser & Feiser, Reagents for Organic Synthesis (16 volúmenes), L. Paquette, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (8 volúmenes), Frost & Fleming, Comprehensive Organic Synthesis (9 volúmenes)

y similares.

Los expertos en la técnica apreciarán con facilidad que ciertas reacciones se llevan a cabo de mejor manera cuando se enmascaran o protegen en la molécula otras funcionalidades y de esta manera se evitan fracciones secundarias indeseables y/o se incrementa el rendimiento de la reacción. Con frecuencia una persona experta en la técnica utiliza grupos protectores para llevar a cabo dichos rendimientos aumentados o para evitar reacciones no deseadas. Los ejemplos de estas manipulaciones se pueden encontrar, por ejemplo, en T. Greene, Protectinf Groups in Organic Synthesis.

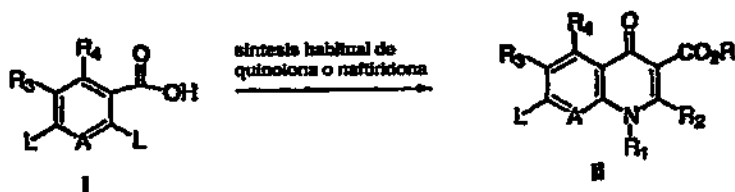
10 Los procedimientos generales para preparar núcleos heterocíclicos útiles para la elaboración de los compuestos de la invención se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas como referencia en la presente (incluyendo artículos que se incluyen dentro de las referencias): patente de E.U.A 6329391, publicación de patente Europea 342849, 15 publicación de patente Internacional WO9711068, publicación de patente Europea 195316, publicación de patente Europea 1031569, patente de E.U.A. 6025370, publicación de patente Europea 153828, publicación de patente Europea 191451, publicación de patente Europea 153163, publicación de patente Europea 230053, publicación de patente Europea 976749, publicación 20 de patente Internacional WO0118005, publicación de patente Internacional WO9407873, patente de E.U.A 4777253, publicación de patente Europea 421668, publicación de patente Internacional WO0248138, publicación de patente Europea 230295, publicación de patente Internacional WO9914214,

publicación de patente de E.U.A 20020049223, publicación de patente Internacional WO9921849, publicación de patente Internacional WO9729102, publicación de patente Internacional WO0334980, publicación de patente Internacional WO0209758, publicación de patente Internacional WO9619472, 5 publicación de patente Alemana DE 3142854, publicación de patente Internacional WO0334980, publicación de patente Internacional WO0328665, publicación de patente Europea 47005, publicación de patente Internacional WO0311450, y publicación de patente Europea 688772.

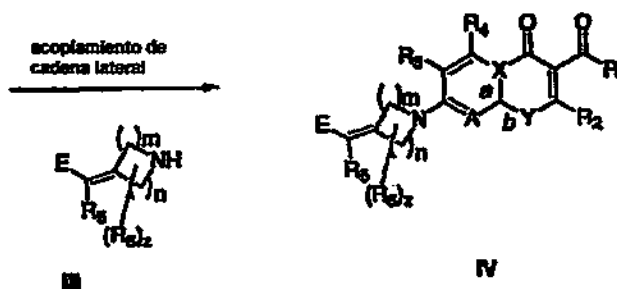
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de 10 varias maneras. Las metodologías versátiles para la preparación de los compuestos de la invención se muestran en el esquema I a continuación en donde L es un grupo saliente tal como fluoro o cloro:

ESQUEMA I

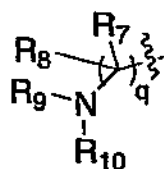
15



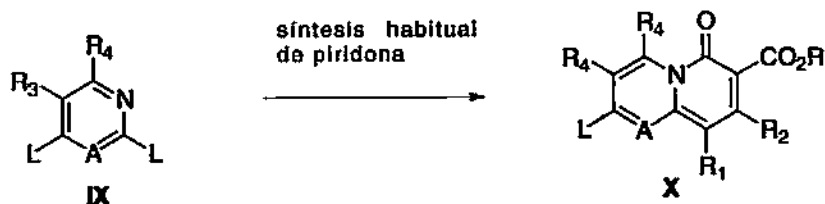
20



En el caso en donde E es:

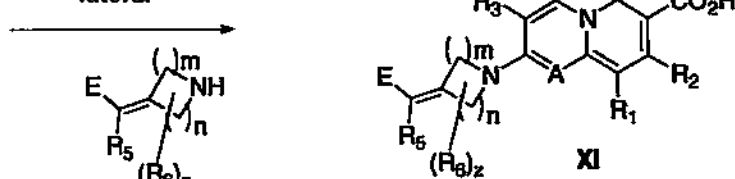


5 y por lo menos uno de R₉ y R₁₀ es hidrógeno, puede ser necesario proteger el nitrógeno terminal para llevar a cabo conversión selectiva al producto deseado (esquema II). En dicho caso, los grupos protectores de amina estándar conocidos por aquellos conocidos en la técnica tal como terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), 9-
10 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), aliloxycarbonilo (alloc), 2-trimetilsililetoxycarbonilo (Troc), N-formilo, N-acetilo, N-benzilo o ftalimida se pueden utilizar para enmascarar la amina terminal, como en el compuesto V. Después del acoplamiento de la cadena lateral, el grupo protector se puede separar bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la
15 técnica para obtener el producto deseado VII. VII se puede elaborar adicionalmente, por ejemplo, por alquilación, los otros compuestos de la invención VIII.

ESQUEMA III

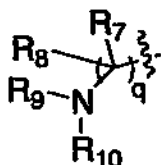
5

acoplamiento
de cadena
lateral



10

Como en lo anterior, en donde E es



15

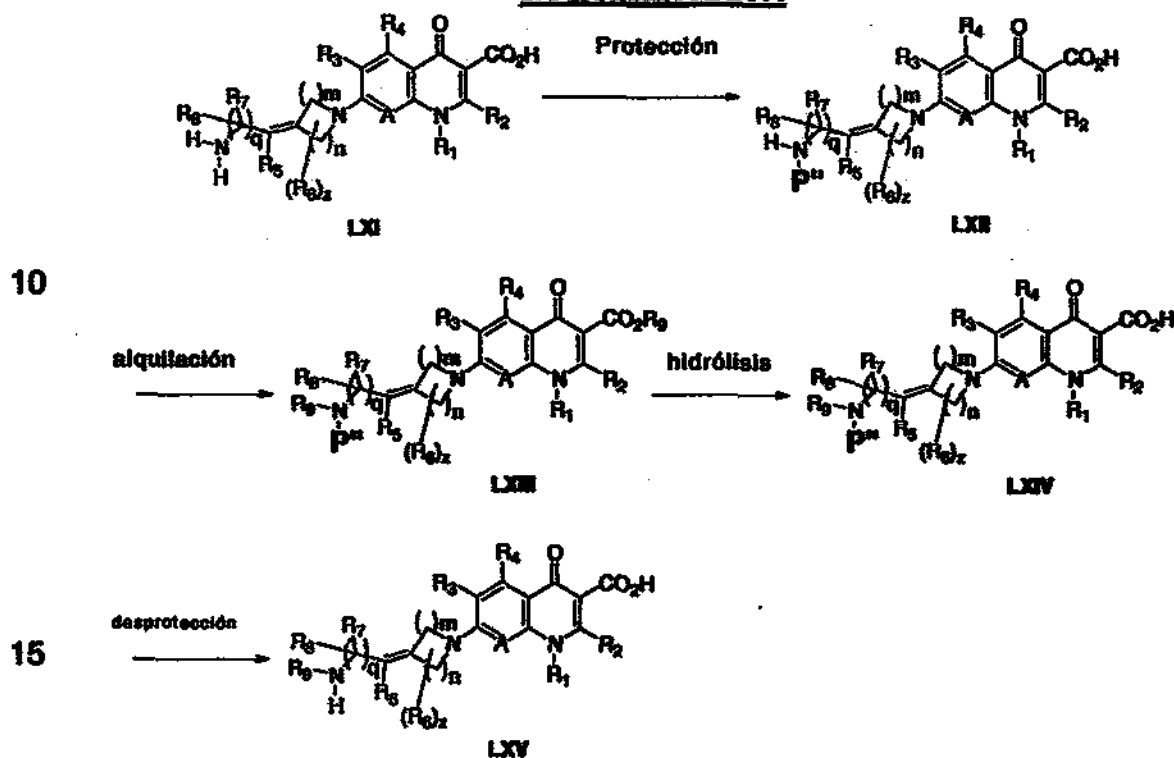
y por lo menos uno de R_9 y R_{10} es hidrógeno, puede ser necesario proteger el nitrógeno terminal para llevar a cabo conversión selectiva al producto deseado (esquema IV). En dicho caso, los grupos protectores de amina estándar conocidos por aquellos expertos en la técnica tal como terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (alloc), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Troc), N-formilo, N-acetilo, N-benzoilo o ftalimida se pueden utilizar para enmascarar la amina terminal, como en el compuesto V. Después del acoplamiento de la cadena lateral, el grupo protector se puede

y ambos, R_9 y R_{10} son hidrógeno, la alquilación selectiva de la amina de la cadena lateral de LXI también se puede llevar a cabo por protección de la amina con un grupo protector estándar tal como Boc, utilizando reactivos y condiciones evidentes para aquellos expertos en la técnica para proporcionar LXII (esquema XXXVI). La amina protegida (LXII) después se trata con un exceso (más de 2 equivalentes) de una base, tal como, pero sin limitarse a hidruro de sodio, en un solvente inerte apropiado tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano, seguido por el agente alquilante apropiado R_9X para proporcionar la amina secundaria protegida con Boc como el éster correspondiente LXIII. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas que varían de -20°C a 60°C desde 1 hasta 48 horas, dependiendo de la reactividad del agente alquilante. Los agentes alquilantes típicos incluyen yoduros de alquilo (tal como yoduro de metilo), bromuros de alquilo y sulfonatos de alquilo. El éster LXIII se puede hidrolizar bajo condiciones básicas para proporcionar el ácido carboxílico LXIV correspondiente. La hidrólisis de éster se puede llevar a cabo por métodos familiares para aquellos expertos en la técnica, en particular mediante la utilización de una base tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio) o un carbonato de metal alcalino en un solvente adecuado tal como agua, metanol, etanol o mezclas de alcohol acuosas, a una temperatura que varía desde -20°C hasta 100°C desde 1 hasta 48 horas. La separación del grupo protector de amina bajo condiciones evidentes para aquellos expertos en la técnica proporcionan la amina secundaria LXV. En el

caso en donde el grupo protector es Boc, por ejemplo, los reactivos tales como el ácido trifluoroacético opcionalmente con cloruro de metileno como cosolvente o ácido clorhídrico en dioxano se pueden utilizar para desprotección.

5

ESQUEMA XXXVI



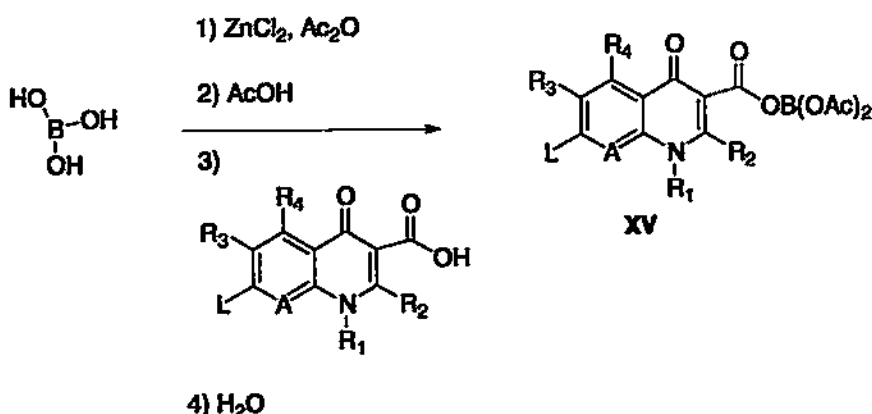
P^n = grupo protector

Ocasionalmente, las aminas de cadena lateral son insuficientemente reactivas para agregar eficazmente a los núcleos heterocíclicos (II o X) bajo las condiciones ilustradas en los esquemas I-IV, particularmente cuando A es $\text{C}(\text{R}_{11})$, en donde R_{11} es alcoxi. El núcleo se puede activar hacia un ataque nucleofílico por la adición de un ácido de Lewis

tal como, pero sin limitarse a trifluoruro de boro, triacetoxiborato y cloruro de litio. El método de activación preferido se describe en la patente de E.U.A. 5,157,117. El núcleo quinolona se trata con triacetoxiborato preparado in situ en un solvente tal como, pero sin limitarse a ácido acético o ácido propiónico y se calienta durante 1 a 24 h a una temperatura entre 60°C y 120°C. El quinolinilborato de diacilo (XV) se aísla por filtración después de separación del solvente. El esquema V ilustra el método de activación preferido.

ESQUEMA V

10



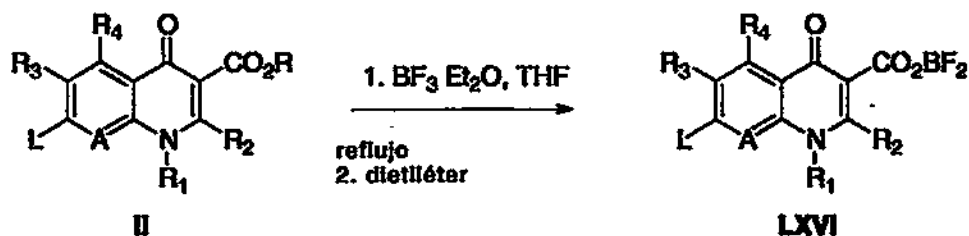
15

Otro método preferido para la activación de núcleos heterocíclicos hacia ataque nucleofílico se ilustra en el esquema XXXVII. En este método, un ácido quinolona carboxílico o derivado éster (es decir, el compuesto II en donde R es hidrógeno o alquilo inferior y L es un grupo saliente) se trata con eterato de trifluoruro de boro, preferiblemente en un solvente adecuado tal como THF, desde 1 hora hasta 48 horas a temperaturas que varían de 0°C a 60°C. Después de enfriamiento, el producto LXVI se puede precipitar de la mezcla de reacción por la adición de un

solvente adecuado, tal como dietiléter y el quelato aislado por filtración del sólido resultante.

ESQUEMA XXXVII

5

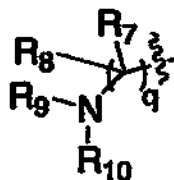


10

Preparación de precursor - cadena lateral amina III

El esquema VI ilustra la síntesis de la cadena lateral amina III en donde E es

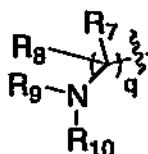
15



R_7 y R_8 son hidrógeno y q es 1. Los alquilidenos XX trisustituidos o tetrasustituidos se pueden preparar por una olefinación de Peterson, Wittig o Wadsworth-Horner-Emmons de una cetona sustituida apropiadamente (XVI) en un solvente tal como, pero sin limitarse a tetrahydrofurano, sulfóxido de dimetilo o cloruro de metileno durante 1 a 24 horas a una temperatura entre -78°C a 120°C en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a *n*-butillitio, hidruro de sodio o carbonato de potasio. El éster resultante (XVII) se

puede reducir con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de isobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borohidruro de sodio en un solvente tal como, pero sin limitarse a tolueno, cloruro de metileno o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar el alcohol XVIII correspondiente en donde $q = 1$. La conversión del alcohol XVIII al grupo saliente XIX, como tal, pero sin limitarse a cloruro, bromuro, mesilato o tosilato bajo condiciones estándar y desplazamiento del grupo saliente con una amina sustituida apropiadamente en un solvente tal como, pero sin limitarse a dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C convierte el alcohol XVIII a la amida XX. La separación del grupo protector P bajo condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica proporcionan la amina III, en donde E es

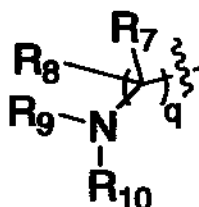
15



R_7 y R_8 son hidrógeno y q es 1. De manera alternativa, la sustitución directa del alcohol XVIII se puede llevar a cabo vía una reacción de Mitsunobu con ftalimida y azodicarboxilato de dialquilo para proporcionar XXI. La desprotección de la ftalimida (XXI) con hidrazina en un solvente tal como metanol o etanol proporciona la amina (XX) en donde R_9 y R_{10} son hidrógeno. Los métodos alternativos de desprotección incluyen el tratamiento con metilamina en metanol o con ácido clorhídrico 6N. El grupo protector P se

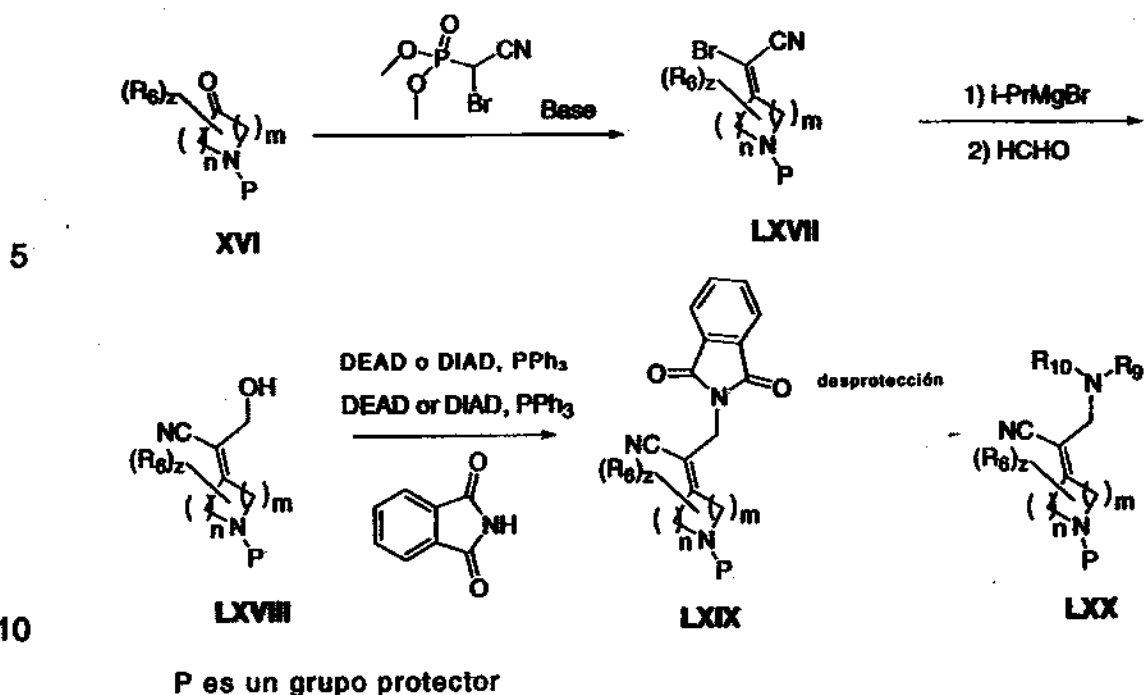
de la cetona XVI a la olefina XVII puede generar isómeros geométricos (esquema VI), específicamente en el caso en donde XVI es asimétrico (es decir, el valor de m no es igual a n). En dicho caso, los isómeros geométricos se pueden separar por numerosos métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica que incluyen recristalización selectiva, cromatografía instantánea, cromatografía líquida de alta resolución y similares. También debe ser evidente que la separación se puede obtener en diversas etapas en el procedimiento de síntesis que incluye a los intermediarios XVII, XVIII, XIX o XXI o de manera alternativa en la etapa XX del producto final.

El esquema de reacción XXXVIII ilustra la síntesis de la amina de cadena lateral LXX en donde E es



R_5 es ciano, R_7 y R_8 son hidrógeno y q es 1. Los alquilidenos LXVII tetrasustituidos se pueden preparar por una olefinación de Wadsworth-Homer-Emmons de una cetona sustituida apropiadamente (XVI) en un solvente tal como, pero sin limitarse a tetrahydrofurano, sulfóxido de dimetilo o cloruro de metileno durante 1 a 24 horas a una temperatura entre -78°C hasta 120°C en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a n-butil-litio, hidruro de sodio o carbonato de potasio. Los bromuros de alqueno sustituidos con ciano pueden experimentar intercambio de bromo-magnesio con $i\text{-PrMgBr}$ en un solvente inerte tal como THF a temperaturas que varían

desde -78°C hasta -20°C. Las especies de organomagnesio resultantes, como una solución en un solvente adecuado tal como THF se pueden tratar con un electrofilo tal como formaldehído, opcionalmente estabilizado con bis(fenóxido de 2,6-difenilo) de metilaluminio en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno durante 1 a 24 horas a temperaturas que varían desde -20°C hasta 37°C para proporcionar el alcohol LXVIII. La sustitución directa del alcohol LXVIII se puede llevar a cabo vía una reacción de Mitsunobu con ftalimida y un azodicarboxilato de dialquilo para proporcionar LXIX. La desprotección de la ftalimida (LXIX) con hidrazina en un solvente tal como metanol o etanol proporciona la amina (LXX), en donde R₉ y R₁₀ son hidrógeno. Los métodos alternativos de desprotección incluyen el tratamiento con metilamina en metanol o calentamiento con ácido clorhídrico 6N. El grupo protector P, se puede separar de LXX bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica para proporcionar la amina V, en donde R₅ es ciano, R₇ y R₈ son hidrógeno y R₆ y P* junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo ftalimida.

ESQUEMA XXXVIII

El grupo ciano del compuesto LXIX también se puede convertir a las funcionalidades alternativas tales como carboxi o alcóxicarbonilo para proporcionar las aminas LXXI o LXXII (esquema XXXIX). Por ejemplo, la

15 hidrólisis básica del nitrilo LXIX con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio en un solvente adecuado tal como agua, metanol, etanol o mezclas acuosas de alcohol a temperaturas que varían desde 20°C hasta 100°C desde 1 hasta 48 horas, seguido por hidrólisis ácida del grupo ftalamido con, por ejemplo, ácido clorhídrico 6N a una temperatura que varía de 60°C a

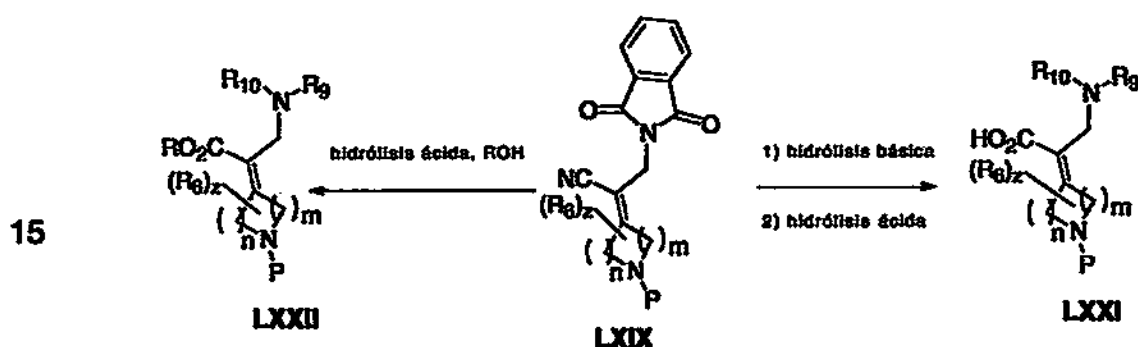
20 100°C desde 1 hasta 48 horas proporciona el derivado de amino ácido correspondiente LXXI en donde R_9 y R_{10} son hidrógeno. De manera alternativa, la hidrólisis ácida del nitrilo LXIX con un ácido mineral en presencia de un alcohol a una temperatura que varía de 20°C a 200°C durante

30 minutos a 48 horas, opcionalmente bajo irradiación con microondas, proporciona el derivado aminoéster correspondiente LXXII en donde R_9 y R_{10} son hidrógeno. Los ácidos minerales adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido sulfúrico. Los alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a etanol.

- 5 Aunque el esquema XXXIX ilustra la conversión del nitrilo LXIX al derivado de aminoácido LXXI o al derivado de aminoéster LXXII con el nitrógeno del anillo unido a un grupo protector, el nitrógeno del anillo también se puede unir al núcleo quinolona o naftiridina como en el compuesto VIII mientras se realizan las transformaciones anteriores.

