Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda.

71

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-68489

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS DE 2- QUINOLINONA Y 2- QUINOXALINONA- Y SU USO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151 85 Södertalje, Suecia

1/2

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 02 de Julio de 2009

P2009/000100

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-068489- -00000-0000

Fecha: 2009-07-02 16:38:52 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 352

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000100**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB
Dirección: S-151 85 Södertalje
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.376.996
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA DJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004766 Fecha Diciembre 13, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/071961 Fecha Junio 19, 2008

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE 2- QUINOLINONA Y 2- QUINOXALINONA- Y SU USO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS**

Clasificación Internacional (51) C07D 493/04, C07D 498/04, C07D 513/04, A61K 31/4709, A61K 31/498, A61P 31/00

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Diciembre 15, 2006	60/870.181
US	Agosto 30, 2007	60/969.163

(9) **Comprobante de pago No.** 09-46.440 **Fecha** Junio 24 de 2009

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 07-074.694.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

JANELLE COMITA-PREVOIR
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MARK CRONIN
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BOLIN GENG
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ANDREW AYDON GODFREY
Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica

FOLKERT RECK
35 Gatehouse Drive, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 46,440
FECHA : JUNIO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-068489- -00000-0000
Fecha: 2009-07-02 16:38:52 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 352

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800273	24/06/2009	10,131,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

No. 11426

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

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

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

Certificación Notarial

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

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

Ex oficio:

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

JORGE E. SERRA

Apostilla adjunta:

6

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

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

Certificación:

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

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country :** Sweden

   This public document

2. **has been signed by** Anne-Marie Bonde

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

4. **bears the seal/stamp of**

   Notary Public in Stockholm

Certified

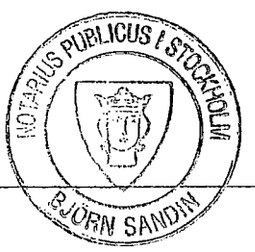
5. **at** Stockholm 6. **the** 26.10.2007

7. **by** Björn Sandin

   Notary Public

8. **No** 4071

9. **Seal/stamp:** 10. **Signature:**



OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos F. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chibi
Simón Sabor
Alexander Agudel
Camilo A. Rodrigue
Lina Moreno
Catalina Barbosa
Of Counsel
Guillermo Olarte
Graciela Idel
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciled in

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

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

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

Signature/Firma: Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha: 24 OCTOBER 2007

City,Country/Ciudad,País: SODERTALJE

NOTARIES PUBLICS & SECRETARIES
ANNE-MARIE BODY

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

hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26

Crowns Ex officio:

NOTARIUS PUBLICUS I STOCKHOLM
ANNE-MARIE BONDE

Andrea Burén
Authorized Signatory

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

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

3. That ASTRAZENECA AB
having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):
Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction; Date of Licence Expiration)
SEAL (optional)

NOTARIUS PUBLICUS LICENCIADO ANNE-MARIE BONNET

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 June 2008 (19.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/071961 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 493/04 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/498* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2007/004766

(22) International Filing Date:
13 December 2007 (13.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/870,181 15 December 2006 (15.12.2006) US
60/969,163 30 August 2007 (30.08.2007) US

(71) Applicant *(for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, ME, MK, ML, MN, MR, MT, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM only)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

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

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **COMITA-PREVOIR, Janelle** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **CRONIN, Mark** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **GENG, Bolin** [US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, Massachusetts 02451 (US). **GODFREY, Andrew, Aydon** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). **RECK, Folkert** [DE/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US).

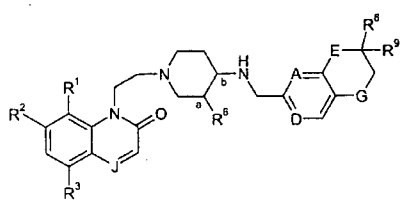
(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

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

(54) Title: 2-QUINOLINONE AND 2-QUINOXALINONE- DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTIBACTERIAL AGENTS



(I)

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

WO 2008/071961 A1

2-QUINOLINONE AND 2-QUINOXALINONE- DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTIBACTERIAL AGENTS

Field of Invention

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

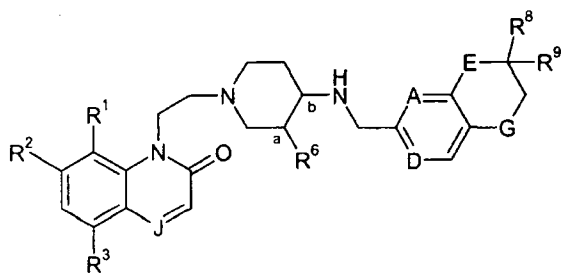
Background

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

Summary

In accordance with the present invention, the applicants have hereby discovered compounds that possess the ability to act as antimicrobials. Accordingly, the present invention relates to compounds that demonstrate antibacterial activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as the active ingredient, their use as medicaments, and their use in the manufacture of medicaments for use in the treatment of bacterial infections in warm-blooded animals such as humans.

Accordingly the present invention provides a compound of Formula (I):



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula (I) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers, and wherein

A is selected from CH and N;

D is selected from C-R^7 and N;

wherein at least one of A and D is carbon;

E is selected from O, NH, and S,

wherein:

i) **E** is NH if R^8 and R^9 together from =O; and

ii) **E** is O or S if R^8 and R^9 are each H;

G is selected from O and S;

J is selected from C-R^4 and N;

$\mathbf{R^1}$ is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, OR^{1a}, and $-N(R^{1a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{10};

$\mathbf{R^{1a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{20};

$\mathbf{R^2}$ is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{2a}$, and $-N(R^{2a})_2$ wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{20};

$\mathbf{R^{2a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{20};

$\mathbf{R^3}$ is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, $-OR^{3a}$, and $-N(R^{3a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{30};

$\mathbf{R^{3a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{30};

$\mathbf{R^4}$ is selected from H, halo, $-CO_2H$, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{40};

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{6a}$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{60};

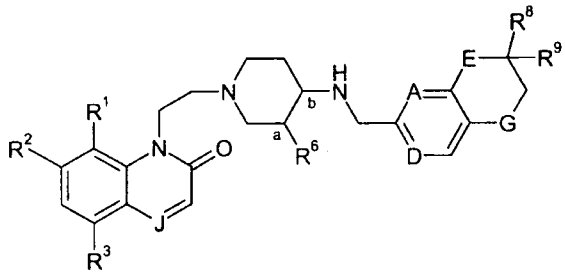
$\mathbf{R^{6a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{60};

R^7 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{70};

R^8 and R^9 are each hydrogen, or R^8 and R^9 together form =O; and

R^{10}, R^{20}, R^{30}, R^{40}, R^{60}, and R^{70} in each occurrence are each, independently, selected from halo, hydroxy, cyano, $-CO_2H$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl.

In another aspect, the present invention provides a compound of Formula (II):



Formula (II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the R^6 group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" are in a trans relationship to each other, and wherein

A is selected from CH and N;

D is selected from C-R^7 and N;

wherein at least one of A and D is carbon;

E is selected from O, NH, and S,

wherein:

i) **E** is NH if R^8 and R^9 together from =O; and

ii) **E** is O or S if R^8 and R^9 are each H;

G is selected from O and S;

J is selected from C-R^4 and N;

R^1 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, OR^{1a}, and $-N(R^{1a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{10};

R^{1a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{20};

R^2 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{2a}$, and $-N(R^{2a})_2$ wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{20};

R^{2a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{20};

R^3 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, $-OR^{3a}$, and $-N(R^{3a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{30};

R^{3a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{30};

R^4 is selected from H, halo, $-CO_2H$, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{40};

R^6 is selected from fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{6a}$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{60};

R^{6a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{60};

R^7 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{70};

R^8 and R^9 are each hydrogen, or R^8 and R^9 together form =O; and

R^{10}, R^{20}, R^{30}, R^{40}, R^{60}, and R^{70} in each occurrence are each, independently, selected from halo, hydroxy, cyano, $-CO_2H$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl.

The compounds of Formulas (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof are believed to be effective in treating bacterial infections. Accordingly, the present invention relates to compounds of Formulas (I) and (II) that demonstrate antibacterial activity, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as the active ingredient, methods for their us in the treatment of bacterial infections, their use as medicaments for the treatment of bacterial infections, and their use in the manufacture of such medicaments.

Detailed Description of the Invention

In this specification the prefix C_{x-y} as used in terms such as C_{x-y}alkyl and the like (where x and y are integers) indicates the numerical range of carbon atoms that are present in the group; for example, C_{1-4}alkyl includes C_1alkyl (methyl), C_2alkyl (ethyl), C_3alkyl (propyl and isopropyl) and C_4alkyl (butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, and *t*-butyl).

As used herein the term "alkyl" refers to both straight and branched chain saturated hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms. References to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only.

The term "alkenyl" refers to both straight and branched chain hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms and containing at least one carbon-carbon double bond. For example, "C_{2-8}alkenyl" includes, but is not limited to, groups such as C_{2-6}alkenyl, C_{2-4}alkenyl, ethenyl, 2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl, 2-heptenyl, and 2-methyl-1-heptenyl.

The term "alkynyl" refers to both straight and branched chain hydrocarbon radicals having the specified number of carbon atoms and containing at least one carbon-carbon triple bond. For example, "C_{2-8}alkynyl" includes, but is not limited to, groups such as C_{2-6}alkynyl, C_{2-4}alkynyl, ethynyl, 2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 3-butynyl, 4-pentynyl, 5-hexynyl, 2-heptynyl, and 4-methyl-5-heptynyl.

The term "halo" refers to fluoro, chloro, and bromo. In one aspect, "halo" may refer to fluoro.

Where optional substituents are chosen from "one or more" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

The term "carbocyclyl" refers to a saturated, partially saturated, or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 ring atoms, wherein one or more -CH_2- groups can optionally be replaced by a corresponding number of -C(O)- groups. In one aspect, the term "carbocyclyl" may refer to a monocyclic ring containing 3 to 6 ring atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. In another aspect, the term "carbocyclyl" may refer to a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms. Illustrative examples of "carbocyclyl" include, but are not limited to, adamantyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, 1-oxocyclopentyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or

1-oxoindanyl. A particular example of a "carbocyclyl" group is phenyl.

The term "heterocyclyl" refers to a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic ring containing 4-12 ring atoms of which at least one ring atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a $-CH_2-$ group can optionally be replaced by a -C(O)-. Ring sulfur atoms may be optionally oxidized to form S-oxides. Ring nitrogen atoms may be optionally oxidized to form N-oxides. Illustrative examples of the term "heterocyclyl" include, but are not limited to, 1,3-benzodioxolyl, 3,5-dioxopiperidinyl, imidazolyl, indolyl, isoquinolone, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholino, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxo-1,3-thiazolidinyl, piperazinyl, piperidyl, pyranyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, 4-pyridone, quinolyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, thienyl, thiomorpholino, thiophenyl, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. In one aspect of the invention the term "heterocyclyl" may refer to a saturated, partially saturated or unsaturated, monocyclic ring containing 5 or 6 atoms of which at least one atom is selected from nitrogen, sulfur, and oxygen, and may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, and a ring nitrogen atom may be optionally oxidized to form an N-oxide.

The symbol "(±)" is intended to signify a racemic mixture; i.e. an optically inactive mixture of equal amounts of (+) and (-) enantiomers of the indicated compound.
When a compound or mixture is designated as being "cis (±)" or "trans (±)," it should be understood that the cis or trans relationship indicated therein pertains to the relationship between the group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b."

Where a particular R group is present in a compound of Formulas (I) or (II) more than once, it is intended that each selection for that R group is independent at each occurrence.

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

The term "substantially free" is intended to indicate that the specified entity is present in an amount less than 10%, more particularly less than 5%, in particular less than 2%, more

particularly less than 1%, in particular less then 0.5%, particularly less than 0.2%.

As used herein, the term "optionally substituted," indicates that substitution is optional and therefore it is possible for the designated group to be either substituted or unsubstituted. In the event a substitution is desired, any number of hydrogens on the designated group may be replaced with a selection from the indicated substituents, provided that the normal valency of the atoms on a particular substituent is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound which exhibits an antibacterial effect.

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

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

Compounds and substituent definitions of the present invention have been named with the aid of ACD/Name by ACD/Labs®.

Compounds of Formulas (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof may form stable pharmaceutically acceptable acid or base salts, and in such cases administration of a compound as a salt may be appropriate, and pharmaceutically acceptable salts may be made by conventional methods well-known in the art.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

The compounds of Formulas (I) and (II) have two chiral carbons on the central piperidine ring, carbon "a" and carbon "b." Additionally, the compounds of Formulas (I) and (II) may have other chiral centers and/or geometric isomeric centers (E- and Z- isomers) It is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess antibacterial activity. The invention further relates to any and all tautomeric forms of the compounds of Formula (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof that possess antibacterial activity.

It is also to be understood that certain compounds of Formulas (I) and (II) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess antibacterial activity.

Additional embodiments of the invention are as follows. Unless otherwise indicated, these additional embodiments relate to both compounds of Formulas (I) and (II), and to pharmaceutically acceptable salts thereof. The specific substituents and stereochemical relationships may be used, where appropriate, with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

Carbon "a" and Carbon "b"

In one aspect, the R^6 group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" of the compounds of Formula (I) are in a cis (+) relationship to each other, wherein the compound of

Formula (I) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

In another aspect, the R^6 group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" of the compounds of Formula (I) are in a cis (-) relationship to each other, the compound of Formula (I) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

In still another aspect, the R^6 group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" of the compounds of Formula (I) are in a trans (+) relationship to each other.

In still another aspect, the R^6 group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" of the compounds of Formula (I) are in a trans (-) relationship to each other.

A

In one aspect, **A** is N.

In another aspect, **A** is CH.

D

In one aspect, **D** is N.

In another aspect, **D** is CH.

In still another aspect, **D** is selected from N and CH.

A and D

In one aspect, **A** is N;
and **D** is CH.

In another aspect, **A** is CH; and
D is N.

E, G, R^8, and R^9

In one aspect, **E** and **G** are each O; and

R^8 and R^9 are each H.

In another aspect, **E** is NH; **G** is selected from O and S; and

R^8 and R^9 together form =O;

In still another aspect, **E** is NH; **G** is S; and

R^8 and R^9 together form =O.

In yet another aspect, **E** is NH; **G** is O; and

R^8 and R^9 together form =O.

J

In one aspect, **J** is N.

In another aspect, **J** is CH.

In still another aspect, **J** is selected from N and CH.

In yet another aspect, **J** is selected from N and C-R^4; and

R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl.

In a further aspect, **J** is selected from N and C-R^4; and

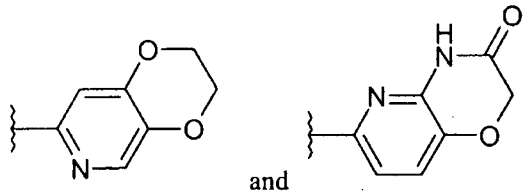
R^4 is selected from H and methyl.

In still a further aspect, **J** is selected from C-R^4; and

R^4 is selected from H and methyl.

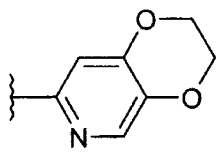
A, D, E, G, R^8, and R^9

In one aspect, **A**, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:

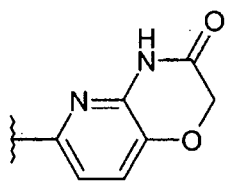


and

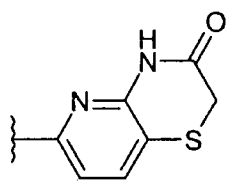
In another aspect, **A**, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form:



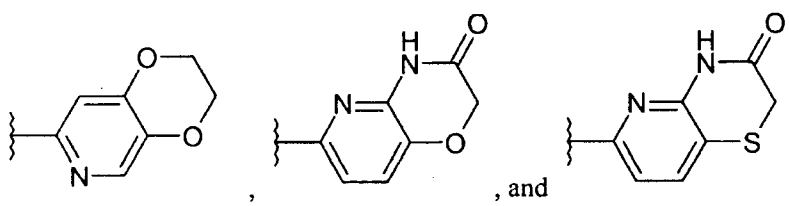
In still another aspect, **A**, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form:



In yet another aspect, **A**, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form:



In a further aspect, **A**, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, , and .

R^1

In one aspect, R^1 is H.

R^2

In one aspect, R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$; and
R^{2a} is C_{1-6}alkyl.

In another aspect, R^2 is selected from cyano and methoxy.

In still another aspect, R^2 is cyano.

In yet another aspect, R^2 is $-OR^{2a}$; and
R^{2a} is C_{1-6}alkyl.

In a further aspect, R^2 is methoxy.

R^3

In one aspect, R^3 is H.

R^6

In one aspect, R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and
R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

In another aspect, R^6 is selected from fluoro, hydroxy, and methoxy.

In still another aspect, R^6 is fluoro.

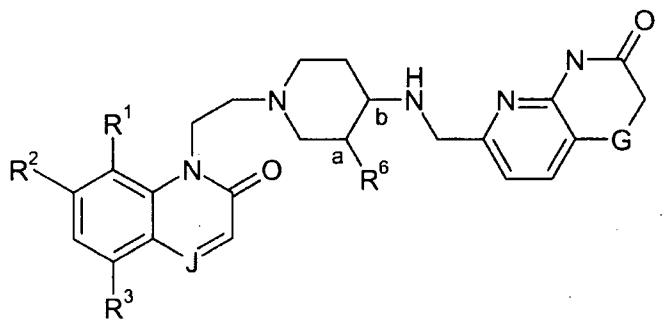
In yet another aspect, R^6 is hydroxy.

In a further aspect, R^6 is methoxy.

R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, A, D, E, G, and J

Formula (I)

1) In one aspect, the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (Ia):



Formula (Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **R^1**, **R^2**, **R^3**, **R^6**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, and wherein the compound of Formula (Ia) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

1.1) In one aspect of the compound of Formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

G is selected from O and S;

J is selected from N and CH;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and -OR^{2a};

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

R^6 is selected from fluoro and -OR^{6a}; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

1.2) In another aspect of the compound of Formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

G is selected from O and S;

J is selected from N and CH;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and methoxy;

R^3 is H; and

R^6 is selected from fluoro, hydroxy, and methoxy.

1.3) In still another aspect of the compound of Formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

G is selected from O and S;

J is selected from N and C-R^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and -OR^{2a};

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl;

R^6 is selected from fluoro and -OR^{6a}; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

1.4) In yet another aspect of the compound of Formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

G is selected from O and S;

J is selected from N and C-R^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and -OR^{2a};

R^{2a} is methyl;

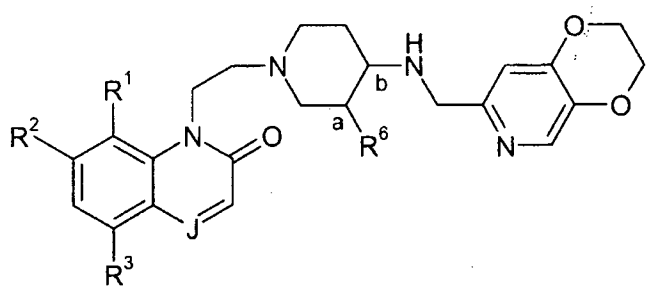
R^3 is H;

R^4 is selected from H and methyl;

R^6 is selected from fluoro and -OR^{6a}; and

R^{6a} is selected from H and methyl.

2) In another aspect, the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is a compound of Formula (Ib):



Formula (Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^6}$, and **J** are as defined hereinabove, wherein the compound of Formula (Ib) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

2.1) In one aspect of the compound of Formula (Ib),

J is selected from N and CH;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and -OR^{2a};

$\mathbf{R^{2a}}$ is $C_{1\text{-}6}$alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and -OR^{6a}; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and $C_{1\text{-}6}$alkyl.

2.2) In another aspect of the compound of Formula (Ib),

J is selected from N and CH;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro, hydroxy, and methoxy.

2.3) In still another aspect of the compound of Formula (Ib), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CH;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and -OR^{2a};

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

R^6 is selected from fluoro and -OR^{6a}; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

2.4) In yet another aspect of the compound of Formula (Ib), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CH;

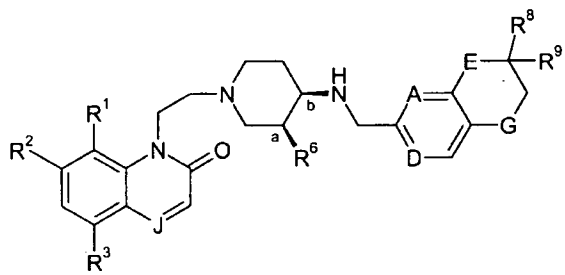
R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and methoxy;

R^3 is H; and

R^6 is selected from fluoro, hydroxy, and methoxy.

3) In still another aspect, the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (Ic):

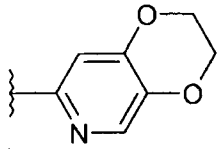
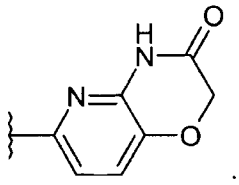


Formula (Ic)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, wherein the compound of Formula (Ic) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

3.1) In one aspect of the compound of Formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached form, a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

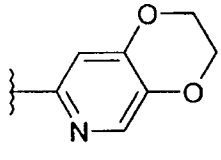
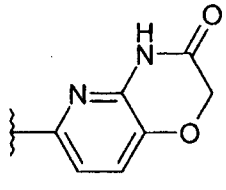
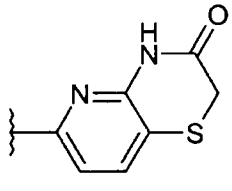
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

3.2) In another aspect of the compound of Formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


,

, and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl;

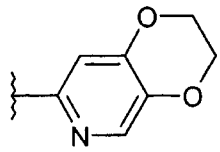
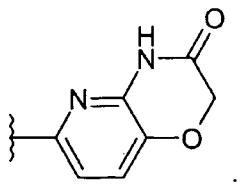
$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

3.3) In still another aspect of the compound of Formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form

a group selected from:

 and  ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is methyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

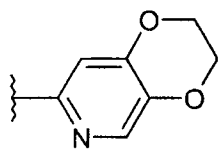
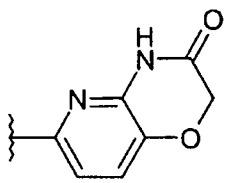
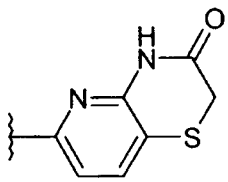
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and methyl.

3.4) In yet another aspect of the compound of Formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, D, E, G, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:

 ,  , and  ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is methyl;

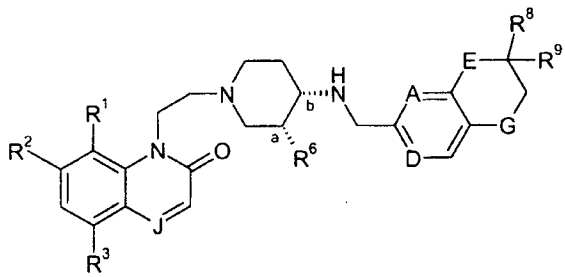
$\mathbf{R^3}$ is H;

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and methyl.

4) In a further aspect, the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (Id):

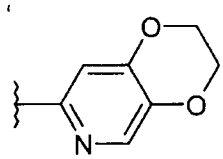


Formula (Id)

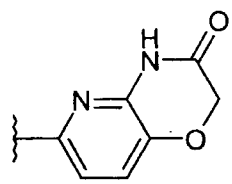
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^6}$, $\mathbf{R^8}$, $\mathbf{R^9}$, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, and wherein the compound of Formula (Id) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

4.1) In one aspect of the compound of Formula (Id), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



and



;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

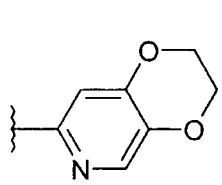
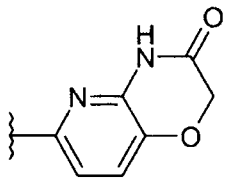
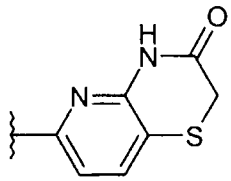
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

4.2) In another aspect of the compound of Formula (Id), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, and

;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

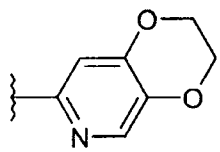
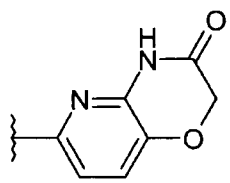
R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl;

R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

4.3) In still another aspect of the compound of Formula (Id), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is methyl;

R^3 is H;

R^4 is selected from H and methyl;

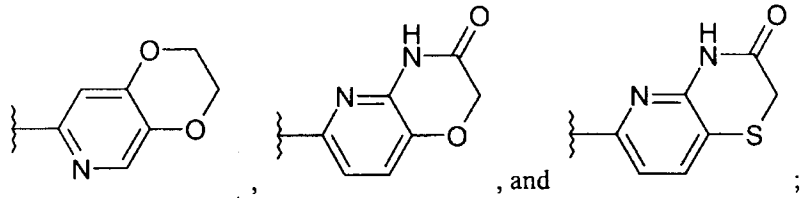
R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and methyl.