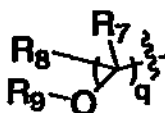
10

ESQUEMA XXXIX

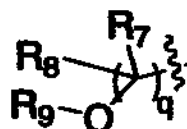


P es un grupo protector

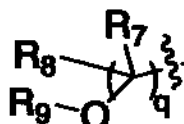
- El esquema XXII ilustra la conversión de alcoholes de fórmula XVIII a compuestos de fórmula III, en donde E es alquenilo (LVIII). Además, el
- 20 esquema indica la síntesis de compuestos de fórmula III, en donde E es:



R_7 y R_8 son hidrógeno y R_9 es acilo, alcoxicarbonilo o sulfonilo (LX). La oxidación del alcohol XVIII con cualquiera de numerosos agentes oxidantes adecuados tal como el periyodinano de Dess-Martin, el reactivo de Corey-Kim o el reactivo de Sweern, proporciona el aldehído correspondiente (LVI). El aldehído se puede someter a una reacción de oleofinación promovida por uan base tal como, sin limitarse a la reacción de Wittig para proporcionar LVII, en donde R_c es hidrógeno o alquilo. La separación del grupo P de LVII bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporciona la amina III, en donde E es alquenilo (LVIII). El esquema XX también ilustra la conversión de alcoholes de fórmula VIII a compuestos de fórmula III, en donde E es:



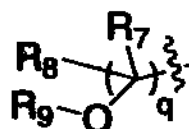
R_7 y R_8 son hidrógeno y R_9 es acilo, alcoxicarbonilo o sulfonilo (LX). La reacción del alcohol XVIII con un agente acilante en presencia de una base amina tal como piridina en un solvente inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían de -20°C a 60°C durante 1-48 horas proporciona los compuestos de fórmula III, en donde E es:



R_7 y R_8 son hidrógeno y R_9 es acilo (LIX). Los agentes acilantes incluyen haluros de ácido, anhídridos de ácido y ácidos en presencia de un

agente activante tal como diclorometilcarbodiimida, EDCI, BOP-Cl, BOP, PyBOP y similares. Los alcoholes de fórmula XVIII se pueden convertir en compuestos de fórmula III, en donde E es:

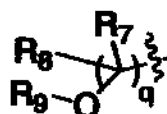
5



10

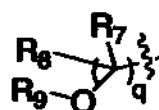
R_7 y R_8 son hidrógeno y R_9 es alcoxicarbonilo (LIX) por reacción con un agente carbonilante en presencia de una base amina tal como piridina en un solvente inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían de -20°C a 60°C durante 1-48 horas. Los agentes carbonilantes incluyen cloroformatos, fluoroformatos, azidoformatos y pirocarbonatos. Los alcoholes de fórmula XVIII se pueden convertir en compuestos de fórmula III, en donde E es:

15



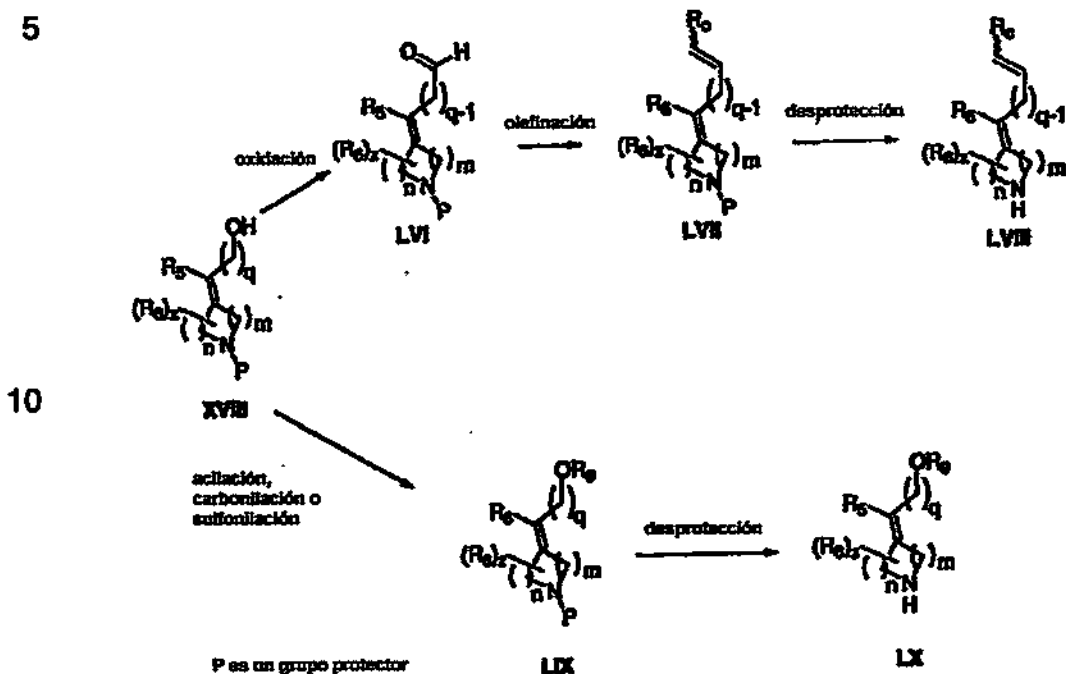
20

R_7 y R_8 son hidrógeno y R_9 es sulfónilo (LIX) por reacción con un cloruro de sulfónilo o anhídridos sulfónico en presencia de una base amina tal como piridina, en un solvente inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían de -20°C a 60°C durante 1-48 horas. La separación del grupo protector P de LIX bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporcionan la amina III, en donde E es:

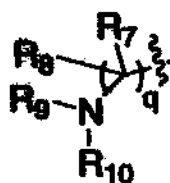


R_7 y R_8 son hidrógeno y R_9 es acilo, alcóxicarbonilo o sulfonilo (LX).

ESQUEMA XXII



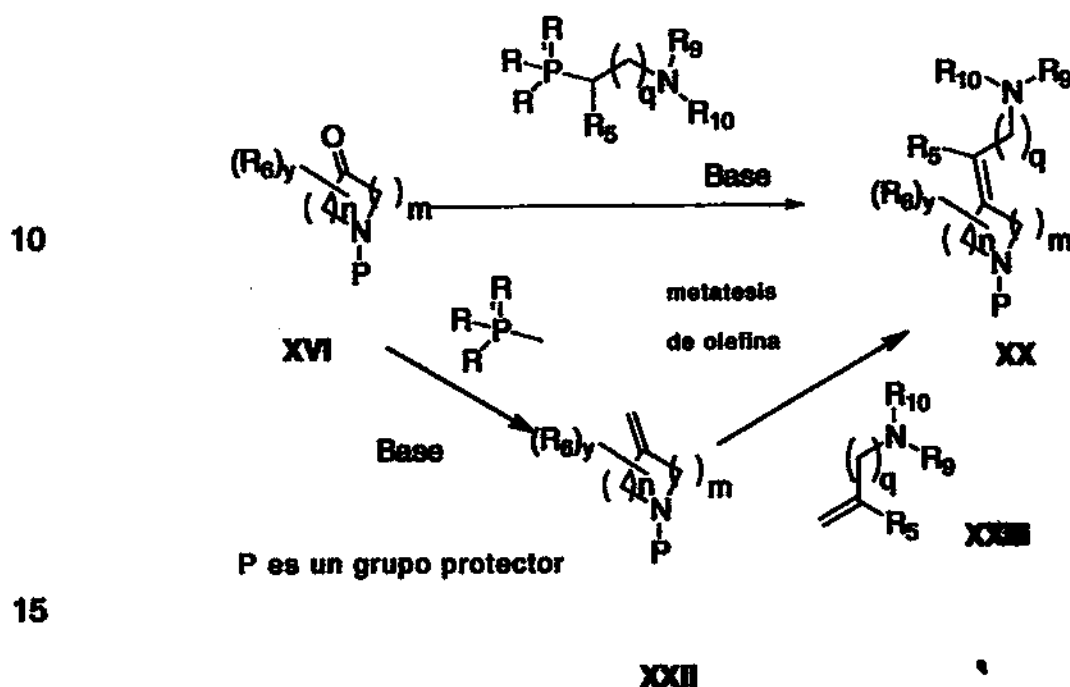
El esquema VII ilustra una conversión directa de cetona XVI a olefina XX utilizando una reacción de olefinación promovida por una base, tal como, pero sin limitarse a los procedimientos de olefinación de Wittig, Wadsworth-Horner-Emmons o Peterson. De manera alternativa, la amina XX se puede preparar por un procedimiento de metatesis de olefina a partir de la olefina terminal XXII utilizando una amina XXIII sustituida apropiadamente. La separación del grupo protector P de XX bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporciona la amina III, en donde E es:



y R_7 y R_8 son hidrógeno.

5

ESQUEMA VII



El esquema VIII ilustra la hidroxilación de XXIV con dióxido de selenio para proporcionar el alcohol alílico XXV. La transformación se realiza en un solvente tal como, pero sin limitarse a cloruro de metileno, tolueno o tetrahidrofurano a una temperatura entre 25°C y 150°C, opcionalmente en presencia de un co-oxidante tal como hidróperóxido de *tert*-butilo. La separación del grupo protector P a partir de XXV bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporciona la amina III, en

20

5

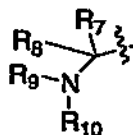
10



15 α,β -insaturado XXVI en donde R_7 es como se define previamente, utilizando un procedimiento de olefinación de Peterson, Wittig o Wadsworth-Horner-Emmons de una cetona sustituida apropiadamente (XVI) en un solvente tal como, pero sin limitarse a tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo o cloruro de metileno desde 1 hasta 24 h a una temperatura entre -78°C a 120°C en
20 presencia de una base tal como, pero sin limitarse a n-butil-litio, hidruro de sodio o carbonato de potasio. El compuesto carbonilo resultante (XXVI) se puede reducir con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borohidruro de sodio en un

solvente tal como, pero sin limitarse a tolueno, cloruro de metileno o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar el alcohol correspondiente XXVII. De manera alternativa, el compuesto carbonilo puede experimentar adición nucleofílica con un agente organometálico sustituido apropiadamente (R_8M , en donde M es un metal) tal como una especie de organolitio o un reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol XXVII correspondiente en donde R_8 es alquilo. Los solventes adecuados para esta última transformación incluyen dietiléter, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían de -78°C a 20°C durante 30 minutos a 48 horas. Cuando uno de R_7 o R_8 son hidrógeno, la conversión de la funcionalidad alcohol en XXVII a un grupo saliente tal como, pero sin limitarse a bromuro, mesilato o tosilato como en XXVIII bajo condiciones estándar y desplazamiento del grupo saliente con una amina sustituida apropiadamente en un solvente tal como, pero sin limitarse a dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano desde 1 hasta 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C convierte el alcohol XXVII a una amina XXX. La separación del grupo protector P a partir de XXX bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporciona la amina III, en donde E es

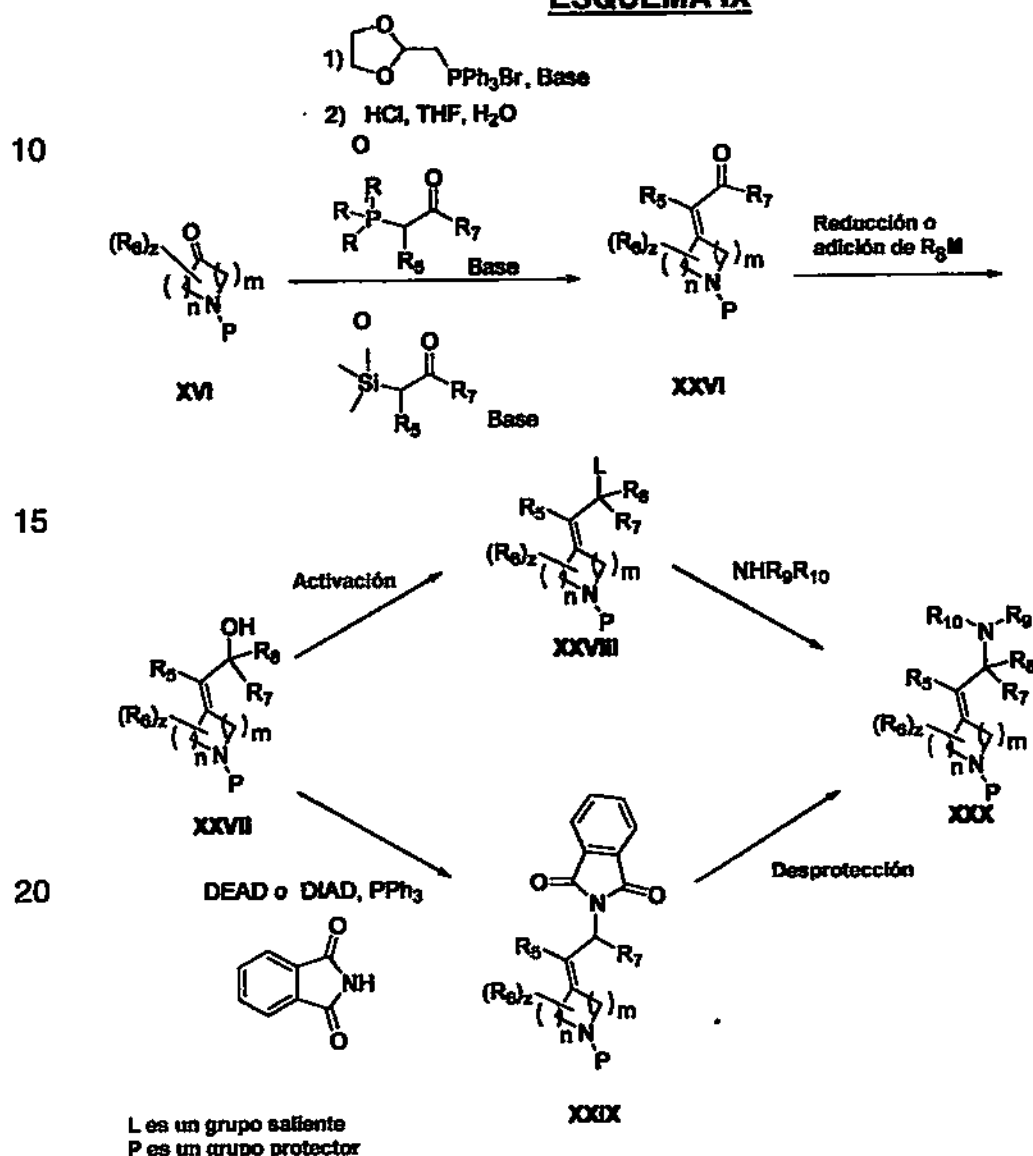
20



y uno de R_7 y R_8 es hidrógeno. De manera alternativa, cuando uno de R_7 o R_8 es hidrógeno, la sustitución directa del alcohol XXVII se puede llevar a cabo vía una reacción de Mitsunobu con ftalimida y un

azodicarboxilato de dialquilo seguido por desprotección de la ftalimida con hidrazina en un solvente tal como metanol o etanol para proporcionar la amina XXX. El grupo protector P se puede separar de XXIX bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica para proporcionar la amina V, en donde R_8 es hidrógeno y R_9 y P'' junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo ftalimida.

ESQUEMA IX



El Esquema X muestra la preparación de XXXVI, en donde R_5 es halógeno. Los alquilidenos XXXI, en donde R_5 es hidrógeno se pueden halogenar con un agente halogenante apropiado tal como, pero sin limitarse a 1-bromo-2,5-pirrolidinadiona, 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-2-benciodoxol-3(1H)-ona y bromuro de tetraalquilamonio o cloruro de tionilo para proporcionar XXXII. El alquilideno XXXI se puede reducir con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borohidruro de sodio en un solvente tal como, pero sin limitarse a tolueno, cloruro de metileno o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar el alcohol XXXIII correspondiente. De manera alternativa, el compuesto carbonilo puede experimentar adición nucleofílica con un agente organometálico sustituido apropiadamente tal como una especie de organolitio o un reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol XXXIII correspondiente en donde R_8 es alquilo.

Los solventes adecuados para esta última transformación incluyen dietiléter, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían desde -78°C a 20°C durante 30 minutos a 48 horas. Cuando uno de R_7 o R_8 es hidrógeno, la conversión de la funcionalidad alcohol en XXXIII a un grupo saliente tal como, pero sin limitarse a bromuro, mesilato o tosilato, en XXXIV bajo condiciones estándar y desplazamiento del grupo saliente con una amina sustituida apropiadamente en un solvente tal como, pero sin limitarse a dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano desde 1 a 24 h a una temperatura entre 0°C y 120°C convierte XXXIV a una amina XXXVI. La

R_7 y R_8 son hidrógeno y R_5 es alquilo sustituido o de cadena ramificada. En el Esquema XI el compuesto XXXVII carbonilo halogenado, en donde R_a es hidrógeno o alquilo, se puede preparar de una manera similar al compuesto XXXII carbonilo halogenado. El compuesto XXXVII carbonilo en donde R_a es hidrógeno o alquilo se puede reducir con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borohidruro de sodio en un solvente tal como, pero sin limitarse a tolueno, cloruro de metileno o tetrahidrofurano durante 1 a 24 h a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar el alcohol correspondiente XXXVIII en donde R_a es hidrógeno o alquilo, uno de R_b es hidrógeno y el otro R_b es hidroxilo. De manera alternativa, el compuesto carbonilo XXXVII, en donde R_a es alquilo puede experimentar adición nucleofílica con un agente organometálico sustituido apropiadamente tal como una especie de organolitio o un reactivo de Grignard para proporcionar el alcohol correspondiente XXXVIII en donde R_a es alquilo, uno de R_b es alquilo y el otro de R_b es hidroxilo. Finalmente, el compuesto XXXVIII carbonilo en donde R_a es hidrógeno o alquilo, o el alcohol XXXVIII en donde R_a es hidrógeno o alquilo, uno de R_b es hidrógeno y el otro R_b es hidroxilo se pueden fluorar utilizando un reactivo fluorante nucleofílico tal como, pero sin limitarse a (N-etiletanaminato)trifluoroazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor) en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, durante 1 a 24 h a una temperatura entre 0°C y 60°C para proporcionar XXXVIII, en donde, en el caso del compuesto carbonilo XXXVII

como sustrato, R_a es hidrógeno y alquilo y R_b es flúor, y en donde, en el caso del alcohol XXXVIII como sustrato, R_a es hidrógeno o alquilo, uno de R_b es hidrógeno y el otro R_b es flúor. El alquilideno XXXVIII halogenado se puede carbonilar en presencia de un catalizador de metal de transición tal como, pero sin limitarse a acetato de paladio, dicarbonilbis(trifenilfosfina)níquel o tetrakis(trifenilfosfina)paladio bajo una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un segundo aditivo tal como metanol, opcionalmente como solvente o en un solvente tal como, pero sin limitarse a sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar el éster XXXIX. Se puede reducir XXXIX con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borohidruro de sodio en un solvente tal como, pero sin limitarse a tolueno, cloruro de metileno o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar el alcohol XL correspondiente en donde $q = 1$. La conversión del alcohol XL al grupo saliente XLI, tal como, pero sin limitarse a bromuro, mesilato o tosilato bajo condiciones estándar y desplazamiento del grupo saliente con una amina sustituida apropiadamente en un solvente tal como, pero sin limitarse a dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a temperatura entre 0°C y 120°C convierte el alcohol XL a una amina XLIII. La separación del grupo protector P a partir de XLIII bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporciona la amina III en donde E es

uno de R_7 o R_8 es hidrógeno y el otro es alquilo, R_5 es alquilo de cadena sustituida o ramificada y q es 1. El compuesto XXXVIII, preparado como se describe en lo anterior, se puede carbonilar en presencia de un catalizador de metal de transición tal como, pero sin limitarse a acetato de paladio, 5 dicarbonilbis(trifenilfosfina)níquel o tetrakis (trifenilfosfina)paladio, bajo una atmósfera de monóxido de carbono en presencia de un reactivo organometálico R_7M , en donde R_7 se define previamente e incluye reactivos tales como hidruro de tributilestaño o agentes de alquilindio (Organic Letters 2003, 5(7), 1103-1106), en un solvente tal como, pero sin limitarse a metanol, 10 sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar XLIV, en donde R_7 es como se define previamente. El compuesto XLIV carbonilo se puede reducir con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borohidruro de sodio en un solvente tal como, pero 15 sin limitarse a tolueno, cloruro de metileno o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar el alcohol XLV correspondiente. De manera alternativa, el compuesto carbonilo puede experimentar adición nucleofílica con un reactivo organometálico sustituido apropiadamente tal como una especie de organolitio o un reactivo de Grignard 20 para proporcionar el alcohol XLV correspondiente en donde R_8 es alquilo. Los solventes adecuados para esta última transformación incluyen dietiléter, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían de -78°C a 20°C desde aproximadamente 30 minutos a 48 horas. Cuando uno de R_7 o R_8 son

hidrógeno, la conversión de la funcionalidad alcohol en XLV a un grupo saliente, tal como, pero sin limitarse a bromuro, mesilato o tosilato como en XLVI bajo condiciones estándar y desplazamiento del grupo saliente con una amina sustituida apropiadamente en un solvente tal como, pero sin limitarse a dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C convierte el alcohol XLV a una amina XLVIII. La separación del grupo protector P a partir de XLVIII bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporciona la amina III, en donde E es

10

uno de R_7 y R_8 es hidrógeno y el otro es alquilo, R_5 es alquilo sustituido o de cadena ramificada y q es 1. De manera alternativa, cuando uno de R_7 o R_8 es hidrógeno, la sustitución directa del alcohol XLV se puede llevar a cabo vía una reacción de Mitsunobu con ftalimida y un azodicarboxilato de dialquilo seguido por desprotección de la ftalimida con hidrazina en un solvente tal como metanol o etanol para proporcionar la amina XLVIII. El grupo protector P se puede separar de XLVIII bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica para proporcionar la amina V, en donde uno de R_7 y R_8 es hidrógeno y el otro es alquilo, R_9 y P^* junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo ftalimida, R_5 es alquilo sustituido o de cadena ramificada y q es 1.

20

grupo alquilo y P' es un grupo protector hidroxil (Tetrahedron Letters, 2001, 42, 9123) proporciona la cetona alquilada L. La epoxidación de la cetona L con agentes epoxidantes tal como, pero sin limitarse a dimetildioxirano o ácido m-cloroperbenzoico proporciona el oxirano LI. La protodesililación de LI con

5 agentes tales como, pero sin limitarse a fluoruro de tetra-n-butilamonio o poli(fluoruro de hidrógeno) de piridinio y ácido acuoso con abertura concomitante del anillo epóxido proporciona la cetona LII. La anulación del anillo de LII se puede llevar a cabo por tratamiento de LII con una base tal como, pero sin limitarse a metóxido de sodio para proporcionar LIII. La cetona

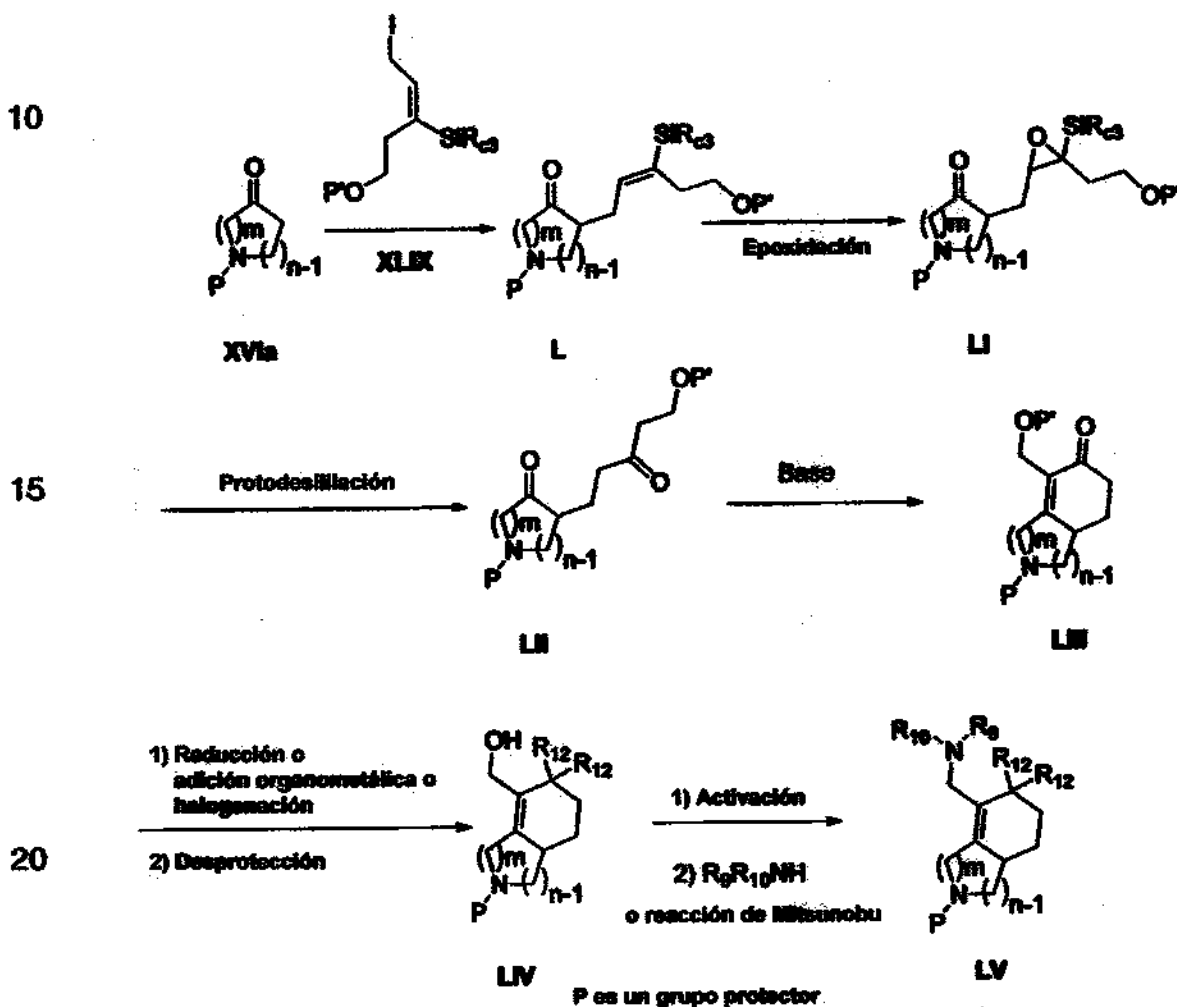
10 LIII α,β -insaturada se puede reducir con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de diisobutilaluminio, trietilborohidruro de litio o borohidruro de sodio en un solvente tal como, pero sin limitarse a tolueno, cloruro de metileno o tetrahidrofurano durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 120°C para proporcionar, después de la separación del grupo protector de

15 hidroxil, el alcohol LIV correspondiente en donde uno de R_{12} es hidrógeno y el otro R_{12} es hidroxil. De manera alternativa, LIII puede experimentar adición nucleofílica con un reactivo organometálico sustituido apropiadamente tal como una especie de organolitio o un reactivo de Grignard para proporcionar, después de la separación del grupo protector hidroxil, el alcohol LIV

20 correspondiente en uno de R_{12} es alquilo y el otro de R_{12} es hidroxil. Los solventes adecuados para esta última transformación incluyen dietiléter, tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían de -78°C a 20°C durante 30 minutos a 48 horas. Finalmente, el compuesto LIII carbonilo se puede

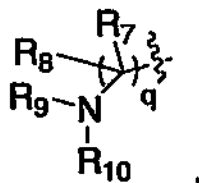
fluorar utilizando un reactivo fluorante nucleofílico tal como, pero sin limitarse a (N-etiletanaminato)trifluoroazufre (DAST) o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor), en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno durante 1 a 24 horas a una temperatura entre 0°C y 60°C para proporcionar, después de la separación del grupo protector hidroxí, el alcohol LIV en donde R₁₂ es flúor.

ESQUEMA XIII



El alcohol LIV se puede convertir a un grupo saliente tal como,

pero sin limitarse a bromuro, mesilato o tosilato bajo condiciones estándar. El desplazamiento del grupo saliente con una amina sustituida apropiadamente en un solvente tal como, pero sin limitarse a dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o tetrahidrofurano durante 1 a 24 h a una temperatura entre 0°C y 120°C, convierte LIV a la amina LV. La separación del grupo protector P de LV bajo condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica proporcionan la amina secundaria III correspondiente en donde E es



10

R_7 y R_8 son hidrógeno, R_5 y R_6 se unen para formar un anillo carbocíclico de 6 miembros y q es 1.