4.4) In yet another aspect of the compound of Formula (Id), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form

a group selected from:



;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is methyl;

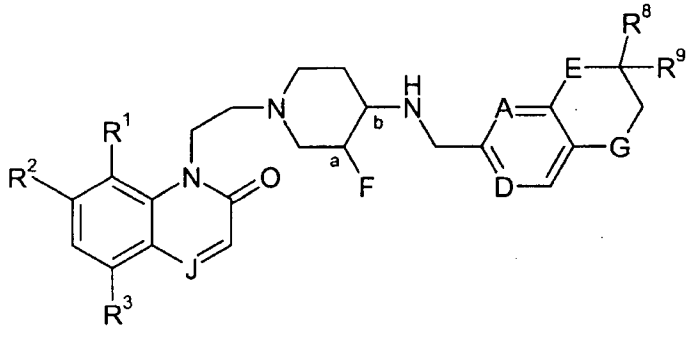
R^3 is H;

R^4 is selected from H and methyl;

R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and methyl.

5) In still a further aspect, the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (Ie):

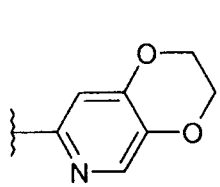
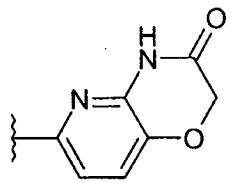


Formula (Ie)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, and wherein the compound of Formula (Ie) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

5.1) In one aspect of the compound of Formula (Ie), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

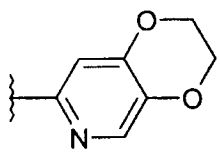
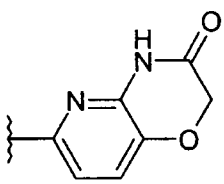
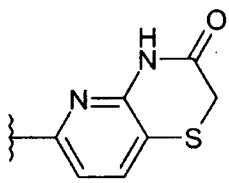
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

5.2) In another aspect of the compound of Formula (Ie), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


,

, and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

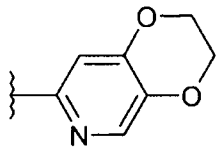
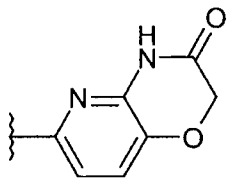
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

5.3) In still another aspect of the compound of Formula (Ie), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

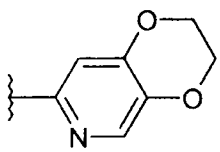
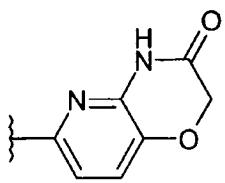
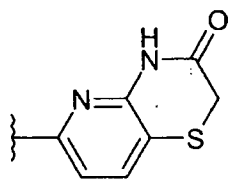
$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

5.4) In yet another aspect of the compound of Formula (Ie), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


,

, and

;

J is selected from N and CR^4;

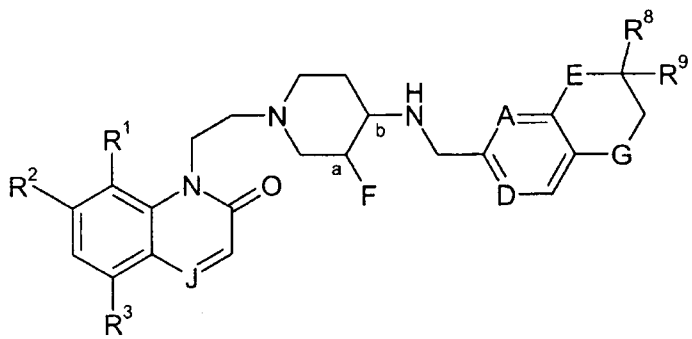
$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

6) In yet a further aspect, the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (If):

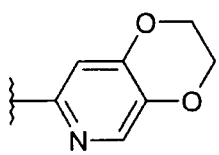
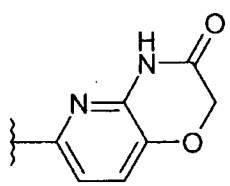


Formula (If)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, wherein the fluoro group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" are in a cis relationship to each other, and wherein the compound of Formula (If) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

6.1) In one aspect of the compound of Formula (If), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:

 and  ;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

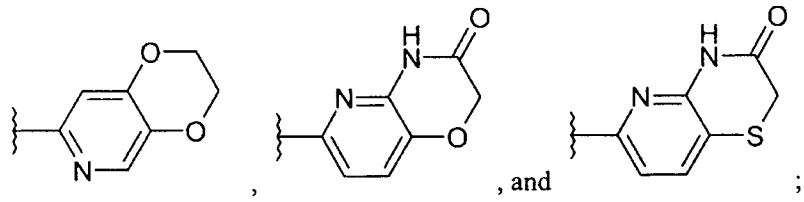
R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H; and

R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl.

6.2) In another aspect of the compound of Formula (If), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, , and ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

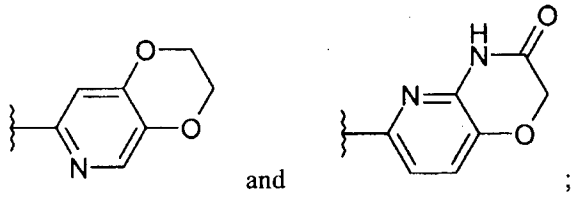
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

6.3) In still another aspect of the compound of Formula (If), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



and ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

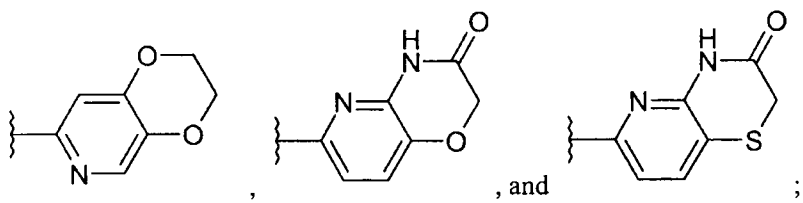
$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

6.4) In yet another aspect of the compound of Formula (If), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, , and ;

J is selected from N and CR^4;

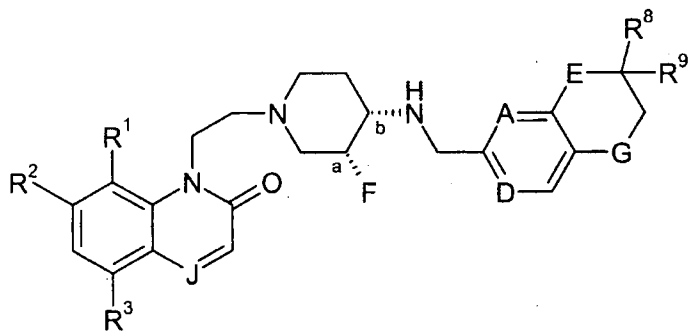
$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

7) In one aspect, the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (Ig):

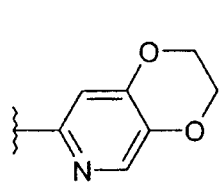
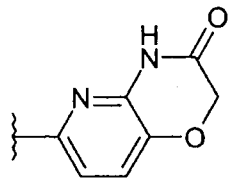


Formula (Ig)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^8}$, $\mathbf{R^9}$, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, wherein the compound of Formula (Ig) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

7.1) In one aspect of the compound of Formula (Ig), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is sclected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

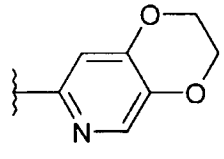
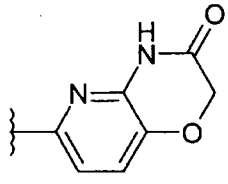
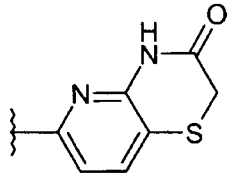
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

7.2) In another aspect of the compound of Formula (Ig), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


,

, and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

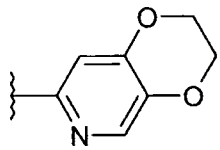
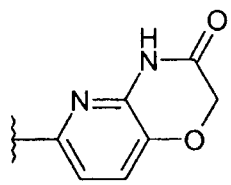
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

7.3) In still another aspect of the compound of Formula (Ig), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

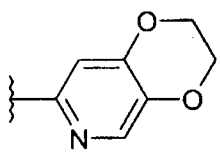
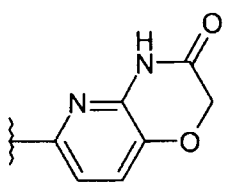
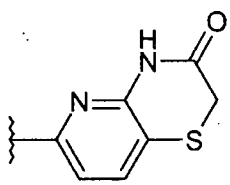
R^2 is selected from cyano and methoxy;

R^3 is H; and

R^4 is selected from H and methyl.

7.4) In yet another aspect of the compound of Formula (Ig), or a pharmaceutically acceptable salt thereof

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


,

, and

;

J is selected from N and CR^4;

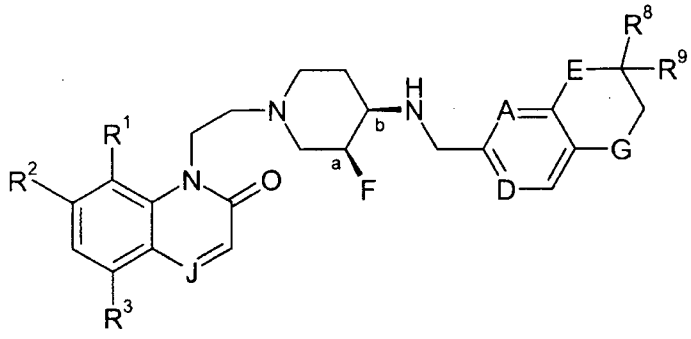
R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and methoxy;

R^3 is H; and

R^4 is selected from H and methyl.

8) In another aspect, the compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (Ih):

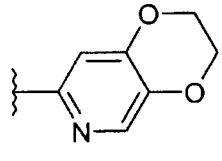
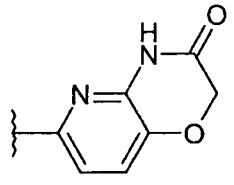


Formula (Ih)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, wherein the compound of Formula (Ii) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers.

8.1) In one aspect of the compound of Formula (Ih), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:

 and  ;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

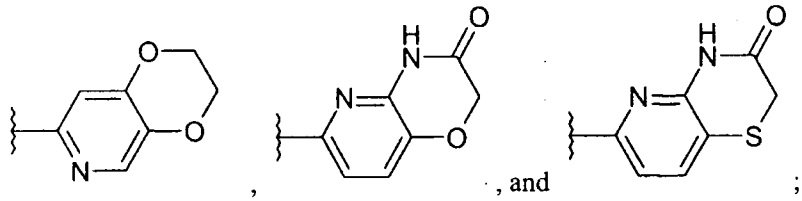
R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H; and

R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl.

8.2) In another aspect of the compound of Formula (Ih), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, , and ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

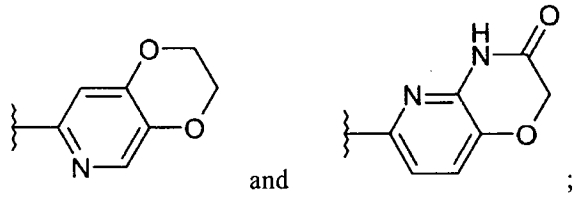
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

8.3) In still another aspect of the compound of Formula (Ih), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



and ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

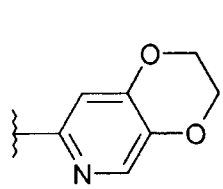
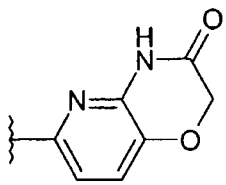
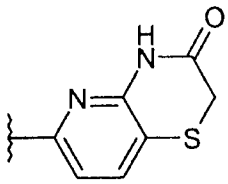
$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

8.4) In yet another aspect of the compound of Formula (Ih), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


, 
, and 
;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and methoxy;

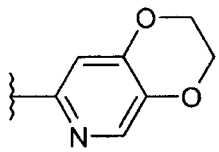
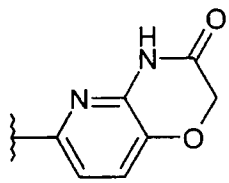
R^3 is H; and

R^4 is selected from H and methyl.

Formula (II)

1.1 In one aspect of the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and 
;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

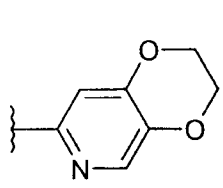
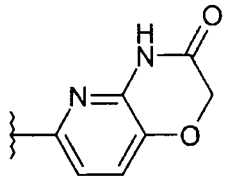
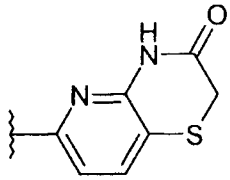
R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl;

R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

1.2) In another aspect of the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

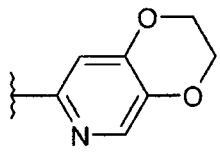
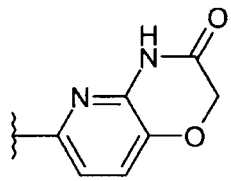
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

1.3) In still another aspect of the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is methyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

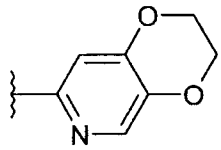
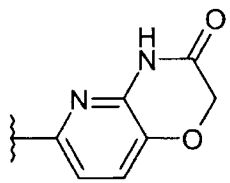
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and methyl.

1.4) In yet another aspect of the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form


and

;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

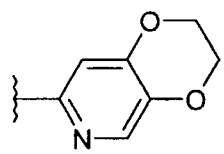
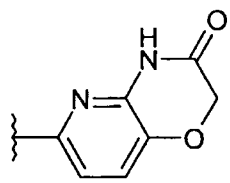
R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl;

R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

2.3) In still another aspect of the compound of Formula (IIa), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

R^4 is H;

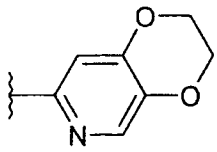
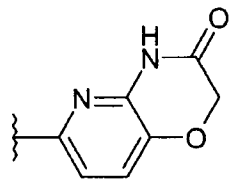
R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

2.4) In yet another aspect of the compound of Formula (IIa), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form

a group selected from:

 and  ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is methyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

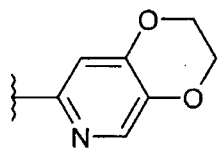
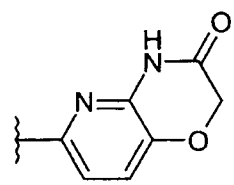
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and methyl.

2.5) In a further aspect of the compound of Formula (IIa), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:

 and  ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is methyl;

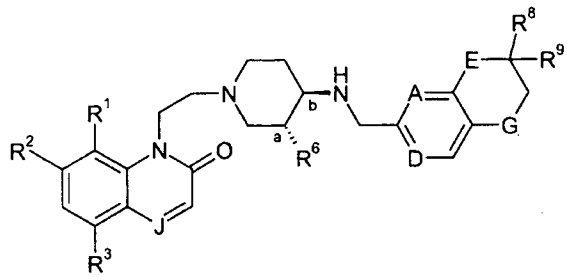
$\mathbf{R^3}$ is H;

$\mathbf{R^4}$ is H;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and methyl.

3) In another aspect, the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (IIb):

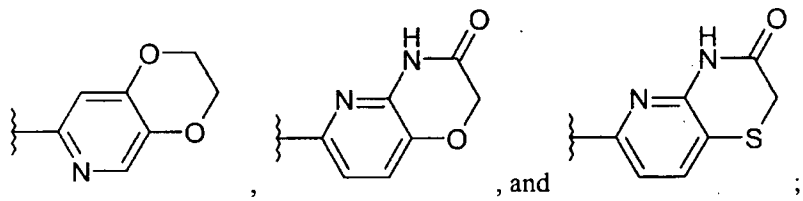


Formula (IIb)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **R**^{1}, **R**^{2}, **R**^{3}, **R**^{6}, **R**^{8}, **R**^{9}, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove.

3.1) In one aspect of the compound of Formula (IIb), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, **R**^{8}, and **R**^{9}, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H;

R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl;

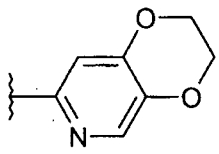
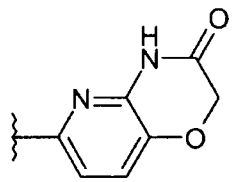
R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

3.2) In another aspect of the compound of Formula (IIb), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, **R**^{8}, and **R**^{9}, together with the ring atoms to which they are attached, form

a group selected from:

 and  ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

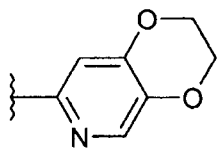
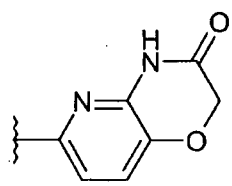
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

3.3) In still another aspect of the compound of Formula (IIb), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:

 and  ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H;

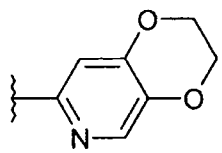
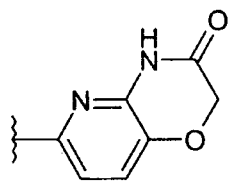
$\mathbf{R^4}$ is selected from H;

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

$\mathbf{R^{6a}}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

3.4) In yet another aspect of the compound of Formula (IIb), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is methyl;

R^3 is H;

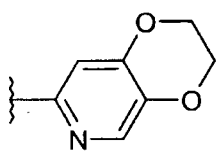
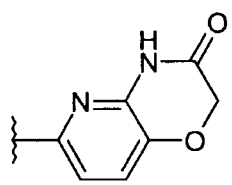
R^4 is selected from H and methyl;

R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

R^{6a} is selected from H and methyl.

3.5) In a further aspect of the compound of Formula (IIb), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is methyl;

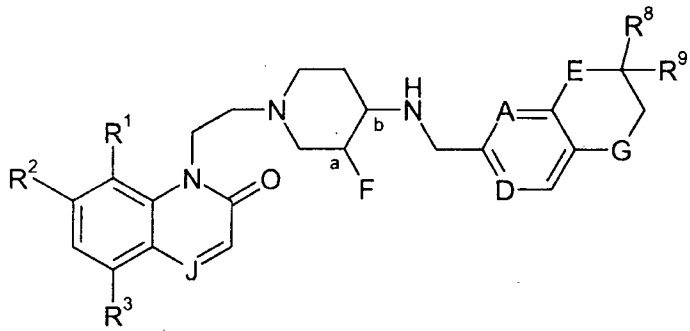
R^3 is H;

R^4 is H;

R^6 is selected from fluoro and -OR^{6a}; and

R^{6a} is selected from H and methyl.

4) In still another aspect, the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (IIc)

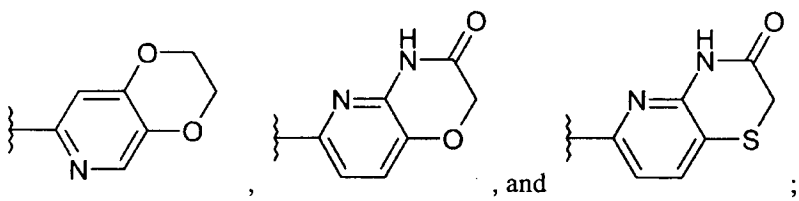


Formula (IIc)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove, and wherein the fluoro group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" are in a trans relationship to each other.

4.1) In one aspect of the compound of Formula (IIc), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, , and ;

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and -OR^{2a};

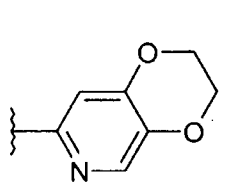
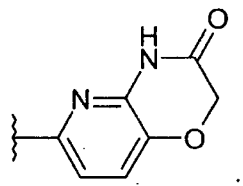
R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H; and

R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl.

4.2) In another aspect of the compound of Formula (IIc), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

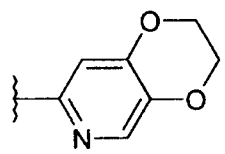
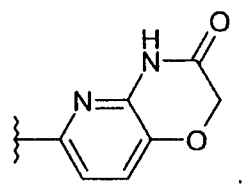
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

4.3) In still another aspect of the compound of Formula (IIc), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

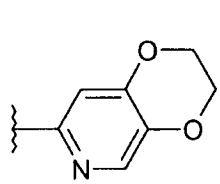
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

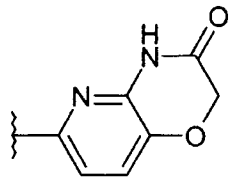
$\mathbf{R^4}$ is H.

4.4) In yet another aspect of the compound of Formula (IIc), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



and



;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

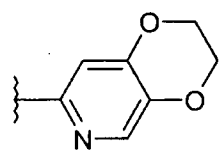
$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

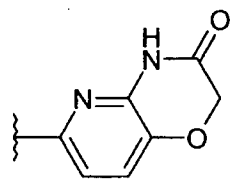
$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

4.5) In a further aspect of the compound of Formula (IIc), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



and



;

J is selected from N and CR^4;

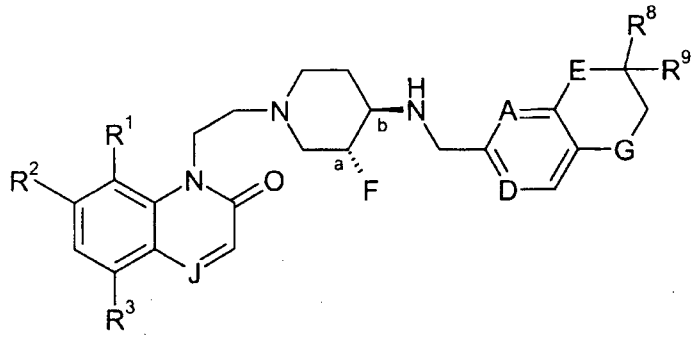
$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is H.

5) In yet another aspect, the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (IId):

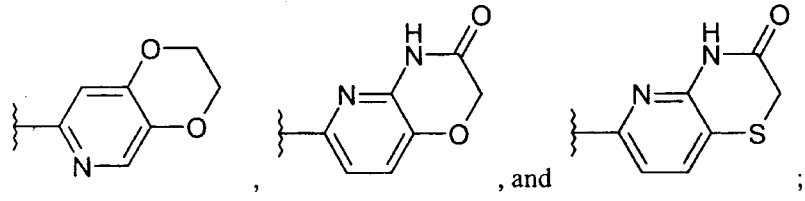


Formula (IId)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^8}$, $\mathbf{R^9}$, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove.

5.1) In one aspect of the compound of Formula (IId), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

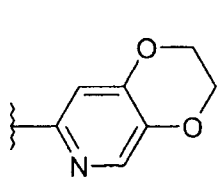
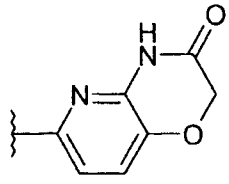
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

5.2) In another aspect of the compound of Formula (IId), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

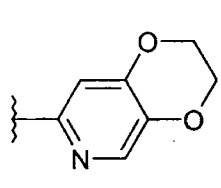
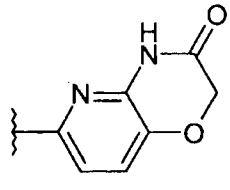
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

5.3) In still another aspect of the compound of Formula (IId), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

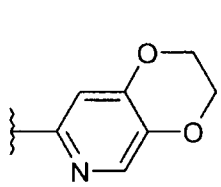
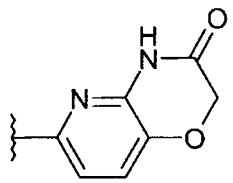
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is H.

5.4) In yet another aspect of the compound of Formula (IId), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

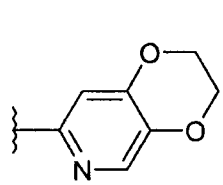
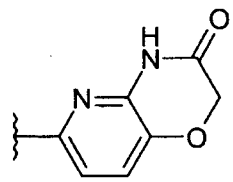
$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

5.5) In a further aspect of the compound of Formula (IId), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

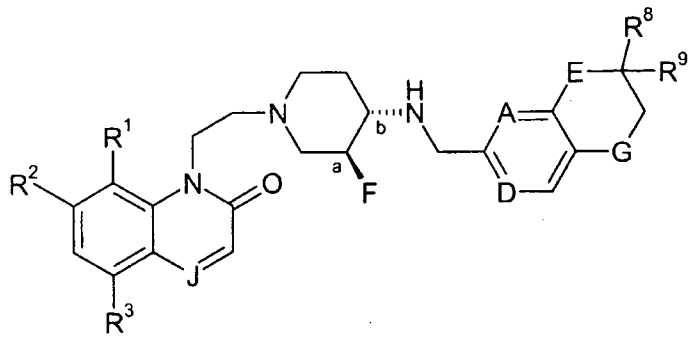
$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is H.

6) In a further aspect, the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (IIe):

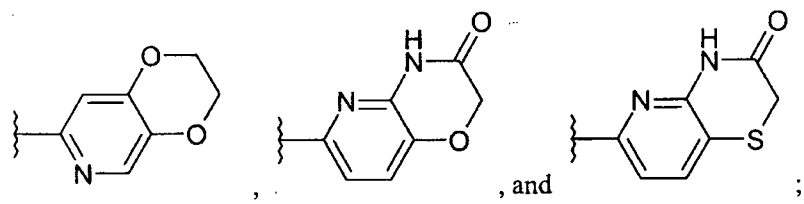


Formula (IIe)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^8}$, $\mathbf{R^9}$, **A**, **D**, **E**, **G**, and **J** are as defined hereinabove.

6.1) In one aspect of the compound of Formula (IIe), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



, , and ;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

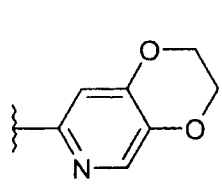
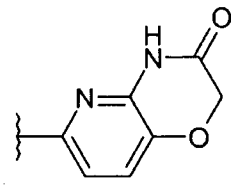
$\mathbf{R^{2a}}$ is $C_{1\text{-}6}$alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and $C_{1\text{-}6}$alkyl.

6.2) In another aspect of the compound of Formula (IIe), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

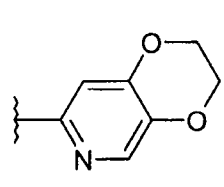
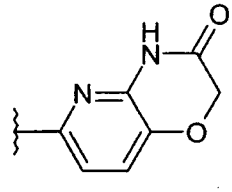
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

6.3) In still another aspect of the compound of Formula (IIe), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

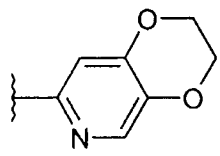
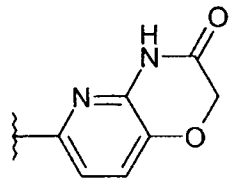
$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is H.

6.4) In yet another aspect of the compound of Formula (IIe), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

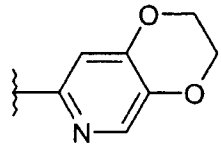
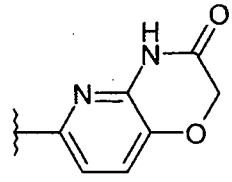
$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

6.5) In a further aspect of the compound of Formula (IIe), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, and $\mathbf{R^9}$, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


and

;

J is selected from N and CR^4;

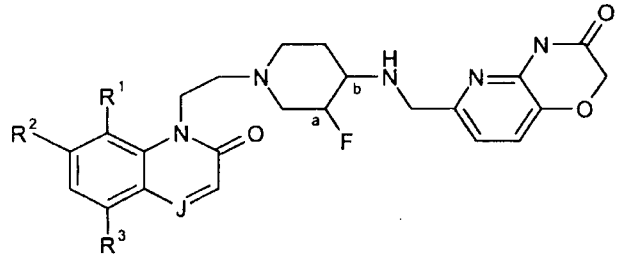
$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is methyl.

7) In still a further aspect, the compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (IIf):



Formula (IIf)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, and **J** are as defined hereinabove, and wherein the fluoro group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" are in a trans relationship to each other.

7.1) In one aspect of the compound of Formula (IIf), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is sclected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and C_{1-6}alkyl.

7.2) In another aspect of the compound of Formula (IIf), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is C_{1-6}alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is H.

7.3) In still another aspect of the compound of Formula (IIf), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and methyl.

7.4) In yet another aspect of the compound of Formula (IIf), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CR^4;

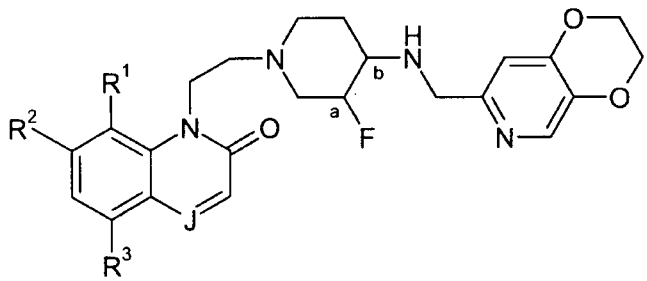
$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and methoxy;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is H.

8) In yet a further aspect, the compound of Formula (IIg), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be a compound of Formula (IIg):



Formula (IIg)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, and **J** are as defined hereinabove, and wherein the fluoro group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" are in a trans relationship to each other.

8.1) In one aspect of the compound of Formula (IIg), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

$\mathbf{R^{2a}}$ is $C_{1\text{-}6}$alkyl;

$\mathbf{R^3}$ is H; and

$\mathbf{R^4}$ is selected from H and $C_{1\text{-}6}$alkyl.

8.2) In another aspect of the compound of Formula (IIg), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CR^4;

$\mathbf{R^1}$ is H;

$\mathbf{R^2}$ is selected from cyano and $-OR^{2a}$;

R^{2a} is C_{1-6}alkyl;

R^3 is H; and

R^4 is H.

8.3) In still another aspect of the compound of Formula (IIg), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and methoxy;

R^3 is H; and

R^4 is selected from H and methyl.

8.4) In yet another aspect of the compound of Formula (IIg), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

J is selected from N and CR^4;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and methoxy;

R^3 is H; and

R^4 is H.

In another aspect, the present invention provides compounds of Formulas (I) and (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof, as illustrated by the Examples, each of which provides a further independent aspect of the invention.

Biological Activity

The compounds of Formulas (I) (II) and pharmaceutically acceptable salts thereof are of interest due to their antibacterial effects. The ability of the invention compounds disclosed herein to achieve an antibacterial effect may be demonstrated by the following tests.

Bacterial Susceptibility Testing Methods 1

Compounds may be tested for antimicrobial activity by susceptibility testing in liquid media in a 96 well format. Compounds may be dissolved in dimethylsulfoxide and tested in 10 doubling dilutions in the susceptibility assays. The organisms used in the assay may be

grown overnight on suitable agar media and then suspended in a liquid medium appropriate for the growth of the organism. The suspension may be adjusted to be equal to a 0.5 McFarland and a further 1 in 10 dilution may be made into the same liquid medium to prepare the final organism suspension in 100 μL. Plates may be incubated under appropriate conditions at 37 °C for 24 hours prior to reading. The Minimum Inhibitory Concentration (MIC) was determined as the lowest drug concentration able to reduce growth by 80% or more.

Compounds were evaluated against a panel of Gram-positive species, including *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*, and *Enterococcus faecium*. In addition, compounds were evaluated against a panel of Gram-negative species including *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* and *Moraxella catarrhalis*. Compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof are believed to generally have MIC's less than or equal to 8 μg/ml versus one or more of the organisms named above.

The compound of Example **2** had an MIC of 0.25 (mg/L) against *Staphylococcus aureus* and an MIC of 0.5 (mg/L) against *Escherichia coli*.

Bacterial Susceptibility Testing Methods 2

Compounds may be tested for antimicrobial activity by susceptibility testing using microbroth dilution methods recommended by CSLI. Compounds may be dissolved in dimethylsulfoxide and tested in 10 doubling dilutions in the susceptibility assays such that the final dimethylsulfoxide concentration in the assay is 2% (v/v). The *Staphylococcus aureus* (Sau) 516 cells used in the assay may be grown overnight on appropriate agar media and then suspended in the NCCLS-recommended liquid susceptibility-testing media. The turbidity of each suspension may be adjusted to be equal to a 0.5 McFarland standard, and a further 1-in-200 dilution may be made into the same liquid medium to prepare the final organism suspension, and 100 μL of this suspension may be added to each well of a microtiter plate containing compound dissolved in 2 μL of dimethylsulfoxide. Plates may be incubated under appropriate conditions of atmosphere and temperature and for times according to NCCLS standard methods prior to being read. As used in Table 1 below, the term "inhibition" refers to the percentage of *Staphylococcus aureus* 516 cell growth that is suppressed (compared to

an untreated sample) by the compound of the indicated example number.

When tested in the above in-vitro assay, the compounds and salts of the example numbers listed below were tested at the indicated concentrations, providing the indicated inhibitions. In most instances, the highest concentrations at which the compounds were tested was 8 μg/mL. In some instances, however, compounds were tested at concentrations higher than 8 μg/mL, typically when the concentration was first measured in μM and was subsequently converted to μg/mL. In those cases in which compounds were tested at more than one concentration higher than 8 μg/mL, the concentration closest to 8 μg/mL is provided below.

TABLE 1

Example Number	Tested Concentration (μg/mL)	Inhibition (%)
1	8	100
2	8	100
3	8	99
4	8	100
5	8	100
6	8	99
7	8	100
8	8	99
9	8	100
10	8	100

Examples 11 to 20

11	8	100
12	8	100
13	8	100
14	8	100
15	8	97
16	8	97
17	8	99

18	8	95
19	8	100
20	8	100

Examples 21 to 30

21	8	100
22	8	100
23	8	100
24	8	100
25	8	98
26	8	98
27	8	87
28	8	98
29	8	84
30	8	98

Examples 31 to 40

31	8	87
32	8	98
33	13	96
34	12	91
35	14	100
36	12	90
37	13	100
38	12	100
39	14	100
40	12	100

Examples 41-52

41	8	100
42	8	100
43	4	100*
44	8	100
45	8	97
46	8	100
47	8	100
50	14	100
51	9	100
52	13	100

*The inhibition for the compound of Example 43 at a concentration of 8 μg/mL was 12%, though it is believed that the 12% figure is erroneous.

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

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

In yet another aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a bacterial infection caused by one or more pathogenic organisms such as *Acinetobacter baumanii, Aeromis hydrophila, Bacillus anthracis, Bacteroides fragilis, Bordatella pertussis, Burkholderia cepacia, Chlamyida pneumoniae, Citrobacter freundii, Clostridium difficile, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus somnus, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas*

aeruginosa, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Serratia marcesens, Shigella flexneria, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus saprophyticus, Stenotrophomonas maltophila, Streptococcus agalactiae, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae, and *Streptococcus pyrogenes,* in a warm-blooded animal such as man.

In a further aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of an infection such as bronchitis, C. difficile colitis, cervicitis, endocarditis, gonococcal urethritis, inhalation Anthrax, intra-abdominal infections, meningitis, osteomyelitis, otitis media, pharyngitis, pneumonia, prostatitis, septicemia, sinusitis, skin and soft tissue infections, and urinary tract infections, in a warm-blooded animal such as man.

In still a further aspect, there is provided the use of a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a bacterial infection, wherein the bacteria is of a genus selected from *Aeromonas, Acinetobacter, Bacillus, Bacteroides, Bordetella, Burkholderia, Chlamydophila, Citrobacter, Clostridium, Enterobacter, Enterococcus, Escherichia, Flavobacterium, Fusobacterium, Haemophilus, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morganella, Moraxella, Mycoplasma, Neisseria, Pasteurella, Peptococci, Peptostreptococci, Prevotella, Proteus Salmonella, Pseudomonas, Serratia, Shigella, Stenotrophomonas, Streptococcus*, and *Staphylococcus*, in a warm-blooded animal such as man.

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

In still another aspect, there is provided a method for treating a bacterial infection caused by one or more pathogenic organisms such as *Acinetobacter baumanii, Aeromis hydrophila, Bacillus anthracis, Bacteroides fragilis, Bordatella pertussis, Burkholderia cepacia, Chlamyida pneumoniae, Citrobacter freundii, Clostridium difficile, Enterobacter cloacae,*

Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus somnus, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Serratia marcesens, Shigella flexneria, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus saprophyticus, Stenotrophomonas maltophila, Streptococcus agalactiae, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae, and *Streptococcus pyrogenes,* in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In yet another aspect, there is provided a method for treating a bacterial infection such as bronchitis, C. difficile colitis, cervicitis, endocarditis, gonococcal urethritis, inhalation Anthrax, intra-abdominal infections, meningitis, osteomyelitis, otitis media, pharyngitis, pneumonia, prostatitis, septicemia, sinusitis, skin and soft tissue infections, and urinary tract infections, in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further aspect, there is provided a method for treating a bacterial infection, wherein the bacteria is of a genus selected from *Aeromonas, Acinetobacter, Bacillus, Bacteroides, Bordetella, Burkholderia, Chlamydophila, Citrobacter, Clostridium, Enterobacter, Enterococcus, Escherichia, Flavobacterium, Fusobacterium, Haemophilus, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morganella, Moraxella, Mycoplasma, Neisseria, Pasteurella, Peptococci, Peptostreptococci, Prevotella, Proteus Salmonella, Pseudomonas, Serratia, Shigella, Stenotrophomonas, Streptococcus,* and *Staphylococcus*, in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

In another aspect, there is provided a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating a bacterial infection caused by one or more pathogenic organisms such as *Acinetobacter baumanii, Aeromis hydrophila, Bacillus anthracis, Bacteroides fragilis, Bordatella pertussis, Burkholderia cepacia, Chlamyida pneumoniae, Citrobacter freundii, Clostridium difficile, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus somnus, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Serratia marcesens, Shigella flexneria, Shigella dysenteriae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus saprophyticus, Stenotrophomonas maltophila, Streptococcus agalactiae, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae,* and *Streptococcus pyrogenes,* in a warm-blooded animal such as man.

In still another aspect, there is provided a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating infections such as bronchitis, C. difficile colitis, cervicitis, endocarditis, gonococcal urethritis, inhalation Anthrax, intra-abdominal infections, meningitis, osteomyelitis, otitis media, pharyngitis, pneumonia, prostatitis, septicemia, sinusitis, skin and soft tissue infections, and urinary tract infections, in a warm-blooded animal such as man.

In yet another aspect, there is provided a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating a bacterial infection, wherein the bacteria is of a genus selected from *Aeromonas, Acinetobacter, Bacillus, Bacteroides, Bordetella, Burkholderia, Chlamydophila, Citrobacter, Clostridium, Enterobacter,*

Enterococcus, Escherichia, Flavobacterium, Fusobacterium, Haemophilus, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morganella, Moraxella, Mycoplasma, Neisseria, Pasteurella, Peptococci, Peptostreptococci, Prevotella, Proteus Salmonella, Pseudomonas, Serratia, Shigella, Stenotrophomonas, Streptococcus, and *Staphylococcus*, and Munnheimia, in a warm-blooded animal such as man.

In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Acinetobacter baumanii*. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Aeromis hydrophila*. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Bacillus anthracis*. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Bacteroides fragilis*. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Bordatella pertussis*. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Burkholderia cepacia*. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Chlamyida pneumoniae*. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Citrobacter freundii*. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Clostridium difficile*. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Enterobacter cloacae*. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Enterococcus faecalis*. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Enterococcus faecium*. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Enterobacter aerogenes*. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Escherichia coli*. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Fusobacterium necrophorum*. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Haemophilus influenzae*. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Haemophilus parainfluenzae*. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Haemophilus somnus*. In a further aspect, the terms "infection" and

"bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Klebsiella oxytoca*. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Legionella pneumophila*. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Listeria monocytogenes*. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Moraxella catarrhalis*. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Morganella morganii*. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Mycoplasma pneumoniae*. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Neisseria gonorrhoeae*. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Neisseria meningitidis*. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Pasteurella multocida*. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Proteus mirabilis*. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Proteus vulgaris*. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Salmonella typhi*. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Salmonella typhimurium*. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Serratia marcesens*. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Shigella flexneria*. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Shigella dysenteriae*. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Staphylococcus aureus*. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Staphylococcus epidermidis*. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Staphylococcus haemolyticus*. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Staphylococcus intermedius*. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer

to a bacterial infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Stenotrophomonas maltophila*. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Streptococcus agalactiae*. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Streptococcus mutans*. In a still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Streptococcus pneumoniae*. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by *Streptococcus pyrogenes*.

In one aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Aeromonas*. In another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Acinetobacter*. In still another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Bacillus*. In yet another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Bacteroides*. In a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Bordetella*. In still a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Burkholderia*. In yet a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Chlamydophila*. In one aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Citrobacter*. In another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Clostridium*. In still another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Enterobacter*. In yet another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Enterococcus*. In a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Escherichia*. In still a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Flavobacterium*. In yet a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Fusobacterium*. In one aspect, the terms "infection and

"bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Haemophilus*. In one aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Klebsiella*. In another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Legionella*. In still another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Listeria*. In yet another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Morganella*. In a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Moraxella*. In still a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Mycoplasma*. In yet a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Neisseria*. In one aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Pasteurella*. In another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Peptococci*. In still another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Peptostreptococci*. In yet another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Prevotella*. In a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Proteus*. In still a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Pseudomonas*. In still another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Salmonella*. In yet a further aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Serratia*. In one aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Shigella*. In yet another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Staphylococcus*. In another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Stenotrophomonas*. In still another aspect, the terms "infection and "bacterial infection" may refer to a bacterial infection caused by a bacteria of the genus *Streptococcus*.

In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a gynecological infection. In another aspect the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a respiratory tract infection (RTI). In still another, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a sexually transmitted disease. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to a urinary tract infection. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to acute exacerbation of chronic bronchitis (ACEB). In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to acute otitis media. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to acute sinusitis. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to an infection caused by drug resistant bacteria. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to catheter-related sepsis. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to chancroid. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to chlamydia. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to community-acquired pneumonia (CAP). In yet a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to complicated skin and skin structure infection. In one aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to uncomplicated skin and skin structure infection. In another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to endocarditis. In still another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to febrile neutropenia. In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to gonococcal cervicitis. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to gonococcal urethritis. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to hospital-acquired pneumonia (HAP). In yet another aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to osteomyelitis. In a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to sepsis. In still a further aspect, the terms "infection" and "bacterial infection" may refer to syphilis.

In a further aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically

acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Ib), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In still a further aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Ic), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In yet a further aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Id), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Ie), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (If), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Ig), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Ih), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (Ii), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (IIa), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (IIb), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (IIc), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (IIe), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (IIf), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In one aspect, there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (IIg), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

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

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

Suitable pharmaceutically acceptable excipients for a tablet formulation include, for example, inert diluents such as lactose, sodium carbonate, calcium phosphate or calcium carbonate; granulating and disintegrating agents such as corn starch or algenic acid; binding agents such as starch; lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc; preservative agents such as ethyl or propyl *p*-hydroxybenzoate; and anti-oxidants, such as ascorbic acid. Tablet formulations may be uncoated or coated either to modify their disintegration and the subsequent absorption of the active ingredient within the gastrointestinal tract, or to improve their stability and/or appearance, in either case, using conventional coating agents and procedures well known in the art.

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

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form or in the form of nano or micronized particles together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived

from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate; anti-oxidants such as ascorbic acid); coloring agents; flavoring agents; and/or sweetening agents such as sucrose, saccharine or aspartame.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

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

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

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

The pharmaceutical compositions may also be in the form of a sterile injectable aqueous or oily suspension, which may be formulated according to known procedures using one or more

of the appropriate dispersing or wetting agents and suspending agents, which have been mentioned above. A sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example a solution in 1,3-butanediol.

Compositions for administration by inhalation may be in the form of a conventional pressurized aerosol arranged to dispense the active ingredient either as an aerosol containing finely divided solid or liquid droplets. Conventional aerosol propellants such as volatile fluorinated hydrocarbons or hydrocarbons may be used and the aerosol device is conveniently arranged to dispense a metered quantity of active ingredient.

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

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

In addition to the compounds of the present invention, the pharmaceutical composition of this invention may also contain or be co-administered (simultaneously, sequentially or separately) with one or more known drugs selected from other clinically useful classes of antibacterial agents (for example, macrolides, quinolones, ß-lactams or aminoglycosides) and/or other anti-infective agents (for example, an antifungal triazole or amphotericin). These may include carbapenems, for example meropenem or imipenem, to broaden the therapeutic effectiveness. Compounds of this invention may also contain or be co-administered with

bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) products or efflux pump inhibitors to improve activity against gram negative bacteria and bacteria resistant to antimicrobial agents.

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

In addition to its use in therapeutic medicine, the compound of Formulas (I) and its pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardization of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of antibacterial effects in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

In any of the above-mentioned pharmaceutical composition, process, method, use, medicament, and manufacturing features of the instant invention, any of the alternate embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Process

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

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

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

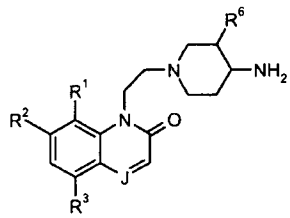
Examples of suitable protecting groups for a hydroxy group are, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, a silyl group such as trimethylsilyl or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively a silyl group such as trimethylsilyl may be removed, for example, by fluoride or by aqueous acid; or an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation in the presence of a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for an amino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulfuric, phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid, for example boron *tris*(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group, which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine or 2-hydroxyethylamine, or with hydrazine. Another

suitable protecting group for an amine is, for example, a cyclic ether such as tetrahydrofuran, which may be removed by treatment with a suitable acid such as trifluoroacetic acid.

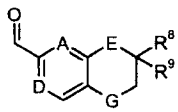
The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art, or they may be removed during a later reaction step or work-up.

In one aspect, the present invention provides a process for preparing a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said process comprising reacting a compound of Formula (AA):



Formula (AA)

with a compound of Formula (AB):



Formula (AB)

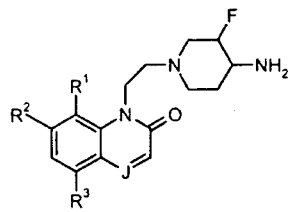
in the presence of a suitable reducing agent,
and thereafter if necessary:

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

The compound of Formula (AA) may be reacted with the compound of Formula (AB) under typical reductive amination conditions. The first step of the reaction, the imine-formation, typically takes place in the presence of a dehydrating agent such as molecular sieves (MS

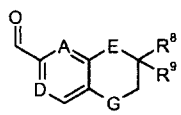
3Å), though the reaction will generally proceed without a dehydrating agent. A suitable solvent is methanol or methanol/chloroform mixtures. The imine intermediate is typically not isolated; rather, the reducing agent is generally added to the reaction mixture after imine formation. Suitable reducing agents for the second (reduction) step of the process include boron reducing agents such as $NaB(OAc)_3H$ or $NaBH_3CN$.

In another aspect, the present invention provides a process for preparing a compound of Formula (I) or (II) in which R^6 is F, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said process comprising reacting a compound of Formula (AC):



Formula (AC)

with a compound of Formula (AB):



Formula (AB)

in the presence of a suitable reducing agent,

and thereafter if necessary:

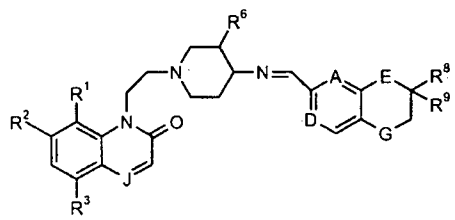
i) converting the compound of Formula (I) or (II) into another compound of Formula (I) or (II);

ii) removing any protecting groups; and/or

iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

The reaction conditions for the reaction of a compound of Formula (AC) with a compound of Formula (AB) are as described above for the reaction of a compound of Formula (AA) with a compound of Formula (AB).

In still another aspect, the present invention provides a process for preparing a compound of Formula (I) or (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said process comprising reacting a compound of Formula (BI):



Formula (BI)

with a suitable reducing agent,

and thereafter if necessary:

i. converting the compound of Formula (I) or (II) into another compound of Formula (I) or (II);

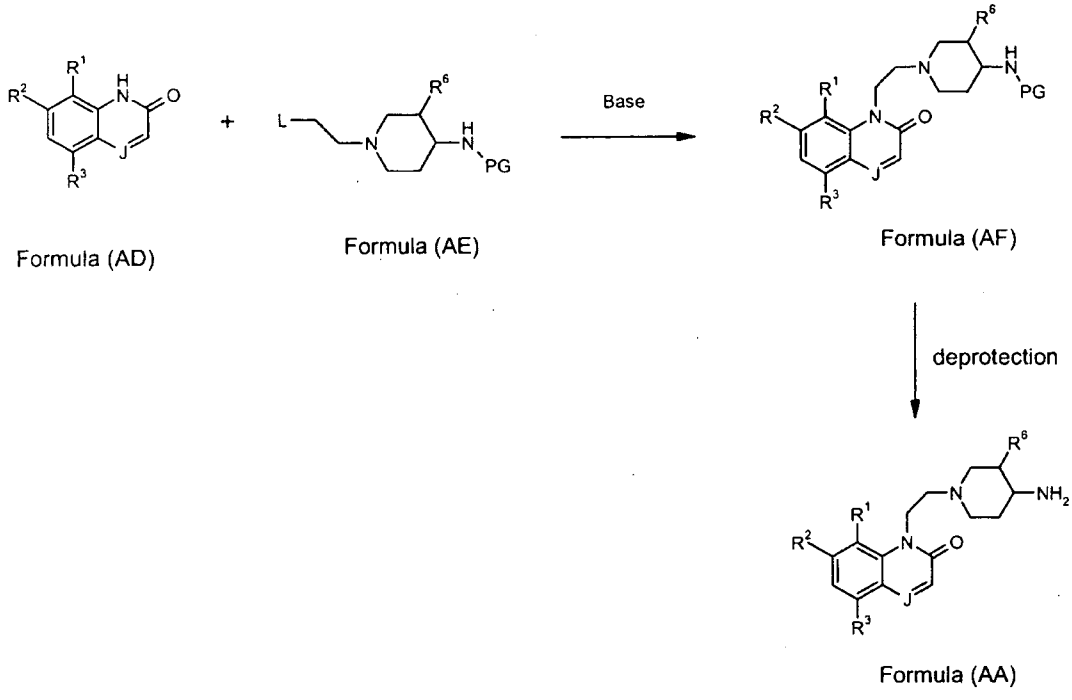
ii. removing any protecting groups; and/or

iii. forming a pharmaceutically acceptable salt.

Suitable reducing agents for the reduction of the compound of Formula (BI) include boron reducing agents such as $NaB(OAc)_3H$ or $NaBH_3CN$. A suitable solvent is methanol or methanol/chloroform mixtures

Compounds of Formula (AA) may be prepared as shown in Scheme 1.