De manera alternativa, la sustitución directa del grupo hidroxilo del alcohol LIV se puede llevar a cabo vía una reacción de Mitsunobu con ftalimida y un azodicarboxilato de dialquilo seguido por desprotección de la ftalimida con hidrazina en un solvente tal como metanol o etanol para proporcionar la amina LV, en donde R_9 y R_{10} son hidrógeno.

SECCION EXPERIMENTAL

20

Preparación del precursor - Núcleos heterocíclicos

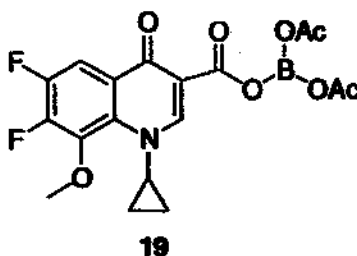
Todos los núcleos heterocíclicos tales como ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, ácido 7-cloro-1-

78

ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidronaftiridin-3-carboxílico, 9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, 7-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidronaftiridin-3-carboxílico, ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-5-metil-4-oxoquinolincarboxílico, ácido 1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-6,7-difluoro-5-metil-4-oxoquinolin-carboxílico, ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico y 1-ciclopropil-1,4-dihidro-7-fluoro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico se preparan de acuerdo con los métodos de la literatura (véase la discusión anterior acerca de los procedimientos generales para preparar núcleos heterocíclicos) o se adquieren de fuentes comerciales.

Preparación de precursor A - Preparación de quinolinilboratos de

15 diacilo



20 Compuesto 19 (Fórmula XV: L = F, A = C-OMe, R₁ = ciclopropilo, R₂ = H, R₃ = F, R₄ = H)

Los quinolinilboratos de diacilo se preparan por el procedimiento presentado en la patente de E.U.A. 5,157,117. Una mezcla de ácido bórico

67

79

(2.4 g, 38.7 mmoles), anhídrido acético (13.8 ml, 146 mmoles) y cloruro de zinc (52 mg, 0.38 mmoles) se calienta a 110°C durante 1.5 horas, se trata con 51 ml de ácido acético y se permite que se agite durante 1 hora adicional a 110°C. Se permite que la mezcla resultante se enfríe a 60°C, se trata con
5 ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (18) (7.3 g, 25.9 mmoles) y 26 ml de ácido acético. La solución resultante se calienta a 60°C durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se trata con 50 ml de agua y se recolecta el sólido por filtración. El sólido resultante se lava con agua (3 x 50 ml) y se seca
10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco el cual se utiliza como tal en la siguiente reacción.

El mismo procedimiento a lo anterior se utiliza para convertir cada uno de los ácidos carboxílicos heterocíclicos respectivos que se incluyen en el Cuadro 2 al derivado de borato de diacilo correspondiente (17, 21, 23 y
15 83).

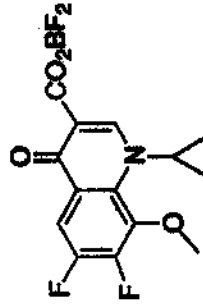
89

Cuadro 2

Compuesto	Quinolona	Compuesto	Borato de difluorquinolona
16		17	
20		21	
22		23	
32		33	

Preparación del precursor C - Preparación de boratos de

difluorquinolona

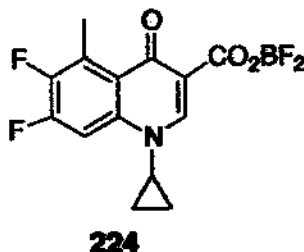


223

Éster difluoroborato de ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (223).

El ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (18) (10.08 g; 34.14 mmoles) y eterato de trifluoruro de boro (30 ml; 236 mmoles) en 150 ml de THF anhidro se calienta a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. Después de enfriar, se agregan 250 ml de éter. El sólido blanco resultante se recolecta por filtración, se lava con éter y se seca para proporcionar el éster de difluoroborato del ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (223) como un sólido blanco (7.29 g; 63% de rendimiento).

EM 344 (M + H).



Éster de difluoroborato de ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-5-metil-4-oxoquinolincarboxílico (224)

Este se prepara de una manera análoga al éster de difluoroborato de ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (223) pero comenzando con el ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-5-metil-4-oxoquinolincarboxílico (preparado como se describe en *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 1995, 3, 1699) para

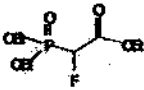
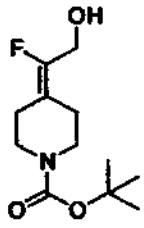
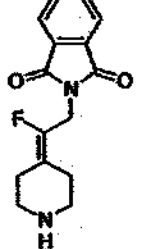
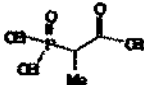
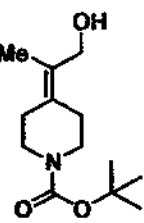
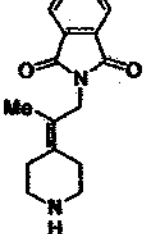
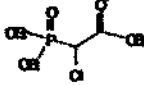
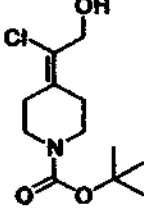
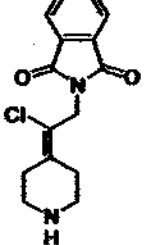
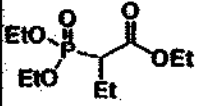
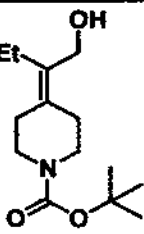
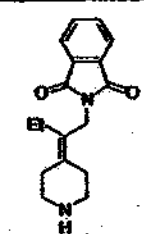
procedimiento adaptado de *Synthesis* 1995, 756. Una solución de 25 (250 mg, 1.10 mmoles), ftalimida (208 mg, 1.40 mmoles) y trifenilfosfina (366 mg, 1.40 mmoles) en 10 ml de THF seco se trata con azodicarboxilato de dietilo (0.25 ml, 1.40 mmoles) agregado por medio de una jeringa, en la oscuridad, bajo nitrógeno. Después de 5 horas la mezcla de reacción se trata con 10 ml de agua, se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio acuoso 10% (2 x 25 ml) y se seca con MgSO_4 . La purificación por cromatografía instantánea (0-30% de acetato de etilo/hexanos) proporciona el compuesto del título (389 mg, 78%) como una espuma blanca. EM 357 (M+H).

10

Trifluoroacetato de 4-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)etiliden]-1-piperidina (27). Se disuelve una solución de 26 (380 mg, 1.03 mmoles) en 50 ml de CH_2Cl_2 y se trata con 1 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título 27 (363 mg, 100%) como un aceite. EM 257 (M+H).

Se hace reaccionar 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona con cada uno de los fosfonoacetatos respectivos incluidos en el Cuadro 3 y los productos se someten a procedimientos análogos como en la síntesis de 27 para preparar los alcoholes correspondientes (28-30, 84) y las aminas derivadas (31-33, 85).

CHART 3

Phosphonates	Compound	Alcohols	(M-H)	Compound	Amines	(M-H)
	28		246	31		275
	29		242	32		271
	30		262	33		291
	34		256	35		285

~~75~~

87

Compuestos E-232, E-233 y Z-233 del Esquema XL:

3-(1-fluoro-2-etoxi-2-oxoetiliden)-piperidinil-1-carboxilato de (E/Z)-terbutilo (226; R₅ = F).

- 5 Este se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 24 excepto que se utiliza 1-(terbutoxicarbonil)-3-piperidinona en lugar de 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona y 2-fluorofosfonoacetato de trietilo se utiliza en lugar de 2-clorofosfonoacetato de trietilo. EM 310 (M+Na).

- 10 3-(1-cloro-2-etoxi-2-oxoetiliden)-piperidinil-1-carboxilato de (E/Z)-terbutilo (227; R₅ = Cl).

 Este se prepara por el mismo procedimiento que la síntesis de 24 excepto que se utiliza 1-(terbutoxicarbonil)-3-piperidinona en lugar de 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona. EM 326 (M+Na).

- 15 3-(1-cloro-2-hidroxietiliden)-piperidinil-1-carboxilato de (E/Z)-terbutilo (E-229 y Z-229; R₅ = Cl).

- Una solución 1.0 M de DIBAL-H en tolueno (8.2 ml, 8.23 mmoles) se agrega a una solución de 227 (1.0 g, 3.29 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano a -78°C bajo nitrógeno y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 5 horas, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se agregan a la reacción, a 0°C 40 ml de solución de sal de Rochelle 0.5 M y 80 ml de EtOAc. La mezcla resultante se agita a
- 20
- ~~87~~

temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la separación de fases, la capa orgánica se concentra. Se separan los isómeros E/Z por cromatografía instantánea (0-40% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar E-229 [200 mg, 23% EM 284 (M+Na)] como un aceite amarillo y Z-229 [250 mg, 29%, EM 284 (M+Na)] como un sólido blanco.

3-(1-fluoro-2-hidroxi-etiliden)-piperidinil-1-carboxilato de (E)-terbutilo (E-228; R₅ = F).

Este se prepara de una manera similar al procedimiento descrito en lo anterior excepto que se utiliza 226 en lugar de 227. EM 268 (M+Na). Aunque está presente Z-228 en la mezcla de reacción cruda, no se aísla en forma pura por cromatografía instantánea.

3-[1-fluoro-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-etiliden]-piperidinil-1-carboxilato de (E)-terbutilo (E-230; R₅ = F).

Este se prepara por un procedimiento similar como en la síntesis de 26, excepto que se utiliza E-228 en lugar de 25. EM 397 (M+Na).

3-[1-cloro-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-etiliden]-piperidinil-1-carboxilato de (E)-terbutilo (E-231; R₅ = Cl).

Este se prepara por un procedimiento similar como en la síntesis de 26, excepto que se utiliza E-229 en lugar de 25. EM 413 (M+Na).

3-[1-cloro-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-etiliden]-
piperidinil-1-carboxilato de (Z)-terbutilo (E-231; R₅ = Cl).

Este se prepara por un procedimiento similar como en la síntesis
 5 de 26, excepto que se utiliza Z-229 en lugar de 25. EM 413 (M+Na).

(E)-3-[1-fluoro-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-etiliden]-
piperidin-trifluoroacetato (E-232; R₅ = F).

Este se prepara por un procedimiento similar como en la síntesis
 10 de 135, excepto que se utiliza E-230 en lugar de 133. EM 275 (M+H).

(E)-3-[1-cloro-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-etiliden]-
piperidin-trifluoroacetato (E-233; R₅ = Cl).

Este se prepara por un procedimiento similar como en la síntesis
 15 de 135, excepto que se utiliza E-231 en lugar de 133. EM 291 (M+H).

(Z)-3-[1-cloro-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-etiliden]-
piperidin-trifluoroacetato (E-233; R₅ = Cl).

Este se prepara por un procedimiento similar como en la síntesis
 20 de 135, excepto que se utiliza Z-231 en lugar de 133. EM 291 (M+H).

Compuestos Z-238 y E-238 del Esquema XLI:

Carboxilato de 3-(1-etoxi-1-oxo-2-propiliden)-piperidinil-1-
carboxilato de (Z)-terbutilo (Z-234) y 3-(1-etoxi-1-oxo-2-propiliden)-piperidinil-

5 1-carboxilato de (E)-terbutilo (E-234).

A hidruro de sodio (1.10 g, mmoles) (60% en aceite) en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C se agrega 2-fosfonopropionato de trietilo (7.00 ml, 32.0 mmoles) y la mezcla resultante se agita durante 20 minutos, después de lo cual se agrega 1-(terbutoxicarbonil)-carboxilato de 3-piperidinona (5.00 g, 10 mmol) y se agita 5 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con 200 ml de NaHCO₃ acuoso semisaturado y se extrae con acetato de etilo (6 x 40 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄, se concentran y se someten a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo 10%/hexanos como eluyente. Los isómeros 15 geométricos se aíslan como aceites claros. La reacción proporciona 1.66 g (23%) del isómero E con R_f mayor y 3.71 g (50%) del isómero Z con R_f inferior. Ambos: EM 284 (M+H).

20 3-(1-hidroxi-2-propiliden)-piperidinil-1-carboxilato de (Z)-terbutilo
(Z-235).

A Z-234 de la reacción anterior (0.4982 g, 1.758 mmoles) en 6 ml de tetrahidrofurano a -78°C se le agrega DIBAL (4.0 ml, 1.0 M en tolueno). La mezcla se agita durante 5 horas a -78°C y después 30 minutos a temperatura

de

ambiente. Después de concentrar y enfriar a 0°C se agregan 50 ml de sal de Rochelle acuosa 0.05M y 20 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita durante 3 horas. La mezcla se extrae con acetato de etilo (5 x 20 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se concentra y se somete a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 30%/hexanos como eluyente. El producto se obtiene como un aceite claro (0.3163 g, 74% de rendimiento). EM 242 (M+H).

3-(1-cloro-2-propiliden)-piperidinil-1-carboxilato de (Z)-terbutilo (Z-236).

10 A Z-235 de la reacción anterior (0.1607 g, 0.6658 mmoles) en 3 ml de CH₂Cl₂ se agrega trietilamina (0.28 ml, 2.0 mmoles) y después cloruro de metansulfonilo (0.08 ml, 1.0 mmoles) y la mezcla resultante se agita durante 2 horas. Esta mezcla se trata con NH₄Cl acuoso saturado, se extrae con CH₂Cl₂ (4 x 7 ml), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra y se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-100% de acetato de etilo/hexanos como eluyente) para proporcionar 0.1118 g (65%) de un aceite claro. EM 260 (M+H).

3-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-propiliden]piperidinil-1-carboxilato de (Z)-terbutilo (Z-237).

20 A Z-236 de la reacción anterior (0.0859 g, 0.331 mmoles) en 3 ml de dimetilformamida se agrega ftalimida de potasio (0.075 g, 4.0 mmoles). La mezcla se agita durante 3 días a 50°C. Se agregan 10 ml de agua y 10 ml de

salmuera y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (4 x 8 ml), se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y se somete a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexanos como eluyente) para proporcionar Z-237 como un sólido blanco (0.0459 g, 38%). EM 371 (M+H).

5

(Z)-3-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-propiliden]-piperidinil-1-carboxilato (Z-238).

Este se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 135, excepto que Z-237 se utiliza en lugar de 133. EM 271 (M+H).

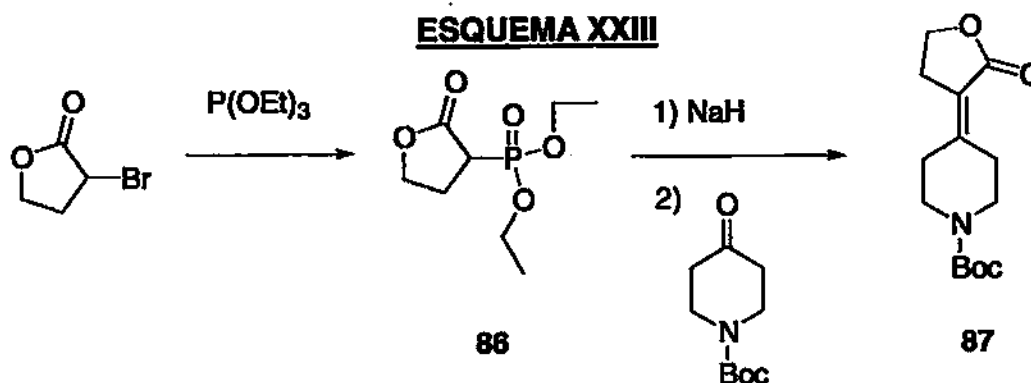
10

(E)-3-[1-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-propiliden]-piperidinil-1-carboxilato (E-238).

Este isómero geométrico se prepara a partir de E-234 a través de una serie análoga de reacciones similares a la conversión de Z-234 a Z-238. EM 271 (M+H).

15

20



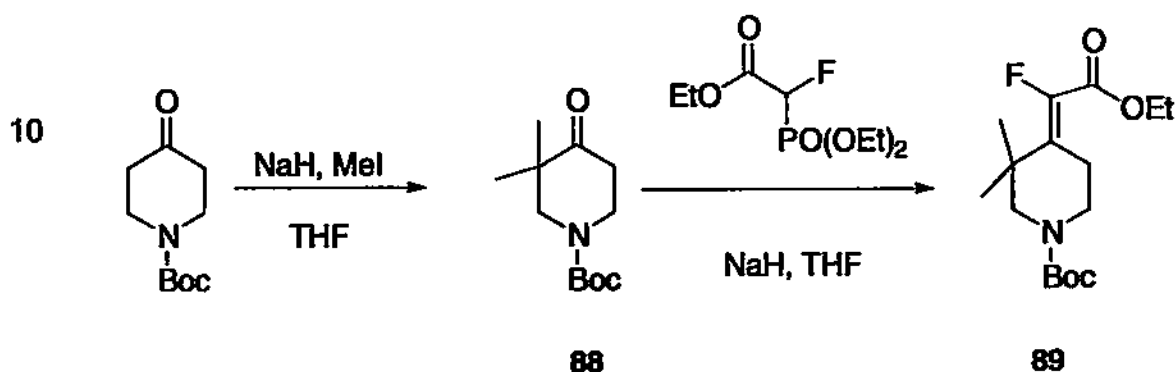
Éster dietílico del ácido (2-oxotetrahidrofuran-3-il)fosfónico (86; Esquema XXIII) se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en

Murphy et al. *Chemical Communications* 1996, 6, 737-8.

El éster terbutílico del ácido 4-(2-oxo-dihidrofuran-3-iliden)piperidin-1-carboxílico (87; Esquema XXIII) se prepara por un procedimiento análogo al descrito en Sato et al. *Heterocycles*, 2001, 54, 747;

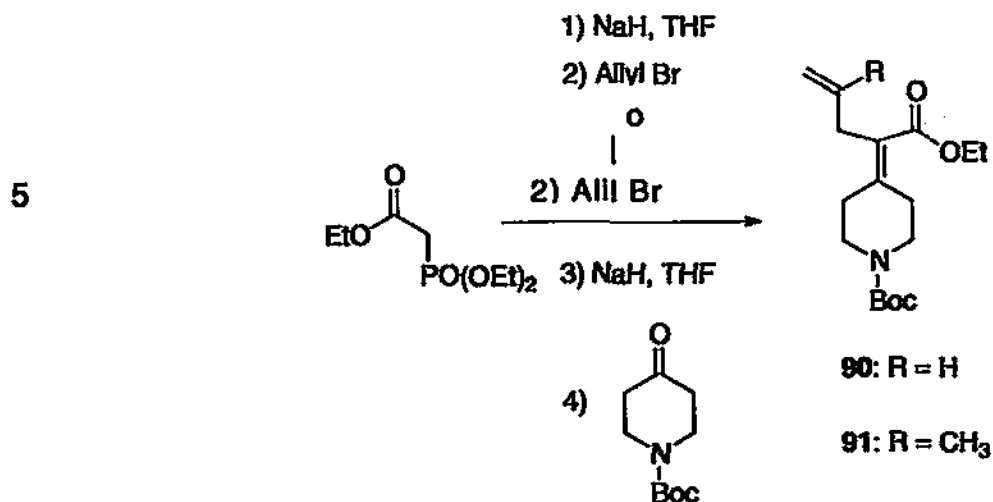
5 EM = 267 (M + H).

ESQUEMA XXIV



15 Se prepara el éster terbutílico del ácido 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxílico (88; Esquema XXIV) de acuerdo con el procedimiento descrito en Vice et al. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2487-2492.

Se prepara el éster terbutílico del ácido 4-(2-etoxi-1-fluoro-2-oxoetiliden)-3,3-dimetilpiperidin-1-carboxílico (89; Esquema XXIV) por un
20 procedimiento análogo al descrito en Sato et al. *Heterocycles*. 2001, 54, 747.

ESQUEMA XXV

10

Éster terbutílico del ácido 4-(1-etoxicarbonilbut-3-eniliden)piperidin-1-carboxílico (90, Esquema XXV). Una suspensión de hidruro de sodio (1.50 g, 37.6 mmoles) en 100 ml de THF a 0°C bajo nitrógeno se trata, con precaución, con fosfonotriacetato de trietilo (8.12 ml, 37.6 mmoles) por medio de una jeringa. Después de 30 min la mezcla de reacción se trata con bromuro de alilo (3.3 ml, 37.6 mmoles) y se permite que la mezcla resultante se caliente a 25°C durante 12 h. La mezcla resultante se vuelve a enfriar a 0°C, se trata con hidruro de sodio (1.50 g, 37.6 mmoles) y la suspensión resultante se permite que se agite durante 30 min a 0°C. Se agrega una solución de 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona (5.0 g, 25 mmoles) en 50 ml de THF por medio de una cánula durante 10 min y se permite que la solución resultante se caliente a 25°C durante 12 horas. La reacción se suspende por la adición de 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso 15% y la

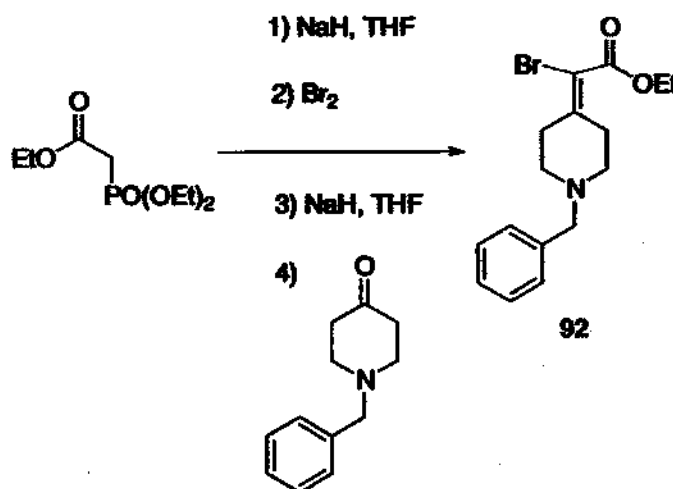
mezcla resultante se diluye con 100 ml de acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio acuoso 15% (2 x 100 ml) y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía (0-50% de EtOAc/hexanos) proporciona el compuesto del título (1.93 g, 25%) como un aceite amarillo: EM (M+H) = 310.

- 5 Se prepara el éster terbutílico del ácido 4-(1-etoxicarbonil-3-metil-but-3-eniliden)piperidin-1-carboxílico (91; Esquema XXV) de acuerdo con el procedimiento descrito para 90 excepto que se utiliza cloruro de metilalilo en vez de bromuro de alilo.

10

ESQUEMA XXVI

15



Éster etílico del ácido (1-benzilpiperidin-4-ílden)bromoacético

- 20 (92; Esquema XXVI).

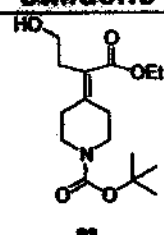
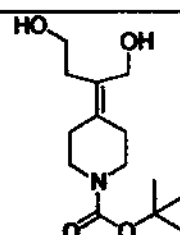
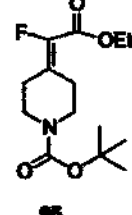
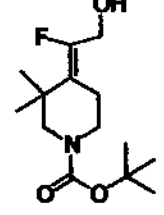
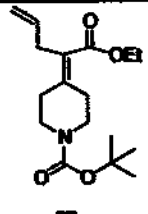
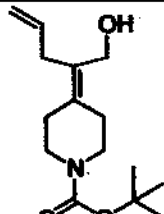
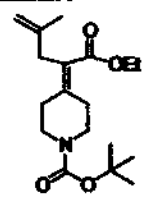
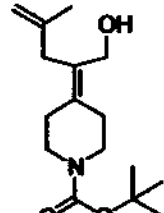
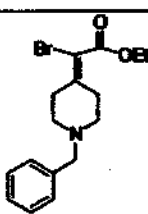
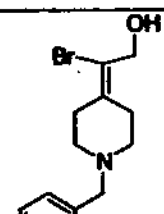
Una suspensión de hidruro de sodio (1.50 g, 37.6 mmoles) en 100 ml de THF a 0°C bajo nitrógeno se trata cuidadosamente con fosfonoacetato de trietilo (8.12 ml, 37.6 mmoles) por medio de una jeringa.

Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trata con bromo (1.95 ml, 37.6 mmoles) por medio de un embudo de adición durante 10 minutos se permite que la mezcla resultante se agite durante 3 horas. La mezcla de reacción se trata con hidruro de sodio (1.50 g, 37.6 mmoles) y se permite que la solución resultante se agite durante 30 min a 0°C. Se agrega una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (5.0 g, 25 mmoles) en 50 ml de THF por medio de una cánula durante 10 minutos y se permite que la solución resultante se entibie a 25°C durante 12 horas. La reacción se detiene por la adición de 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso 15% y la mezcla resultante se diluye con 100 ml de acetato de etilo, se lava con bicarbonato de sodio acuoso 15% (2 x 100 ml), y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía (0-50% de EtOAc/hexanos) proporciona el compuesto del título (6.35 g, 74%) como un aceite rojo-naranja: EM ($M^+ = H$) = 339.

Los alcoholes incluidos en el Cuadro 6 se preparan de manera similar a la descrita para el 4-(2-hidroxietiliden)piperidinil-1-carboxilato de terbutilo (25), excepto que se utiliza el carboxilato de etilideno correspondiente en vez de 4-(2-etoxi-2-oxoetiliden)piperidinil-1-carboxilato de terbutilo (24).

COMPUESTO 6

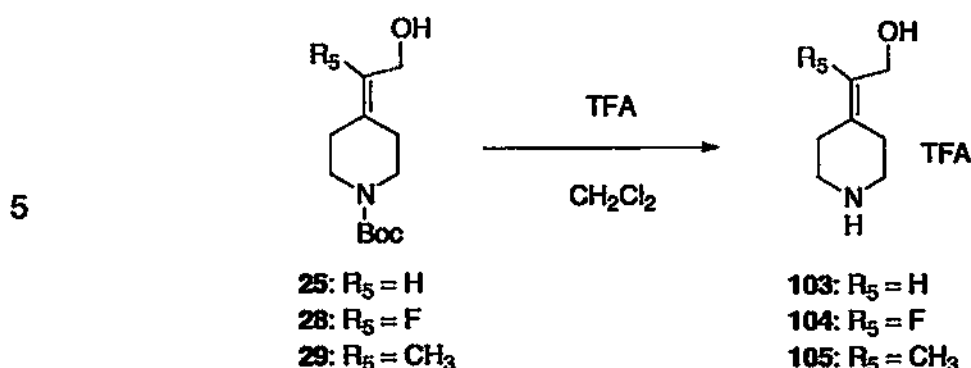
98

	Carboxilato de etilideno	Alcoholes	Compuesto	(M+H)
5	 93	 94	94	272
	 95	 96	96	274
10	 97	 98	98	268
	 99	 100	100	282
15	 101	 102	102	297

87

99

ESQUEMA XXVII



10 Trifluoroacetato de 2-piperidin-4-ilidenetanol (103; Esquema XXVII). Una solución de 25 (191 mg, 0.5 mmoles) se disuelve en 10 ml de CH_2Cl_2 y se trata con 0.5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (64 mg, 100%) como un aceite. EM 129 (M+H).

15 Se prepara trifluoroacetato de 2-piperidin-4-ilidenpropan-1-ol (105; Esquema XXVII) de acuerdo con el procedimiento descrito para 103 excepto que se utiliza 29. EM 142 (M+H).

Se prepara trifluoroacetato de 2-fluoro-2-piperidin-4-ilidenetanol (104; Esquema XXVII) de acuerdo con el procedimiento descrito para 103, excepto que se utiliza 28. EM 146 (M+H).

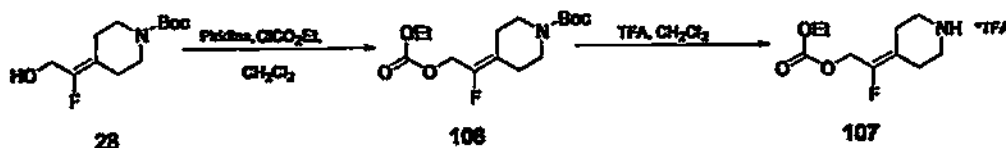
20

98

100

98

ESQUEMA XXVIII

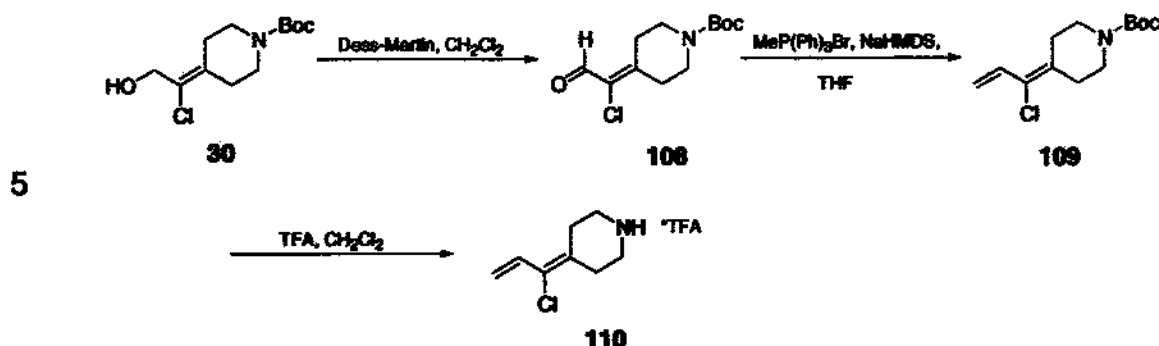


5

4-(2-etoxicarboniloxy-1-fluoroetiliden)piperidin-1-carboxilato de
terbutilo (106; Esquema XXVIII). Al alcohol 28 (0.5064 g, 2.064 mmoles) en 10
 ml de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se agrega piridina (0.23 ml, 2.8 mmoles)
 y después cloroformiato de etilo (0.22 ml, 2.2 mmoles). Después de agitar
 10 durante la noche se agregan 10 ml de NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se
 extrae con CH_2Cl_2 (5 x 10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra y se
 somete a cromatografía sobre sílice (EtOAc 20%/hexano como eluyente) para
 proporcionar el compuesto del título 106 (0.4546 g, 69%) como un aceite
 claro. EM 318 (M + H).

15 4-(2-etoxicarboniloxy-1-fluoroetiliden)-piperidin (107; Esquema
 XXVIII). A un compuesto 106 (0.1787 g, 0.5631 mmoles) en 3 ml de CH_2Cl_2 se
 agrega TFA (0.56 ml, 7.3 mmoles) y la mezcla se agita durante 3 horas
 después de lo cual todos los materiales volátiles se separan al vacío para
 proporcionar compuestos del título crudo, el cual se utiliza sin purificación
 20 adicional. EM 218 (M + H).

99

ESQUEMA XXIX**4-(1-cloro-2-oxoetiliden)-piperidin-1-carboxilato de terbutilo (108:**

- 10 **Esquema XXIX)** Al alcohol 30 (6.01 g, 23.0 mmoles) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente y abierto al aire se agrega reactivo de Dess-Martin (21.17 g, 49.9 mmoles) y la mezcla de reacción se agita durante la noche, después de lo cual la mezcla se lava con 60 ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y NaHCO_3 acuoso saturado (3 x 30 ml). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se
- 15 concentra y se somete a cromatografía sobre sílice (EtOAc 25%/hexano como eluyente) para proporcionar el compuesto del título 108 (5.22 g, 88%) como un sólido cristalino blanco. EM 260 (M+H).

4-(1-cloro-2-propeniliden)piperidin-1-carboxilato de terbutilo (109:

- 20 **Esquema XXIX)** Se trata bromuro de metiltrifenilfosfonio (5.51 g, 15.4 mmoles) en 40 ml de THF a 0°C con bis(trimetilsilil)amida de sodio (15.4 ml, 1.0 M en THF) y se agita durante 20 min después de lo cual se agrega el compuesto 108 (2.05 g, 7.89 mmoles) en 15 ml de THF vía una cánula y la mezcla se

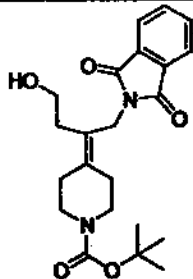
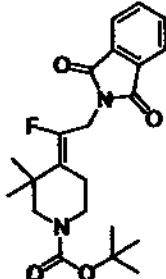
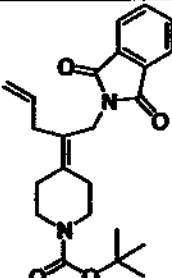
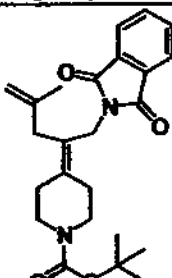
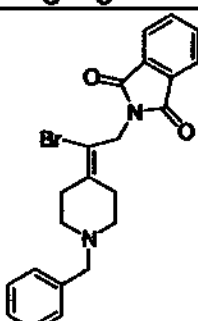
agita durante 3 horas, calentando hasta la temperatura ambiente. Se detiene la mezcla por adición de 20 ml de NH_4Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrae con EtOAc (6 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se someten a cromatografía sobre sílice (gradiente de elusión con 0-10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar el compuesto del título 109 (1.94 g, 96%) como un sólido cristalino blanco. EM 258 (M + H).

Sal de TFA de 4-(1-cloro-2-propeniliden)piperidina (110; Esquema XXIX). Al compuesto 109 (0.1415 g, 0.5489 mmoles) en 5 ml de CH_2Cl_2 se agrega TFA (0.55 ml, 7.1 mmoles) y la mezcla se agita durante 3 horas después de lo cual todos los materiales volátiles se separan al vacío. El compuesto del título crudo obtenido de esta manera se utiliza sin purificación adicional. EM 158 (M + H).

Las aminas protegidas incluidas en el Cuadro 7 se preparan de una manera similar a la descrita para 4-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-12-il)etiliden]-piperidinil-1-carboxilato de terbutilo (26), excepto que se utiliza el alcohol correspondiente en vez de 4-(2-hidroxietiliden)piperidinil-1-carboxilato de terbutilo (25).

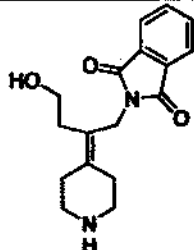
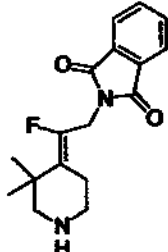
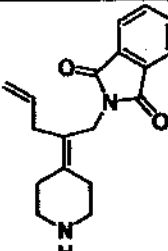
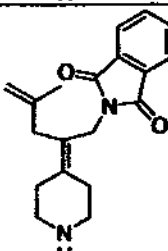
GRUPO 7

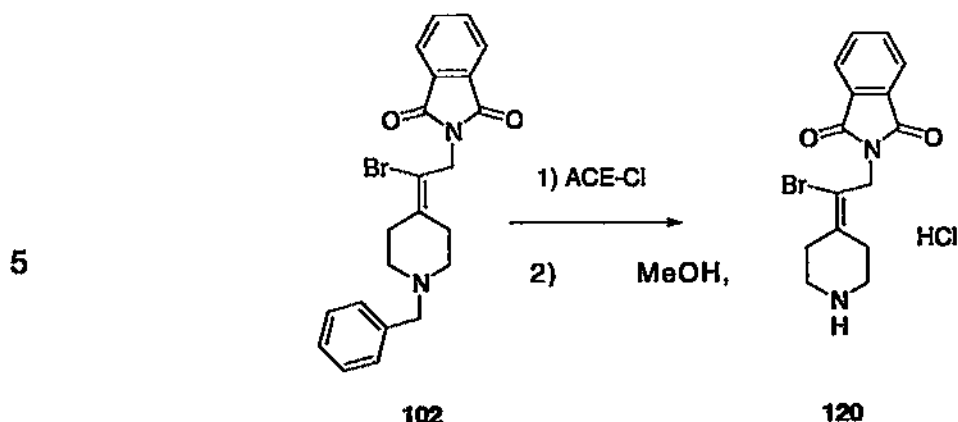
103

Alcohol	Amina protegida	Compuesto	(M+H)
94		111	401
96		112	403
98		113	397
100		114	411
102		115	426

Las aminas incluidas en el Cuadro 8 se preparan de una manera similar a la descrita para trifluoroacetato de 4-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-iletíden)-1-piperidina (27), excepto que se utiliza la amina protegida correspondiente en vez de 4-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-iletíden)-piperidinil-1-carboxilato de terbutilo (26).

CUADRO 8

Amina protegida	Amina	Compuesto	(M+H)
111		116	301
112		117	303
113		118	297
114		119	311

ESQUEMA XXX

Clorhidrato de 2-(2-bromo-2-piperidin-4-ilidenietil)isoindol-1,3-
diona (120: Esquema XXX). Una mezcla de 102 (0.50 g, 1.17 mmoles) y
 10 cloroformiato de 1-cloroetilo (0.7 ml, 6.2 mmoles) en 10 ml de dicloroetano se
 calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se permite que la solución
 resultante se enfríe a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El
 residuo se disuelve en 50 ml de metanol y se calienta a temperatura de reflujo
 durante 2 horas. Se permite que la mezcla de reacción se enfríe a
 15 temperatura ambiente y se concentra al vacío para proporcionar un sólido
 blanco. El residuo se lava con dietiléter 2 veces y se seca para proporcionar el
 compuesto del título (432 mg, 100%) como un aceite naranja. EM 336 (M + H).

Compuestos Z-37 y E-37 del Esquema XV:

20 Cloro(1-bencil-3-pirrolidiniliden)acetato de (E/Z)-etilo (34). Se
 prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 24, excepto que se
 utiliza 1-bencilpirrolidin-3-ona en lugar de 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona y
 se utiliza 2-clorofosfonoacetato de trietilo en lugar de fosfonoacetato de trietilo.

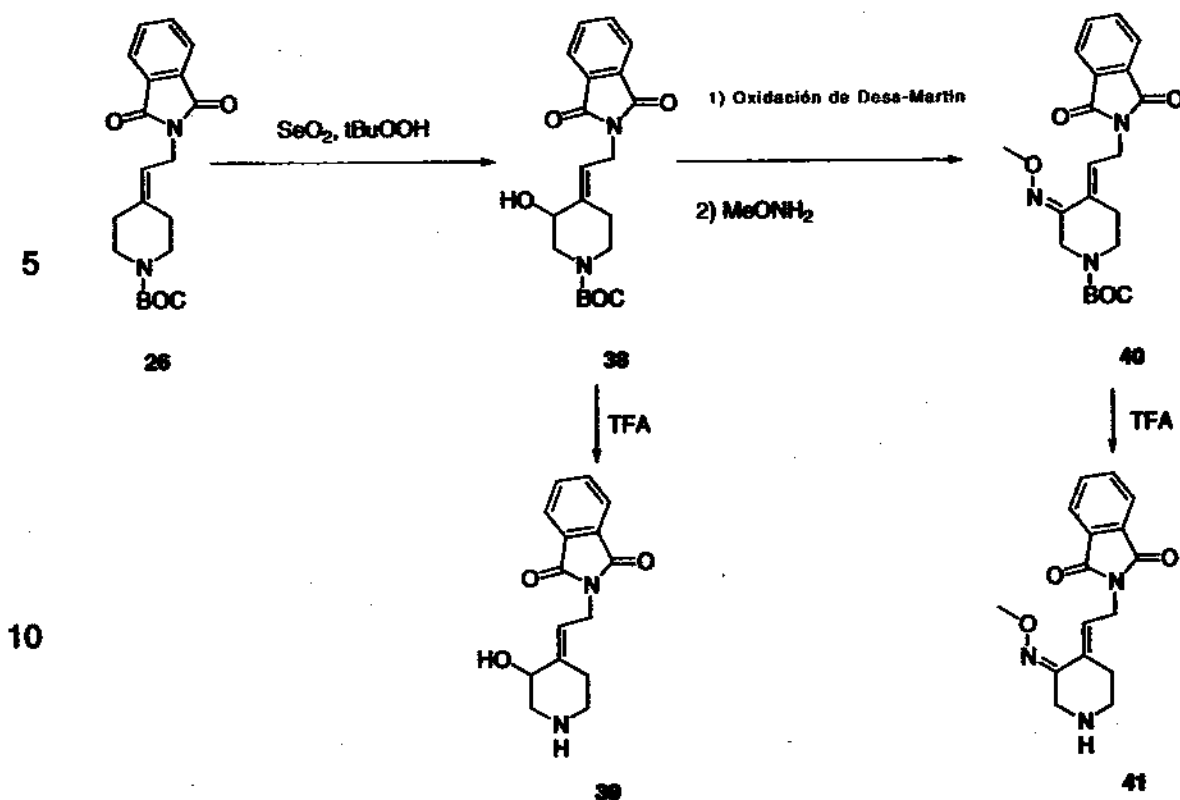
isómeros E/Z se separan por CLAP (0-45% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar Z-36 (430 mg, EM 367 (M + H)) como un aceite rojizo y E-36 (420 mg, EM 367 (M + H)) como un aceite rojizo.

- 5 Clorhidrato de (E)-2-[2-cloro-2-(3-pirrolidiniliden)etil]-1H-isindol-1,3-(2H)-diona (E-37). Una mezcla de E-36 (0.430 g, 1.45 mmoles) y cloroformiato de 1-cloroetilo (0.7 ml, 6.2 mmoles) en 10 ml de dicloroetano se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se permite que la solución resultante se enfríe a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El
- 10 residuo se disuelve en 50 ml de metanol y se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se concentra al vacío para proporcionar un sólido blanco. El residuo se lava con dietiléter 2 veces y se seca para proporcionar E-37 (200 mg, 50%) como un aceite blanco. EM 277 (M + H).

15

Clorhidrato de (Z)-2-[2-cloro-2-(3-pirrolidiniliden)etil]-1H-isindol-1,3(2H)-diona (Z-37). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de E-37, excepto que se utiliza Z-36 en lugar de E-36. EM 277 (M + H).

ESQUEMA XVI



Compuestos 39 y 41 del Esquema XVI:

15 (E)-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-indol-2-il)etiliden]-3-

hidroxipiperidinil-1-carboxilato de tertbutilo (38). Una solución de SeO_2 (0.5 g, 6.06 mmoles) en 5 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se trata con hidroperóxido de tertbutilo (2.5 ml, 9.09 mmoles, 5-6 M, 10% en undecano) por medio de una jeringa. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se trata con una solución de etilideno 26 (1.44 g, 4.04 mmoles) en 15 ml de CH_2Cl_2 y se permite que la mezcla resultante se agite durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se suspende cuidadosamente durante la adición de 15 ml de tiosulfato de sodio acuoso 15% y la mezcla de reacción se diluye con 25 ml de

20

CH₂Cl₂. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con 15 ml de tiosulfato de sodio acuoso 15%, se seca con MgSO₄, y se filtra y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-75% de acetato de etilo/hexanos) proporciona el compuesto del título 38 (0.51 g, 33%)
5 como un sólido blanco. EM 373 (M + H).

(E)-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etiliden]-3-
hidroxipiperidina (39). Se prepara por el mismo procedimiento que en la
síntesis de 27, excepto que se utiliza 38 en lugar de 26. EM 273 (M + H).
10

4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etiliden]-3-
metoxiiminopiperidin-1-carboxilato de (E)-terbutilo (40). Una solución de 38
(0.51 g, 1.37 mmoles) en 15 ml de CH₂Cl₂ a 25°C se trata con peryodinano de
Dess-Martin (0.254 g, 0.60 mmoles). Después de 1 h, la mezcla de reacción
15 se diluye con 25 ml de CH₂Cl₂, se lava con NaHCO₃ acuoso 10% (3 x 25 ml),
se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se utiliza en la
siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución del residuo en 6 ml de
piridina en 36 ml de metanol a 25°C se trata con clorhidrato de metoxiamina
(0.835 g, 6.0 mmoles). Después de dos minutos, la mezcla de reacción se
20 calienta a reflujo durante 5 horas, se diluye con 25 ml de acetato de etilo, se
lava con NaHCO₃ acuoso 10% (3 x 25 ml), se seca con MgSO₄, se filtra y se
concentra al vacío para proporcionar 40 (230 mg, 42%) como un residuo
naranja. El residuo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

110

~~98~~

10



20

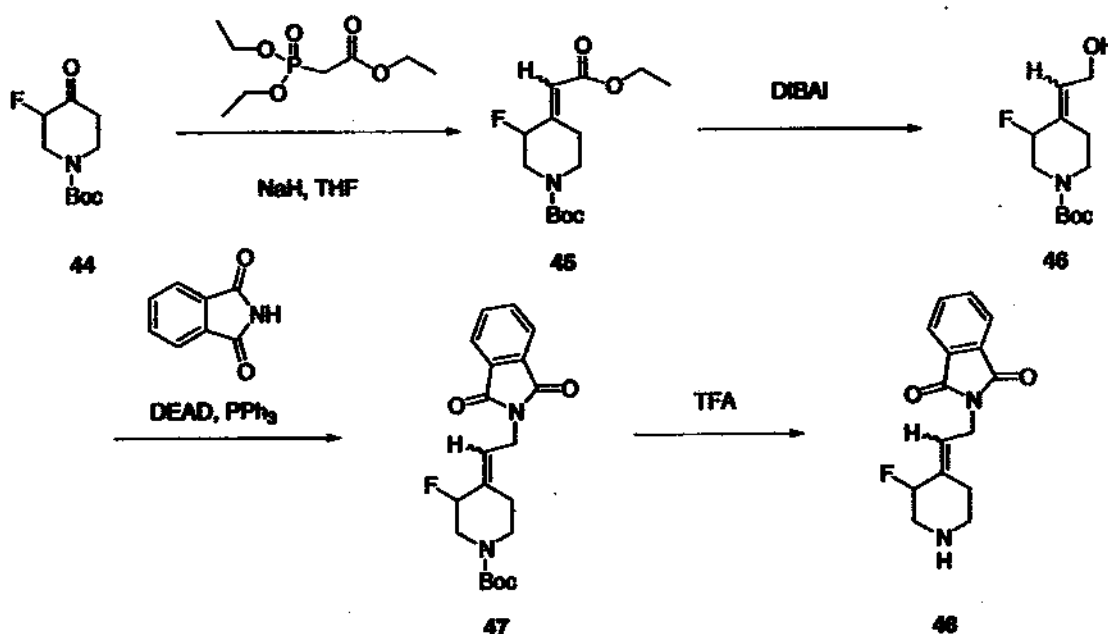
la capa orgánica se lava con 15 ml de tiosulfato de sodio acuoso 15%, se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-75% de acetato de etilo/hexanos) proporciona el compuesto del título 42 (1.2 g, 34%) como un sólido blanco. EM 387 (M + H).

5

(Z)-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isolindol-2-yl)-1-metiletiliden]-3-hidroxipiperidina (43). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 27, excepto que se utiliza 42 en lugar de 26. EM 287 (M + H).

10

ESQUEMA XVIII



15

20

Compuesto 48 del Esquema XVIII:

3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de tertbutilo (44) se prepara de acuerdo con lo descrito en la patente de E.U.A. 5837715.

4-(2-etoxi-2-oxoetiliden)-3-fluoropiperidinil-1-carboxilato de (E/Z)-terbutilo (45).

Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 24, excepto que se se utiliza 44 en lugar de 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona.

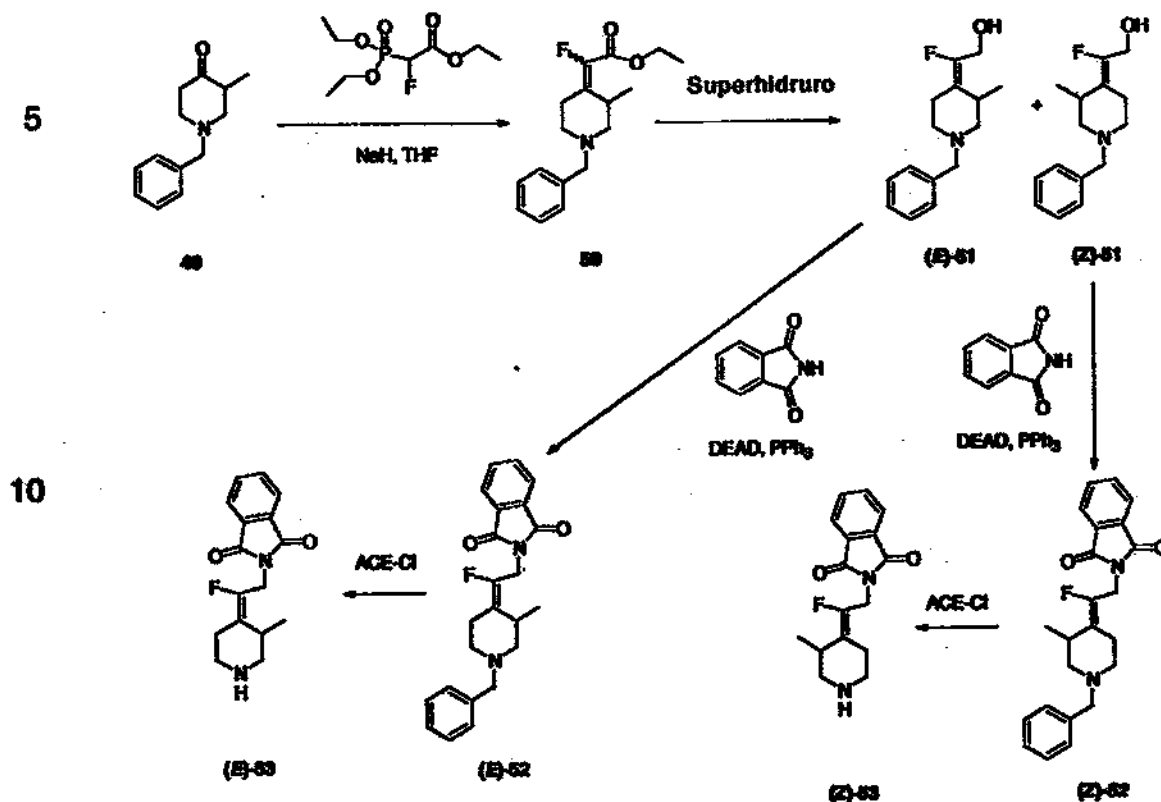
5 EM 288 (M + H).

4-(2-hidroxietiliden)-3-fluoropiperidinil-1-carboxilato de (E/Z)-terbutilo (46).

Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 25, excepto que se utiliza 45 en lugar de 24. EM 246 (M + H).

4-[2-(1,3-dihidro-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2- β)etiliden]-3-fluoropiperidinil-1-carboxilato de (E/Z)-terbutilo (47). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 26 excepto que se utiliza 46 en lugar de 25. EM 375 (M + H).

Trifluoroacetato de (E/Z)-4-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2- β)etiliden]-3-fluoropiperidina (48). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 27 excepto que se utiliza 47 en lugar de 26. EM 275 (M + H).

ESQUEMA XIX**Compuestos Z-53 y E-53 del Esquema XIX:****1-[3-metil-1-(fenilmetil)-4-piperidiniliden]-1-fluoroacetato de etilo**

(50). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 24, excepto que se utiliza 49 en lugar de 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona y se utiliza 2-fluorofosfonoacetato de trietilo en lugar de fosfonoacetato de trietilo. EM 292 (M + H).

2-[3-metil-1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-2-fluorostanol (E-51 y Z-51).

Una solución de 50 (2.68 g, 9.19 mmoles) en 50 ml de tetrahidrofurano a 0°C se trata con una solución de Super-Hydride^{MR}, (23 ml, 23 mmoles, 1.0 M en tetrahidrofurano, Aldrich) bajo nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se trata cuidadosamente con 10 ml de metanol, se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se lava con NaHCO₃ acuoso 10% (3 x 50 ml), se seca con MgSO₄ y se concentra al vacío. La purificación por CLAP (gel de sílice, 0-50% de acetato de etilo/hexanos) proporciona el isómero Z 51 (0.84 g, 37%) (EM 250 (M + H)) como un aceite incoloro y el isómero E 51 (0.97 g, 42%) (EM 250 (M + H)) como un aceite incoloro.

10

(Z)-2-[2-(3-metil-1-(fenilmetil)-4-piperidinilidenil)-2-fluoroetil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Z-52). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 26 excepto que se utiliza Z-51 en lugar de 25. EM 379 (M + H).

15

(Z)-2-[2-(3-metil-1-(fenilmetil)-4-piperidinilidenil)-2-fluoroetil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Z-52). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 26 excepto que se utiliza E-51 en lugar de 25. EM 379 (M + H).