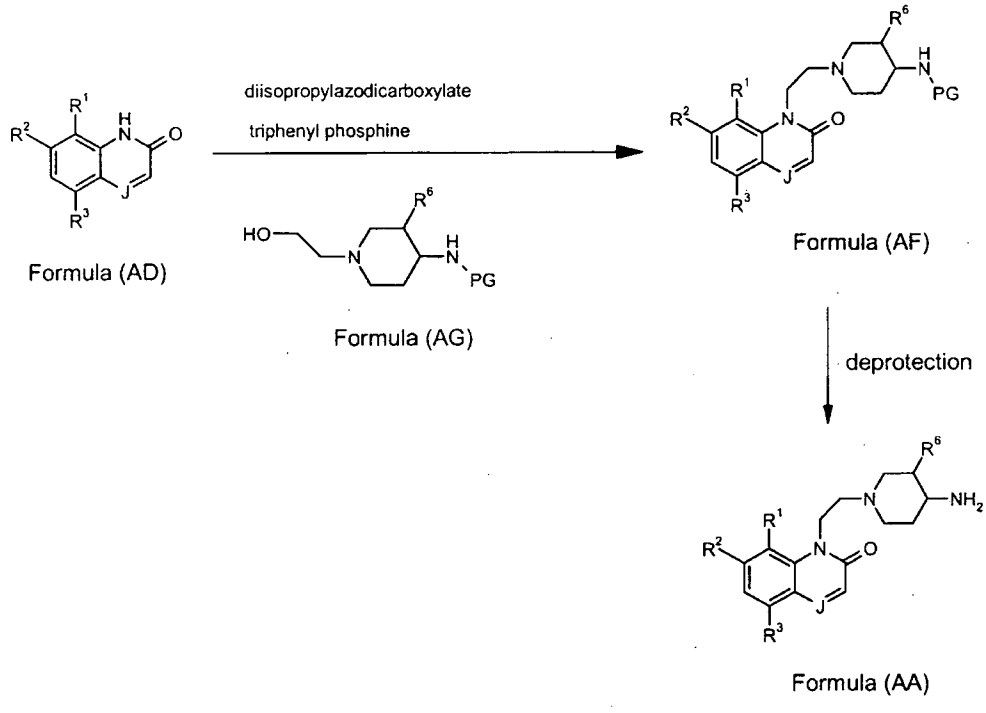
Scheme 1



Reaction of a compound of Formula (AD) with a compound of Formula (AE) in the presence of a base such as sodium hydride may be used to obtain a compound of Formula (AF). Deprotection provides a compound of Formula (AA). Suitable leaving groups include leaving groups such as mesylate, chloro, bromo, and iodo. Suitable protecting groups include alkoxycarbonyl groups such as *t*-butoxycarbonyl, which may be deprotected using acids such as HCl.

Another method that may be used to prepare compounds of Formula (AA) is shown in Scheme 2.

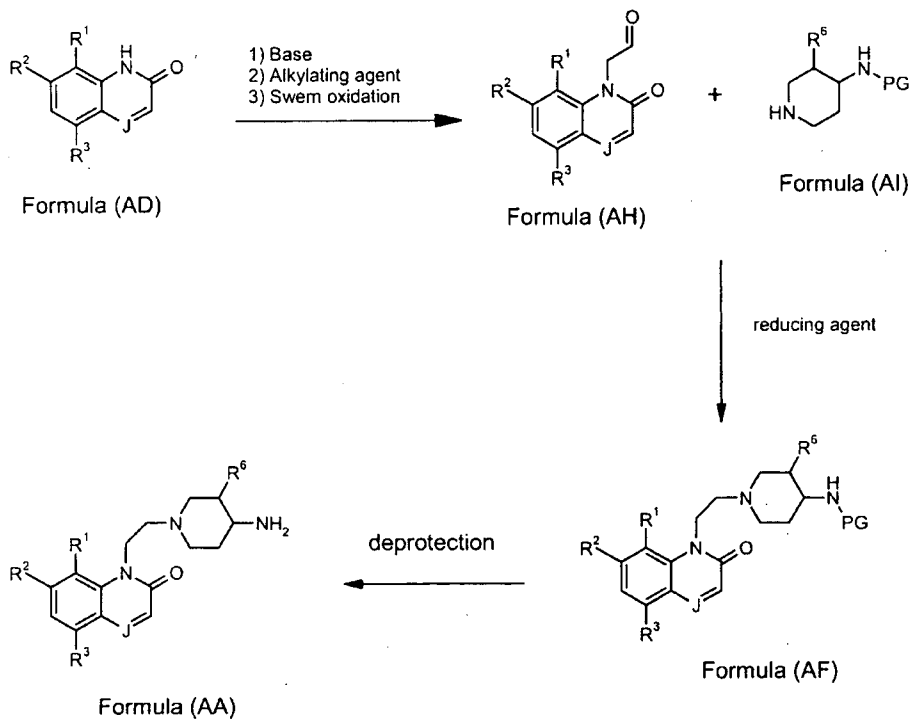
Scheme 2



Reaction of a compound of Formula (AD) under Mitsunobu conditions with a compound of Formula (AG) may be used to obtain a compound of Formula (AF). Deprotection provides a compound of Formula (AA). . Suitable protecting groups include alkoxycarbonyls such as *t*-butoxycarbonyl, which may be removed using acids such as HCl.

Scheme 3 depicts another method for preparing compounds of Formula (AA).

Scheme 3

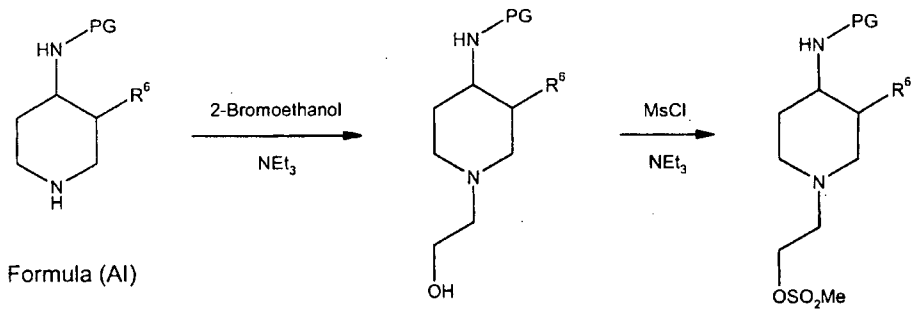


A compound of Formula (AD) may be reacted with a base such as NaH, followed by reaction with bromo- or chloroethanol or bromo-or chloro acetaldehyde, or with a protected derivative thereof, (followed by deprotection and oxidation in case of an alcohol derivative), providing a compound of Formula (AH). The compound of Formula (AH) may be reacted with the compound of Formula (AI) under typical reductive amination conditions. As noted above for the reaction of the compound of Formula (AA) with the compound of Formula (AB), the imine-formation typically takes place in the presence of a dehydrating agent such as molecular sieves (MS 3Å), though the reaction will generally proceed just as well without a dehydrating agent. A suitable solvent is tetrahydrofuran, dichloromethane or chloroform/methanol mixtures. The imine intermediate is typically not isolated; rather, the reducing agent is generally added to the reaction mixture after imine formation. Suitable reducing agents for the second step of the reaction (the reduction) include boron reducing agents such as $NaB(OAc)_3H$ or $NaBH_3CN$. Deprotection of the compound of Formula (AF) provides a compound of Formula (AA). Suitable protecting groups for the amino group

substituent on the piperidine ring of the compound of Formula (AI) include alkoxycarbonyls such as *t*-butoxycarbonyl, which may be removed using acids such as HCl; and azides, which may be converted to the amine reductively, either with triphenyl phosphine (Staudinger Reaction) or by hydrogenation.

Compounds of Formula (AL), which are compounds of Formula (AE) in which the leaving group is a mesylate leaving group, may be prepared according to Scheme 4.

Scheme 4

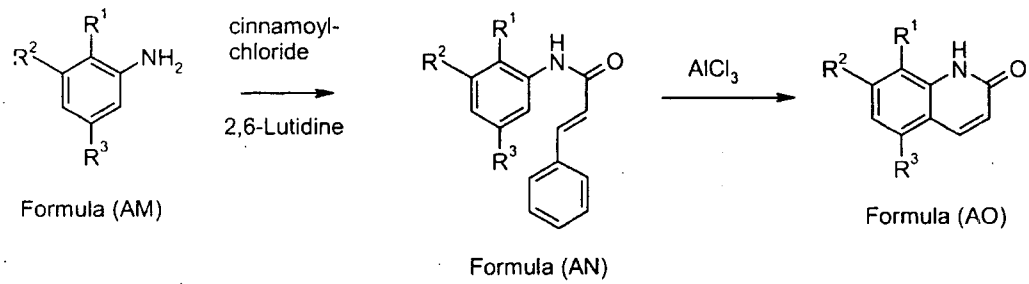


Formula (AI) Formula (AG) Formula (AL)

A compound of Formula (AL) may be prepared by reaction of a compound of Formula (AI) with bromoethanol or a derivative thereof in the presence of a base such as triethylamine, providing a compound of Formula (AG). The compound of Formula (AG) may be reacted with mesyl chloride, in the presence of a base, such as trialkyl amine or an immobilized version thereof on a resin, providing a compound of Formula (AL). The compound of Formula (AL) is potentially unstable, and may be present as part of a mixture with the corresponding chloride (arising from attack of chloride on the mesyl group) and needs to be prepared fresh under careful controlled conditions.

A compound of Formula (AO), which is a compound of Formula (AD) in which J is CH, may be prepared according to Scheme 5.

Scheme 5



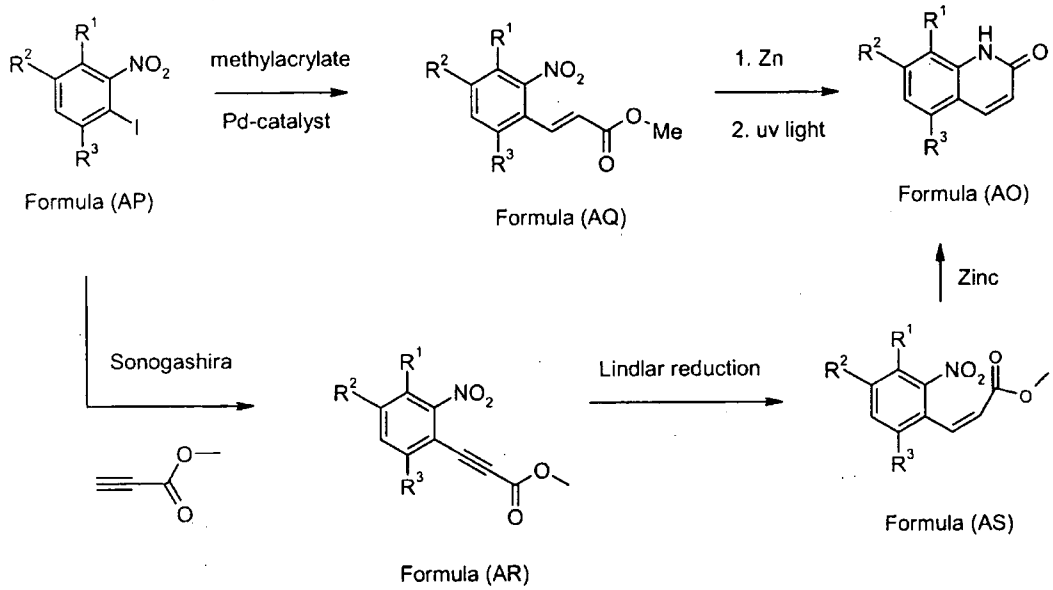
Formula (AM) Formula (AN) Formula (AO)

As shown in Scheme 5, a compound of Formula (AO) may be prepared from commercially available compounds of Formula (AM) by reaction with cinnamoylchloride in the presence of a suitable base such as 2,6-lutidine, followed by cyclization with aluminum trichloride.

In similar manner, cinnamoyl chloride may be replaced with E-ethoxyacryloyl chloride and cyclization of the intermediate E-ethoxyacryloylamides affected with sulfuric acid instead of aluminium trichloride (E. Baston et al, European Journal of Medicinal Chemistry 35 (2000) 931). Unsymmetrical substituted anilines generally lead to regioisomeric quinolin-2(1*H*)-one derivatives, which may be difficult to separate by chromatography due to limited solubility. Such mixtures may be separated either by crystallization or may be converted to the corresponding 2-chloroquinoline derivatives (for example with phosphorusIII oxychloride), which may be separated by chromatography or by crystallization and can then be hydrolyzed back with refluxing hydrochloride acid to the single regioisomers of the compound of Formula (AO).

A compound of Formula (AO) may also be prepared according to Scheme 6.

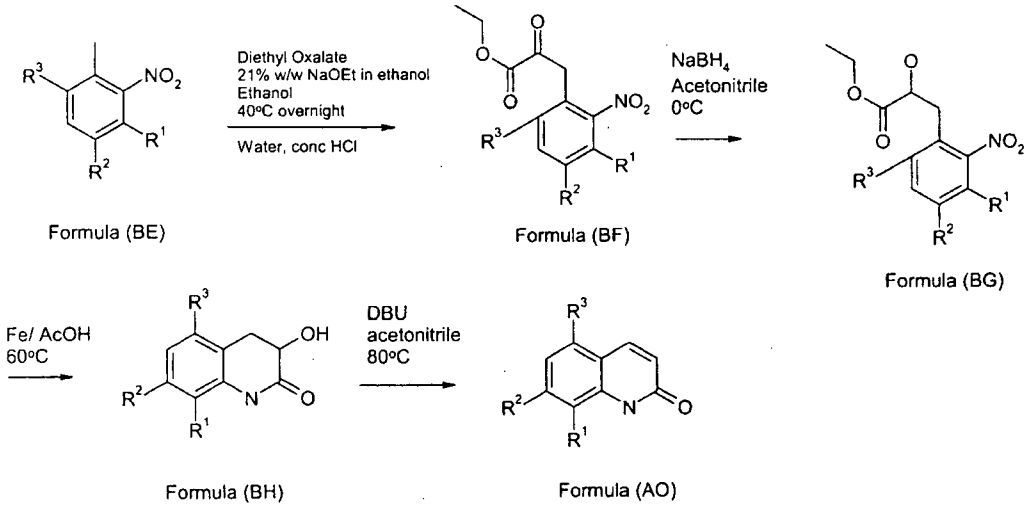
Scheme 6



A compound of Formula (AO) may be prepared from a compound of Formula (AP) by forming a carbon-carbon bond, followed by intramolecular amide bond formation of an appropriately set up cis unsaturated system. The isomerization of a trans double bond may be performed thermically or photochemically under uv light. Alternatively, the carbon-carbon bond formation may be performed as a Sonogashira Coupling to an alkyne intermediate, which may be partially hydrogenated to a cis double bond under Lindlar conditions.

A compound of Formula (AO) may also be prepared according to Scheme 7.

Scheme 7



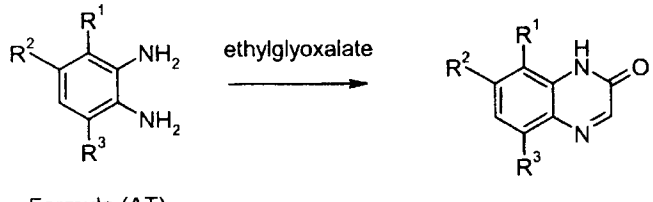
Formula (BE) Formula (BF) Formula (BG)

Formula (BH) Formula (AO)

A compound of the Formula (AO) may be prepared from a compound of Formula (BE) by deprotonation with a base such as sodium ethoxide, followed by reaction with diethyl oxalate to form a compounds of the Formula (BF). This intermediate may then be reduced with a suitable reducing agent such as sodium borohydride, providing a compound of Formula (BG). The compound of Formula (BG) may then be cyclized to a compound of Formula (BH), after reduction of the nitro group with a suitable reducing agent such as iron in acetic acid or tin dichloride. Finally, elimination with a base such as DBU, provides a compound of Formula (AO).

A compound of Formula (AU), which is a compound of Formula (AD) in which J is N, may be prepared according to Scheme 8.

Scheme 8

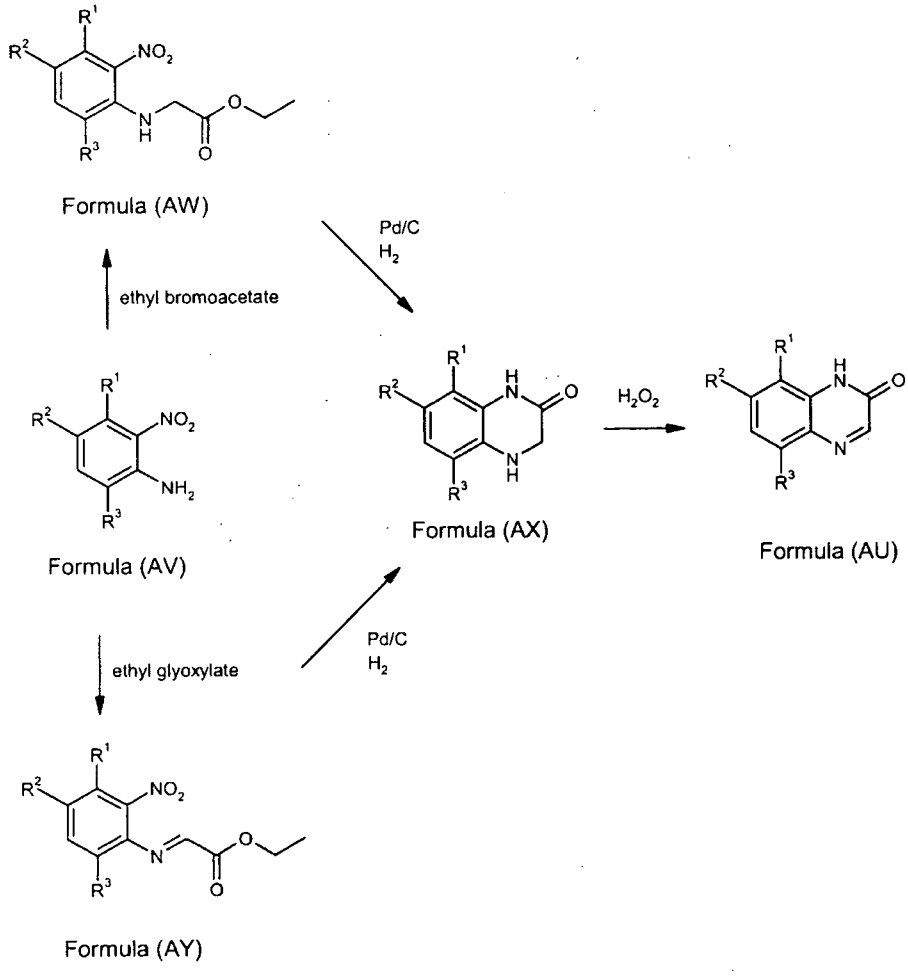


Formula (AT) Formula (AU)

Regioisomeric mixtures of the compound of Formula (AU) may be separated by the methods described above for Scheme 5.

Scheme 9 depicts another method for preparing compound of Formula (AU).

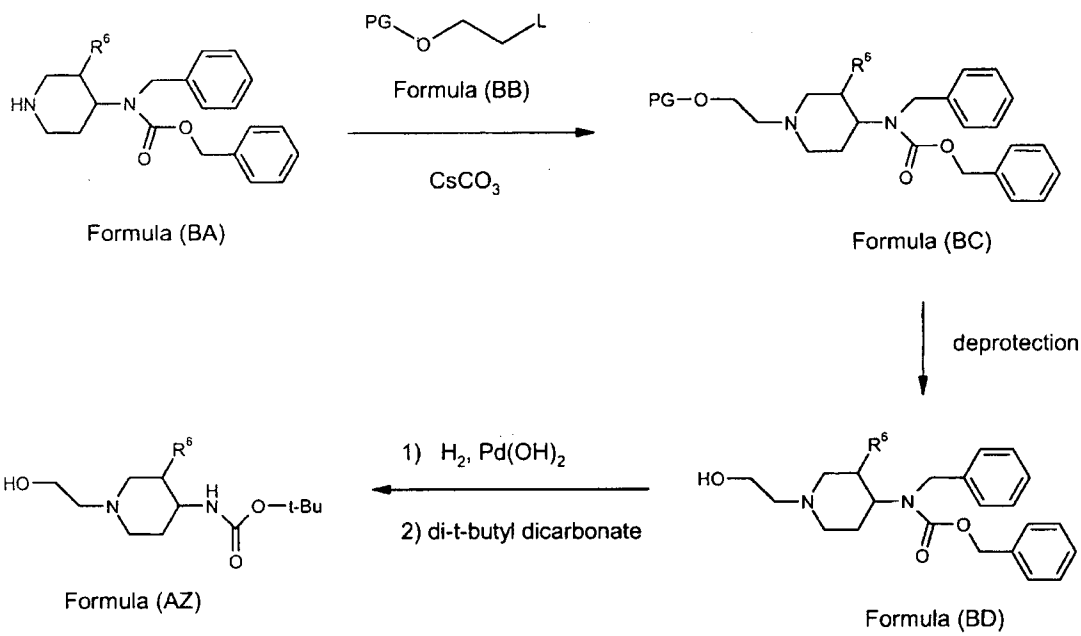
Scheme 9



A compound of Formula (AU) may be obtained by oxidation of a compound of Formula (AX) with oxidants such as hydrogen peroxide. The compound of Formula (AX) may be obtained by reacting a compound a compound of Formula (AV) with bromoacetic acid esters, or with ethylgloxylate, followed by reduction of the nitro group and spontaneous cyclization. Suitable reducing agents include Pd/C and H_2, iron in acetic acid, and tin chloride.

A compound of Formula (AZ), which is a compound of Formula (AG) in which the protecting group is t-butoxycarbonyl, may be prepared according to scheme 10.

Scheme 10



A compound of Formula (BA) may be reacted with a compound of Formula (BB) in the presence of a base providing a compound of Formula (BC). Examples of Cs_2CO_3, NaH, K_2CO_3 or Na_2CO_3. Suitable leaving groups for this reaction include mesylate and halo groups such as chloro and bromo. Suitable protecting groups for this reaction include silyl protecting groups such as t-butyl-dimethylsilyl. The protecting group of the compound of Formula (BC) may be removed using t-butylammonium fluoride, providing a compound of Formula (BD). The compound of Formula (BD) may be deprotected by hydrogenation. Examples of suitable catalysts for such a reaction include $Pd(OH)_2$, Platinum black, and PtO_2, followed by reaction with di-t-butylcarbonate, providing a compound of Formula (AZ).

When an optically active form of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure enantiomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the enantiomers or diastereomers of the final products or chiral intermediates using a standard procedure. The resolution of enantiomers may be achieved by

chromatography on a chiral stationary phase, such as a Chiralpak AD column. Consideration has to be given to solubility as well as resolution. Alternatively, resolution may be obtained by preparation and selective crystallization of a diastereomeric salt of a chiral intermediate or chiral product with a chiral acid, such as camphersulfonic acid. Alternatively, a method of stereoselective synthesis may be employed, for example by using a chiral variant of a protection group, a chiral catalyst or a chiral reagent where appropriate in the reaction sequence.

Enzymatic techniques may also be useful for the preparation of optically active compounds and/or intermediates.

Similarly, when a pure regioisomer of a compound of the invention is required, it may be obtained by carrying out one of the above procedures using a pure regioisomer as a starting material, or by resolution of a mixture of the regioisomers or intermediates using a standard procedure.

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

Examples

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

(i) evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo* and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;

(ii) temperatures are quoted as °C; operations were carried out at room temperature, that is typically in the range 18-26 °C and without the exclusion of air unless otherwise stated, or unless the skilled person would otherwise work under an inert atmosphere;

(iii) column chromatography (by the flash procedure) was used to purify compounds and was performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) unless otherwise stated;

(iv) in general, the course of reactions was followed by TLC, HPLC, or LC/MS and reaction times are given for illustration only; yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;

(v) the structure of the end-products of the invention were generally confirmed by NMR and mass spectral techniques. Proton magnetic resonance spectra were generally determined in DMSO-d_6 unless otherwise stated, using a Bruker DRX-300 spectrometer or a Bruker DRX-400 spectrometer, operating at a field strength of 300 MHz, or 400 MHz, respectively. In cases where the NMR spectrum is complex, only diagnostic signals are reported. Chemical shifts are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane as an internal standard (δ scale) and peak multiplicities are shown thus: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; dm, doublet of multiplets; t, triplet, m, multiplet; br, broad. Fast-atom bombardment (FAB) mass spectral data were generally obtained using a Platform spectrometer (supplied by Micromass) run in electrospray and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected or using Agilent 1100 series LC/MSD equipped with Sedex 75ELSD, and where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected. The lowest mass major ion is reported for molecules where isotope splitting results in multiple mass spectral peaks (for example when chlorine is present). Reverse Phase HPLC was carried out using YMC Pack ODS-AQ (100x20 mmID, S-5μ particle size, 12 nm pore size) on Agilent instruments;

(vi) each intermediate was purified to the standard required for the subsequent stage and was characterized in sufficient detail to confirm that the assigned structure was correct; purity was assessed by HPLC, TLC, or NMR and identity was determined by infra-red spectroscopy (IR), mass spectroscopy or NMR spectroscopy as appropriate; and

(vii) the following abbreviations may be used:

TLC is thin layer chromatography; HPLC is high pressure liquid chromatography; MPLC is medium pressure liquid chromatography; NMR is nuclear magnetic resonance spectroscopy; DMSO is dimethylsulfoxide; $CDCl_3$ is deuterated chloroform; MeOD is deuterated methanol, i.e. D_3COD; MS is mass spectroscopy; ESP (or ES) is electrospray; EI is electron impact; APCI is atmospheric pressure chemical ionization; THF is tetrahydrofuran; DCM is dichloromethane; MeOH is methanol; DMF is dimethylformamide; EtOAc is ethyl acetate; LC/MS is liquid chromatography/mass spectrometry; h is hour(s); min is minute(s); d is day(s); MTBD is N-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene; TFA is trifluoroacetic acid; v/v is

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

Intermediate 1

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

and

Intermediate 2

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

A mixture of 1-[2- cis(±) (4-azido-3-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 3**) (0.545g, 1.61 mmol) and triphenylphophine (0.507 g, 1.93 mmol) in acetonitrile/ water (9:1, 50 mL) was stirred at room temperature for 6 days. The reaction mixture was concentrated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel with dichloromethane/ methanol (6:1, containing 0.2% ammonium hydroxide) gave the racemic mixture of **Intermediate 1** and **2** as a colorless hard foam, 0.452 g (90%).