20

Clorhidrato de (Z)-2-[2-fluoro-2-(3-metil-4-piperidinilenil)-etil-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Z-53). Una mezcla de Z-52 (0.550 g, 1.45 mmoles) y cloroformiato de 1-cloroetilo (0.63 ml, 5.8 mmoles) en 15 ml de dicloroetano se calienta a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se permite que la solución resultante se enfríe a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El

40.1 mmoles) en 50 ml de CH_2Cl_2 a 25°C se trata con 1,1,1-tris(acetilo)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodoxol-3(1H)-ona (17.0 g, 40.1 mmoles) y la solución amarilla clara resultante se permite que se agite durante 10 minutos. La mezcla de reacción se trata con una solución de 54 en 50 ml de CH_2Cl_2 y la
5 suspensión resultante se permite que se agite durante 3 h. La solución amarilla clara se vierte cuidadosamente en una solución acuosa 10% de 100 ml de bicarbonato de sodio, diluida con 50 ml de CH_2Cl_2 para inducir precipitación, se filtra y el precipitado se desecha. La solución clara resultante se lava con una solución acuosa 10% de bicarbonato de sodio (1 x 100 ml),
10 salmuera (1 x 100 ml), se seca con MgSO_4 , y se concentra al vacío. La purificación por CLAP (0-40% de acetato de etilo/hexanos) proporciona 55 (1.24 g, 34%) como un aceite incoloro. EM 274 (M + H).

Éster terbutílico del ácido 4-(1-cloro-2-hidroxiopropiliden)piperidin-

15 1-carboxílico (56)

Una solución de 55 (1.24 g, 4.53 mmoles) en 25 ml de etanol se trata con borohidruro de sodio (102 mg, 2.72 mmoles) a 25°C . Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con 40 ml de acetato de etilo, se trata cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 5% (1 x
20 25 ml), se separan las capas y se secan con MgSO_4 . La solución resultante se concentra al vacío para proporcionar 56 (902.1 mg, 72%) como un residuo incoloro que se utiliza sin purificación adicional. EM 298 (M + Na).

Éster terbutílico del ácido 4-[1-cloro-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-propiliden]piperidin-1-carboxílico (57). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 26 excepto que se utiliza 56 en vez de 25. EM 427 (M + Na).

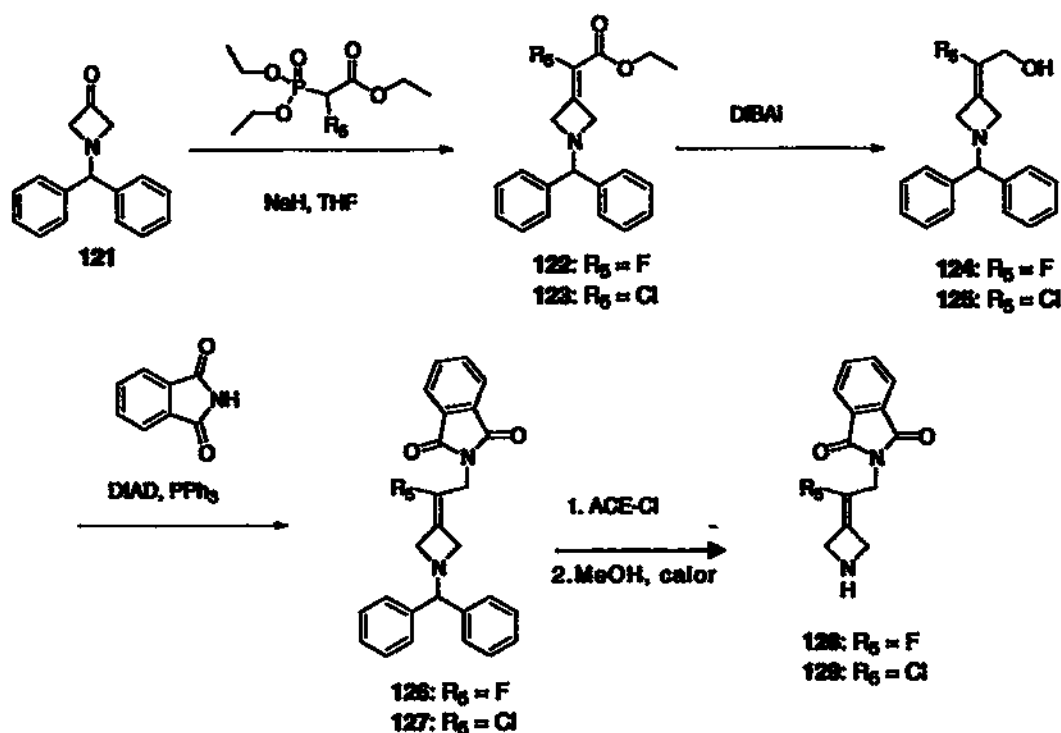
5

2-[2-cloro-1-metil-2-(4-piperidiniliden)etil]-1H-isindol-1,3(2H)-diona (58). Se prepara por el mismo procedimiento que en la síntesis de 27, excepto que se utiliza 56 en lugar de 26. EM 305 (M + H).

10

ESQUEMA XXXI

15



20

Se prepara 1-bencilpiperidin-3-ona (XX) de acuerdo con el

procedimiento descrito en Claiborne, et al WO 01/01988.

1-[1-difenilmetilazetidin-3-iliden]-1-fluoroacetato de etilo (122; R₅ = F).

5 Se agrega 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo (0.63 ml, 3.10 mmoles) a NaH (60% en aceite, 115 mg, 2.87 mmoles) en 6 ml de THF anhidro a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos se agrega una solución de cetona 121 (562 mg, 2.37 mmoles) en 6 ml de THF anhidro. La reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se
10 diluye con 100 ml de acetato de etilo, se lava con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra al vacío. El material crudo se somete a cromatografía (100% CH₂Cl₂) para proporcionar el éster 122 (R₅ = F) como un aceite amarillo (392 mg, 66%). EM 326 (M + H).

15 1-[1-difenilmetilazetidin-3-iliden]-1-cloroacetato de etilo (123; R₅ = Cl). Esto se prepara de una manera similar al procedimiento descrito en lo anterior excepto que se utiliza 2-cloro-2-fosfonoacetato de trietilo en lugar de 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo en la reacción. El éster 123 (R₅ = Cl) se aísla como un sólido blanco (77%). EM 342, 344 (M + H).

20

2-(1-difenilmetilazetidin-3-iliden)-2-fluoroetanol (124; R₅ = F). Se agrega DIBAL (1M en tolueno, 4.2 ml, 4.2 mmoles) a una solución del éster 122 (R₅ = F) (510 mg, 1.56 mmoles) en 8 ml de tolueno a -78°C durante varios

minutos. La reacción se agita durante 5 horas y después se suspende por la adición lenta de una solución de metanol en tolueno. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con NaOH (1N, 2 x 50 ml), 50 ml de agua, se seca con MgSO_4 y se concentra al vacío para proporcionar el alcohol 124 ($R_5 = \text{F}$, 289 mg, 65%) como un sólido amarillo claro después de trituración con éter/hexanos. EM 284 (M + H).

2-(1-difenilmetilazetidín-3-iliden)-2-cloroetanol (125; $R_5 = \text{Cl}$). Este se prepara de una manera similar al procedimiento descrito en lo anterior excepto que se utiliza el éster 123 ($R_5 = \text{Cl}$) en lugar del éster 122 ($R_5 = \text{F}$). Se aísla el alcohol 125 ($R_5 = \text{Cl}$) por cromatografía (acetato de etilo 20%/hexanos) como un sólido blanco (53%). EM 300, 302 (M + H).

2-[2-(1-difenilmetilazetidín-3-iliden)-2-fluoroetil]isoindol-1,3-diona (126; $R_5 = \text{F}$). Se agrega DIAD (0.89 ml, 4.489 mmoles) a una solución del alcohol 124 ($R_5 = \text{F}$) (1.00 g, 3.533 mmoles), trifenilfosfina (1.14 g, 4.34 mmoles) y ftalimida (0.648 g, 4.527 mmoles) en 30 ml de THF anhidro a 0°C. La reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 36 horas. Las fracciones volátiles se evaporan y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo 5%/hexanos) para proporcionar ftalimida 126 ($R_5 = \text{F}$) (952 mg, 65%) como un sólido blanco. EM 413 (M + H).

2-[2-(1-difenilmetilazetidín-3-iliden)-2-cloroetil]isoindol-1,3-diona (127; $R_5 = \text{Cl}$). Esta se prepara de una manera similar al procedimiento

descrito en lo anterior excepto que se utiliza el alcohol 125 ($R_5 = Cl$) en lugar del alcohol 124 ($R_5 = F$) en la reacción de Mitsunobu. Se aísla la ftalimida 127 ($R_5 = Cl$) por cromatografía (acetato de etilo 15%/hexanos) como un sólido blanco (68%). EM 429, 431 (M + H).

5

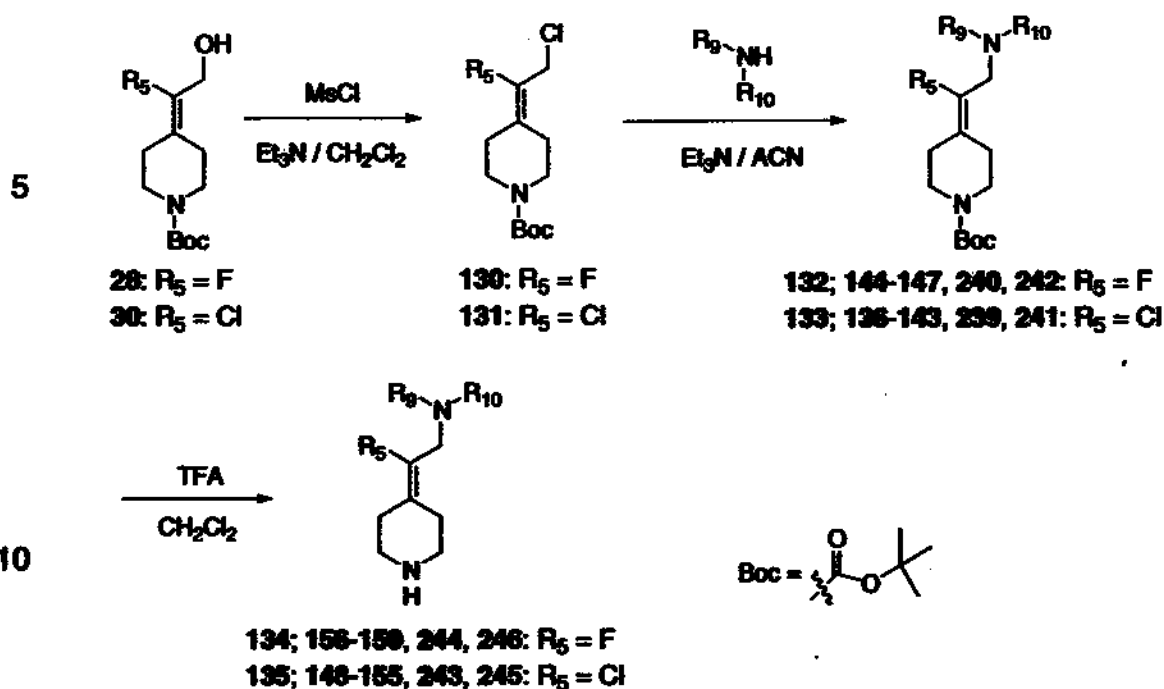
Clorhidrato de 2-(2-azetidin-3-íden-2-fluoroetil)isoindol-1,3-diona

(128; $R_5 = F$). La ftalimida 126 ($R_5 = F$) (350 mg, 0.8491 mmoles) y ACE-Cl (0.50 ml, 4.65 mmoles) en 20 ml de 1,2-dicloroetano se calienta a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Después de
10 enfriar, las fracciones volátiles se evaporan y se agregan 25 ml de metanol al residuo resultante. Este se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas después de lo cual se evapora el metanol para proporcionar 128 ($R_5 = F$) como un polvo beige (230 mg, 96%). EM 247 (M + H).

15

Clorhidrato de 2-(2-azetidin-3-íden-2-cloroetil)isoindol-1,3-diona

(129; $R_5 = Cl$). Esto se prepara de una manera similar al procedimiento descrito en lo anterior excepto que se utiliza la ftalimida 127 ($R_5 = Cl$) en lugar de la ftalimida 126 ($R_5 = F$) en la reacción. El compuesto se aísla como un polvo blanco (86%). EM 263, 265 (M + H).

ESQUEMA XXXII**4-(1,2-dicloroetiliden)piperidinil-1-carboxilato de tertbutilo (131; R_5** **= Cl).**

15 Una solución de 30 ($R_5 = Cl$) (4.24 g, 16.20 mmoles)) y trietilamina (6.8 ml, 48.60 mmoles) en 120 ml de CH_2Cl_2 se trata con cloruro de metansulfónico (1.9 ml, 24.30 mmoles) a $0^\circ C$, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se suspende por adición de 100 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y el producto se

20 extrae en CH_2Cl_2 . La purificación por cromatografía instantánea (0-20% de acetato de etilo/hexanos) proporciona el compuesto del título (3.1 g, 68%) como un sólido blanco.

121

123

4-(2-cloro-1-fluoroetiliden)piperidinil-1-carboxilato de terbutilo

(130; $R_5 = F$).

Este se prepara de una manera similar al procedimiento descrito en lo anterior excepto que se utiliza el alcohol 28 ($R_5 = F$) en lugar del alcohol

5 30 ($R_5 = Cl$).

4-[2-(N-bencil-N-metilamino)-1-cloroetiliden]piperidinil-1-

carboxilato de terbutilo (133; $R_5 = Cl$; $R_9 = metilo$; $R_{10} = bencilo$).

Una solución de 131 ($R_5 = Cl$) (600 mg, 2.14 mmoles)) y
10 trietilamina (1.5 ml, 10.71 mmoles) en 18 ml de in acetonitrilo se trata con N-bencilmetilamina (0.45 ml, 3.43 mmoles) a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se concentra al vacío y el residuo se diluye con 20 ml de acetato de etilo, se lava con agua (2 x 10 ml), y se seca con $MgSO_4$. La purificación por cromatografía instantánea (0-15% de acetato
15 de etilo/hexanos) proporciona el compuesto del título (690 mg, 88%) como un sólido blanco. EM 365 (M+H).

4-[2-(N-bencil-N-metilamino)-1-fluoroetiliden]piperidinil-1-

carboxilato de terbutilo (132; $R_5 = F$; $R_9 = metil$; $R_{10} = bencilo$).

20 Este se prepara de una manera similar al procedimiento descrito en lo anterior excepto que se utiliza el cloruro 130 ($R_5 = F$) en lugar del cloruro 131 ($R_5 = Cl$). EM 349 (M+H).

122

N-bencil-N-metil-(2-cloro-2-piperidin-4-iliden)etilamina (135; R₅ = Cl; R₉ = metilo; R₁₀ = bencilo).

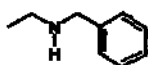
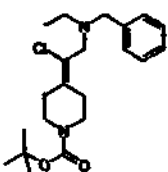
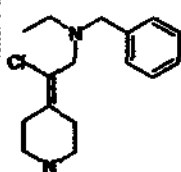
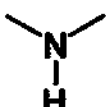
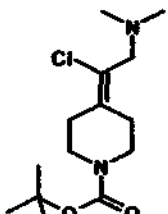
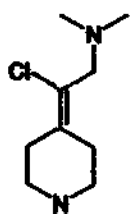
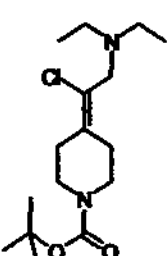
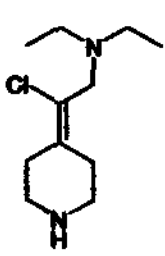
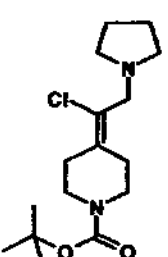
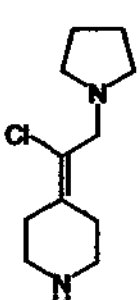
Una solución de 133 (R₅ = Cl) (690 mg, 1.89 mmoles) se disuelve en 15 ml de CH₂Cl₂ y se trata con 1.5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título (cuantitativo) como un aceite, el cual se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM 265 (M+H).

10 N-bencil-N-metil-(2-fluoro-2-piperidin-4-iliden)etilamina (134; R₅ = F; R₉ = metilo; R₁₀ = bencilo).

Este se prepara de una manera similar al procedimiento descrito en lo anterior excepto que se utiliza la amina 132 (R₅ = F) en lugar de la amina 133 (R₅ = Cl). EM 249 (M+H).

15 El cuadro 9 incluye una lista de las aminas protegidas por Boc (136-147) y de las aminas derivadas (148-159) preparadas por procedimientos análogos a los detallados en lo anterior. La 2-(2-aminoetil)-1H-isóindol-1,3-(2H)-diona utilizada en la preparación de 241 se sintetiza por un procedimiento similar al descrito en *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 1907.

GRUPO XX

	NH ₂ R ₁₀	Número de compuesto	Amina protegida con Boc	(M+H)	Número de compuesto	Amina	(M+H)
5		136		379	148		279
10		137		289	149		189
15		138		317	150		217
20		139		315	151		215

174

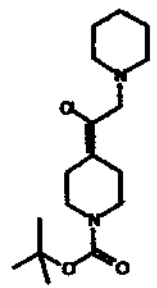
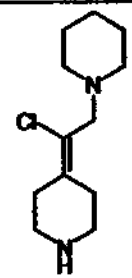
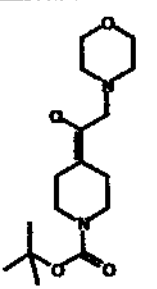
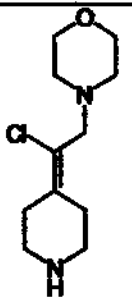
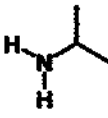
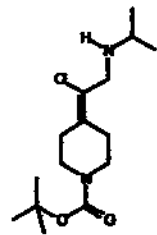
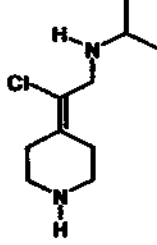
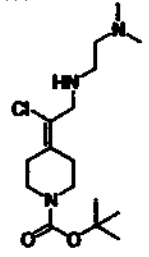
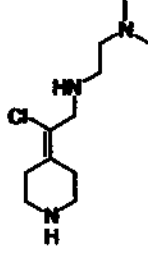
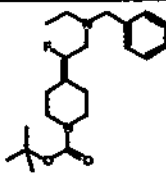
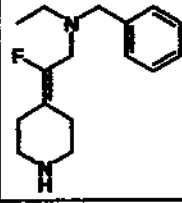
126

5

10

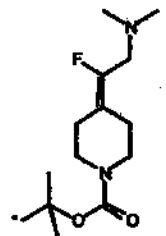
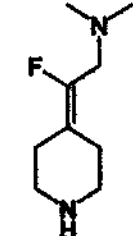
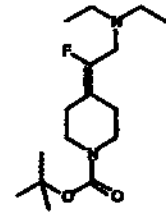
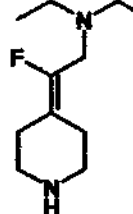
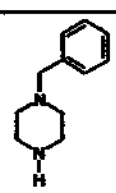
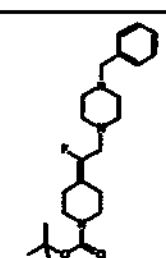
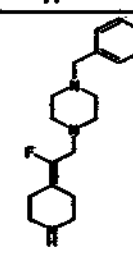
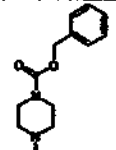
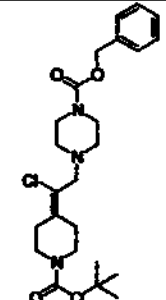
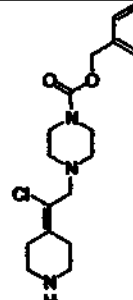
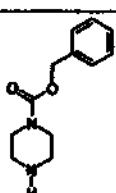
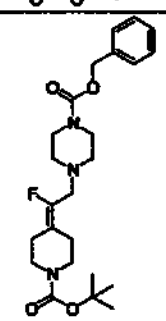
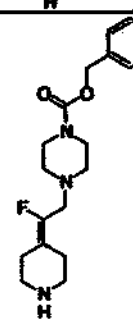
15

20

	140		329	152		229
	141		331	153		231
	142		303	154		203
	143		332	155		232
	144		363	156		263

136

5

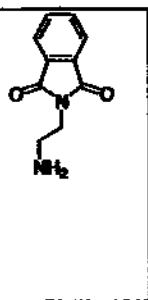
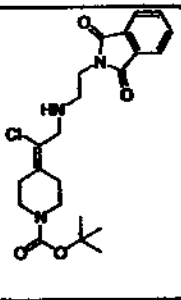
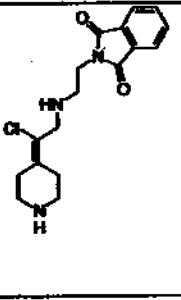
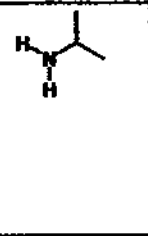
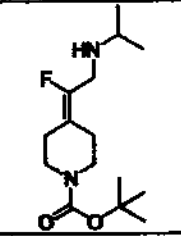
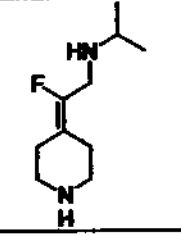
	145		373	157		273
	146		301	158		201
	147		404	159		304
	239		464	243		364
	240		448	244		348

10

15

20

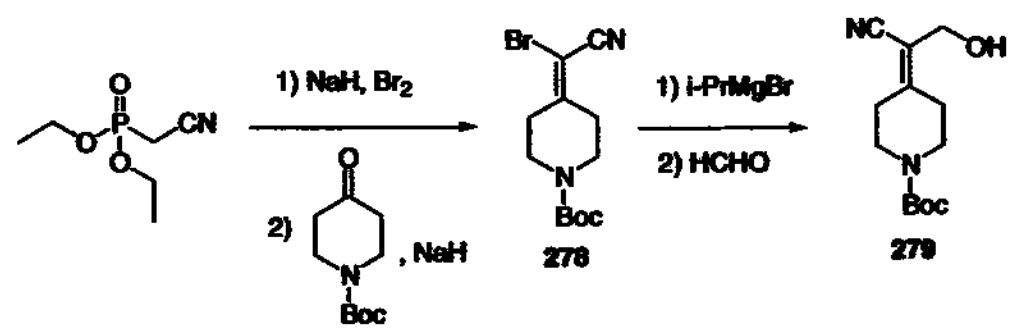
5

	241		434	245		334
	242		287	246		187

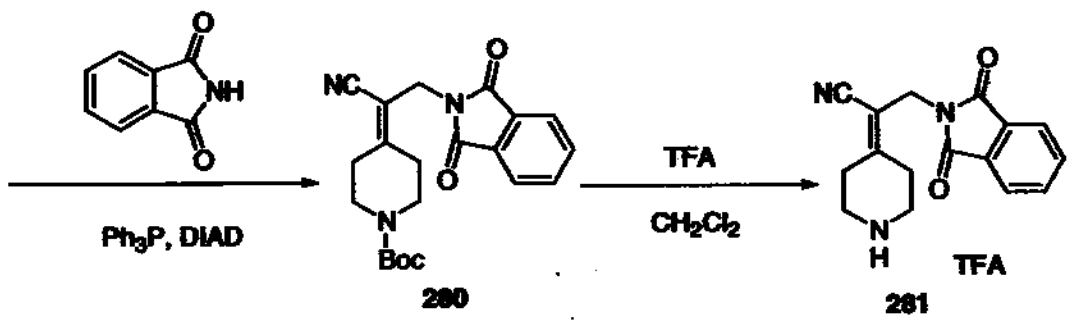
10

ESQUEMA XLII

15



20



129

Ester terbutílico del ácido 4-(bromocianometiliden)-piperidin-1-carboxílico (278).

Una suspensión de hidruro de sodio (0.76 g, 19.0 mmoles) en 75 ml de THF a 0 °C bajo nitrógeno se trata cuidadosamente con cianometilfosfonato de dietilo (3.4 g, 19.0 mmoles) vía una jeringa. Después de que cesa la producción de gas, la mezcla de reacción se trata con bromo (3.04 g, 19.0 mmoles) vía un embudo de adición durante 10 min., y la mezcla resultante se permite que se agite durante 2 horas. la mezcla de reacción se trata con hidruro de sodio (0.76 g, 19.0 mmoles) y la suspensión resultante se permite que se agite durante 30 min. a 0 °C. Una solución de 1-(terbutoxicarbonil)-4-piperidinona (2.52 g, 12.7 mmoles) en 10 ml de THF se agrega a gotas durante 10 minutos y la solución resultante se permite que se agite a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se suspende por la adición de 50 ml de agua y la mezcla resultante se diluye con 100 ml de acetato de etilo, se lava con 100 ml de NH₄Cl saturado, 100 ml de salmuera y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía (EtOAc/hexanos = 1:4) proporciona el compuesto del título (2.8 g, 74%) como un sólido blanco. EM 301 (M+H).

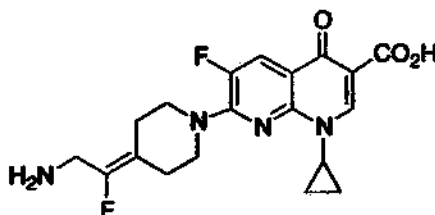
Ester terbutílico del ácido 4-(1-ciano-2-hidroxiethyliden)-piperidin-1-carboxílico (279). Una solución de 2,6-difenilfenol (10.5 g, 42 mmoles) en 60 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se agrega AlMe₃ (2.0 M en hexano, 10.5 ml, 21 mmoles). Se observa producción de gas y la mezcla se agita a

128

temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfría a 0 °C y se agregan a gotas 1,3,5-trioxano (630 mg, 7 mmoles) en 6 ml de CH₂Cl₂ y la solución se agita durante 1 hora. En un matraz separado se disuelve éster **terbutílico del ácido 4-(bromocianometiliden)-piperidin-1-carboxílico** (2.1 g, 7 mmoles) en 20 ml de THF a -40 °C y a esta solución se le agrega a gotas bromuro de isopropilmagnesio (1M en THF, 8.4 ml, 8.4 mmoles). La mezcla se agita a -40°C hasta -30 °C durante 1.5 horas. El reactivo de Grignard recién preparado anterior se agrega a gotas a la solución de formaldehído y la mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. Se agrega con precaución agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La purificación por cromatografía (EtOAc/hexanos = 1:1) proporciona el compuesto del título (800 mg, 45%) como un sólido blanco. EM 253 (M+H).

Ester terbutílico del ácido 4-[1-ciano-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-etiliden]-piperidin-1-carboxílico (280). Este compuesto se prepara de una manera similar como en la síntesis de 26 excepto que se utiliza 279 en lugar de 25. EM 382 (M+H).

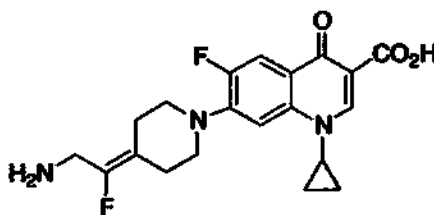
3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-piperidin-4-ilidenpropionitrilo (281). Este compuesto se prepara de una manera similar al de la síntesis de 27 excepto que se utiliza 280 en lugar de 26. EM 282 (M+H).

Preparación del producto final

1

5

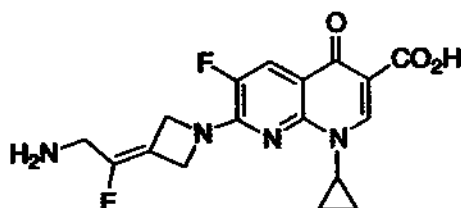
Ácido 7-[4-(2-amino-1-fluoroetiliden)piperidin-1-yl]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (1). Una solución de la amina 31 (612 mg, 1.57 mmoles) y trietilamina (0.7 mL, 5.0 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo se trata con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-naftiridin-3-carboxílico (222 mg, 0.787 mmoles) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se permite que se agite durante 12 horas. La mezcla resultante se concentra al vacío y el residuo se lava con agua (3 x 10 ml). Se permite que el residuo se seque durante 15 minutos. El sólido se recolecta, se resuspende en 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se trata con 1 ml de hidrazina. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a reflujo y la mezcla resultante se permite que se agite durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con agua y los sólidos se recolectan por filtración. El producto blancuzco se lava con agua (3 x 20 mL), se permite que seque durante la noche para proporcionar el compuesto del título 1 (40.4 mg, 13%). EM 391 (M+H).



5

Sal del ácido trifluoroacético del ácido 7-[4-(2-amino-1-fluoroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (5)

Una solución de la amina 31 (311 mg, 0.80 mmoles) y trietilamina (0.55 ml, 4.0 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo se trata con quinolinil borato de diacetilo 17 (300 mg, 0.60 mmoles) bajo nitrógeno. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a reflujo y la mezcla de reacción se permite que se agite durante 12 horas. La mezcla resultante se permite que se enfríe a temperatura ambiente, se concentra al vacío y el residuo se lava con agua (3 x 10 ml). El residuo se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano y se trata con 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 10% a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con 10 ml de agua y el sólido se recolecta por filtración. El residuo sólido se lava con agua (3 x 5 ml) y se permite que se seque durante 15 minutos. El sólido se recolecta y resuspende en 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se trata con 1 ml de hidrazina. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo y se permite que la mezcla resultante se agite durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa 0-55% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético de 5 (61.3 mg, 20%) como un sólido amarillo claro. EM 390 (M+H).

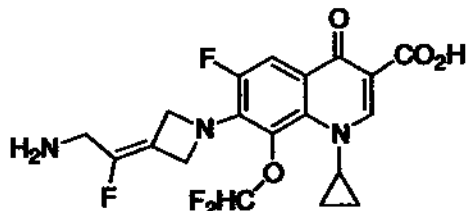


80

5

Acido 7-[3-(2-amino-1-fluoroetiliden)azetidín-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridín-3-carboxílico (80). Se calienta a temperatura de reflujo durante la noche ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidronaftiridín-3-carboxílico (57 mg, 0.2016 mmoles), la amina 128 ($R_5 = F$) (67 mg, 0.2389 mmoles) 0.5 ml de trietilamina en 10 ml de acetonitrilo. Después de enfriar las fracciones volátiles se evaporan y el residuo se suspende en 25 ml de agua. El sólido resultante se recolecta por filtración y se seca. Se agregan 5 ml de etanol al sólido seguido por hidrazina (0.01 ml, 0.3138 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo durante 1 hora, después de lo cual se evaporan las fracciones volátiles. Se agregan 15 ml de agua al residuo y el sólido resultante se recolecta por filtración, se lava con agua adicional y se seca para proporcionar 87 (49.1 mg, 69%) como un polvo blancuzco. EM 363 (M + H).

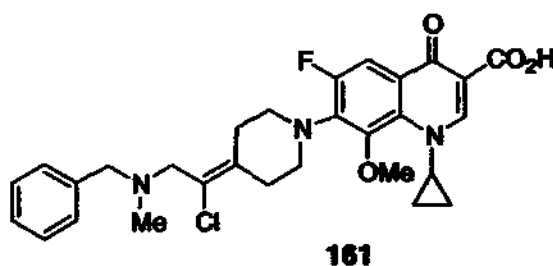
20



160

Acido 7-[3-(2-amino-1-fluoroetiliden)azetidin-1-il]-1-ciclopropil-8-
difluoromethoxi-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (160). Una
solución de la amina 128 ($R_5 = F$) (83 mg, 0.2923 mmoles), quinolinilborato de
diacetilo 83 (111 mg, 0.2413 mmoles) y 0.5 ml de trietilamina en 10 ml de
5 acetonitrilo se calienta a temperatura de reflujo durante la noche. Las
fracciones volátiles se evaporan y después se agregan al residuo 5 ml de THF
y 4 ml de HCl acuoso 10%. Esta mezcla se agita durante aproximadamente 1
hora. El sólido resultante se recolecta por filtración, se lava con agua y se
seca. Se agregan 4 ml de etanol y 0.01 ml de hidrazina al sólido y la reacción
10 se calienta a temperatura de reflujo durante 1.5 horas. El etanol se evapora al
vacío y se agregan 20 ml de agua al material remanente. El sólido se
recolecta y se seca para proporcionar 160 como un sólido amarillo (20%). EM
428 (M + H).

15

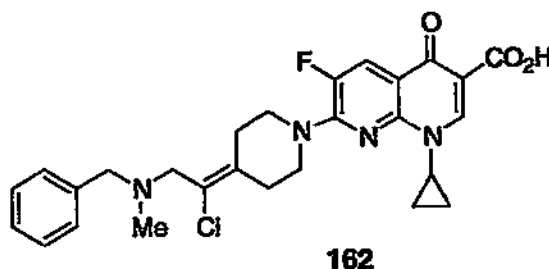


161

Sal de ácido trifluoroacético del ácido 7-[4-[2-(N-bencil-N-
20 metilamino)-1-cloroetiliden]piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-
1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (161).

Una solución de la amina 135 (1.89 mmoles) y trietilamina (1.2
ml, 8.59 mmoles) en 15 ml de acetonitrilo se trata con quinolinilborato de

- diacetilo 19 (727 mg, 1.72 mmoles) bajo nitrógeno. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo y se permite que la mezcla de reacción se agite durante 24 horas. Se permite que la mezcla resultante se enfríe a temperatura ambiente y después se concentra al vacío.
- 5 El residuo se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano, se trata con 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 10% a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se concentra al vacío y el residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 30-90% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético
- 10 de 161 (632 mg, 56%) como un sólido amarillo. EM 540 (M+H).



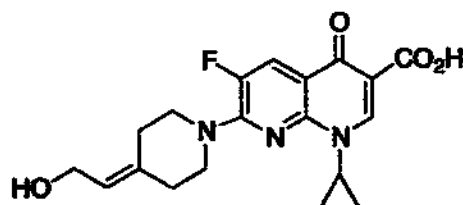
15

Acido 7-{4-[2-(N-bencil-N-metilamino)-1-cloroetiliden]piperidin-1-il}-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (162).

- Una solución de la amina 135 (0.48 mmoles) y trietilamina (0.28 ml, 2.0 mmoles) en 7 ml de acetonitrilo se trata con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (113 mg, 0.40 mmoles)
- 20 bajo nitrógeno. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo y la mezcla de reacción se permite que se agite durante 24 horas. La mezcla resultante se permite que se enfríe hasta la temperatura

ambiente, se concentra al vacío y el residuo se diluye con agua. El producto se recolecta por filtración y después se lava con agua y una cantidad pequeña de metanol para proporcionar el compuesto del título (178 mg, 87%) como un sólido blanco, EM 511 (M+H).

5



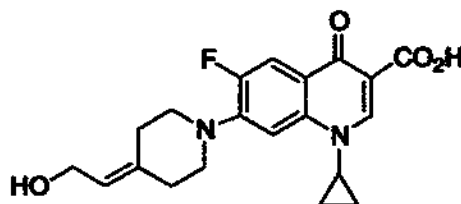
163

Acido 7-[4-(2-hidroxietiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-

10 oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (163). Una solución de la amina 103 (256 mg, 1.06 mmoles) y trietilamina (0.5 ml, 3.55 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo se trata con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-naftiridin-3-carboxílico (200 mg, 0.71 mmoles) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se permite que se agite durante 16 horas. La mezcla resultante se

15 concentra al vacío y el residuo se lava con agua (3 x 10 ml) y se permite que seque durante la noche para proporcionar el compuesto del título 163 (105 mg, 40%). EM 374 (M+H).

20



164

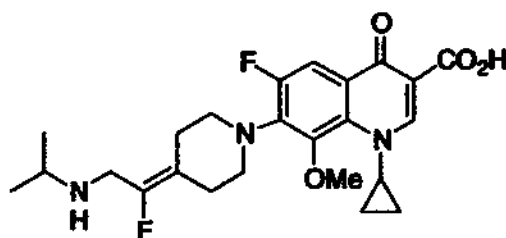
Acido 7-[4-(hidroxietiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (164). Una solución de la amina 103 (146 mg, 0.61 mmoles) y trietilamina (0.55 ml, 4.0 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo se trata con quinolinilborato de diacetilo¹⁷ (125 mg, 0.60 mmoles) bajo nitrógeno. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a

 5 temperatura de reflujo y se permite que la mezcla de reacción se agite durante 12 horas. Se permite que la mezcla resultante se enfríe a temperatura ambiente, se concentra al vacío y el residuo se lava con agua (3 x 10 mL). El residuo se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano y se trata con 5 ml de ácido clorhídrico acuoso 10% a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la

 10 mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con agua (10 minutos), y el sólido se recolecta por filtración. El residuo sólido se lava con agua (3 x 5 ml) y se permite que seque durante 15 minutos. El sólido se recolecta para proporcionar 157 (5.1 mg, 2.2%) como un sólido amarillo claro. EM 373 (M+H).

15



252

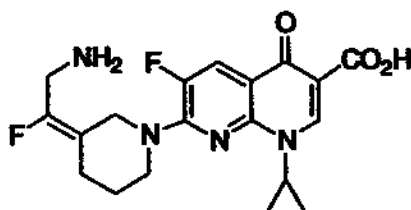
20

Sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[4-(1-fluoro-2-isopropilaminoetiliden)-piperidin-1-il]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-
quinolin-3-carboxílico (252).

La amina 246 (0.12 mmoles), el éster de difluoroborato 223 (34

mg, 0.10 mmoles), y 0.07 ml de trietilamina en 2 ml de acetonitrilo anhidro se calienta a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Después de enfriar las fracciones volátiles se evaporan al vacío. Se agregan al residuo 5 ml de etanol y 0.5 ml de trietilamina. Esto se calienta a temperatura de reflujo durante 19 horas. Las fracciones volátiles se evaporan y el residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 36-50% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético de 252 (11.4 mg, 20%) como un sólido amarillo claro. EM 462 (M+H).

10



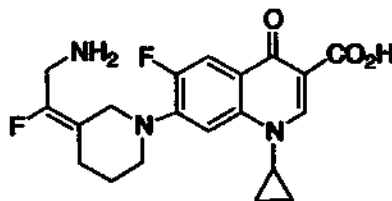
253

15 Sal del ácido trifluoroacético del ácido (E)-7-[3-(2-amino-1-fluoroetiliden)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (253).

Una solución de la amina E-232 (0.276 mmoles) y trietilamina (0.16 ml, 1.152 mmoles) en 5 ml de acetonitrilo se trata con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (65 mg, 0.230 mmoles) bajo nitrógeno. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo y se permite que la mezcla de reacción se agite durante 24 horas. Se permite que la mezcla resultante se enfríe a

temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se resuspende en 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se trata con 1 ml de hidrazina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche y se concentra al vacío. El residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 25-40% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético de E-232 (95.6 mg, 82%) como un sólido blanco. EM 391 (M + H).

10



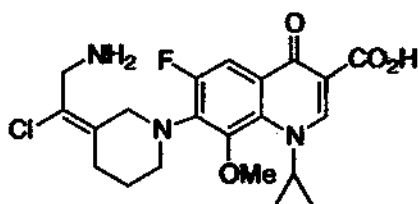
256

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (E)-7-[3-(2-amino-1-fluoroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (256)

Una solución de la amina E-232 (0.260 mmoles) y trietilamina (0.15 ml, 1.085 mmoles) en 5 ml de acetonitrilo se trata con quinolinilborato de diacetilo 17 (85 mg, 0.217 mmoles) bajo nitrógeno. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo y se permite que la mezcla de reacción se agite durante 24 horas. Se permite que la mezcla resultante se enfríe a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano, se trata con 2 ml de ácido

clorhídrico acuoso 10% a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se concentra al vacío, el residuo se resuspende en 2 ml de metanol y la mezcla de reacción se trata con 0.5 ml de hidrazina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche y se concentra al vacío. El residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 25-50% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético de 256 (27 mg, 25%) como un sólido amarillo EM 390 (M+H).

10



261

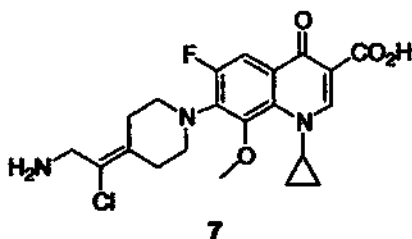
15

Sal del ácido trifluoroacético del ácido (E)-7-[3-(2-amino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (261)

La amina E-232 (0.256 mmoles), el éster de difluoroborato 223 (73 mg, 0.213 mmoles) y 0.15 ml de trietilamina en 5 ml de acetonitrilo anhidro se calienta a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Después de enfriar, las fracciones volátiles se evaporan al vacío. Se agrega al residuo 5 ml de etanol y 0.5 ml de trietilamina. Esto se calienta a temperaturas de reflujo durante 19 horas. Las fracciones volátiles se

evaporan, el residuo se resuspende en 2 ml de metanol y la mezcla de reacción se trata con 0.5 ml de hidrazina. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche y se concentra al vacío. El residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 35-50% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético de 261 (26.6 mg, 23%) como un sólido amarillo. EM 436 (M+H).

10



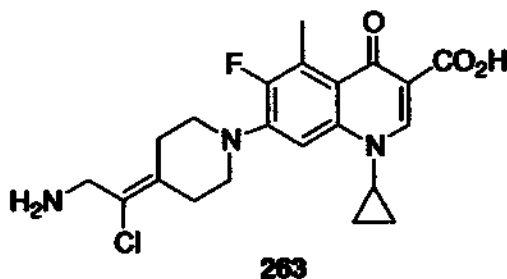
Acido 7-[4-(2-amino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (7).

15 La amina 33 (34.95 mmoles), el éster de difluoroborato 223 (7.29 g, 21.25 mmoles) y 35 ml de trietilamina en 250 ml de acetonitrilo anhidro se calienta a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. Después de enfriar, las fracciones volátiles se evaporan al vacío. Se agregan al residuo 350 ml de etanol y 30 ml de trietilamina. Esto se calienta a

20 temperatura de reflujo durante 38 horas. Las fracciones volátiles se evaporan y se agregan 250 ml de agua al residuo. El sólido resultante se recolecta por filtración, se lava con agua adicional y se seca. El sólido se suspende en 100 ml de etanol y se agrega hidrazina (2.5 ml; 80 mmoles). La reacción se

calienta a 60°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Las fracciones volátiles se evaporan. Después de la adición de agua al residuo el sólido se recolecta, se lava con agua y se seca para proporcionar 7. EM 436 (M + H).

5



Acido 7-[4-(2-amino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopopil-6-fluoro-5-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (263).

10

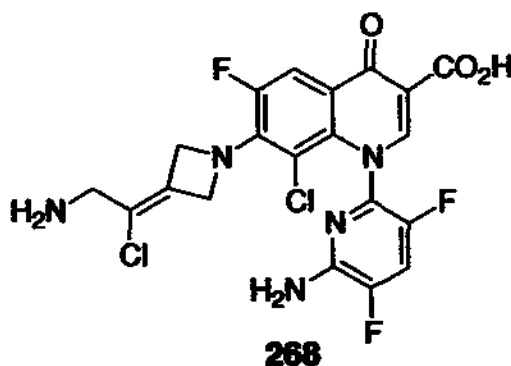
La amina 33 (1.15 mmoles), el éster de difluoroborato 224 (145 mg, 0.4433 mmoles) y 2.5 ml de trietilamina en 10 ml de acetonitrilo anhidro se calientan a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. Las fracciones volátiles se evaporan, se agregan 10 ml de 1,2-dicloroetano, 20 ml de etanol y 2 ml de trietilamina y la suspensión se calienta a temperatura de reflujo durante 36 horas. Las fracciones volátiles se evaporan. Se agregan 30 ml de agua al residuo. El sólido resultante se recolecta por filtración, se lava con agua y se seca para proporcionar la amina protegida con itálimida (226 mg, 93%). Este sólido (229 mg; 0.40 mmoles) e hidrazina (0.05 ml; 1.59 mmoles) se suspende en 30 ml de etanol y se calienta a 60°C durante 5.5 horas. Las fracciones volátiles se evaporan y se agregan 25 ml de agua al residuo gomoso. Después de varios minutos se forma un

15

20

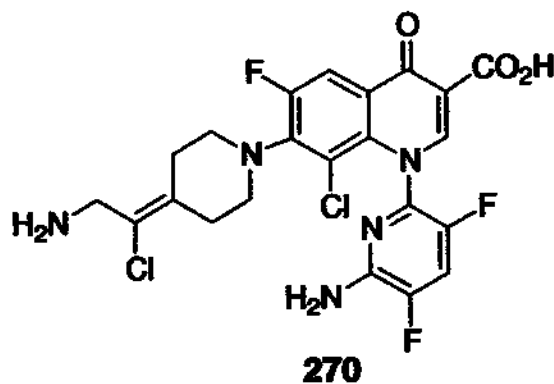
sólido. Este se filtra, se lava con agua y se seca. Se aísla 263 como un polvo beige claro (146 mg, 87%). EM 420 (M + H).

5



Acido 7-[3-(2-amino-1-cloroetiliden)azetidín-1-il]-1-(6-amino-3,5-
 10 difluoropiridí-2-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolín-3-carboxílico (268)

El ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6,7-difluoro-
1,4-dihidro-4-oxoquinolín-3-carboxílico (0.412 mmoles) (preparado por los
métodos descritos en WO9/11068 y en el documento de E.U.A. 4,885,386).
la amina 129 (0.455 mmoles) y 0.3 ml de trietilamina en 10 ml de acetonitrilo
 15 anhidro se calientan a 55°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora.
Después de enfriar, las fracciones volátiles se evaporan al vacío y se agrega
agua al residuo. El sólido resultante se recolecta por filtración, se lava con
agua adicional y se seca. Este sólido se suspende en 10 ml de metanol y se
 trata con hidrazina (0.1 ml, 2.233 mmoles). La reacción se agita bajo una
 20 atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Las fracciones volátiles se evaporan.
Después de la adición de agua al residuo se recolecta el sólido, se lava con
metanol y se seca para proporcionar el compuesto del título (37%). EM 501 (M
+ H).

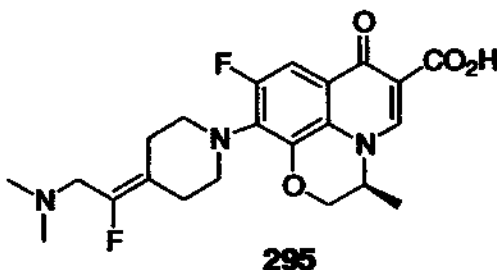


5

Acido 7-[4-(2-amino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (270)

La amina 33 (1.0 mmoles), ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (0.5 mmoles) (preparado por los métodos descritos en el documento WO 09/11068 y documento de E.U.A 4,885,386) y trietilamina (1.0 mmoles) en 1.5 ml de sulfóxido de dimetilo anhidro se calienta a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después se agregan 25 ml de etanol a la reacción y se calienta a 90°C durante 10 minutos. Después de dejar enfriar, el sólido resultante se recolecta por filtración, se lava con etanol adicional y se seca. Este sólido se suspende en 10 ml de etanol y se agrega metilamina (33% en etanol, 0.15 ml). La reacción se agita bajo una atmósfera de nitrógeno durante 70 horas. Las fracciones volátiles se evaporan. Después de la adición de agua al residuo se recolecta el sólido, se lava con agua y se seca para proporcionar el compuesto del título (57%). EM 529 (M + H).

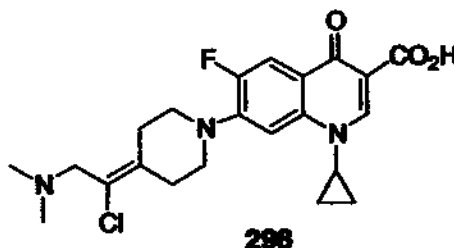
20



Acido (S)-9-[4-(2-dimetilamino-1-fluoroetiliden)piperidin-1-il]-8-
difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-
carboxílico (295)

- 5 A una solución de 157 (0.553 mmoles) en 7 ml de acetonitrilo se
 agrega ácido S-(-)-9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-
 1,4-benzoxazin-6-carboxílico (0.0762 g, 0.271 mmoles) y después 0.79 ml de
 trietilamina. Esta mezcla se somete a reflujo durante 5 días y después se
 separa el solvente al vacío. El sólido resultante se disuelve en sulfoxido de
 10 dimetilo y se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 10-90% de
 acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%). Las fracciones
 recolectadas se liofilizan para proporcionar 0.0052 g de un sólido amarillo
 (3.5% de rendimiento para la sal de TFA). EM 434 (M+H).

15



- Sal del ácido trifluoroacético del ácido 7-[4-(1-cloro-2-
dimetilamino-etiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-
 20 dihidroquinolin-3-carboxílico (298)

A 149 (0.506 mmoles) en 7 ml de acetonitrilo se agrega ácido 1-
 ciclopropil-1,4-dihidro-6,7-difluoro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (0.0699 g, 0.264
 mmoles) y después 0.76 ml de trietilamina. Esta mezcla se someta reflujo

durante 5 días y después el solvente se separa al vacío. El sólido resultante se disuelve en sulfóxido de dimetilo y se purifica por CLAP (columna C-18, fase inversa, 10-90% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%). Las fracciones recolectadas se liofilizan para proporcionar 0.1024 g de un sólido canela (71% de rendimiento para la sal de TFA). EM 434 (M+H).

El cuadro 4 incluye los compuestos adicionales de la presente invención preparados por los procedimientos experimentales detallados en lo anterior. En el caso de las naftiridinas 2-4, 59-63, 69 y 173-176 se utiliza un procedimiento experimental análogo al del compuesto 1 en su preparación.