MS (ESP): 313 (MH^+) for $C_{17}H_{20}N_4O_2$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.48 (m, 2H); 2.20-2.40 (m, 2H); 2.45-2.61 (m, 4H); 2.72 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 4.35 (dd, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.08 (d, 1H). (OH and NH_2 protons were exchanged with methanol).

The racemic mixture was separated on a Chiralpak AD column (250 x 20 mm, 10 micron) with 60% hexanes and 40% ethanol/ methanol (1:1), containing 0.1% diethyl amine. **Intermediate 2** was eluting first, $[\alpha]_D$ = + 45.5, followed by **Intermediate 1**, $[\alpha]_D$ =-45.9 (in methanol/ chloroform 1:1, c = 1).

Intermediate 3

1-[2- Cis(±) (4-azido-3-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-

carbonitrile

A solution of 1-[2- cis± (4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 4**) (0.724 g, 1.6 mmol) in THF (5 mL) was treated dropwise at room temperature with a solution of tetrabutyl ammonium fluoride in THF (1M, 2.2 mL). After one hour saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 mL) was added and THF was removed under reduced pressure. It was extracted with dichloromethane/ ether (1:1, ~200 mL). The organic phase, containing some insoluble product was separated, the aqueous phase was back extracted with dichloromethane (100 mL) and the combined organic phases were concentrated to dryness under reduced pressure and dried under high vacuum to give the product as a colorless solid, 0.545 g (quant.).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.56 (m, 1H); 1.71 (m, 1H); 2.25-2.63 (m, 6H); 3.67 (m, 2H); 4.35 (dd, 2H); 5.06 (m, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.08 (brs, 1H).

Intermediate 4

1-[2- Cis(±) (4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

A suspension of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 5**) (0.51 g, 3.0 mmol) in DMF (15 mL) was treated at 0°C with sodium hydride (in oil, 60%, 132 mg). It was stirred for 2 hours, then a solution of 2- cis± (4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl methanesulfonate (**Intermediate 6**) (3 mmol) in DMF (7 mL) was added via syringe. The cooling was removed and it was stirred over night at room temperature. DMF was removed under reduced pressure, the residue was taken up in dichloromethane (~ 200 mL) and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (20 mL, pH adjusted to pH10 with 1M NaOH solution). The aqueous phase was back-extracted two times with dichloromethane (2X 100 mL) and the combined organic phases were dried over sodium sulfate. Chromatography on silica gel with hexanes/ acetone (4:1) gave the product as a hard foam, 0.724 g (53%).

MS (ESP): 453 (MH^+) for $C_{23}H_{32}N_6O_2Si$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.00 and 0.03 (2xs, 6H); 0.80 (s, 9H); 1.59 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 2.30-2.65 (m, 6H); 3.69 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.42 (m,1H); 6.77 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.08 (s, 1H).

Intermediate 5

2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

7-Bromoquinolin-2(1*H*)-one (**Intermediate 46**) (9.21 g, 41 mmol) and copper (I) cyanide (4.05 g) were heated in N-methylpyrrolidone (50 mL) at 160°C for 16 hours. It was cooled to room temperature, an aqueous solution of ethylenediamine tetra acetate (2M, pH 8.3, 100 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature and open to air for 5 days. The precipitate was collected by filtration through a 0.45 μm membrane, washed with water and ethyl acetate and recrystallized from DMF/ water to give the product as a brown solid, 90% purity, which was used without further purification, 4.72 g (60%).

MS (ESP): 171 (MH^+) for $C_{10}H_6N_2O$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 6.66 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 12.01 (s, 1H).

Alternate Procedure for the synthesis of Intermediate 5

A mixture of 3-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 66**, 15.51 g, 82.42 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7ene (DBU) in acetonitrile (155 mL) was heated at 75 °C for 2.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and a precipitate was collected by filtration, washed with water (77 mL) and with methanol (77 mL) and dried under reduced pressure to give the product as an off-white solid, 9.71 g (68%).

Mp > 250°C

MS (ESP): 171 (MH^+) for $C_{10}H_6N_2O$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm 6.67 (d, 1H); 7.48-7.68 (m, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 12.01 (s, 1H).

Intermediate 6

2-(Cis(±))-(4-Azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl methanesulfonate

A mixture of 2-(cis±)-(4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethanol (**Intermediate 7**, 1.8 g, 6 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) and triethyl amine (1.18 mL, 8.4 mmol) was treated at 0°C with methanesulfonyl chloride (0.556 mL, 7.2 mmol). After 90 minutes the reaction was complete by TLC (chloroform/methanol 6:1, rf ~0.9). Potassium phosphate buffer (pH 7, 1M, 15 mL) was added, dichloromethane was removed under reduced pressure and it was extracted with ice-cold ether (100 mL). The aqueous phase

was back-extracted once with ether (50 mL) and the combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in DMF (10 mL). This crude preparation of the mesylate was used without delay for the next step.

MS (ESP): 379 (MH^+) for $C_{14}H_{36}N_4O_4SSi$

Intermediate 7

2-(Cis(±))-(4-Azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethanol

A mixture of (cis±)-4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidine (**Intermediate 8**) (1.625 g, 6.34 mmol), N,N-diisopropylethylamine (1.65 mL, 9.5 mmol and 2-bromoethanol (0.584 mL, 8.25 mmol) in dry acetonitrile (17 mL) was heated in the microwave at 70°C for two hours. The solvent was removed under reduced pressure, the residue taken up in ethyl acetate (~150 mL) and washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (~25 mL). The aqueous phase was back-extracted once with ethyl acetate (100 mL) and the combined organic phases were dried over sodium sulfate. Chromatography on silica gel with dichloromethane/ methanol (20:1) gave 1.80 g (95%) of product as a colorless oil.

MS (ESP): 301 (MH^+) for $C_{13}H_{28}N_4O_2Si$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.08 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 1.65 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.25-2.60 (m, 5H); 3.44 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.35 (m, 1H).

Intermediate 8

(Cis(±))-4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidine

A solution of *tert*-butyl (cis±)- 4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidine-1-carboxylate (**Intermediate 9**) (2.3 g, 6.45 mmol) in dichloromethane (50 mL) was treated at 0°C with trifluoroacetic acid (5 mL). After 3 hours the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was codistilled twice with dichloromethane. The residue was taken up in dichloromethane (100 mL) and washed with saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (30 mL). The aqueous phase was back extracted once with dichloromethane (100 mL) and the combined organic phases were dried over sodium sulfate to give the product as a slightly yellow oil, 1.625 g (98%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.07 and 0.09 (2xs, 6H); 0.88 (s, 9H); 1.49-1.73 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.56-2.69 (m, 3H); 3.65 (m, 1H); 3.79 (m, 1H).

Intermediate 9

tert-Butyl (cis(±))-4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidine-1-carboxylate

A mixture of *tert*-butyl (cis±)-4-azido-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 10**) (1.76 g, 7.25 mmol) and imidazole (0.74 g, 10.9 mmol) in DMF (7 mL) at 0°C was treated with *tert*-butyl dimethylsilyl chloride (1.3 g, 8.7 mmol). Cooling was removed and the mixture was stirred over night at room temperature. It was cooled to 0°C and quenched with phosphate buffer (1M, pH 7, 20 mL). After 15 minutes, the mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), the organic phase was washed with water (2x 50 mL) and dried over sodium sulfate. Chromatography on silica gel with hexanes/ ethyl acetate (9:1) gave the product as a colorless oil, 2.3 g (89%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.10 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 1.37 (s, 9H); 1.56-1.80 (m, 2H); 3.09-3.30 (m, 2H); 3.46 (m, 2H); 3.62 (m, 1H); 3.88 (m, 1H).

Intermediate 10

tert-Butyl (cis(±))-4-azido-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate

To a mixture of (cis±)-4-azidopiperidin-3-ol (prepared following the procedure described in WO 2005/066176 for the chiral material) (2.1 g, 14.8 mmol) and potassium hydroxide (2.5 g, 44 mmol) in isopropanol (20 mL) and dichloromethane (25 mL) was added at 0°C a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (3.9 g, 17.7 mmol) in dichloromethane (10 mL). The cooling was removed and it was stirred 2 hours at room temperature. It was quenched with water (50 mL) and isopropanol and dichloromethane were removed under reduced pressure. It was neutralized with potassium phosphate buffer (1M, pH 7, 100 mL), extracted with ethyl acetate twice (2x 300 mL) and the combined organic phases were dried over sodium sulfate. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was titurated from hexanes (~20 mL) to give 0.966 g of product as a colorless solid. Chromatography of the mother liquors with hexanes/ ethyl acetate (5:1) afforded 0.353 g of product (35 %).

MS (ESP): 265.2 (MNa^+) for $C_{10}H_{18}N_4O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.39 (s, 9H); 1.58 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 3.20-3.40 (m, 4H); 3.69 (m, 2H); 5.40 (d, 1H).

Intermediate 11

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

and

Intermediate 12

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

A mixture of 1-[2-{(cis±)- (4-azido-3-hydroxypiperidin-1-yl)}ethyl]-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 13**) (0.507 g, 1.47 mmol) and triphenylphophine (0.463 g, 1.77 mmol) in acetonitrile/ water (9:1, 20 mL) was stirred at room temperature for 5 days. The reaction mixture was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane (5 mL) and chromatographed on silica gel with dichloromethane/ methanol (6:1, containing 0.2% ammonium hydroxide) to give the racemic mixture of **Intermediate 11** and **12** as a colorless hard foam (0.422 g, 90%).

MS (ESP): 319 (MH^+) for $C_{16}H_{22}N_4O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.48 (m, 2H); 1.89 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 2.37 (dd, 1H); 2.54-2.62 (m, 3H); 2.71 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.91 (s, 3H); 4.30 (dd, 2H); 6.96-7.00 (m, 2H); 7.73 (d, 1H); 8.03 (s, 1H). (OH and NH_2 protons were exchanged with methanol).

The racemic mixture was separated on a Chiralpak AD column (250 x 20 mm, 10 micron) with ethanol/ methanol (1:1), containing 0.1% diethyl amine. **Intermediate 12** was eluting first, $[\alpha]_D$ = + 45.5, followed by **Intermediate 11**, $[\alpha]_D$ =-44.7 (in methanol/ chloroform 1:1, c = 1).

Intermediate 13

1-[2-{(Cis(±))- (4-azido-3-hydroxypiperidin-1-yl)}ethyl]-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

A solution of 1-[2-(cis±)-4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl]-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 14**, 0.721 g, 1.57 mmol) in THF (5 mL) was treated dropwise at room temperature with a solution of tetrabutyl ammonium fluoride in THF (1M, 2.2 mL). After one hour saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (10 mL) was added and THF was removed under reduced pressure. It was extracted with dichloromethane/ ether (1:1, ~200 mL). The aqueous phase was back extracted with dichloromethane (100 mL) and the combined organic phases were dried over sodium sulfate.

Chromatography on silica gel with hexanes/ acetone (1:1) gave the product as a colorless hard foam, 0.507 g (94%).

MS (ESP): 345 (MH^+) for $C_{16}H_{20}N_6O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.58 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 2.25-2.65 (m, 6H); 3.67 (m, 2H); 3.90 (s, 3H); 4.31 (dd, 2H); 5.11 (m, 1H); 6.97-7.00 (m, 2H); 7.73 (d, 1H); 8.03 (s, 1H).

Intermediate 14

1-[2-(Cis(±))-4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl]-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 0.528 g, 3.0 mmol) was treated with sodium hydride (in oil, 60%, 132 mg) and 2- cis± (4-azido-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl methanesulfonate (**Intermediate 6**, 3 mmol) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 4** to give the product as a hard foam, 0.721 g (52%).

MS (ESP): 459 (MH^+) for $C_{22}H_{34}N_6O_3Si$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.03 and 0.05 (2xs, 6H); 0.82 (s, 9H); 1.65 (m, 2H); 2.25-2.70 (m, 6H); 3.70 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.83 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.39 (m, 1H); 6.96-7.00 (m, 2H); 7.73 (m, 1H); 8.02 (s, 1H).

Intermediate 15

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

To a solution of 8% aqueous sodium hydroxide (1.32 L) was added 7-methoxy-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 16**, 100 g) followed by a solution of 3 wt% hydrogen peroxide in water (1.17 L). The reaction mixture was slowly heated to 80 °C and maintained at this temperature for 4 hours. Then the heating source was removed and acetic acid (150 mL) was added dropwise. The suspension was stirred overnight at room temperature and the precipitated solid was collected by filtration to afford the product as a tan solid (90 g).

MS (ESP): 177 (MH^+) for $C_9H_8N_2O_2$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.83 (s, 3H); 6.76 (d, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 12.32 (brs, 1H).

Intermediate 16

7-Methoxy-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one

In a 18-L Parr apparatus a suspension of ethyl [(4-methoxy-2-nitrophenyl)imino]acetate (**Intermediate 17**) was hydrogenated at 55 psi in the presence of 20 wt% Pd/C (100 g, containing ~ 50 wt% water) until no hydrogen was consumed. (Note: The reaction was strongly exothermic and the temperature should be controlled at around 60 °C by adjusting the rate of recharging hydrogen and by a cooling system). The reaction mixture was discharged, filtered over a celite cake, and evaporated under reduced pressure to give a crude solid that was triturated with MTBE (6 L) to give the product as a tan solid (400 g).

MS (ESP): 179 (MH^+) for $C_9H_{10}N_2O_2$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 (m, 5H); 5.57 (m, 1H); 6.35-6.40 (m, 2H); 6.60 (m, 1H); 10.13 (brs, 1H).

Alternative procedure for **Intermediate 16**

Ethyl *N*-(4-methoxy-2-nitrophenyl)glycinate (**Intermediate 18**, 15.8 g crude) was taken up in 200 mL of 1:1 methanol/acetic acid, treated with 10% palladium on carbon (2 g), and stirred in an atmosphere of hydrogen overnight. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated to dryness giving 10.6 g of the crude product as a tan solid. This was used without further purification.

MS (ESP): 179 (MH^+) for $C_9H_{10}N_2O_2$

Intermediate 17

Ethyl [(4-methoxy-2-nitrophenyl)imino]acetate

A solution of 4-methoxy-2-nitroaniline (1 kg, 5.95 mol) and ethyl glyoxylate (1180 mL, 50 wt% in toluene, 5.95 mol) in toluene (10 L) was refluxed in a Dean-Stark apparatus for 48 hours and evaporated under reduced pressure to give the crude product as a dark brown oil, which was used without further purification.

Intermediate 18

Ethyl *N*-(4-methoxy-2-nitrophenyl)glycinate

A mixture of 4-methoxy-2-nitroaniline (25.0 g, 0.15 mol), ethyl bromoacetate (200 mL, 1.8 mol) and potassium carbonate (31.1 g, 0.23 mol) was heated at 150 °C for 4.5 hours. After cooling to room temperature aqueous sodium hydroxide solution (1M, 600 mL) was added.

This mixture was extracted with ethyl acetate (2x500 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated to dryness. Chromatography on silica gel with 25-50% acetone in hexanes gave 22.1 g of the crude product as a red solid. ^{1}H NMR revealed the presence of ~20% dialkylated product. This material was used without further purification.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.18–1.23 (t, 3H); 3.74 (s, 3H); 4.12–4.18 (q, 2H); 4.23–4.25 (d, 2H); 6.90 – 6.93 (d, 1H); 7.25–7.29 (dd, 1H); 7.51–7.52 (d, 1H); 8.23–8.27 (t, 1H).

Intermediate 19

Cis(±) 1-[2-(4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

A solution of cis(±) *tert*-butyl {1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 20**, 397 mg, 0.95 mmol) in chloroform (8 mL) was treated at 0°C with 30% trifluoroacetic acid in chloroform (5 mL). After 5 hours at room temperature the solvent was removed under reduced pressure to give the trifluoroacetate salt of the product, which was taken to the next step without further purification.

MS (ESP): 315 (MH^+) for $C_{17}H_{19}FN_4O$

Intermediate 20

Cis(±) *tert*-butyl {1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate

A suspension of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 5**, 0.3 g, 1.7 mmol) in DMF (10 mL) was treated at room temperature with sodium hydride and cis(±) 2-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 21**, ~1.7 mmol) as described for **Intermediate 4**. Chromatography on silica gel with hexanes/ethyl acetate (2:3), gave the product as a solid, 397 mg (73%).

MS (ESP): 415 (MH^+) for $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.37 (s, 9H); 1.48 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 2.27 (m, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.96 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 4.34 (m, 2H); 4.60 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.91 (m, 1H); 7.64 (m, 1H); 7.90 (m, 1H); 7.99 (m, 1H); 8.07 (s, 1H).

Intermediate 21

Cis(±) 2-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate

Cis(±) *tert*-butyl [3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 22**, 314 mg, 1.2 mmol) was reacted with mesyl chloride in the presence of triethyl amine using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 6**. The crude mesylate was used without delay for the next step.

Intermediate 22

Cis(±) *tert*-butyl [3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate

To a solution of cis(±) *tert*-butyl [1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 23**, 530 mg, 1.4 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) at 0°C was added tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 2.8 mL). After 30 minutes the reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate and extracted twice with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography with 2.5% methanol in ethyl acetate afforded the product as a colorless solid, 314 mg (85%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 1.43 (s, 9H); 1.81 (m, 2H); 2.30 (m, 1H); 2.36 (m, 1H); 2.59 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.61 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.85 (m, 1H).

Intermediate 23

Cis(±) *tert*-butyl [1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl]carbamate

Cis(±) 1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-amine (**Intermediate 24**, 2.8 g, 10.4 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (3.4 g, 15.6 mmol) were combined in tetrahydrofuran (50 mL) at room temperature. After 90 minutes the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography with hexanes/ethyl acetate (3:2) afforded the product as a colorless oil, 3.2 g (82%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 0.03 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.43 (s, 9H); 1.77 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.58 (m, 2H); 2.95 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.74 (m, 2H); 4.65 (m, 1H); 4.83 (m, 1H).

Intermediate 24

Cis(±) 1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-amine

Cis(±) benzyl benzyl[1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 25**, 5.2 g, 10.4 mmol) was hydrogenated in anhydrous methanol (15 mL) on palladium hydroxide 20 wt. % on carbon (31 mg) for 24 hours, then filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give the product as a colorless oil, 2.8 g.

Intermediate 25

Cis(±) benzyl benzyl[1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl]carbamate

A mixture of cis(±) benzyl benzyl(3-fluoropiperidin-4-yl)carbamate hydrochloride (**Intermediate 26**, 4.3 g, 6.1 mmol), (2-bromoethoxy)-*tert*-butyldimethylsilane (9.8 mL, 45.7 mmol) and cesium carbonate (9.9 g, 30.4 mmol) in acetonitrile (150 mL) was heated at 60°C overnight. The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography with hexanes/ethyl acetate (3:2) afforded the product as a colorless oil, 5.2 g (91%).

MS (ESP): 501 (MH^+) for $C_{28}H_{41}FN_2O_3Si$

Intermediate 26

Cis(±) benzyl benzyl(3-fluoropiperidin-4-yl)carbamate

To a solution of cis(±) *tert*-butyl 4-{benzyl[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 27**, 6 g, 13.5 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0°C was added 4N HCl in dioxane (6.8 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The precipitate was collected by filtration to afford the product as a colorless solid, 4.4 g (86%).

MS (ESP): 343 (MH^+) for $C_{20}H_{23}FN_2O_2$

Intermediate 27

Cis(±) *tert*-butyl 4-{benzyl[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

To a mixture of cis(±) *tert*-butyl 4-(benzylamino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 28**, 1.1 g, 3.6 mmol) in dioxane (20 mL) and saturated sodium carbonate (10

mL) at 0°C was added dropwise benzyl chloroformate (0.76 mL, 5.4 mmol) and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 hour. Ethyl acetate (~20 mL) and brine (~20 mL) were added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted once with ethyl acetate and the combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the product as a colorless solid, 1.4 g (89%).

MS (ESP): 343 (-BOC, MH^+) for $C_{25}H_{31}FN_2O_4$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 1.46 (s, 9H); 1.46 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 2.91 (m, 2H); 4.33 (m, 4H); 4.86 (m, 2H); 5.16 (m, 2H); 7.28 (m, 10H).

Intermediate 28

Cis(±) *tert*-butyl 4-(benzylamino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

A mixture of *tert*-butyl 3-fluoro-4-oxopiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 29**, 8.1 g, 37.3 mmol), benzylamine (4.5 mL, 41 mmol) and 3Å molecular sieves in dichloromethane (150 mL) was treated at 0°C with sodium triacetoxyborohydride (11.8 g, 56 mmol) in portions. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then filtered. Saturated aqueous sodium bicarbonate was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted once with dichloromethane. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Silica gel chromatography with hexanes/ethyl acetate (3:2) afforded the product as an off-white solid, 6.9 g (60%).

MS (ESP): 309 (MH^+) for $C_{17}H_{25}FN_2O_2$

Intermediate 29

tert-Butyl 3-fluoro-4-oxopiperidine-1-carboxylate

A solution of *tert*-butyl 4-[(trimethylsilyl)oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**Intermediate 30**, 14 g, 51 mmol) in acetonitrile (200 mL) was treated at 0°C with SELECTFLUOR™ (20 g, 57 mmol) in portions. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then diluted with ethyl acetate, washed with saturated sodium chloride, dried over magnesium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography with hexanes/ ethyl acetate (3:2) afforded the product as a colorless oil, 8.1 g (72%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 1.48 (s, 9H); 2.56 (m, 2H); 3.22 (m, 2H); 4.18 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.72 (m, 1H).

Intermediate 30

tert-Butyl 4-[(trimethylsilyl)oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate

A mixture of *tert*-butyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (11 g, 55 mmol) and triethylamine (18.5 mL, 132 mmol) in DMF (40 mL) was treated dropwise at 0°C with chlorotrimethylsilane (8.4 mL, 66 mmol). The reaction mixture was heated at 80°C overnight, and then cooled to room temperature. Saturated sodium bicarbonate was added and the product was extracted twice with hexanes. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated to give 14 g (93%) of product as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.18 (s, 9H); 1.45 (s, 9H); 2.09 (m, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 4.78 (m, 1H).

Intermediate 31

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

A solution of *tert*-butyl {(3*S*,4*R*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 32**, 420 mg, 0.97 mmol) in dichloromethane (50 mL) and treated with trifluoroacetic acid (10 mL). After 1 hour, the reaction was concentrated to dryness. The residue was taken up in 15% methanol in chloroform (30 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was re-extracted with 15% methanol/chloroform (4 x 30 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated to dryness giving 310 mg (97%) of the crude product as an oil.

MS (ESP): 333 (MH^+) for $C_{17}H_{24}N_4O_3$

Intermediate 32

tert-Butyl {(3*S*,4*R*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate

A solution of 7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 320 mg, 1.79 mmol) in dry DMF (10 mL) was cooled in an ice bath under nitrogen and treated with sodium hydride (60% in oil, 86 mg, 2.15 mmol). The reaction was stirred at room temperature for ~90 min. The reaction was again cooled in an ice bath and treated with a solution of 2-{(3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate in dry DMF (**Intermediate 33**, ~0.20 mmol/mL, 1.97 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight, then concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was

partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase was re-extracted 2x with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Chromatography on silica gel with a gradient of 15-25% acetone in hexanes gave 420 mg (55%) of the product as a colorless solid.

MS (ESP): 433 (MH^+) for $C_{22}H_{32}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (s, 9H); 1.43-1.51 (m, 1H); 1.57-1.72 (m, 1H); 2.20-2.40 (m, 2H); 2.55-2.66 (m, 2H); 2.67-2.78 (m, 1H); 2.80-2.93 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.29 (s, 1H); 3.51-3.65 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 4.24-4.43 (m, 2H); 6.40 (d, 1H); 6.96-7.05 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.04 (s, 1H).