10 Para las naftiridinas 171, 172, 185 y 271 se utiliza un procedimiento análogo al de 163. Para las naftiridinas 81, 183 y 184 se utiliza un procedimiento experimental análogo al de 80. Para las naftiridinas 165-170, 177-182, 186, y 247 se utiliza un procedimiento similar al de 162 para su preparación. En el caso de las naftiridinas 254 y 255, se utiliza un procedimiento experimental

15 análogo al del compuesto 253 en su preparación. Las quinolonas 262 y 273 se preparan de una manera análoga a la preparación de 7 anterior. Para las quinolonas 6, 8-15, 64-66, 70, 71, 73, 78, 187, 188, 201-204, 206-208, 210, 272, y 274-277, se utiliza en su preparación un procedimiento experimental análogo al del compuesto 5. Además del método descrito en lo anterior, la

20 quinolina 7 también se puede preparar por un método análogo al utilizado para 5. Para las quinolonas 76, 77, 189, 205 y 209 se utiliza en su preparación un procedimiento análogo al de 160. Para las quinolonas 190-200 y 248-251 se utiliza un procedimiento análogo al de 161. Para la quinolona 211 se utiliza

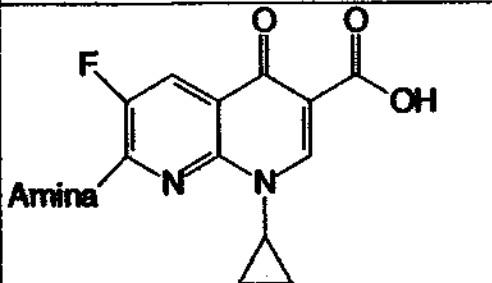
CUADRO 4

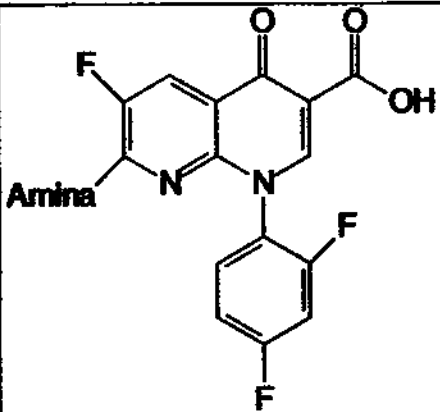
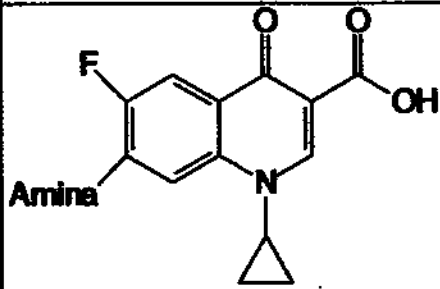
5

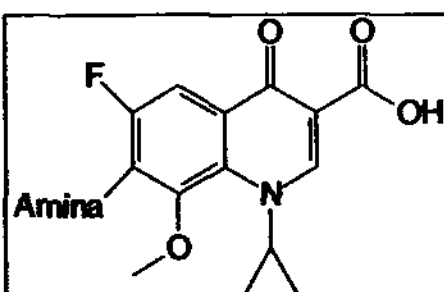
10

15

20

Estructura	Amina	Número de compuesto
	27	59 (M + H) = 373
	32	2 (M + H) = 387
	33	3 (M + H) = 407
	39	60 (M + H) = 389
	41	61 (M + H) = 416
	43	62 (M + H) = 403
	48	63 (M + H) = 391
	129	81 (M+H) = 379, 381
	148	165 (M + H) = 525
	154	166 (M + H) = 449
	134	167 (M + H) = 495
	156	168 (M + H) = 509
	158	169 (M + H) = 447
	159	170 (M + H) = 550
	105	171 (M + H) = 388
	104	172 (M + H) = 392
	85	69 (M + H) = 401
	118	173 (M + H) = 413
	119	174 (M + H) = 427
	117	175 (M + H) = 419
	120	176 (M + H) = 452
	155	177 (M + H) = 478
	110	178 (M + H) = 404
	107	179 (M + H) = 464
	149	180 (M + H) = 435
	152	181 (M + H) = 475
	157	182 (M + H) = 419
	246	247 (M + H) = 433
	E-233	254 (M + H) = 407
	Z-233	255 (M + H) = 407

	31	4 (M + H) = 463
	128	183 (M + H) = 435
	129	184 (M + H) = 451, 453
	103	185 (M + H) = 446
	157	186 (M + H) = 491
	33	271 (M + H) = 479
	32	64 (M + H) = 386
	33	65 (M + H) = 406
	129	76 (M + H) = 378, 380
	135	187 (M + H) = 510
	134	188 (M + H) = 494
	154	248 (M + H) = 448
	246	249 (M + H) = 432
	E-233	257 (M + H) = 406
	Z-233	258 (M + H) = 406
	128	272 (M + H) = 362
	157	299 (M + H) = 418
	152	300 (M + H) = 474
	Z-238	301 (M + H) = 386

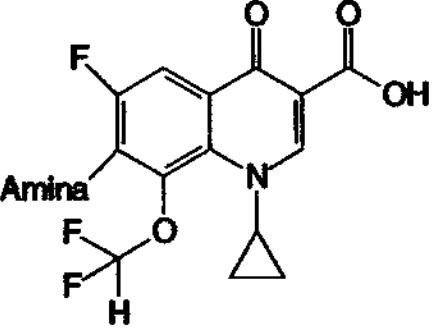
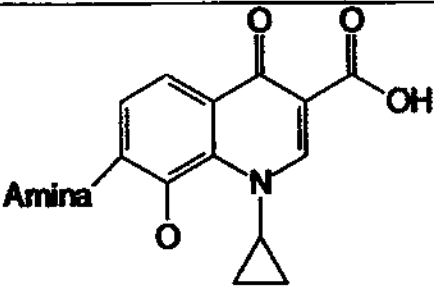
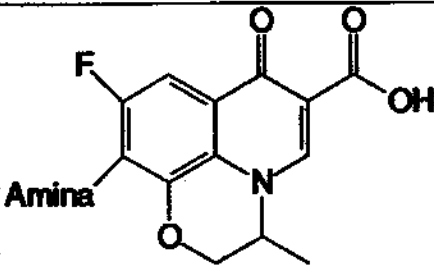
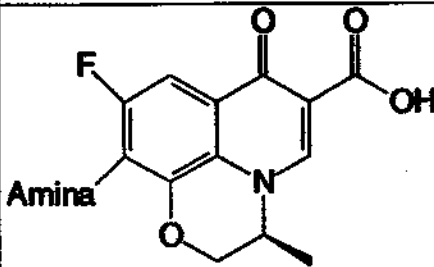


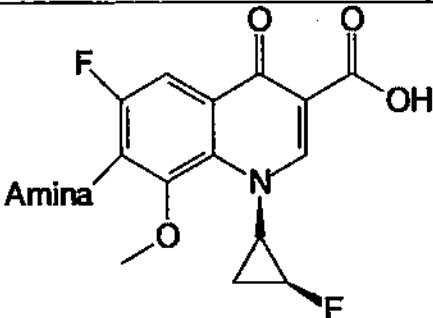
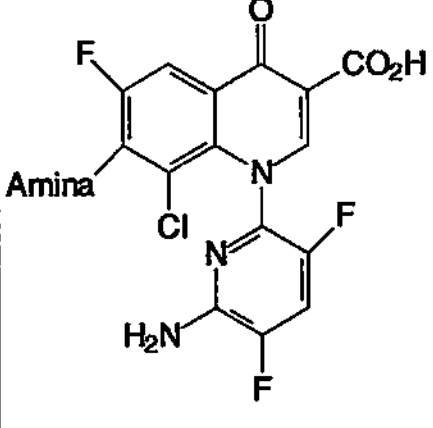
10

15

20

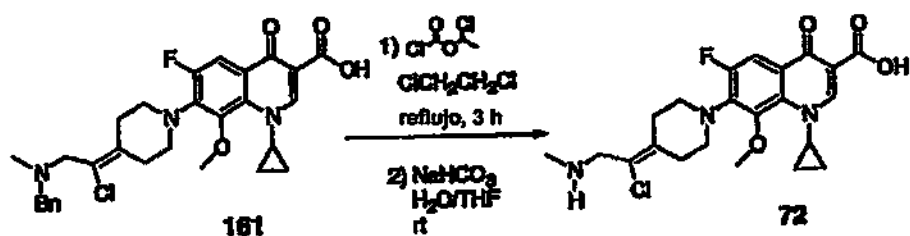
31	6 (M + H) = 420
Z-53	11 (M + H) = 434
E-53	12 (M + H) = 434
Z-37	13 (M + H) = 422
E-37	14 (M + H) = 422
58	15 (M + H) = 450
129	189 (M + H) = 408, 410
148	190 (M + H) = 554
149	191 (M + H) = 464
150	192 (M + H) = 492
151	193 (M + H) = 490
152	194 (M + H) = 504
153	195 (M + H) = 506
154	196 (M + H) = 478
134	197 (M + H) = 524
156	198 (M + H) = 538
157	199 (M + H) = 448
158	200 (M + H) = 476
32	70 (M + H) = 402
85	71 (M + H) = 430
116	201 (M + H) = 446
119	202 (M + H) = 456
118	203 (M + H) = 442
117	78 (M + H) = 448
120	204 (M + H) = 481
27	212 (M + H) = 402
128	273 (M + H) = 392
Z-238	302 (M + H) = 416
E-232	303 (M + H) = 420

5	 Amines	129	205 (M + H) = 444, 446
		135	106 (M + H) = 576
		134	207 (M + H) = 560
		31	208 (M + H) = 456
		33	73 (M + H) = 472
		154	250 (M + H) = 514
		246	251 (M + H) = 498
		E-232	259 (M + H) = 456
		E-233	260 (M + H) = 472
10	 Amines	31	10 (M + H) = 402
		129	209 (M + H) = 390, 392
		128	274 (M + H) = 374
		33	275 (M + H) = 418
15	 Amines	31	8 (M + H) = 406
		32	9 (M + H) = 402
		43	66 (M + H) = 418
		39	210 (M + H) = 404
		105	211 (M + H) = 427
20	 Amines	33	277 (M + H) = 422
		128	276 (M + H) = 378
		129	77 (M + H) = 394, 396

5 	33	262 (M + H) = 454
10 	128	269 (M + H) = 484

ESQUEMA XXXIII

15



20

Sal del ácido trifluoroacético del ácido 7-[4-(1-cloro-2-metilaminoetiliden)piperidín-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (72).

141

153

Una solución de 161 (160 mg, 0.24 mmoles) se disuelve en 4 ml de 1,2-dicloroetano y se trata con cloroformiato de 1-cloroetilo (0.8 ml, 7.3 mmoles) bajo nitrógeno. Después de 5 min, la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo y se permite que la mezcla de reacción se agite durante 3 horas. Se permite que la mezcla resultante se enfríe hasta la temperatura ambiente y después se concentra al vacío. El residuo se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano, se ajusta a pH > 7 por la adición de NaCHO₃ y agua a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla resultante se concentra al vacío y el residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 35-90% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético de 72 (37 mg, 27%) como un sólido amarillo. EM 450 (M+H).

El cuadro 10 incluye los productos finales (74, 75, 79, 213-220) preparados por un procedimiento análogo al anterior.

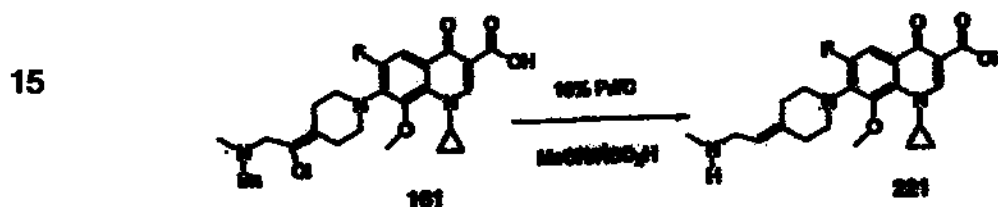
15

CUADRO 10

20

Estructura	R ₅	R ₉	Número de compuesto	(M+H)
	Cl	Et	75	464
	F	Me	213	434
		Et	214	448

5		Cl	Me	215	421
		F	Et	216	435
			Me	79	405
			Et	217	419
		Cl	Me	218	420
10		F	Me	219	404
		Cl	Me	74	486
		F	Me	220	470

ESQUEMA XXIV

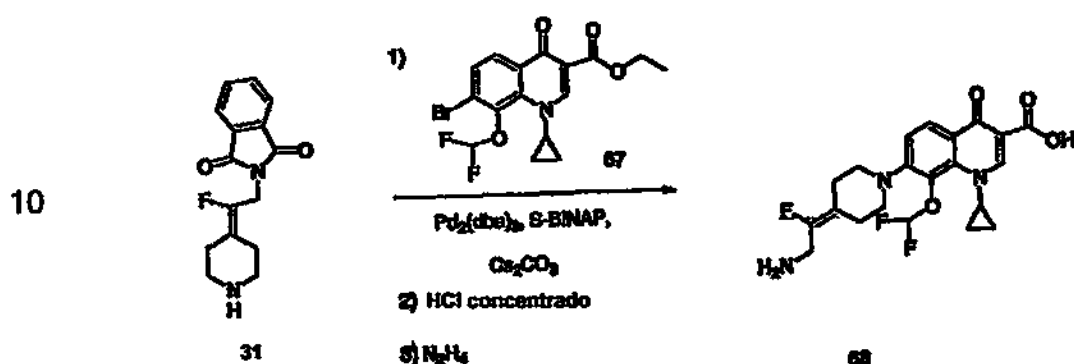
20 Sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-[4-(2-metilaminoetiliden)piperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (2221)

Una solución de 161 (70 mg, 0.11 mmoles) en metanol/ácido fórmico (v/v = 20/1) (14 ml) se trata con 10% de Pd/C (35 mg, 7.3 mmoles) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La mezcla

resultante se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 35-90% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético de 221 (8.3 mg, 15%) como un sólido amarillo. EM 416 (M+H).

5

ESQUEMA XXI



Acido 7-[4-(2-amino-1-fluoroetiliden)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-8-

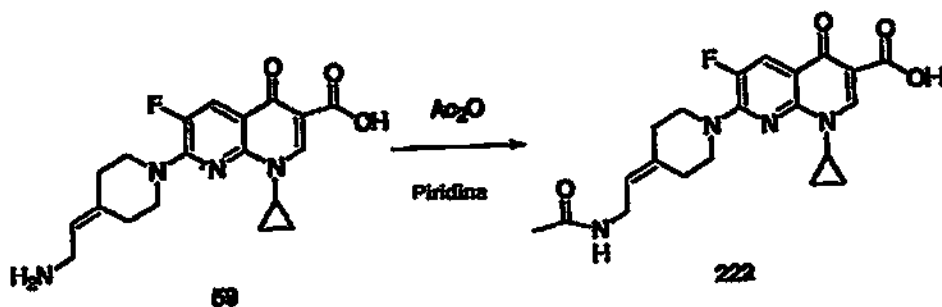
15 difluorometoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (68)

Una solución de la amina 31 (534 mg, 1.94 mmoles), la quinolona 67 (587 mg, 1.46 mmoles) (preparada como se describe en el documento EP1031569), carbonato de cesio (717 mg, 2.2 mmoles), (1S)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (137 mg, 0.22 mmoles) en 75 ml de tolueno se trata con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66 mg, 0.072 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Después de 12 horas se permite que la mezcla resultante se enfríe a temperatura ambiente, se concentra al vacío y el residuo se lava con agua (3 x 10 ml). La purificación por CLAP (0-100% de acetato de

20

etilo/hexanos) proporciona un residuo amarillo. El residuo se disuelve en 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se calienta a reflujo. Después de 3 horas la mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con agua (10 min) y el sólido se recolecta por filtración. El residuo sólido se lava con agua (3 x 5 ml) y se permite que seque durante 5 minutos. El sólido se recolecta y resuspende en 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se trata con 1 ml de hidrazina. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se calienta a reflujo y la mezcla resultante se permite que se agite durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por CLAP (columna C18 en fase inversa, 0-55% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título 68 (75 mg, 12%) como un sólido amarillo claro. EM 438 (M+H).

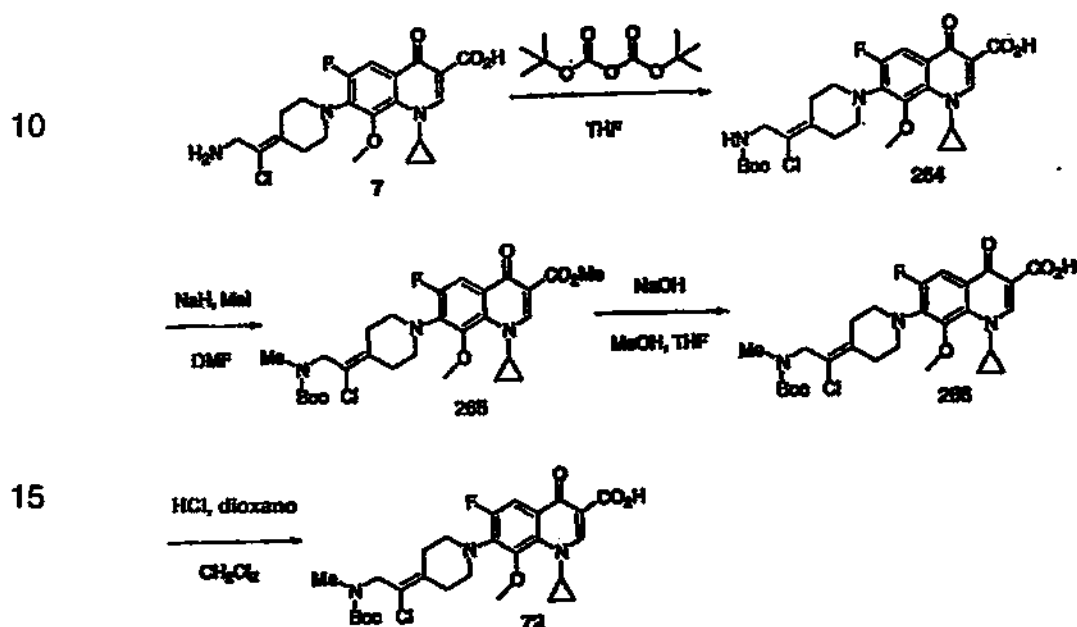
ESQUEMA XXXV



Acido 7-[4-(2-acetilaminoetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-carboxílico (222)

Una mezcla de 59 (25 mg, 0.067 mmoles) y anhídrido acético (94 μ l, 0.100 mmoles) en 1 ml de piridina se permite que se agite durante 12 horas a 25°C. La mezcla resultante se concentra al vacío y el residuo se lava con agua (3 x 10 ml) y se permite que seque durante la noche para proporcionar el compuesto del título 222 (15 mg, 54%). EM 415 (M+H).

ESQUEMA XLII



Sal clorhidrato del ácido 7-[4-(2-N-metilamino-1-cloroetiliden)-
 20 piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-
carboxílico (72)

Etapas 1

Al ácido 7-[4-(2-amino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (7) (1.96 g; 4.496 mmoles) en 100 ml de THF anhidro a 0°C se agrega dicarbonato de dterbutilo (1.09 g; 4/994 mmoles). El baño con hielo se retira y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Las fracciones volátiles se evaporan para proporcionar 7-[4-(2-N-t-butoxicarbonilamino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (264) como una espuma amarilla (2.33 g; 97%). EM 536 (M + H).

10

Etapas 2

A NaH (60% en aceite, 191 mg; 4.98 mmoles) en 4 ml de DMF anhidro a 0°C se agrega a gotas 264 de la etapa 1 (920 mg; 1.719 mmoles) en 5 ml de DMF anhidra. La reacción se agita durante 15 minutos y después se agrega yoduro de metilo (0.23 ml; 3.69 mmoles). La reacción se calienta hasta la temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. La reacción se agrega cuidadosamente a gotas a 150 ml de agua con agitación. El sólido se recolecta por filtración y se seca para proporcionar 7-[4-(2-N-t-butoxi-N-metilamino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo (265) como un polvo de color crema (886 mg; 92%). EM 564 (M + H).

20

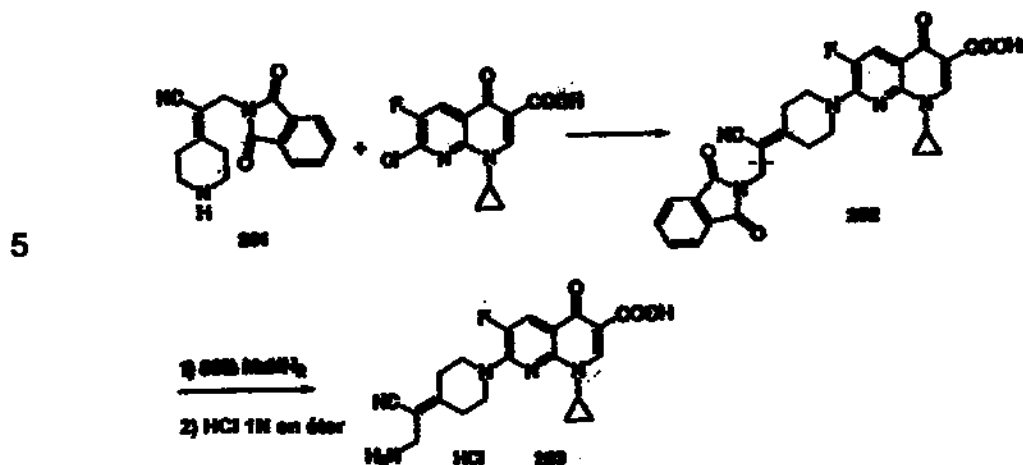
Etapas 3:

El éster 265 de la etapa 2 (255 mg; 0.4529 moles) y 1.5 ml de NaOH 1N en 1:1 de metanol:THF (10 ml totales) se calienta a 50°C durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar enfriar se ajusta el pH a pH = 4 con HCl 1N. La mezcla de reacción se extrae con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua (2 x 25 ml), se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora. El semisólido ceroso resultante se tritura con éter frío para proporcionar ácido 7-[4-(2-N-t-butoxicarbonil-N-metilamino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (266) como un sólido amarillo claro (212 mg; 86%). EM 550 (M + H).

Etapas 4

Acido 7-[4-(2-N-t-butoxicarbonil-N-metilamino-1-cloroetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (266) de la etapa 3 (207 mg; 0.3770 mmoles) y ácido clorhídrico (4M en dioxano, 1.5 ml) en cloruro de metileno se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan 5 ml de éter y el sólido se recolecta por filtración, se lava con éter adicional y se seca para proporcionar el compuesto del título (72) como un sólido amarillo (183 mg; 93%). EM 450 (M + H).

ESQUEMA XLII



Acido 7-[4-(2-amino-1-clanoeitiden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-

10 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (283)

Etapa 1

Una solución de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-2-piperidin-4-ilidenpropionitrilo (281; 180 mg, 0.64 mmoles) y 0.6 ml de trietilamina en 4 ml de acetonitrilo se trata con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidronaftiridin-3-carboxílico (150 mg, 0.53 mmoles) bajo nitrógeno y se permite que la mezcla de reacción se agite a 60°C durante 12 horas. La mezcla resultante se enfría y se filtra el precipitado, se lava con acetonitrilo y se seca para proporcionar el nitrilo α,β -insaturado (282) como un sólido amarillo (170 mg, 61%). EM 528 (M + H).

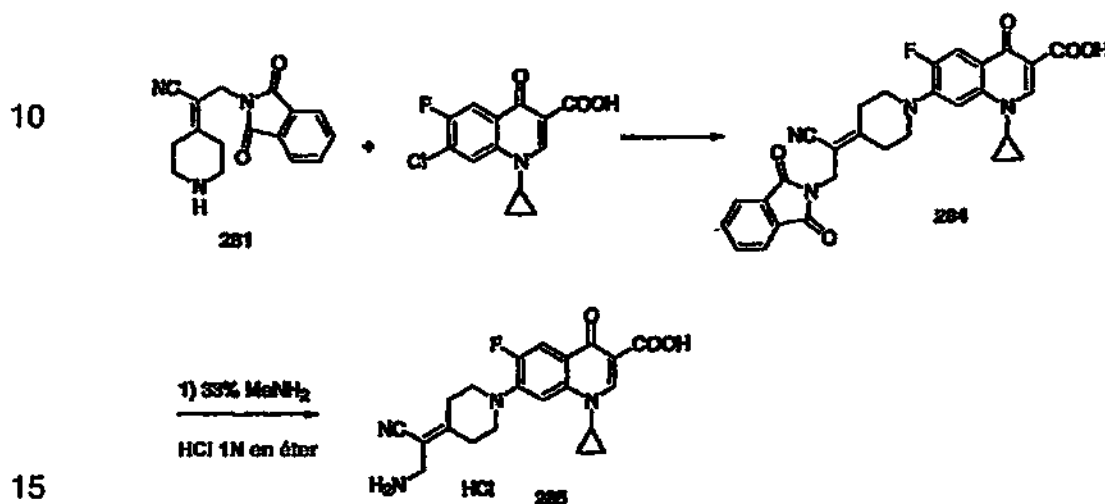
20

Etapa 2

El nitrilo 282 α,β -insaturado (60 mg, 0.11 mmoles) se disuelve en 3 ml de metanol. A esta solución se agregan 6 ml de metilamina 33% en

etanol y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se concentra y el residuo se disuelve en 5 ml de CH_2Cl_2 . A esta solución se agrega HCl 1N en 0.15 ml de etiléter y el precipitado resultante se recolecta, se lava con éter y se seca para proporcionar el ácido 7-[4-(2-amino-1-cianoetiliden)piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1,8]naftiridin-3-carboxílico (283) (40 mg, 80%). EM 398 (M + H).

ESQUEMA XLIV



Acido 7-[4-(2-amino-1-cianoetiliden)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (285)

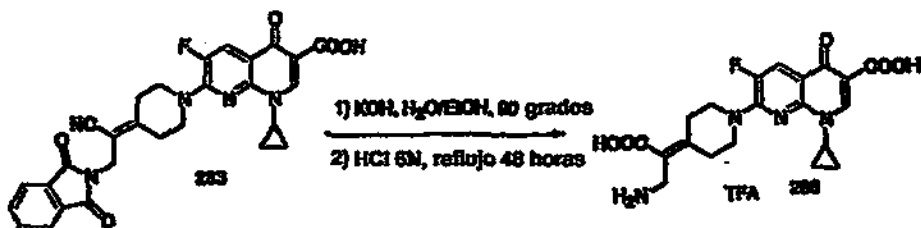
Etapas 1:

20 El nitrilo (284) α,β -insaturado se prepara de una manera similar a la síntesis de 282. EM 527 (M + H).

Etapa 2

El compuesto del título, compuesto (285) se prepara de una manera similar a la síntesis de 283. EM 397 (M + H).

5

ESQUEMA XLV

10

Acido 7-[4-(2-amino-1-carboxi-etiliden)-piperidin-1-il]-1-

ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (286). El nitrilo

283 (26 mg, 0.05 mmoles) 17 mg de hidróxido de potasio se disuelven en 1 ml de etanol y 1 ml de agua. La mezcla se calienta a 90 grados durante 1 h. La

solución se enfría y concentra. El residuo se acidifica con HCl 1N y se extrae

15 con cloruro de metileno. La capa orgánica se concentra para proporcionar 30

mg de un sólido amarillo claro. El sólido anterior se disuelve en 10 ml de HCl

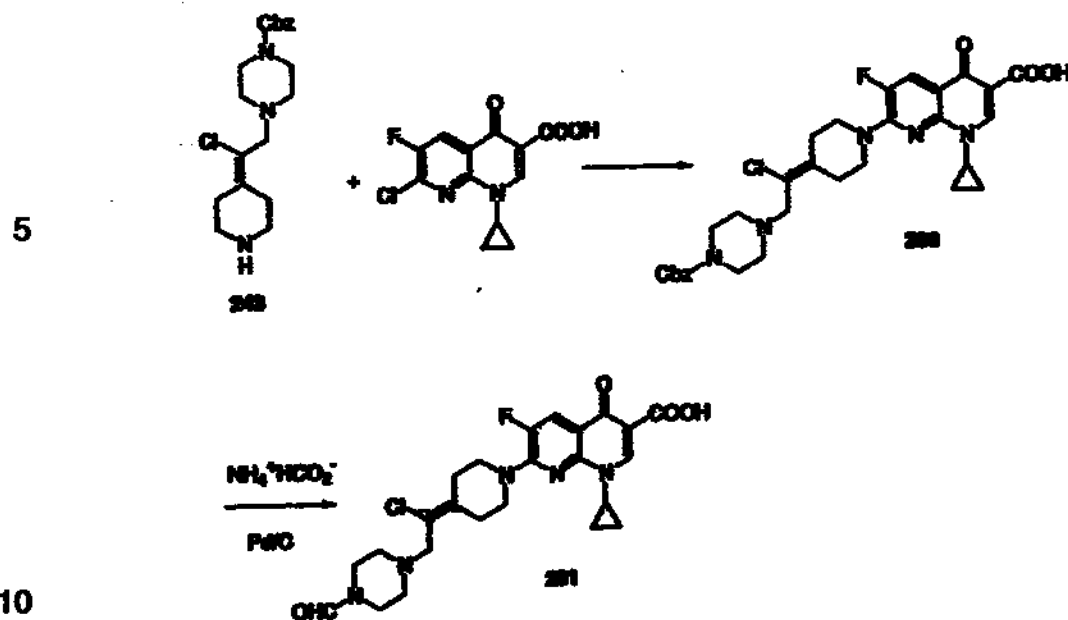
6N y se calienta a temperatura de reflujo durante 48 h. La mezcla se enfría y

purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 10-50% de acetonitrilo/agua

que contiene ácido trifluoroacético 0.1%) para proporcionar la sal de ácido

20 trifluoroacético del compuesto del título (4.0 mg, 15%). EM 417 (M+H).

~~164~~
ESQUEMA XLVIII



Sal del ácido trifluoroacético del ácido 7-[4-[1-cloro-2-(4-formil)-piperazin-1-il-etiliden]piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (291).