Intermediate 33

2-{(3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate

A solution of *tert*-butyl [(3*S*,4*R*)-1-(2-hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 34**, 540 mg, 1.97 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) at 0°C was treated with triethylamine (0.38 mL, 2.76 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (0.18 mL, 2.36 mmol). After 15 min, TLC revealed complete disappearance of starting material. The reaction was quenched with potassium phosphate buffer (1M, pH 7). The aqueous phase was re-extracted (1x) with dichloromethane. Ethyl acetate was added to the combined organic phases. Dichloromethane was removed under reduced pressure leaving behind the product in solution in ethyl acetate. This organic phase was washed with water to remove any remaining salts. The aqueous phase was re-extracted (1x) with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. Dry DMF (10 mL) was added to the filtrate. Ethyl acetate was removed under reduced pressure leaving behind the product in DMF, which was used directly in the next step without further purification.

Intermediate 34

tert-Butyl [(3*S*,4*R*)-1-(2-hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate

A solution of 2-[(3*S*,4*R*)-4-(dibenzylamino)-3-methoxypiperidin-1-yl]ethanol (**Intermediate 35**, 940 mg, 2.66 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (0.67 mL, 2.92 mmol) in methanol (100 mL) was hydrogenated over 20% palladium hydroxide on carbon (240 mg) overnight. The reaction mixture was filtered through celite and concentrated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel with 2-10% methanol in chloroform gave 540 mg (74%) of the product as a colorless oil.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (s, 9H); 1.43-1.50 (m, 1H); 1.58-1.73 (m, 1H); 2.15 (d, 2H); 2.37 (t, 2H); 2.54-2.64 (m, 1H); 2.75-2.88 (m, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.27-3.32 (m, 1H); 3.41-3.59 (m, 3H); 4.37 (t, 1H); 6.35 (d, 1H).

Intermediate 35

2-[(3*S*,4*R*)-4-(Dibenzylamino)-3-methoxypiperidin-1-yl]ethanol

and

Intermediate 36

2-[(3*R*,4*S*)-4-(Dibenzylamino)-3-methoxypiperidin-1-yl]ethanol

A mixture of cis(±)*N*,*N*-dibenzyl-3-methoxypiperidin-4-amine (1.7 g, 5.5 mmol) (WO 2005/068461), bromoethanol (0.5 mL, 7.1 mmol), and *N*,*N*-diisopropylethylamine (1.4 mL, 8.3 mmol) were reacted like described for **Intermediate 7**, but heating for one hour at 70°C. Chromatography on silica gel with 5% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide gave 1.3 g (68%) of the cis-racemic product as a colorless solid.

MS (ESP): 355 (MH^+) for $C_{22}H_{30}N_2O_2$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.44 - 1.58 (m, 1H); 1.64 (d, 1H); 1.79 - 2.08 (m, 2H); 2.32 (t, 2H); 2.36 - 2.45 (m, 1H); 2.88 (d, 1H); 3.13 (d, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.40 - 3.49 (m, 2H); 3.56 (s, 1H); 3.59 - 3.87 (m, 4H); 4.34 (s, 1H); 7.11 - 7.24 (m, 2H); 7.24 - 7.40 (m, 8 H).

The enantiomers were separated by chiral chromatography on a chiral cell OJ column (250x20 mm, 10 micron) eluting with 1:1 methanol/ ethanol and 0.1% diethylamine at 10 mL/min flow rate. The (-) isomer (**Intermediate 36**) eluted first followed by the (+) isomer (**Intermediate 35**).

Intermediate 37

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

tert-Butyl {(3*R*,4*S*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 38**, 100 mg, 0.23 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 31** to give 70 mg (91%) of the crude product as an oil.

MS (ESP): 333 (MH^+) for $C_{17}H_{24}N_4O_3$

Intermediate 38

tert-Butyl {(3*R*,4*S*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 530 mg, 3.00 mmol), 2-{(3*R*,4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 39**, ~0.33 mmol/mL, 3.30 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 140 mg, 3.60 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 32**. The crude product was purified by flash chromatography eluting with 25% acetone in hexanes to give 540 mg (42%) of the product as an off white solid.

MS (ESP): 433 (MH^+) for $C_{22}H_{32}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (s, 9H); 1.42-1.50 (m, 1H); 1.57-1.72 (m, 1H); 2.20-2.38 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 2.68-2.78 (m, 1H); 2.79-2.93 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.25-3.31 (m, 1H); 3.50-3.67 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 4.23-4.42 (m, 2H); 6.41 (d, 1H); 6.96-7.07 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.04 (s, 1H).

Intermediate 39

2-{(3*R*,4*S*)-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate

tert-Butyl [(3*R*,4*S*)-1-(2-hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 40**, 0.91 g, 3.3 mmol), triethylamine (0.64 mL, 4.62 mmol), and methanesulfonyl chloride (0.31 mL, 3.99 mmol) were reacted as described for **Intermediate 33**. The crude product was used directly in the next step without further purification.

Intermediate 40

tert-Butyl [(3*R*,4*S*)-1-(2-hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate

2-[(3*R*,4*S*)-4-(Dibenzylamino)-3-methoxypiperidin-1-yl]ethanol (**Intermediate 36**, 3.2 g, 9.0 mmol) was reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **intermediate 34** to give 1.7 g (68%) of the product as a colorless oil.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (s, 9H); 1.42-1.50 (m, 1H); 1.58-1.73 (m, 1H); 2.11-2.21 (m, 2H); 2.38 (t, 2H); 2.55-2.66 (m, 1H); 2.77-2.89 (m, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.28-3.33 (m, 1H); 3.41-3.59 (m, 3H); 4.38 (s, 1H); 6.36 (d, 1H).

Intermediate 41

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

tert-Butyl {(3*S*,4*R*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 42**, 370 mg, 0.87 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid in dichloromethane using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 31** to give 300 mg (quant.) of the crude product as an oil.

MS (ESP): 327 (MH^+) for $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermediate 42

tert-Butyl {(3*S*,4*R*)-1-[2-(7-Cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate

2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 5**, 370 mg, 2.20 mmol), 2-{(3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 33**, ~0.24 mmol/mL, 2.40 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 110 mg, 2.60 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 32**. Chromatography on silica gel with 25-35% acetone in hexanes giving 370 mg (39%) of the product as an off white solid.

MS (ESP): 427 (MH^+) for $C_{23}H_{30}N_4O_4$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.38 (s, 9H); 1.42-1.51 (m, 1H); 1.57-1.71 (m, 1H); 2.18-2.40 (m, 2H); 2.56 (t, 2H); 2.65-2.76 (m, 1H); 2.78-2.90 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 3.27 (s, 1H); 3.58 (s, 1H); 4.30-4.46 (m, 2H); 6.37 (d, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.09 (s, 1H).

Intermediate 43

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

tert-Butyl {(3*R*,4*S*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 44**, 320 mg, 0.75 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 31** to give 250 mg (quant.) of the crude product as an oil.

MS (ESP): 327 (MH^+) for $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermediate 44

tert-Butyl {(3*R*,4*S*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate

A mixture of *tert*-butyl {(3*R*,4*S*)-1-[2-(7-bromo-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 45**, 460 mg, 0.98 mmol) and potassium cyanide (96 mg, 1.5 mmol) in acetonitrile (10 mL) was degassed and purged with nitrogen (3 times). A solution of tributyl tin chloride (14 μL/mL in heptane, 0.90 μL, 0.003 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (3 mg, 0.005 mmol), and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (5 mg, 0.005 mmol) was added. The mixture was degassed 3x and stirred at room temperature for 30 min. The mixture was degassed once more then heated to 80 °C overnight. LC/MS revealed incomplete conversion to product. More tributyl tin chloride (14 μL/mL in heptane, 0.90 μL, 0.003 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (3 mg, 0.005 mmol), and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (5 mg, 0.005 mmol) was added. The reaction was stirred again overnight resulting in complete conversion to product. The reaction was diluted with dichloromethane. The organic phase was washed with water. The aqueous phase was re-extracted 4x with dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated to. Chromatography on silica gel with 25-35% acetone in hexanes gave 320 mg (76%) of the product as a yellow solid.

MS (ESP): 427 (MH^+) for $C_{23}H_{30}N_4O_4$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.33-1.41 (m, 9H); 1.42-1.50 (m, 1H); 1.56-1.73 (m, 1H); 2.17-2.41 (m, 2H); 2.57 (t, 2H); 2.64-2.76 (m, 1H); 2.78-2.91 (m, 1H); 3.13-3.22 (m, 3H); 3.25-3.30 (m, 1H); 3.52-3.66 (m, 1H); 4.29-4.44 (m, 2H); 6.38 (d, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.09 (d, 1H).

Intermediate 45

tert-Butyl {(3*R*,4*S*)-1-[2-(7-bromo-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate

7-Bromoquinolin-2(1*H*)-one (**Intermediate 46**, 450 mg, 2.00 mmol), 2-{(3*R*,4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 39**, ~0.23 mmol/mL, 2.30 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 100 mg, 2.61 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 32**. The crude product was purified by flash chromatography eluting with a gradient of 15-30%

acetone in hexanes giving 460 mg (48%) of the product as an off white solid.

MS (ESP): 480/ 482 (MH^+) for $C_{22}H_{30}BrN_3O_4$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36-1.41 (m, 9H); 1.43-1.52 (m, 1H); 1.59-1.75 (m, 1H); 2.20-2.38 (m, 2H); 2.54 (t, 2H); 2.63-2.75 (m, 1H); 2.77-2.89 (m, 1H); 3.16-3.23 (m, 3H); 3.26-3.32 (m, 1H); 3.52-3.68 (m, 1H); 4.33 (t, 2H); 6.40 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.73-7.78 (m, 1H); 7.91 (d, 1H).

Intermediate 46

7-Bromoquinolin-2(1*H*)-one

(2*E*)-*N*-(3-bromophenyl)-3-phenylacrylamide (**Intermediate 47**, 16 g, 53 mmol) and aluminium trichloride (31.8 g, 238 mmol) were heated in chlorobenzene (100 mL) at 90°C bath temperature for one hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured onto ice. It was stirred until the ice had completely molten, the mixture was filtered and washed with water and ethyl acetate to give the crude product as slightly brown solid in a mixture with the minor product 5-bromoquinolin-2(1*H*)-one (~ 3:2), 8.8 g (70%). This mixture could not be separated. The mixture was heated in phosphoroxychloride (50 mL) at 65°C for one hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and poured onto ice. It was carefully neutralized at 0°C with sodium carbonate, extracted into ethyl acetate (300 mL), washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to give the crude mixture of 7-bromo-2-chloroquinoline and 5-bromo-2-chloroquinoline. The mixture was taken up in dichloromethane (100 mL), treated with silica gel (~ 20 g), filtered and the filter cake was washed with dichloromethane. Filtrate and wash were combined and concentrated. The residue was crystallized from toluene/ hexanes (~70 mL, 1:1) to provide pure 7-bromo-2-chloroquinoline, 3.74 g as a colorless solid mp 113 °C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 7.63 (d, J 8.4 Hz, 1H); 7.81 (dd, J 8.4, 1.6 Hz, 1H); 8.03 (d, J 8.4 Hz, 1H); 8.18 (d, J 1.6 Hz, 1H); 8.48 (d, J 8.4 Hz, 1H).

MS (ESP): 242/244/246 (MH^+) for C_9H_5BrClN

This chloride was heated in 5M HCl (100 mL) and dioxane (10 mL) for 1 hour at reflux. It was cooled, filtered and washed with water to give the title compound, 2.89 g, as a colorless solid, mp 295°C.

MS (ESP): 224.13/226.13 (MH^+) for C_9H_6BrNO

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 6.51 (d, J 9.6 Hz, 1H); 7.32 (dd, J 8.6, 1.6 Hz, 1H); 7.46 (d, J 1.6

Hz, 1H); 7.61 (d, J 8.6 Hz, 1H); 7.88 (d, J 9.6 Hz, 1H); 11.80 (brs, 1H).

Intermediate 47

(2*E*)-*N*-(3-Bromophenyl)-3-phenylacrylamide

To a solution of 3-bromoaniline (13.1 mL, 120 mmol) in dichloromethane (100 mL) and 2,6-lutidine (21 mL, 180 mmol) at 0°C was added a solution of cinnamoylchloride (20 g, 120 mmol) in dichloromethane (50 mL) dropwise. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 2 hours. It was quenched with potassium phosphate buffer (100 mL, 1M, pH 7) and stirred for 15 minutes. Dichloromethane was removed under reduced pressure and it was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with phosphate buffer (like above, 200 mL), dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. The residue was crystallized from toluene/ hexanes to give the product as colorless solid (33.4 g, 92%).

MS (ESP): 302/304 (MH^+) for $C_{15}H_{12}BrNO$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 6.79 (d, 1H); 7.23-7.70 (m, 9H); 8.07 (s, 1H); 10.38 (s, 1H).

Intermediate 48

1-{2-[(3*S*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

tert-Butyl {*(3S,4S)*-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, (-) trans enantiomer (**Intermediate 49**, 190 mg, 0.44 mmol) was reacted with trifluoroacetic as described for **Intermediate 31** to give 140 mg (93%) of the crude product as an oil.

MS (ESP): 333 (MH^+) for $C_{17}H_{24}N_4O_3$

Intermediate 49

tert-Butyl {*(3S,4S)*-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, (-) trans enantiomer

and

Intermediate 50

tert-Butyl {(3*R*,4*R*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, (+) trans enantiomer

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 430 mg, 2.45 mmol), 2-{trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 51**, ~0.27 mmol/mL, 2.70 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 110 mg, 2.70 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 32**. The crude product was purified by flash chromatography eluting with a gradient of 15-35% acetone/ hexanes to give 490 mg (45%) of the racemic mixture of the products as an off white solid.

MS (ESP): 433 (MH^+) for $C_{22}H_{32}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.21-1.33 (m, 1H); 1.37 (s, 9H); 1.63-1.74 (m, 1H); 1.78 (t, 1H); 2.01 (t, 1H); 2.62 (t, 2H); 2.80-2.90 (m, 1H); 2.96-3.06 (m, 1H); 3.07-3.18 (m, 1H); 3.22-3.29 (m, 4H); 3.93 (s, 3H); 4.27-4.43 (m, 2H); 6.78 (d, 1H); 6.96-7.06 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.05 (s, 1H).

The mixture of enantiomers was separated by supercritical fluid chromatography on a Chiralpak AD-H column (250 x 21 mm, 5 micron) eluting with an isocratic gradient of 20% isopropanol/0.1% dimethylethylamine at a flow rate of 60 mL/min. This gave 190 mg of *tert*-butyl {(3*S*,4*S*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 49**) (first eluting compound, (-) trans enantiomer) and 190 mg of *tert*-butyl {(3*R*,4*R*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 50**) (second eluting compound, (+) trans enantiomer).

Intermediate 51

2-{trans(±)-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate

tert-Butyl [trans(±)-1-(2-hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 52**, 0.74 g, 2.7 mmol), triethylamine (0.53 mL, 3.78 mmol), and methanesulfonyl chloride (0.25 mL, 3.24 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 33**. The crude product was used directly in the next step without further purification.

Intermediate 52

tert-Butyl [trans(±)-1-(2-hydroxyethyl)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate

tert-Butyl [trans(±)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 53**, 1.1 g, 4.8 mmol), 2-bromoethanol (0.44 mL, 6.2 mmol), and ethyl(diisopropyl)amine (1.25 mL, 7.2 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 7** to give 0.74 g (57%) of the product as a colorless oil.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.24-1.34 (m, 1H); 1.38 (s, 9H); 1.62-1.77 (m, 2H); 1.82-1.97 (m, 1H); 2.38 (t, 2H); 2.73 (d, 1H); 2.98-3.18 (m, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.46 (q, 2H); 4.39 (t, 1H); 6.78 (d, 1H).

Intermediate 53

tert-Butyl [trans(±)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate

Benzyl trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 54**, 0.98 g, 2.69 mmol) was hydrogenated in methanol (50 mL) over 10% Pd/C (400 mg) at normal pressure. After 1 hour the reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated to dryness giving 0.61 g (98%) of the product as a colorless oil.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.14-1.29 (m, 1H); 1.34-1.42 (m, 9H); 1.68 (d, 1H); 2.11 (dd, 1H); 2.26-2.38 (m, 1H); 2.71-2.82 (m, 1H); 2.86-2.98 (m, 1H); 3.14-3.21 (m, 3H); 3.26 (s, 3H); 6.75-6.86 (m, 1H).

Intermediate 54

Benzyl trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidine-1-carboxylate

Benzyl trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 55**, 1.0 g, 2.86 mmol) was suspended in 10 mL of toluene and treated with a 50 wt% solution of aqueous sodium hydroxide (6 mL) followed by dimethylsulfate (0.33 mL, 3.43 mmol) and benzyl triethylammonium chloride (catalytic amount). The reaction was stirred vigorously for one hour. The reaction was quenched with ice. The phases were separated. The aqueous phase was re-extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. Chromatography on silica gel with 25-50% acetone in hexanes gave 0.78 g (78%) of the product as a colorless oil.

MS (ESP): 365 (MH^+) for $C_{19}H_{28}N_2O_5$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 0.55-0.68 (m, 10H); 1.04-1.19 (m, 1H); 2.17-2.46 (m, 2H); 2.55-2.64 (m, 2H); 2.67-2.80 (m, 1H); 2.85-3.07 (m, 1H); 3.10-3.31 (m, 1H); 4.09 (s, 3H); 4.32

(s, 2H); 6.45-6.61 (m, 5H).

Intermediate 55

Benzyl trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate

A mixture of benzyl trans(±)-4-amino-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (WO 2005/066176, 3.0 g, 12.0 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (2.9 g, 13.2 mmol) and sodium bicarbonate (3.0 g, 36.0 mmol) in ethyl acetate/water (1:1, 100 mL) was stirred vigorously overnight. The biphasic mixture was separated. The aqueous phase was re-extracted 1x with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated to dryness giving 4.2 g of the product as a colorless solid. This material was used without further purification.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.15-1.32 (m, 1H); 1.35-1.42 (m, 9H); 1.71-1.83 (m, 1H); 2.60-2.79 (m, 1H); 2.82-2.98 (m, 1H); 3.15-3.29 (m, 2H); 3.74-3.86 (m, 1H); 3.88-3.98 (m, 1H); 5.00 (d, 1H); 5.04-5.08 (m, 2H); 6.73 (d, 1H); 7.25-7.42 (m, 5H).

Intermediate 56

1-{2-[(3*R*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one

tert-Butyl {(3*R*,4*R*)-3-methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, (+) trans enantiomer (**Intermediate 50**, 190 mg, 0.44 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 31** to give 150 mg (quant.) of the crude product as an oil.

MS (ESP): 333 (MH^+) for $C_{17}H_{24}N_4O_3$

Intermediate 57

1-{2-[(4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A

tert-Butyl {(3-hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer A (**Intermediate 58**, 130 mg, 0.31 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid as described for **Intermediate 31** to give 78 mg (79%) of the crude product as an oil.

MS (ESP): 319 (MH^+) for $C_{16}H_{22}N_4O_3$

Intermediate 58

tert-Butyl {3-hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer A

and

Intermediate 59

tert-Butyl {3-hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer B

A solution of *tert*-butyl {trans(±)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 60**, 0.60 g, 1.13 mmol) in THF (20 mL) was treated at 0°C with a solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (1M, 2.2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours, then concentrated to dryness under reduced pressure. The crude residue was taken up in ethyl acetate. The organic phase was washed with water. The aqueous phase was re-extracted 3 times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated to. Chromatography on silica gel with 0-5% methanol in dichloromethane gave 0.27 g of the desired product and 0.12 g of an O-acetylated side product. The side product was taken up in methanol and treated with a catalytic amount of potassium carbonate. This was stirred at room temperature for one hour resulting in complete conversion to the alcohol. The reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was partitioned between aqueous potassium phosphate buffer (pH = 7) and ethyl acetate. The aqueous phase was re-extracted 2x with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness giving an additional 100 mg of the desired (79% total) of product.

MS (ESP): 419 (MH^+) for $C_{21}H_{30}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.18-1.33 (m, 1H); 1.38 (s, 9H); 1.63-1.77 (m, 1H); 1.86 (t, 1H); 1.97 (t, 1H); 2.54-2.64 (m, 2H); 2.80-2.93 (m, 1H); 2.96-3.09 (m, 2H); 3.23 (dd, 1H); 3.92 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 4.67 (d, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.94-7.06 (m, 2H); 7.69-7.79 (m, 1H); 8.04 (s, 1H).

The mixture of enantiomers was separated by supercritical fluid chromatography on a Chiralpak AD-H column (250 x 21 mm, 5 micron) eluting with an isocratic gradient of 25%

isopropanol/0.1% dimethylethylamine at a flow rate of 60 mL/min. This gave 130 mg of *tert*-butyl {3-hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer A (**Intermediate 58**, first eluting enantiomer) and 130 mg of *tert*-butyl {(3-hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer B (**Intermediate 59**, second eluting enantiomer).

Intermediate 60

tert-Butyl {trans(±)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 430 mg, 2.43 mmol), 2-(trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl methanesulfonate (**Intermediate 61**, ~0.27 mmol/mL, 2.70 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 110 mg, 2.70 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 32**. The crude product was purified by flash chromatography eluting with a gradient of 10-25% acetone/hexanes giving 600 mg (46%) of the product as an off white solid.

MS (ESP): 533 (MH^+) for $C_{27}H_{44}N_4O_5Si$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 0.00 (s, 6H); 0.79 (s, 9H); 1.33 (s, 9H); 1.37-1.47 (m, 1H); 1.49-1.59 (m, 1H); 1.87 (t, 1H); 1.95-2.07 (m, 1H); 2.55-2.66 (m, 2H); 2.77-2.89 (m, 1H); 2.92-3.02 (m, 1H); 3.11 (s, 1H); 3.30 – 3.40 (m, 1H); 3.89 (s, 3H); 4.17-4.41 (m, 2H); 6.57 (d, 1H); 6.91-7.04 (m, 2H); 7.72 (d, 1H); 8.01 (s, 1H).

Intermediate 61

2-(trans(±)-4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-1-yl)ethyl methanesulfonate

tert-Butyl [trans(±)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 62**, 1.0 g, 2.7 mmol), triethylamine (0.52 mL, 3.74 mmol), and methanesulfonyl chloride (0.25 mL, 3.21 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 33**. The crude product was used directly in the next step without further purification.

Intermediate 62

tert-Butyl [trans(±)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate

tert-Butyl (trans(±)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-4-yl)carbamate (**Intermediate 63**, 1.3 g, 3.9 mmol), 2-bromoethanol (0.36 mL, 5.1 mmol), and ethyl(diisopropyl)amine (1.0 mL, 5.9 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 7** to give 1.0 g (67%) of the desired product.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 0.00 (s, 6H); 0.79 (s, 9H); 1.33 (s, 9H); 1.39 (dd, 1H); 1.46-1.58 (m, 1H); 1.71-1.82 (m, 1H); 1.82-1.93 (m, 1H); 2.33 (t, 2H); 2.72 (d, 1H); 2.80-2.90 (m, 1H); 2.99-3.16 (m, 1H); 3.32-3.47 (m, 3H); 4.36 (t, 1H); 6.56 (d, 1H).

Intermediate 63

tert-Butyl (trans(±)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidin-4-yl)carbamate

Benzyl trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy} piperidine-1-carboxylate (**Intermediate 64**, 1.8 g, 3.9 mmol) was hydrogenated in methanol (50 mL) over 10% palladium on carbon (~400 mg) at normal pressure for one hour. The reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 1.3 g (quant.) of the product as a colorless solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 0.00 (s, 6H); 0.80 (s, 9H); 1.20-1.30 (m, 1H); 1.33 (s, 9H); 1.53 (d, 1H); 2.15 (dd, 1H); 2.23-2.39 (m, 1H); 2.74 (d, 1H); 2.88 (dd, 1H); 3.20 – 3.30 (m, 2H); 4.08 (s, 1H); 6.58 (d, 1H).

Intermediate 64

Benzyl trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}piperidine-1-carboxylate

A mixture of benzyl trans(±)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 55**, 2.0 g, 5.7 mmol), imidazole (0.58 g, 8.6 mmol) and *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (1.0 g, 6.9 mmol) in DMF (15 mL) was stirred at room temperature under nitrogen overnight. Water (50 mL) was added to the reaction and the mixture was extracted 2x with ether. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. Chromatography on silica gel with 10-25% acetone in hexanes giving 1.8 g (69%) of the product as a colorless solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 0.00 (s, 6H); 0.80 (s, 9H); 1.27-1.41 (m, 10H); 1.61-1.72 (m, 1H);

2.59-3.05 (m, 2H); 3.30 – 3.40 (m, 2H); 3.69-3.95 (m, 2H); 4.92-5.14 (m, 2H); 6.68 (d, 1H); 7.24-7.40 (m, 5H).

Intermediate 65

1-{2-[4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B

tert-Butyl {3-hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl] piperidin-4-yl}carbamate trans enantiomer B (**Intermediate 59**, 130 mg, 0.31 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 31** to give 84 mg (85%) of the crude product as an off white foam.

MS (ESP): 319 (MH^+) for $C_{16}H_{22}N_4O_3$

Intermediate 66

3-Hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-7-carbonitrile

Ethyl 3-(4-cyano-2-nitrophenyl)-2-oxopropanoate (6.5 kg, 24.8 mol) and acetonitrile (21 L) was stirred at 22°C, sodium borohydride (0.30 kg, 7.9 mol) was added in portions, the mixture was then stirred for 1 hour at 24°C. Acetic acid (65 L) was charged to the solution and the internal temperature was raised to 65°C. Iron (3.3 kg) was added to the solution in portions (6 x 0.5 kg) over 1 hour. After a further 1 hour the product was isolated by filtration, washed sequentially with water (3 x 25L) and ethanol (29 L) and dried under reduced pressure to give the product as a beige solid, 3.07 kg (66%).