Etapas 1:

15 El acoplamiento de la amina 243 con el ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-naftiridin-carboxílico se realiza de una manera similar a la preparación de 162. EM 611 (M+H).

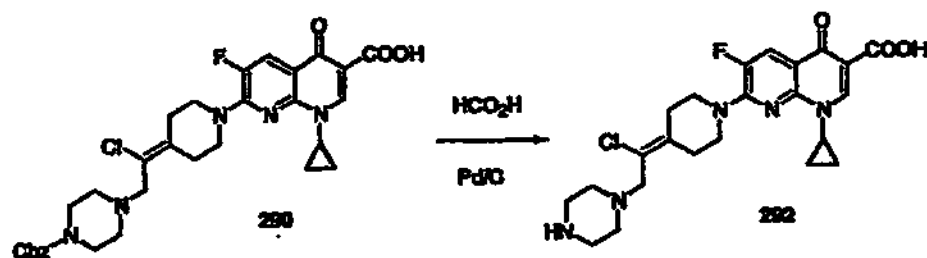
Etapas 2:

20 El derivado de piperazina protegida con Cbz 290 (0.0505 g, 0.070 mmoles) en 3 ml de tetrahidrofurano, 6 ml de metanol y 4 ml de dimetilformamida se trata con formiato de amonio (0.16 g, 2.6 mmoles) y 10% de paladio en carbón (0.0195 g, 0.018 mmoles) agregado en tres porciones

durante 11 días. La mezcla se filtra a través de Celite y se eluye con metanol. La mezcla se concentra, se capta en sulfóxido de dimetilo y se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 10-90% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%). Las fracciones recolectadas se liofilizan para proporcionar 0.0081 g del compuesto del título (291) como un sólido blanco (19% de rendimiento). EM 504 (M+H).

ESQUEMA XLIX

10

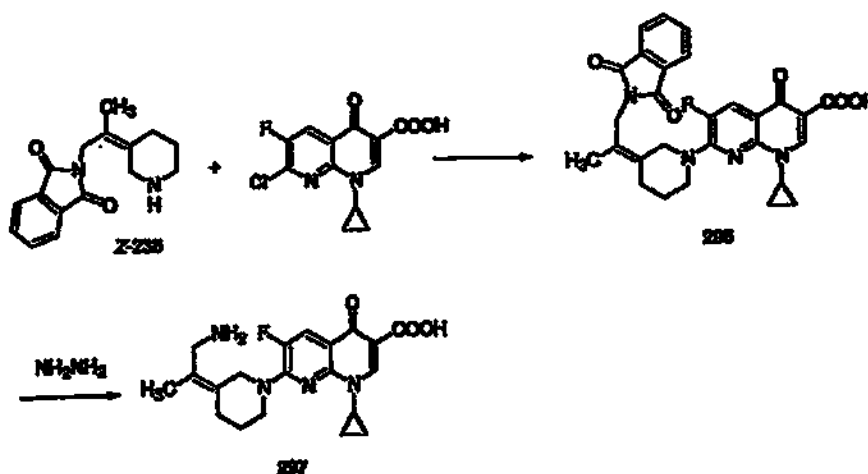


Sal del ácido trifluoroacético del ácido 7-[4-[1-cloro-2-piperazin-1-il-etiliden)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridin-3-carboxílico (292).

A una solución del compuesto 290 (0.0475 g, 0.066 mmoles) en 9 ml de metanol se agrega ácido fórmico (0.5 ml, 13.2 mmoles) y 10% de paladio en carbón (0.0149 g, 0.014 mmoles) y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla se filtra a través de Celite y se eluye con metanol. La mezcla se concentra, se capta en sulfóxido de dimetilo y se purifica por CLAP (columna C-18, en fase inversa, 10-90% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%). Las fracciones recolectadas se liofilizan para

0.104 mmoles) en 1 ml de tetrahidrofurano, 3 ml de metanol se trata con formiato de amonio (0.0377 g, 0.60 mmoles) y 10% de paladio en carbón (0.005 g, 0.005 mmoles) y se agita durante la noche. La mezcla se filtra a través de Celite y se eluye con metanol. La mezcla se concentra, se capta en sulfóxido de dimetilo y se purifica por CLAP (columna C-18 en fase inversa, 10-90% de acetonitrilo/agua que contiene ácido trifluoroacético 0.1%). Las fracciones recolectadas se liofilizan para proporcionar 0.0321 g del compuesto del título (294) como un sólido blanco (54%). EM 460 (M+H).

10

ESQUEMA LI

15

20 Sal del ácido trifluoroacético del ácido (Z)-7-[3-(1-amino-2-propiliden)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naffiridin-3-carboxílico (297).

Etapas 1:

El acoplamiento de la amina Z-238 con el ácido 7-cloro-1-

ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-naftiridin-3-carboxílico se realiza de una manera similar a la preparación de 162. EM 517 (M+H).

Etapas 2:

La hidrazinólisis de italamida 296 para proporcionar el compuesto del título (297) se realiza de una manera similar a la preparación de 68. EM 387 (M+H).

Actividad Biológica

Los compuestos descritos en la presente invención poseen actividad antibacteriana debido a su estructura novedosa y son útiles como agentes antibacterianos para el tratamiento de infecciones bacterianas en humanos y animales.

La concentración inhibidora mínima (MIC) ha sido un indicador de la actividad antibacterial in vitro ampliamente utilizada en la técnica. La actividad antimicrobiana in vitro de los compuestos se determina por el método de caldo de microdilución siguiendo el método de prueba del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Este método se describe en NCCLS documento M7-A4, Vol. 17, No. 2 "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacterial that Grow Aerobically—Fourth Edition", la cual se incorpora en la presente como referencia.

En este método se agregan a pozos en bandejas de microdilución diluciones seriadas dobles del medicamento en caldo de Mueller-Hinton ajustado en cationes. Los organismos de prueba se preparan

al ajustar la turbidez de los cultivos de caldo que crecen de manera activa de manera que la concentración final del organismo de prueba después de que se ha agregado a los pozos es de aproximadamente 5×10^4 ufc/pozo (ufc = unidades formadoras de colonias).

- 5 Después de la inoculación de las bandejas de microdilución se incuban las bandejas a 35°C durante 16-20 horas y después se leen. La MIC es la concentración más baja del compuesto de prueba que inhibe por completo el crecimiento del organismo de prueba. La cantidad de crecimiento en los pozos que contienen el compuesto de prueba se compara con la
- 10 cantidad de crecimiento en pozos con crecimiento control (sin compuesto de prueba), utilizados en cada bandeja. Como se establece en el cuadro 5, los compuestos de la presente invención se prueban contra una diversidad de bacterias patógenas que resultan en una gama de actividades que dependen del organismo probado.

15

CUADRO 5

Valores MIC (μ g/ml) de Algunos Compuestos de la Presente Invención

- (A: *Staphylococcus aureus* OC4172; las cepas B, C y D son
- 20 aislados clínicos resistentes a fluoroquinolona de *Streptococcus pneumoniae* que contienen diferentes constelaciones de sustituciones de aminoácidos en la región QRDR; E: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619).

Compuesto/ Organismo	MIC (µg/ml)				
	A	B	C	D	E
1	0.03	2	0.5	1	0.12
2	0.06	0.25	1	1	0.12
3	0.06	1	0.25	1	0.12
4	0.06	ND*	1	2	0.25
5	0.03	ND	1	ND	0.06
6	0.03	ND	0.5	ND	0.06
7	0.015	0.06	0.12	0.12	0.06
8	0.25	2	8	8	0.5
9	0.5	4	>16	>16	1
10	0.03	ND	0.5	1	0.12
11	0.03	ND	0.5	1	0.12
12	0.12	2	4	4	0.5
189	<0.12	4	2	4	2
76	0.03	2	1	2	0.25
77	0.12	8	16	16	1
80	0.06	0.5	2	1	0.12
205	0.25	2	8	4	0.5
81	0.06	1	2	2	0.25
160	0.06	2	2	1	0.12
183	0.12	ND	2	2	0.25
182	0.06	ND	1	2	0.25
209	0.12	ND	8	16	0.25
166	0.5	ND	4	4	2
191	0.25	8	8	2	1
193	0.12	8	8	2	0.5
194	0.12	2	4	1	0.5
195	0.12	8	8	2	1
196	0.12	ND	4	2	0.5
199	0.06	1	2	1	0.25
206	1	ND	4	4	4
207	1	8	8	2	4
72	0.03	0.25	0.5	0.25	0.12
75	0.12	1	1	1	0.25
213	0.12	ND	2	2	0.5
214	0.06	ND	1	1	0.25
215	0.25	2	2	2	0.25
216	0.06	0.12	2	1	0.25
79	0.06	ND	2	1	0.25

5

10

15

20

5	217	0.25	ND	2	2	0.25
	218	0.12	ND	2	2	0.25
	219	0.5	8	8	4	0.5
	74	0.06	ND	1	0.25	0.12
	220	0.12	2	4	0.5	0.5
10	221	0.12	2	4	4	0.5
	201	0.12	ND	2	8	0.5
	208	0.06	0.25	2	0.25	0.25
	73	0.06	0.5	1	0.25	0.12
	202	0.5	16	16	8	2
15	173	0.5	8	16	8	1
	70	0.03	ND	0.25	0.25	0.12
	69	0.06	ND	1	2	0.25
	71	0.03	ND	0.25	0.5	0.12
	65	0.03	ND	0.5	1	0.12
20	14	0.03	2	1	1	0.25
	64	0.12	8	2	8	1
	163	0.12	4	4	ND	1
	185	0.12	16	16	ND	1
	59	0.06	8	8	ND	0.5
	164	0.12	32	>32	ND	2
	172	0.06	32	16	ND	1
	211	0.03	4	4	ND	0.5
	60	2	ND	16	ND	16
	61	0.12	ND	16	ND	1
	210	8	16	16	ND	>16
	62	2	>16	>16	ND	8
	204	0.25	0.5	0.5	0.5	0.12
	176	0.25	0.5	1	1	0.12
	175	0.5	2	2	1	0.25
	78	1	2	1	ND	0.25
	173	0.06	1	2	2	0.25
	203	0.06	0.06	1	0.5	0.12
	212	0.06	1	2	2	0.12
	177	1	8	>16	>16	4
	178	0.5	1	8	4	4
	179	0.5	>16	16	>16	2
	180	0.5	ND	8	2	0.5
	181	1	ND	>16	8	2
	247	0.5	ND	8	2	0.5
	248	0.5	ND	16	4	2
	249	1	ND	16	4	2

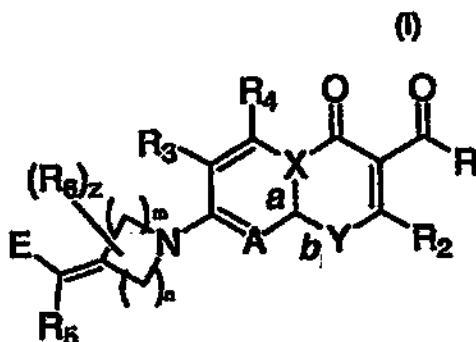
5	252	0.5	ND	8	4	1
	250	0.25	ND	8	0.5	0.5
	251	0.5	ND	16	>2	1
	253	0.06	4	>16	4	0.5
	254	0.06	ND	4	4	0.25
	255	0.5	2	4	16	4
	256	0.03	1	1	1	0.06
	257	0.03	0.5	0.5	0.5	0.06
	258	≤4	8	>16	>16	8
	261	≤0.015	0.06	0.06	0.06	≤0.015
	259	0.03	0.5	1	0.12	0.06
	260	0.03	ND	0.5	0.06	0.06
	262	≤0.015	ND	1	1	0.25
	263	0.03	0.5	1	0.5	0.12
	267	0.12	2	2	2	0.5
10	268	≤0.015	0.06	0.12	0.12	0.03
	269	≤0.015	0.25	0.06	ND	0.03
	270	0.06	ND	4	2	0.5
	271	≤0.015	1	1	1	0.12
	272	≤0.015	4	0.5	ND	0.5
	273	0.03	4	0.5	ND	4
	274	0.06	4	1	ND	1
	275	0.03	1	1	1	0.12
	276	≤0.015	0.5	2	4	0.25
	277	≤0.015	0.25	0.25	0.5	0.03
15	283	0.25	2	4	8	0.5
	285	0.25	ND	8	>16	1
	286	4	ND	>16	>16	16
	289	0.5	ND	1	2	0.25
	291	2	ND	>16	8	8
	292	1	ND	>16	16	4
	294	2	>16	>16	>16	8
	295	0.5	16	16	8	2
	297	0.25	16	16	16	1
	298	0.25	16	16	8	1
20	299	0.5	16	>16	2	1
	300	0.5	>16	>16	2	2
	301	0.12	8	8	8	0.25
	302	≤0.03	1	≤0.5	1	≤0.12
	303	≤0.015	0.25	0.12	0.25	0.03

*ND = no determinado

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Un compuesto que tiene la estructura de conformidad con la fórmula I:

10



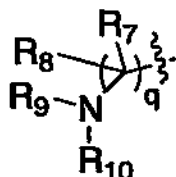
Formula I

- en donde: n es un número entero de 1 a 3; m es un número entero de 1 a 3; z es un número entero de 0 a 3; R se selecciona de hidrógeno, hidroxí y alcoxi:
- 15 R₂ es hidrógeno: R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, hidroxí, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo y alquinilo; R₅ se selecciona de hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo, arilo, alcoxi, ciano, CO₂R₁₃ y alquiltio; R₆ se selecciona independientemente de alquilo, hidroxí, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxímino y halógeno: o R₅ y R₆ se unen
- 20 para formar un anillo carbocíclico de 4 a 7 miembros en donde cada átomo de carbono en el anillo puede estar opcionalmente sustituido con R₁₂, en donde R₁₂ se selecciona del grupo que consiste de halógeno, amino, hidroxí, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, alquinilo, oxo, alcoxímino e hidroxímino; R₁₃ es

hidrógeno, alquilo, arilo, o un grupo protector de ácido carboxílico; E se selecciona del grupo que consiste de:

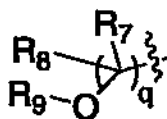
1)

5



en donde, q es un número de 1 a 3; R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo, o R₇ y R₈ se unen para formar un anillo carboxíciclo de 3 a 6 miembros o cualquiera de R₇ o R₈ se puede unir
10 independientemente a cualquiera de R₉ o R₁₀ para formar un anillo heterocíclico que contiene un átomo de nitrógeno al cual se unen R₉ o R₁₀, en donde R₉ y R₁₀, cada uno independientemente, se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, acilo, alcóxicarbonilo o sulfonilo, o alternativamente R₉ y R₁₀ se unen para formar un anillo heterocíclico que contiene el átomo de
15 nitrógeno al cual están unidos;

2)



en donde, q es como se define en lo anterior; R₇ y R₈ se seleccionan cada uno
20 independientemente de hidrógeno y alquilo o R₇ y R₈ se unen para formar un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, y R₉ se selecciona de hidrógeno, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo o sulfonilo; y 3) alquenilo; A se selecciona de N y C(R₁₁), en donde R₁₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxí,

alcoxi, alquiltio y ciano; X se selecciona de C y N, en donde, si X es C, a es un enlace doble y b es un enlace sencillo y si X es N, a es un enlace sencillo y b es un enlace doble; e Y se selecciona de N(R₁) y C(R₁), con la condición de que cuando Y es N(R₁), X es C y cuando Y es C(R₁), X es N, en donde R₁ se
5 selecciona de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alquilo, alqueno, un arilo de 6 miembros y un heteroarilo de 6 miembros; con la condición de que si A es C(R₁₁), X es C e Y es N(R₁), entonces R₁₁ y R₁ se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros que opcionalmente está sustituido por uno o más grupos
10 alquilo para un átomo de hidrógeno correspondiente, si A es C(R₁₁), X es C e Y es N(R₁), entonces R₂ y R₁ se pueden unir para formar un anillo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo para un átomo de hidrógeno correspondiente; o si A es C(R₁₁), X es C e Y es N(R₁), entonces R₂ y R se pueden unir para formar un anillo
15 heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo para un átomo de hidrógeno correspondiente; o un isómero óptico, diastereoisómero o enantiómero del mismo, una sal, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

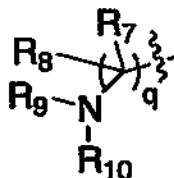
2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque A es C(OCH₃), C(OCHF₂), CH, CCl o N.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A es C(R₁₁), X es C, Y es N(R₁) y R₁₁ y R₁ se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente

sustituido por uno o más grupos alquilo para un átomo de hidrógeno correspondiente.

- 4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es N(R₁) y R₁ se selecciona de cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un anillo heterocíclico de 6 miembros.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque E es



10

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque m es 1 y n es 1, m es 2 y n es 2 o m es 1 y n es 3.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque z es 0 o R₆ es metilo y z es 1.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R₇ y R₈ son hidrógeno.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque q es 1.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R₉ es hidrógeno, metilo o etilo y R₁₀ es hidrógeno.

20

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

Applicant: Janssen Pharmaceutica N.V.
 International Application No.: PCT/US2006/003657
 International Filing Date: 02 February 2006
 For: 7-AMINO ALKYLIDENYL-HETEROCYCLIC
 QUINOLONES AND NAPHTHYRIDONES

I hereby certify that this correspondence is being transmitted via facsimile to
 The International Bureau,
 Fax No. 011-41-22 733 54 28
 September 17, 2007

(Date of facsimile transmission)

Thomas J. Dodd

(Name of applicant, assignee, or Registered Representative)
 /Thomas J Dodd/

(Signature)

September 17, 2007

(Date of Signature)

VIA FACSIMILE -41-22 733 54 28
 International Bureau
 34, chemin des Colombettes
 PO Box 18, CH-1211
 Geneva, Switzerland

REQUEST FOR THE RECORDING OF A CHANGE
UNDER RULE 92bis.1

Dear Sir:

The following inventor's Name and Address was incorrectly identified on the Request at the time of filing. The correct Name and Address is listed below:

As Filed:

Inventor: Xu Xiodong

As Corrected:

Inventor: Xu Xiaodong

Please record this change and notify all Office and PCT authorities. Also, please charge any fees that may be required to Account No. 10-0750/PRD-2155/TD.

Respectfully submitted,
 /Thomas J Dodd/

Thomas J. Dodd
 Attorney for Applicant
 Reg. No. 31,010

Johnson & Johnson
 One Johnson & Johnson Plaza
 New Brunswick, New Jersey 08933-7003
 September 17, 2007

185

184

PCT REQUEST

Original (for submission)

6	For receiving Office use only	
6-1	International Application No.	
6-2	International Filing Date	
6-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
6-4	Form PCT/RO/101 PCT Request Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.001.176 MT/POP 20060101/0.20.4rc.2.7
6-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
6-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
6-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2115PCT
I	Title of invention	7-AMINO ALKYLIDENYL-HETEROCYCLIC QUINOLONES AND NAPHTHYRIDONES
II	Applicant	applicant only
II-1	This person is	all designated States except US
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	(732) 524-2782
II-9	Facsimile No.	(732) 524-2808
II-10	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com

186

185

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	GRANT, Eugene B. III
III-1-5	Address	12 Chapel View Drive Flemington, New Jersey 08822 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	MACIELAG, Mark J.
III-2-5	Address	8 Seneca Trail Branchburg, New Jersey 08876 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	PAGET, Steven David
III-3-5	Address	2 Camden Road Hillsborough, New Jersey 08844 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	WEIDNER-WELLS, Michele Ann
III-4-5	Address	12 Norz Drive Hillsborough, New Jersey 08844 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

187

186

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-5-1	This person is	US only
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	XU, Xiaqing
III-5-5	Address	22 Dogwood Drive Plainsboro, New Jersey 08536 United States of America
III-5-6	State of nationality	CN
III-5-7	State of residence	US
III-6	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-6-1	This person is	US only
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	XU, Xiodong
III-6-5	Address	4564 Summer Hill Drive Doylestown, Pennsylvania 18901 United States of America
III-6-6	State of nationality	CN
III-6-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(732) 524-2782
IV-1-4	Facsimile No.	(732) 524-2808
IV-1-5	e-mail	tdodd9@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	DODD, Thomas J. (31,010)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	21 March 2005 (21.03.2005)	
VI-1-2	Number	11/084,987	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VI-3	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purpose of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	124	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	140	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

189

PCT REQUEST

Original (for submission)

190

2-1	Signature of applicant, agent or common representative	
2-4-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
2-4-2	Name of signatory	Thomas J. Dodd
2-4-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form PCT/RO/101 (Annex)	
0-4-1	PCT Fee Calculation Sheet Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.001.176 MT/FOP 20060101/0.20.4rc.2.7
0-9	Applicant's or agent's file reference	
2	Applicant	
12	Calculation of prescribed fees	
12-1	Transmittal fee T	300
12-2-1	Search fee S	1871
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International filing fee (first 30 sheets) H	1086
12-4	Remaining sheets	110
12-5	Additional amount (A)	12
12-6	Total additional amount (Z)	1320
12-7	H + Z = I	2406
12-12	EASY Filing reduction R	-78
12-13	Total international filing fee (I-R)	2328
12-14	Fee for priority document	
	Number of priority documents requested	1
12-15	Fee per document (O)	20
12-16	Total priority document fee: P	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+H+P)	4519
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions	
	The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750
12-22	Date	02 February 2006 (02.02.2006)
12-23	Name and signature	Thomas J. Dodd

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/101603 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 301/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

(74) Agents: JOHNSON, Philip S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/003657

(22) International Filing Date: 2 February 2006 (02.02.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11/034,987

21 March 2005 (21.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE]:
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): GRANT, Eugene, B., III [US/US]; 12 Chapel View Drive, Flemington, New Jersey 08822 (US). MACIELAG, Mark, J. [US/US]; 8 Seneca Trail, Branchburg, New Jersey 08876 (US). PAGET, Steven, David [US/US]; 2 Camden Road, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). WEIDNER-WELLS, Michele Ann [US/US]; 12 Norz Drive, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). XU, Xiaoping [CN/US]; 22 Dogwood Drive, Plainsboro, New Jersey 08535 (US). XU, Xiaodong [CN/US]; 4564 Summer Hill Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901 (US).

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

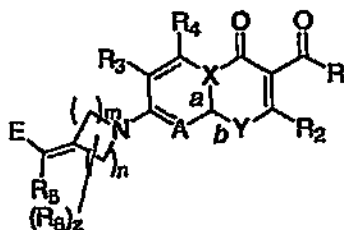
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 7-AMINO ALKYLIDENYL-HETEROCYCLIC QUINOLONES AND NAPHTHYRIDONES



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/003657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C07D471/04 C07D401/04 C07D498/06 A61K31/435 A61K31/47
A61P31/04

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, 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.
P, X	WO 2005/033108 A (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.; BOWERS GRANT III, EUGENE; MACIELAG, MARK J) 14 April 2005 (2005-04-14) the whole document	1-16
A	EP 0 362 759 A (SHIONOGI & CO., LTD) 11 April 1990 (1990-04-11) cited in the application claims 1-9	1-16
A	WO 99/14214 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 25 March 1999 (1999-03-25) cited in the application claims 1-10	1-16
A	US 2003/216568 A1 (DE SOUZA NOEL JOHN ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) claims 1-5, 26-31	1-16

☐ 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 raise doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

U 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, each 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

18 July 2006

Date of mailing of the international search report

26/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 5016 Patentplan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 940-3016

Authorized officer

vanVoorst tot Voorst, M

193

PR

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/003657

194

Part II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 15, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 15 and 16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Part III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2006/003657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005033108 A	14-04-2005	AU 2004278320 A1 CA 2539349 A1 EP 1675852 A1	14-04-2005 14-04-2005 05-07-2006
EP 0362759 A	11-04-1990	AU 623688 B2 AU 4250589 A CA 1332605 C KR 125938 B1 US 5017581 A	21-05-1992 05-04-1990 18-10-1994 26-12-1997 21-05-1991
WO 9914214 A	25-03-1999	AU 735186 B2 AU 9482998 A BR 9812644 A CA 2303389 A1 CN 1278813 A EP 1015445 A1 HU 0100051 A2 ID 24703 A JP 2001516756 T NO 20001340 A NZ 503740 A PL 339408 A1 RU 2193558 C2 SK 3812000 A3 TR 200001435 T2 US 6329391 B1	05-07-2001 05-04-1999 18-12-2001 25-03-1999 03-01-2001 05-07-2000 28-10-2001 03-08-2000 02-10-2001 15-05-2000 27-09-2002 18-12-2000 27-11-2002 12-09-2000 21-08-2000 11-12-2001
US 2003216568 A1	20-11-2003	NONE	

195

196



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FL FEE RECT	ATTY DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
11/084,987	03/21/2005	1614	1250	PRD-2115-US-CIP		16	1

000027777

PHILIP S. JOHNSON
 JOHNSON & JOHNSON
 ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
 NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

APR 20 2005

US PAT. DKT. SECTION

CONFIRMATION NO. 4820

FILING RECEIPT



OC00000015767634

Date Mailed: 04/18/2005

Receipt is acknowledged of this regular Patent Application. It will be considered in its order and you will be notified as to the results of the examination. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Eugene B. Grant, Flemington, NJ;
 Mark J. Macielag, Branchburg, NJ;
 Steven David Paget, Hillsborough, NJ;
 Michele Ann Weidner-Wells, Hillsborough, NJ;
 Xiaoping Xu, Plainsboro, NJ;
 Xiaodong Xu, Doylestown, PA;

Power of Attorney: The patent practitioners associated with Customer Number 000027777.

Domestic Priority data as claimed by applicant

This application is a CIP of 10/937,238 09/09/2004

Foreign Applications

If Required, Foreign Filing License Granted: 04/18/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US11/084,987**

Projected Publication Date: 03/09/2006

Non-Publication Request: No

195

197

Early Publication Request: No

Title

7-Amino alkylidenyl-heterocyclic quinolones and naphthyridones

Preliminary Class

514

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

198



No. 07-089564-00000-0000

Fecha: 2007-09-25 15:51:01 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION Folios: 186

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[1]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

1994

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCORAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	7 99564
	Solicitud internacional	PCT/US2006/003657
	Fecha inicio fase nacional	21/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13816

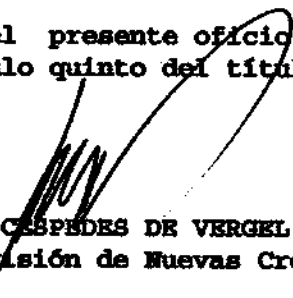
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. 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. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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.


ALEX CARMONA CASPIQUES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02-NOV. 2007
adpall