Mp > 250°C

MS (ESP): 189 (MH^+) for $C_{10}H_8N_2O_2$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2.90 – 3.20 (m, 2H); 4.10 – 4.20 (m, 1H); 5.65 (d, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.35 – 7.45 (m, 2H); 10.38 (s, 1H).

Intermediate 67

1-{2-[-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A

To a solution of *tert*-butyl {1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer A (**Intermediate 68**, 0.30 g, 0.72 mmol) in dichloromethane (20 mL), was added trifluoroacetic acid (4 mL) with cooling in an ice bath. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature. TLC revealed clean but incomplete

conversion after ~ 30 min (15% methanol/dichloromethane containing 0.5% ammonium hydroxide as eluent). Another 4 mL of trifluoroacetic acid was added. After 30 min the reaction was concentrated to dryness. The crude residue was partitioned between 15% methanol/dichloromethane and saturated sodium bicarbonate. The aqueous phase was adjusted to pH ~ 10 with saturated sodium carbonate solution. The layers were separated. The aqueous phase was re-extracted 2x with 15% methanol/dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to dryness giving 0.30 g of the crude product as an oil.

MS (ESP): 315 (MH^+) for $C_{17}H_{19}FN_4O_5$

Intermediate 68

tert-Butyl {1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer A

A solution of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 5**, 500 mg, 2.94 mmol) in dry DMF (10 mL) was treated at 0°C with sodium hydride (60% in oil, 153 mg, 3.82 mmol). Cooling was removed and the reaction was stirred at room temperature for 90 min. The reaction was again cooled in an ice bath and treated with a solution of 2-{(3*R*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate, trans enantiomer A (**Intermediate 69**, ~0.38 mmol/mL, 3.82 mmol), in dry DMF. The reaction was stirred at room temperature overnight. It was quenched with water (100 mL) and extracted with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. Chromatography on silica gel with a gradient of 10-50% acetone in hexanes gave 680 mg (56%) of the product as an off white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.25-1.43 (m, 11H); 1.67-1.78 (m, 1H); 2.04-2.17 (m, 2H); 2.57-2.68 (m, 2H); 2.80-2.89 (m, 1H); 3.25-3.32 (m, 1H); 4.27-4.47 (m, 2H); 4.30 (m, 1H) 6.78 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.09 (s, 1H).

MS (ESP): 415 (MH^+) for $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

Intermediate 69

2-{4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate, trans enantiomer A

A solution of *tert*-butyl [3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer A (**Intermediate 70**, 2.0 g, 7.62 mmol) in dry dichloromethane (50 mL) at 0°C was treated with triethylamine (1.5 mL, 10.7 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (0.71 mL, 9.15 mmol). After 15 min, the reaction was quenched with potassium phosphate buffer (1M, pH 7). The aqueous phase was extracted once with dichloromethane. Ethyl acetate was added to the combined organic phases. Dichloromethane was removed under reduced pressure leaving behind the product in solution in ethyl acetate. This organic phase was washed with water to remove any remaining salts. The aqueous phase was re-extracted (1x) with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate and filtered. Dry DMF (20 mL) was added to the filtrate. Ethyl acetate was removed under reduced pressure leaving behind the product in DMF, which was used without delay in the next step without further purification.

Intermediate 70

tert-Butyl [3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer A

To a solution of benzyl benzyl[3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer A (**Intermediate 71**, 5.6 g, 14.5 mmol) in ethanol (100 mL) was added 20% palladium hydroxide on carbon (1.5 g). The reaction was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. TLC revealed complete disappearance of starting material (15% methanol/dichloromethane containing 0.5% ammonium hydroxide as eluent). The reaction mixture was then treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (4.0 mL, 17.4 mmol) and stirred under nitrogen for 1 hour. TLC revealed complete disappearance of starting material. The reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated to dryness and subjected to chromatography on silica gel eluting with a gradient of 0-5% methanol/dichloromethane followed by an isocratic gradient of 5% methanol/dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide to give 2.86 g (75%) of the product as a yellow oil.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.29-1.45 (m, 11H); 1.65-1.79 (m, 1H); 1.93-2.08 (m, 2H); 2.38-2.46 (m, 2H); 2.69-2.79 (m, 1H); 3.10-3.21 (m, 1H); 3.47 (q, 2H); 4.26 (m, 1H) 4.44 (t, 1H); 6.99 (d, 1H).

Intermediate 71

Benzyl benzyl-[3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer A

and

Intermediate 72

Benzyl benzyl-[3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer B

A solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1M, 21.3 mL, 21.3 mmol) was added to trans (±) benzyl benzyl[1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 73**, 8.9 g, 17.8 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) at 0°C. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred for one hour. The mixture was then cooled to 0°C and quenched with water. The mixture was extracted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica with 40% acetone in hexanes gave the product as an oil (5.1 g, 74%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.55 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 2.02 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.74 (m, 1H); 3.14 – 3.28 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 3.93 (m, 1H); 4.40 (t, 2H); 4.50 (m, 1H); 5.06 (m, 2H); 7.15 (m, 1H); 7.20 – 7.31 (m, 8H); 7.36 (m, 1H).

MS (ESP): 387.25 (MH^+) for $C_{22}H_{27}FN_2O_3$

The racemic mixture was separated on a Chiralpak AD column (500 x 20 mm, 20micron) with ethanol/ methanol (1:1), containing 0.1% diethyl amine. Trans enantiomer A (**Intermediate 71**) was eluted first, followed by trans enantiomer B (**Intermediate 72**). The chiral purity (using an analytical method equivalent to the preparative method described above) was determined to be >98% e.e. for both enantiomers.

Intermediate 73

Trans (±) benzyl benzyl-1-(2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-3-fluoropiperidin-4-yl]carbamate

A mixture of trans (±) benzyl benzyl(3-fluoropiperidin-4-yl)carbamate hydrochloride (**Intermediate 74**, 7.98 g, 21.1 mmol), (2-bromoethoxy)-tert-butyldimethylsilane (6.85 g, 27.5 mmol) and cesium carbonate (17.9 g, 55.0 mmol) in acetonitrile (60 mL) was heated to

60°C for twelve hours. The reaction mixture cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure to near dryness. The residue was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica with 10% acetone in hexanes gave the product as oil (8.9 g, 84%).

^{1}H NMR (chloroform-d_3) δ ppm: 0.04 – 0.07 (s, 6H); 0.77 – 0.88 (s, 9H); 1.58 – 1.74 (m, 2H); 2.05 – 2.20 (m, 2H); 2.44 – 2.58 (m, 2H); 2.69 – 2.84 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.65 (s, 2H); 4.44 – 4.59 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 7.13 – 7.28 (m, 9H); 7.34 (m, 2H).

MS (ESP): 501.28 (MH^+) for $C_{28}H_{41}FN_2O_3Si$

Intermediate 74

Trans (±) benzyl benzyl(3-fluoropiperidin-4-yl)carbamate hydrochloride

To a solution of trans (±) *tert*-butyl 4-{benzyl[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 75**, 12.05 g, 28.2 mmol) in dichloromethane (50 mL) at 0°C was added hydrogen chloride (1M in diethyl ether, 56.5 mL, 56.5 mmol). The solution was allowed to stir for one hour. The solid was filtered, and the filter cake washed with diethyl ether to give the mono hydrochloride salt of the product (10.1 g, 95%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.68 (m, 1H); 2.00 – 2.15 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.34 (m, 2H); 3.50(m, 1H); 4.34-4.49 (m, 2H); 4.65 (m, 1H); 5.02 (s, 1H); 5.14 (d, *J*=19.40 Hz, 2H); 7.15 – 7.30 (m, 8H); 7.32 (m, 2H).

MS (ESP): 343.19 (MH^+) for $C_{20}H_{23}FN_2O_2$

Intermediate 75

Trans (±) *tert*-butyl-4-{benzyl[(benzyloxy)carbonyl]amino}-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

To a solution of trans (±) *tert*-butyl (4-benzylamino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 76**, 10.3 g, 33.4 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL) and sodium carbonate (5.31 g, 50.1 mmol) in water (20 mL) was added benzyl chloroformate (5.89 mL, 41.8 mmol) dropwise at 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for two hours. The reaction mixture was then concentrated to near dryness and diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, then dried over sodium sulfate. Chromatography on silica with 20% ethyl acetate in hexanes gave the product as a solid (12.5 g, 94%).

MS (ESP): 343.18 (MH^+ minus BOC) for $C_{25}H_{31}FN_2O_4$

^{1}H NMR (chloroform-d_3) δ ppm: 1.45 (s, 9H); 1.67 (d, *J*=8.67 Hz, 2H); 1.84 (m, 1H); 2.59-2.75 (m, 2H); 3.91-4.07 (m, 2H); 4.48 (d, *J*=16 Hz, 2H); 4.63 (d, *J*=16 Hz, 1H); 5.18 (s, 2H); 7.20 – 7.34 (m, 10H).

Intermediate 76

Trans (±) *tert*-butyl (4-benzylamino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

The title compound was prepared as described by Monique B. van Neil et al, J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104 and the references therein.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.32 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 1.79 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 2.73 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.60-3.80 (m, 3H); 4.39 (m, 1H); 7.20-7.38 (m, 5H).

Intermediate 77

1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A

tert-Butyl {3-fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer A (**Intermediate 78**, 0.30 g, 0.71 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 67** to give 0.25 g of the crude product as an oil.

MS (ESP): 321 (MH^+) for $C_{16}H_{21}FN_4O_2$

Intermediate 78

tert-Butyl {3-fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer A

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 0.52 g, 2.95 mmol), 2-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate, trans enantiomer A (**Intermediate 69**, ~0.38 mmol/mL, 3.82 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 153 mg, 3.82 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 68**. Chromatography on silica gel with a gradient of 10-50% acetone in hexanes gave 0.83 g (67%) of the product as an off white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.23-1.45 (m, 11H); 1.64-1.80 (m, 1H); 2.04-2.19 (m, 2H); 2.61-2.71 (m, 2H); 2.84 (d, 1H); 3.25-3.33 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 4.27-4.43 (m, 2H); 4.28 (m, 1H); 16.94-7.05 (m, 3H); 7.75 (d, 1H); 8.04 (s, 1H).

MS (ESP): 421 (MH^+) for $C_{21}H_{29}FN_4O_4$

Intermediate 79

1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B

tert-Butyl {1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer B (**Intermediate 80**, 0.30 g, 0.72 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 67** to give 0.25 g of the crude product as an oil.

MS (ESP): 315 (MH^+) for $C_{17}H_{19}FN_4O$

Intermediate 80

tert-Butyl {1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer B

2-Oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 5**, 0.50 g, 2.94 mmol), 2-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate, trans enantiomer B (**Intermediate 81**, ~0.38 mmol/mL, 3.82 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 153 mg, 3.82 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 68**. Chromatography on silica gel with a gradient of 10-50% acetone in hexanes gave 0.64 g (53%) of the product as an off-white solid.

MS (ESP): 415 (MH^+) for $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.25-1.43 (m, 11H); 1.67-1.78 (m, 1H); 2.04-2.17 (m, 2H); 2.57-2.68 (m, 2H); 2.80-2.89 (m, 1H); 3.25-3.32 (m, 1H); 4.27-4.47 (m, 2H); 4.30 (m, 1H); 6.78 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.09 (s, 1H).

Intermediate 81

2-{4-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate, trans enantiomer B

tert-Butyl [3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer B (**Intermediate 82**, 2.0 g, 7.62 mmol), triethylamine (1.5 mL, 10.7 mmol), and methanesulfonyl chloride (0.71 mL, 9.15 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 69**. The crude product was used directly in the next step without further purification.

Intermediate 82

tert-Butyl [3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer B

Benzyl benzyl[3-fluoro-1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]carbamate, trans enantiomer B (**Intermediate 72**, 5.6 g, 14.4 mmol), 20% palladium hydroxide on carbon (0.5 g), and di-*tert*-butyl dicarbonate (3.5 g, 15.8 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 70**. Chromatography on silica gel eluting with 10% methanol (0.1% ammonium hydroxide) in ethyl acetate gave 2.9 g (76 %) of product as an oil.

1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.36-1.55 (m, 10H); 2.02-2.31 (m, 3H); 2.52-2.64 (m, 2H); 2.72-2.82 (m, 2H); 3.09-3.20 (m, 1H); 3.60 (t, 3H); 4.31 (m, 1H); 4.80 (d, 1H)

Intermediate 83

1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B

tert-Butyl {3-fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer B (**Intermediate 84**, 0.33 g, 0.78 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 67** to give 0.27 g of the crude product as an oil.

MS (ESP): 321 (MH^+) for $C_{16}H_{21}FN_4O_2$

Intermediate 84

tert-Butyl {3-fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate, trans enantiomer B

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 0.52 g, 2.95 mmol), 2-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate, trans enantiomer B (**Intermediate 81**, ~0.38 mmol/mL, 3.82 mmol), and sodium hydride (60% in oil, 153 mg, 3.82 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 68**. Chromatography on silica gel with a gradient of 10-50% acetone in hexanes gave 0.93 g (78%) of the product as an off white solid.

MS (ESP): 421 (MH^+) for $C_{21}H_{29}FN_4O_4$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.23-1.45 (m, 11H); 1.64-1.80 (m, 1H); 2.04-2.19 (m, 2H); 2.61-2.71 (m, 2H); 2.84 (d, 1H); 3.25-3.33 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 4.27-4.43 (m, 2H); 4.28 (m, 1H);

16.94-7.05 (m, 3H); 7.75 (d, 1H); 8.04 (s, 1H).

Intermediate 85

1-{2-[(3*R*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

A solution of *tert*-butyl {(3*R*,4*R*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 86**, 280 mg, 0.66 mmol) in dichloromethane (30 mL) was treated with trifluoroacetic acid (10 mL). After 1 hour, the reaction was concentrated to dryness. The residue was taken up in 15% methanol in chloroform (30 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was adjusted to pH ~ 10 with saturated sodium carbonate solution, and re-extracted with 15% methanol/chloroform (3 x 30 mL). The combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated to dryness giving 240 mg of the crude product as an oil.

MS (ESP): 327 (MH^+) for $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermediate 86

tert-Butyl {(3*R*,4*R*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate

and

Intermediate 87

tert-Butyl {(3*S*,4*S*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate

A mixture of *tert*-butyl [trans(±)-3-methoxypiperidin-4-yl]carbamate (**Intermediate 53**, 0.63 g, 2.7 mmol) and 2-oxo-1-(2-oxoethyl)-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 88**, 0.57 g, 2.7 mmol) in 1:1 dry methanol/chloroform (30 mL) was heated to 70 ^{o}C for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature, treated with sodium triacetoxy borohydride (1.7 g, 8.1 mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was filtered through celite, and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The layers were separated and the aqueous phase was re-extracted once with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo.

Chromatography on silica gel with 25-50% acetone in hexanes gave 0.74 g (62%) of the racemic mixture of the products.

MS (ESP): 427 (MH^+) for $C_{23}H_{30}N_4O_4$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.19 - 1.33 (m, 1H); 1.37 (s, 9H); 1.64 - 1.73 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.99 (m, 1H); 2.59 (m, 2H); 2.79 - 2.87 (m, 1H); 2.93 - 3.04 (m, 1H); 3.05 - 3.15 (m, 1H); 3.23 – 3.30 (m, 1H); 3.28 (s, 3H); 4.30 - 4.47 (m, 2H); 6.79 (d, 2H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.09 (s, 1H).

The mixture of enantiomers was separated by HPLC on a Chiralpak AD column (20 x 250 mm, 10 micron) with an isocratic gradient of 80% hexanes, 20% 1:1 ethanol/methanol, 0.1% diethylamine at a flow rate of 20 mL/min. This gave 0.28 g of *tert*-butyl {(3*R*,4*R*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 86**, second eluting peak, (+) isomer) and 0.32 g of *tert*-butyl {(3*S*,4*S*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 87**, first eluting peak, (-) isomer).

Intermediate 88

2-Oxo-1-(2-oxoethyl)-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

To a solution of 1-(2,2-diethoxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 89**, 21.5 g, 75.1 mmol) in acetonitrile (230 mL) was added concentrated hydrochloric acid (2 eq., 12.5 mL). After 1 hour, the resulting precipitate was collected by filtration. This gave 16 g (100%) of the product as a colorless solid after drying, which was used without further purification.

MS (ESP): 213 (MH^+) for $C_{12}H_8N_2O_2$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 5.25 - 5.38 (m, 2H); 6.82 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.02 - 8.14 (m, 2H); 9.64 - 9.74 (m, 1H).

Intermediate 89

1-(2,2-Diethoxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

A mixture of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 5**, 35.0 g, 201 mmol), 2-bromo-1,1-diethoxyethane (44.1 mL, 281 mmol) and cesium carbonate (78.5 g, 241 mmol) in dry NMP (200 mL) was stirred at 70 °C overnight. The reaction mixture was diluted with water (350 mL) and extracted with butyl acetate (2x 350 mL). The combined organic phases

were filtered through celite and washed with water (1x 175 mL). The butyl acetate solution was concentrated to 140 mL and diluted with *iso*-hexane 525 ml. The precipitate was isolated by filtration and washed with *iso*-hexane 70 ml. This gave 34 g (60%) of the product as a colorless solid after drying, which was used without further purification.

MS (ESP): 309 (MNa^+) for $C_{16}H_{18}N_2O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 0.96 (t, 6H); 3.34 - 3.47 (m, 2H); 3.56 - 3.73 (m, 2H); 4.39 (d, 2H); 4.72 (t, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.13 - 8.22 (m, 1H).

Intermediate 90

1-{2-[(3*S*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

tert-Butyl {(3*S*,4*S*)-1-[2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 87**, 0.32 g, 0.75 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 85** to give 0.24 g of the crude product as an oil.

MS (ESP): 327 (MH^+) for $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermediate 91

Cis(±) 1-[2-(4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl]-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trifluoroacetic acid salt

To a solution of cis(±) *tert*-butyl {3-fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 92**, 222 mg, 0.53 mmol), in chloroform (10 mL) at 0°C, was added 30% trifluoroacetic acid in chloroform (6 mL). After 3 hours at room temperature the solvent was removed under reduced pressure, providing the title compound, which was used in the next step without purification. The title compound may be present in the form of a bis-trifluoroacetic acid salt.

MS (ESP): 321 (MH^+) for $C_{16}H_{21}FN_4O$

Intermediate 92

Cis(±) *tert*-butyl {3-fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate

7-Methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 15**, 181 mg, 1 mmol) and cis(±) 2-{4-[(*tert*-

butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 21**, ~1 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 20**. Chromatography on silica gel with hexanes/ethyl acetate (2:3) gave 222 mg (51%) product as a solid.

MS (ESP): 421 (MH^+) for $C_{21}H_{29}FN_4O_4$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 1.44 (s, 9H); 1.86 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.42 (m, 2H); 4.70 (m, 2H); 6.93 (m, 2H); 7.77 (m, 1H); 8.11 (s, 1H).

Intermediate 93

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trifluoroacetic acid salt

Tert-butyl {(3*R*,4*S*)-1-[2-(7-cyano-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 94**, 360 mg, 0.81 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 91**, providing the title compound. The title compound may be present in the form of a bis trifluoroacetic acid salt.

MS (ESP): 341 (MH^+) for $C_{19}H_{24}N_4O_2$

Intermediate 94

tert-Butyl {(3*R*,4*S*)-1-[2-(7-cyano-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate

To a solution of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (V. N. Gogte, S.B. Kulkarni and B.D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry*, 15B, 769-773 (1977)) (368 mg, 2 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was added sodium hydride (120 mg, 60% in oil, 3 mmol). The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. A solution of 2-{(3*R*,4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 39**, ~2 mmol) in DMF was then added at 0°C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, and was then diluted with water and extracted three times with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography with hexanes/ethyl acetate (3:2) afforded 360 mg of a 3:1 mixture of the title compound and the O-alkylation product.

MS (ESP): 441 (MH^+) for $C_{24}H_{32}N_4O_4$

Intermediate 95

Cis (±)1-[2-(4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trifluoroacetic acid salt

Cis(±) *tert*-butyl {1-[2-(7-cyano-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 96**, 269 mg, 0.63 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 91** to give the crude product (200 mg). The title compound may be present in the form of a bis-trifluoroacetic acid salt.

MS (ESP): 329 (MH^+) for $C_{18}H_{21}FN_4O$

Intermediate 96

Cis(±) *tert*-butyl {1-[2-(7-cyano-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-fluoropiperidin-4-yl}carbamate

To a mixture of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (V. N. Gogte, S.B. Kulkarni and B.D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry*, 15B , 769-773 (1977)) (350 mg, 1.9 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was added sodium hydride (90 mg, 60% in oil, 2.2 mmol). The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. A solution of cis(±) 2-{4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (Intermediate 21, ~1.9 mmol) in DMF was then added at 0°C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, and was then diluted with water and extracted three times with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. Silica gel chromatography with hexanes/ethyl acetate (1:1) afforded 269 mg (33%) of the product as a tan solid.

MS (ESP): 428 (MH^+) for $C_{23}H_{29}FN_4O_3$

Intermediate 97

1-(2-((3S,4R)-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trifluoroacetic acid salt

tert-Butyl (3S,4R)-1-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-ylcarbamate (**Intermediate 98**, 0.5 g, 1.21 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 91** to give the crude product in quantitative yield, which was used directly for next step. The title compound

may be present in the form of a bis-trifluoroacetic acid salt.

MS (ESP): 315 (MH^+) for $C_{17}H_{19}FN_4O$

Intermediate 98

tert-Butyl (3S,4R)-1-(2-(7-cyano-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-ylcarbamate

A mixture of 2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 5**, 0.5 g, 2.94 mmol) and 60 wt. % sodium hydride in mineral oil (0.176 g, 4.41 mmol) in DMF (50 mL) was stirred at room temperature under nitrogen for 1 hour. The solution was cooled to 0 °C and a solution of 2-((3S,4R)-4-(tert-butoxycarbonylamino)-3-fluoropiperidin-1-yl)ethylmethanesulfonate (**Intermediate 99,** 1 g, 2.94 mmol) in DMF (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted twice with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. Silica gel chromatography (0%-75% ethyl acetate in hexanes) afforded the title compound as a tan solid, 0.55 g (45%). $[\alpha]_D$ = +0.063 (c=0.2, DMSO).

MS (ESP): 415 (MH^+) for $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

Intermediate 99

2-((3S,4R)-4-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-fluoropiperidin-1-yl)ethylmethanesulfonate

The title compound was prepared from (3S,4R)-1-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-amine (**Intermediate 100**) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 21** from **Intermediate 24**.

MS (ESP): 341 (MH^+) for $C_{13}H_{25}FN_2O_5S$

Intermediate 100

(3S,4R)-1-(2-tert-Butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-amine

A solution of benzyl (3S,4R)-1-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-ylcarbamate (**Intermediate 101,** 8 g, 19.48 mmol) in ethanol (100 ml) was hydrogenated on palladium on carbon (10%, activated, 1.037g) under normal pressure at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through a 0.45 μm membrane and solvent was evaporated under reduced pressure to afford the title compound as an oil (5g, 93%).

MS (ESP): 277 (MH^+) for $C_{13}H_{29}FN_2OSi$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 0.04 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 1.75 (m, 4H); 2.35 (m, 2H); 2.56 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.74 (m, 2H); 4.57 (m, 1H).

Intermediate 101

Benzyl (3S,4R)-1-(2-tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-3-fluoropiperidin-4-ylcarbamate

To a stirred mixture of benzyl (3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-ylcarbamate hydrochloride (**Intermediate 102,** 5.9 g, 20.43 mmol) and cesium carbonate (33.3 g, 102.17 mmol) in acetonitrile (300 mL) at room temperature was added (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (21.92 mL, 102.17 mmol). The reaction was stirred at 60 °C overnight. The reaction mixture was filtered through a fritted funnel and concentrated. Silica gel chromatography (0%-50% ethyl acetate in hexanes) afforded the title compound as a yellow oil, 8 g (95%).

MS (ESP): 411 (MH^+) for $C_{21}H_{35}FN_2O_3Si$

Intermediate 102

Benzyl (3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-ylcarbamate, hydrochloride salt

To solution of (3S,4R)-tert-butyl 4-(benzyloxycarbonylamino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (**Intermediate 103,** 8 g, 22.7 mmol) in dichloromethane (200 mL) at 0 °C was added 4M hydrogen chloride in dioxane (11.35 mL, 45.4 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight. Another equivalent of 4M hydrogen chloride in dioxane was added and the reaction was stirred for another 4 hours. The resulting white precipitate was collected by filtration and dried under reduced pressure to give the title compound (5.9 g, 90%).

MS (ESP): 253 (MH^+) for $C_{13}H_{17}FN_2O_2$

Intermediate 103

(3S,4R)-tert-Butyl 4-(benzyloxycarbonylamino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate

To a mixture of (3S,4R)-tert-butyl 4-amino-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (prepared using the procedures described in PCT Pub. Nos. WO 2006087543 and WO2007071965) (5.1 g, 23.37 mmol) in dioxane (150 ml) and saturated sodium carbonate (50 mL) at 0 °C was added benzyl chloroformate (5.00 ml, 35.05 mmol). After 15 minutes, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and saturated sodium chloride. The layers were separated and the organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. Silica gel

chromatography (0%-50% ethyl acetate in hexanes) afforded the title compound as an off-white solid, 8 g (97%).

MS (ESP): 353 (MH^+) for $C_{18}H_{25}FN_2O_4$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 1.44 (m, 9H); 1.73 (m, 2H); 2.80 (m, 2H); 3.60 (m, 1H); 4.30 (m, 2H); 4.65 (m, 1H); 5.06 (m, 1H); 5.09 (s, 2H); 7.34 (m, 5H).

Intermediate 104

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trifluoroacetic acid salt

tert-Butyl {(3*S*,4*R*)-1-[2-(7-cyano-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate (**Intermediate 105**, 191 mg, 0.43 mmol) was reacted with trifluoroacetic acid using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Intermediate 91** to give the crude title compound in quantitative yield, which was used directly for next step. The title compound may be present in the form of the bis-trifluoroacetic acid salt.

MS (ESP): 341 (MH^+) for $C_{19}H_{24}N_4O_2$

Intermediate 105

tert-Butyl {(3*S*,4*R*)-1-[2-(7-cyano-4-methyl-2-oxoquinolin-1(2*H*)-yl)ethyl]-3-methoxypiperidin-4-yl}carbamate

To a solution of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (V. N. Gogte, S.B. Kulkarni and B.D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry*, 15B , 769-773 (1977)) (435 mg, 2.36 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was added sodium hydride (142 mg, 60% in oil, 3.54 mmol). The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. A solution of 2-{(3*S*,4*R*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl methanesulfonate (**Intermediate 33**, ~2.8 mmol) in DMF was then added at 0°C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, and was then diluted with water, and extracted three times with dichloromethane. The organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. Reverse phase chromatography with acetonitrile/water/ammonium acetate afforded the title compound as a light yellow solid after lyophilization (191 mg, 18%).

MS (ESP): 441 (MH^+) for $C_{24}H_{32}N_4O_4$

Intermediate 106

1-(2-((3R,4S)-4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile trifluoroacetate

The title compound was prepared from *tert*-butyl (3*R*,4*S*)-4-(benzylamino)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (WO2007071965 and WO2006087543) by a process analogous to the sequence described for the racemic material (**Intermediate 19**), except for the following modification in the final step: The crude trifluoroacetic acid salt of the title compound was taken up in dichloromethane (100 mL) and washed once with saturated sodium bicarbonate (20 mL). The aqueous wash was adjusted to pH = 10 with 20% sodium hydroxide and extracted three times with dichloromethane (100 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to dryness to afford the title compound as an off-white solid, 352 mg (81%).

MS (ESP): 315 (MH^+) for $C_{17}H_{19}FN_4O$

Example 1

1-(2-{(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

A mixture of 1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 1**, 74 mg, 0.24 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (39 mg, 0.24 mmol) was heated over freshly activated 3 Å molecular sieves at 70°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and sodium triacetoxy borohydride (150 mg, 0.75 mmol) was added. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then was filtered through a 0.45 µm membrane and concentrated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel with dichloromethane/ methanol (8:1 to 4:1). Fractions containing product were pooled and concentrated to dryness. The residue was taken up in dichloromethane/ diethyl ether (1:2, 10 mL) and HCl in diethyl ether (2M, ~0.15 mL) was added. The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure, codistilled two times with dichloromethane (2x 15 mL) and titurated from ether to give the title composition as a colorless solid, 91 mg (72%), mp >210°C.

MS (ESP): 462 (MH^+) for $C_{25}H_{27}N_5O_4$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.18 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.25-3.36 (m, 4H); 3.69 (m, 2H);

4.10-4.49 (m, 7H); 4.61 (dd, 2H); 6.64 (brs, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.22 (m, 2H); 9.45 (brs, 2H); 10.00 (brs, 1H).

Example 2

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) and **Intermediate 1** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ: (D_2O) 2.28 (m, 2H); 3.15 (ddd, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.40-3.72 (m, 4H); 3.91 (m, 1H); 4.28 (s, 2H); 4.52 (m, 1H); 4.61 (m, 1H); 4.71 (s, 2H); 4.80 (m, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.02 (d, 1H).

ES $(MH)^+$: 475

Example 3

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-hydrochloride salt

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) and **Intermediate 1** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ: (D_2O) 2.31 (m, 2H); 3.20 (ddd, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.40-3.80 (m, 4H); 3.55 (s, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.34 (s, 2H); 4.55-4.70 (m, 2H); 4.82 (m, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.96 (s, 1H); 8.03 (d, 1H).

ES $(MH)^+$: 491

Example 4

1-(2-{(3*S*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde and **Intermediate 2** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the

title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.17 (m, 2H); 3.14 (m, 1H); 3.25-3.38 (m, 4H); 3.69 (m, 2H); 4.00-4.49 (m, 7H); 4.61 (dd, 2H); 6.62(brs, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.20 (m, 2H); 9.39 (brs, 2H); 9.93 (brs, 1H).

ES $(MH)^+$: 462

Example 5

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde and **Intermediate 2** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.20 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.25-3.48 (m, 4H); 3.71 (m, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.55-4.65 (m, 3H); 4.69 (s, 2H); 6.63 (brs, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.24 (brs, 1H); 9.28 (m, 1H); 9.58 (m, 1H); 10.07 (m, 1H); 11.40 (m, 1H).

ES $(MH)^+$: 475

Example 6

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carbaldehyde and **Intermediate 2** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.21 (m, 2H); 3.20 m, 1H); 3.30-3.76 (m, 6H); 3.60 (s, 2H); 4.24 (m, 2H); 4.57-4.67 (m, 3H); 6.62 (d, 1H); 6.83 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.24 (m, 1H); 9.34 (m, 1H); 9.61 (m, 1H); 10.04 (m, 1H); 11.08 (s, 1H).

ES $(MH)^+$: 491

Example 7

1-(2-{(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis hydrochloride salt

2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde and **Intermediate 11** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.28 (m, 2H); 3.20 (ddd, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.45-3.76 (m, 4H); 3.92 (s, 3H); 3.99 (m, 1H); 4.29-4.62 (m, 8H); 4.83 (m, 1H); 6.93 (m, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.19 (d, 1H).

ES $(MH)^+$: 468

Example 8

6-[({(3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, bis hydrochloride salt

3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde and **Intermediate 11** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.19 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.30-3.48 (m, 4H); 3.62-3.83 (m, 2H): 3.96 (s, 3H); 4.18 (m, 2H); 4.54-4.76 (m, 3H); 4.69 (s, 2H); 6.54 (m, 1H); 7.04 (dd, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.26 (d, 1H); 7.44 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 9.28 (m, 1H); 9.61 (m, 1H); 10.26 (m, 1H); 11.41 (s, 1H).

ES $(MH)^+$: 481

Example 9

6-[({(3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one, bis hydrochloride salt

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carbaldehyde and **Intermediate 11** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.19 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 3.25-3.70 (m, 6H); 3.59 (s, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.23 (m, 2H); 4.55-4.67 (m, 3H); 6.53 (d, 1H); 7.04 (dd, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 9.30 (m, 1H); 9.60 (m, 1H); 10.21 (m, 1H); 11.08 (s, 1H).

ES $(MH)^+$: 497

Example 10

1-(2-{(3*S*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis hydrochloride salt

2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde and Intermediate 12 were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.18 (m, 2H); 3.16 (m, 1H); 3.26-3.40 (m, 4H); 3.65-3.74 (m, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.26-4.43 (m, 7H); 4.62 (dd, 2H); 6.55 (m, 1H); 7.04 (dd, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 9.51 (m, 2H); 10.18 (m, 1H).

ES $(MH)^+$: 468

Example 11

6-[({(3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, bis hydrochloride salt

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde and **Intermediate 12** were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**, providing the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.28 (m, 2H); 3.17 (ddd, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.51-3.75 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 3.99 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 4.50-4.62 (m, 2H); 4.71 (s, 2H); 4.80 (m, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.05 (s, 1H).

ES $(MH)^+$: 481

Example 12

1-(2-{(3*S*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, monoacetic acid salt

and

Example 13

1-(2-{(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, monoacetic acid salt

Cis(±) 1-[2-(4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 19**, 0.95 mmol) was suspended in chloroform/methanol (1:1, 20 mL) and free based by dropwise addition of *N,N*-diisopropylethylamine until all material was solubilized. This was then subjected to reductive amination with 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (160 mg, 0.95 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (600 mg, 2.8 mmol) using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 1**. The residue obtained after filtration was taken up in dichloromethane and saturated sodium bicarbonate. The pH of the aqueous phase was adjusted to pH~10 with 1M sodium hydroxide solution. The aqueous phase was back extracted with dichloromethane and the combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated. Reverse phase chromatography with water/acetonitrile/ammonium acetate afforded the product as a tan foam, 276 mg (62%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 1.86 (m, 2H); 2.34 (m, 3H); 2.71 (m, 2H); 2.82 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.30 (m, 4H); 4.42 (m, 2H); 4.90 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.90 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.78 (s, 1H); 8.09 (s, 1H).

MS (ESP): 464 (MH^+) for $C_{25}H_{26}FN_5O_3$

The racemic mixture was separated on a Chiralpak AD, 250 x 20mm, 10μ column (50% methanol, 50% ethanol, 0.1% diethylamine). **Example 12** eluted first, $[\alpha]_D$ = + 14.3 (c=0.3, methanol) (89 mg), followed by **Example 13**, $[\alpha]_D$ = -11.6 (c=0.328, methanol) (80 mg).

Example 14

1-(2-{(3*S*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis-hydrochloride salt

A mixture of 1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 31**, 160 mg crude, 0.48 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (80 mg, 0.48 mmol) in dry methanol/chloroform (1:1, 10 mL) was heated under nitrogen over 3 Å molecular sieves for one hour at 70 °C. The reaction was allowed to cool to room temperature and sodium triacetoxy borohydride (310 mg, 1.44 mmol) was added. After 30 min, the reaction was filtered through celite. The filtrate was concentrated to dryness, taken up in 15% methanol in chloroform, and washed with saturated

sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was re-extracted twice with 15% methanol/chloroform. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with a gradient of 2-5% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide gave 160 mg (70%) of the free base of the title composition as an oil. This was taken up in dichloromethane/ diethyl ether (1:1, 5 mL) and treated with 2.0 M HCl in ether (~2 eq). The resulting precipitate was collected by filtration, reconstituted in water and lyophilized to give 148 mg of the of the title composition as a solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.04-2.33 (m, 2H); 3.05-3.25 (m, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.50-3.71 (m, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.04 (s, 1H); 4.21 (d, 3H); 4.26-4.32 (m, 3H); 4.33-4.40 (m, 2H); 4.45-4.58 (m, 1H); 4.74-4.87 (m, 1H); 6.82-6.92 (m, 1H); 7.02-7.12 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.09 (s, 1H).

MS (ESP): 482 (MH^+) for $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Example 15

6-[({(3*S*,4*R*)-3-Methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 31**, 160 mg crude, 0.48 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (85 mg, 0.48 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (310 mg, 1.44 mmol) were reacted as described for **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 139 mg (58%) of the title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36-1.53 (m, 1H); 1.59-1.77 (m, 1H); 2.24-2.37 (m, 1H); 2.40-2.46 (m, 1H); 2.60 (t, 2H); 2.65-2.84 (m, 2H); 3.14-3.21 (m, 3H); 3.30 – 3.34 (m, 2H); 3.67 (q, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.22-4.45 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.92-7.10 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 11.15-11.27 (m, 1H).

MS (ESP): 495 (MH^+) for $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Example 16

1-(2-{(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 37**, 37 mg, 0.11 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-

carbaldehyde (WO 2004/058144) (18 mg, 0.11 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (70 mg, 0.33 mmol) were reacted as described according to **Example 14** to give 29 mg of the title composition as a colorless solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.17-2.30 (m, 2H); 3.12-3.24 (m, 2H); 3.49 (s, 3H); 3.56-3.75 (m, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.09 (s, 1H); 4.25 (d, 2H); 4.34 (dd, 2H); 4.41 (dd, 2H); 4.52-4.70 (m, 2H); 4.79-4.93 (m, 2H); 6.93 (d, 1H); 7.08-7.16 (m, 2H); 7.82 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.13 (s, 1H).

MS (ESP): 482 (MH^+) for $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Example 17

6-[({(3*R*,4*S*)-3-Methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 37**, 37 mg crude, 0.11 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (20 mg, 0.11 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (70 mg, 0.33 mmol) were reacted as described for **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 34 mg (63%) of the title composition.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.39-1.53 (m, 1H); 1.59-1.77 (m, 1H); 2.29 (d, 1H); 2.38-2.47 (m, 1H); 2.60 (t, 2H); 2.65-2.85 (m, 3H); 3.13-3.22 (m, 3H); 3.30 – 3.34 (m, 2H); 3.58-3.78 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.24-4.44 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.93-7.07 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.04 (s, 1H); 11.20 (s, 1H).

MS (ESP): 495 (MH^+) for $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Example 18

6-[({(3*R*,4*S*)-3-Methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-3(4*H*)-one, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 37**, 70 mg crude, 0.21 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (40 mg, 0.21 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (130 mg, 0.63 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 14** to give 73 mg of the title composition as an off-white solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.13-2.28 (m, 2H); 3.03-3.21 (m, 2H); 3.41-3.46 (m, 3H); 3.50 (s, 2H);

3.52-3.72 (m, 4H); 3.86 (s, 3H); 4.08 (s, 1H); 4.19-4.35 (m, 3H); 4.44-4.59 (m, 1H); 4.74-4.88 (m, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.01-7.10 (m, 2H); 7.70-7.79 (m, 2H); 8.01 (s, 1H).
MS (ESP): 511 (MH^+) for $C_{25}H_{30}N_6O_4S$

Example 19

1-(2-{(3*S*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 41**, 93 mg, 0.29 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (47 mg, 0.29 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (180 mg, 0.86 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 14** to give 95 mg of the title composition as a colorless solid.
^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.14-2.33 (m, 2H); 3.12-3.27 (m, 2H); 3.42-3.49 (m, 3H); 3.54-3.62 (m, 2H); 3.63-3.76 (m, 2H); 4.09 (s, 1H); 4.25 (d, 1H); 4.32-4.39 (m, 4H); 4.43-4.50 (m, 2H); 4.50-4.65 (m, 1H); 4.83 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.22 (s, 1H).
MS (ESP): 476 (MH^+) for $C_{26}H_{29}N_5O_4$

Example 20

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 41**, 93 mg, 0.29 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (51 mg, 0.29 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (180 mg, 0.86 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 80 mg (57%) of the title compound as an off white solid.
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36-1.51 (m, 1H); 1.59-1.75 (m, 1H); 2.23-2.37 (m, 1H); 2.56 (t, 2H); 2.60-2.80 (m, 3H); 3.17 (s, 3H); 3.26-3.32 (m, 2H); 3.68 (q, 2H); 4.25-4.45 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.78 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 11.20 (s, 1H).
MS (ESP): 489 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_4$

Example 21

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 41**, 93 mg, 0.29 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (55 mg, 0.29 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (180 mg, 0.86 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 14** to give 68 mg of the title composition as a yellow solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.14-2.27 (m, 2H); 3.00-3.15 (m, 2H); 3.44 (s, 3H); 3.47-3.53 (m, 4H); 3.57-3.70 (m, 2H); 4.05 (s, 1H); 4.12-4.21 (m, 1H); 4.27 (d, 2H); 4.47-4.64 (m, 1H); 4.72-4.86 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (d, 1H).

MS (ESP): 505 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_3S$

Example 22

1-(2-{(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 43**, 80 mg, 0.25 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (41 mg, 0.25 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (160 mg, 0.74 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 14** to give 69 mg of the title composition as an off-white solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.14-2.30 (m, 2H); 3.12-3.25 (m, 2H); 3.41-3.48 (m, 3H); 3.54-3.62 (m, 2H); 3.63-3.74 (m, 2H); 4.08 (s, 1H); 4.26 (s, 1H); 4.30-4.38 (m, 4H); 4.40-4.47 (m, 2H); 4.53-4.66 (m, 1H); 4.75-4.90 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.19 (s, 1H).

MS (ESP): 476 (MH^+) for $C_{26}H_{29}N_5O_4$

Example 23

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 43**, 80 mg, 0.25 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (45 mg, 0.25 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (160 mg, 0.74 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 62 mg (55% yield) of the title compound as an off white solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.36-1.51 (m, 1H); 1.61-1.74 (m, 1H); 2.23-2.36 (m, 1H); 2.58 (t, 2H); 2.61-2.85 (m, 3H); 3.13-3.21 (m, 3H); 3.26-3.32 (m, 2H); 3.58-3.78 (m, 2H); 4.30-4.45 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07-8.13 (m, 1H); 11.21 (s, 1H).

MS (ESP): 489 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_4$

Example 24

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 43**, 80 mg, 0.25 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (48 mg, 0.25 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (160 mg, 0.74 mmol) were reacted as described for **Example 14** to give 56 mg of the title composition as an off white solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.10-2.24 (m, 2H); 2.89-3.13 (m, 2H); 3.38-3.46 (m, 5H); 3.48-3.52 (m, 2H); 3.53-3.68 (m, 2H); 4.04 (s, 1H); 4.11 (d, 1H); 4.27 (d, 2H); 4.49-4.62 (m, 1H); 4.73-4.84 (m, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (d, 1H).

MS (ESP): 505 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_3S$

Example 25

1-(2-{(3*S*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*S*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 48**, 70 mg, 0.21 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (35 mg, 0.21 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (130 mg, 0.63 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 14** to give 61 mg of the title composition as a yellow solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 1.83-2.02 (m, 1H); 2.37-2.50 (m, 1H); 2.90-3.06 (m, 1H); 3.08-3.23 (m, 1H); 3.33-3.48 (m, 4H); 3.55-3.70 (m, 3H); 3.73-3.81 (m, 1H); 3.87 (s, 3H); 4.16-4.26 (m, 1H); 4.32-4.39 (m, 4H); 4.43-4.51 (m, 2H); 4.60 – 4.80 (m, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.27 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.20 (s, 1H).

MS (ESP): 482 (MH^+) for $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Example 26

6-[({(3*S*,4*S*)-3-Methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one

1-{2-[(3*S*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 48**, 70 mg, 0.21 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (37 mg, 0.21 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (130 mg, 0.63 mmol) were reacted as described for **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation). The crude product was subjected to flash chromatography eluting with a gradient of 0-10% methanol/dichloromethane to give 62 mg (62%) of the title compound, $[\alpha]_D$ = -19.5 (methanol, c=0.58).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.04-1.23 (m, 1H); 1.76 (t, 1H); 1.81-1.91 (m, 1H); 1.93-2.07 (m, 1H); 2.18-2.42 (m, 1H); 2.61 (t, 2H); 2.79-2.99 (m, 2H); 3.20 – 3.30 (m, 4H); 3.54-3.75 (m, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.25-4.43 (m, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.90-7.06 (m, 3H); 7.27 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.02-8.06 (m, 1H); 11.18 (s, 1H).

MS (ESP): 495 (MH^+) for $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Example 27

1-(2-{(3*R*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*R*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 56**, 75 mg, 0.23 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (37 mg, 0.23 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (150 mg, 0.69 mmol) were reacted as described for **Example 14** to give the title composition (63 mg) as a yellow solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 1.81-2.02 (m, 1H); 2.34-2.52 (m, 1H); 2.92-3.05 (m, 1H); 3.10-3.23 (m, 1H); 3.37-3.49 (m, 4H); 3.54-3.72 (m, 3H); 3.73-3.82 (m, 1H); 3.85-3.90 (m, 3H); 4.22 (d, 1H); 4.29-4.41 (m, 4H); 4.43-4.51 (m, 2H); 4.60 – 4.80 (m, 2H); 6.83-6.91 (m, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.26-7.31 (m, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.97-8.03 (m, 1H); 8.17-8.26 (m, 1H).

MS (ESP): 482 (MH^+) for $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Example 28

6-[({(3*R*,4*R*)-3-Methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one

1-{2-[(3*R*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one (**Intermediate 56**, 75 mg, 0.23 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (40 mg, 0.23 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (150 mg, 0.69 mmol) were reacted as described for **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 73 mg (66%) of the title compound, $[\alpha]_D$ = +17.5 (methanol, c=0.56).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.04-1.22 (m, 1H); 1.78 (t, 1H); 1.83-1.93 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 2.22-2.35 (m, 1H); 2.62 (t, 2H); 2.81-3.00 (m, 2H); 3.20 – 3.30 (m, 4H); 3.56-3.78 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.26-4.44 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.92-7.08 (m, 3H); 7.29 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.05 (s, 1H); 11.21 (s, 1H).

MS (ESP): 495 (MH^+) for $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Example 29

!-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A, bis hydrochloride salt

1-{2-[4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans

enantiomer A (**Intermediate 57**, 39 mg, 0.12 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (20 mg, 0.12 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (76 mg, 0.36 mmol) were reacted as described for **Example 14** to give the title composition as a yellow solid (39 mg).

^{1}H NMR (D_2O) δ: 1.82-2.00 (m, 1H); 2.48 (dd, 1H); 3.01 (t, 1H); 3.08-3.21 (m, 1H); 3.30-3.44 (m, 1H); 3.58 (t, 2H); 3.79-3.95 (m, 5H); 3.97-4.09 (m, 1H); 4.30-4.50 (m, 6H); 4.65 (t, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.20 (s, 1H).

MS (ESP): 468 (MH^+) for $C_{24}H_{29}N_5O_5$

Example 30

6-[({3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer A

1-{2-[4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A (**Intermediate 57**, 39 mg, 0.12 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (21 mg, 0.12 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (76 mg, 0.36 mmol) were reacted as described for **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 49 mg (84%) of the title compound.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.09-1.26 (m, 1H); 1.94 (t, 2H); 2.04 (t, 1H); 2.20 – 2.35 (m, 1H); 2.64 (t, 2H); 2.88-3.10 (m, 2H); 3.18-3.32 (m, 1H); 3.63-3.87 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.39 (t, 2H); 4.67 (s, 2H); 4.90 (d, 1H); 6.99-7.11 (m, 3H); 7.36 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 11.27 (s, 1H).

MS (ESP): 481 (MH^+) for $C_{24}H_{28}N_6O_5$

Example 31

1-(2-{4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B, bis-hydrochloride salt

1-{2-[4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer (**Intermediate 65**, 42 mg, 0.13 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (22 mg, 0.13 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (83 mg, 0.39 mmol) were reacted as described for **Example 14** to give 45 mg of the title composition as a yellow solid.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 1.82-1.99 (m, 1H); 2.42-2.53 (m, 1H); 3.01 (t, 1H); 3.08-3.20 (m, 1H); 3.32-3.44 (m, 1H); 3.58 (t, 2H); 3.80-3.95 (m, 5H); 3.96-4.09 (m, 1H); 4.32-4.50 (m, 6H);

4.65 (t, 2H); 6.87 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.21 (s, 1H).

MS (ESP): 467 (MH^+) for $C_{24}H_{29}N_5O_5$

Example 32

6-[({3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer B

1-{2-[4-Amino-3-hydroxypiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer (**Intermediate 65**, 42 mg, 0.13 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (24 mg, 0.13 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (83 mg, 0.39 mmol) were reacted as described for **Example 14** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 42 mg (68% yield) of the title compound.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.02-1.21 (m, 1H); 1.88 (t, 2H); 1.98 (t, 1H); 2.15-2.31 (m, 1H); 2.59 (t, 2H); 2.84-3.03 (m, 2H); 3.13-3.25 (m, 1H); 3.58-3.80 (m, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 4.61 (s, 2H); 4.84 (d, 1H); 6.94-7.05 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.68-7.79 (m, 1H); 8.04 (s, 1H); 11.16-11.29 (m, 1H).

MS (ESP): 481 (MH^+) for $C_{24}H_{28}N_6O_5$

Example 33

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A, bis-hydrochloride salt

A mixture of 1-{2-[4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A (**Intermediate 67**, crude, 150 mg, 0.48 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (80 mg, 0.48 mmol) in dry methanol/chloroform (1:1, 20 mL) was heated under nitrogen over 3 Å molecular sieves for one hour at 70 °C. The reaction was allowed to cool to room temperature and sodium triacetoxy borohydride (300 mg, 1.43 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated to dryness. The crude product was taken up in 15% methanol/chloroform and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was re-extracted once with 15% methanol/chloroform. The combined organic phases were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel with

a gradient of 0-5% methanol in dichloromethane gave 66 mg (26%) of the free base of the title composition as an oil. This was taken up in 1:1 dichloromethane/diethyl ether (5 mL) and treated with 1.0 M HCl in ether (~2 eq) resulting in a precipitate. This mixture was concentrated to dryness. The resulting solid was reconstituted in water and lyophilized to give 66 mg of the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.81-1.94 (m, 1H); 2.30-2.43 (m, 1H); 3.13-3.26 (m, 1H); 3.32-3.42 (m, 1H); 3.42-3.50 (m, 1H); 3.53 (t, 2H); 3.57-3.66 (m, 1H); 3.79-3.93 (m, 1H); 4.11-4.27 (m, 2H); 4.38-4.43 (m, 2H); 4.50-4.56 (m, 2H); 4.62-4.75 (m, 1H); 4.80-4.88 (m, 1H); 4.85 (m, 1H) 6.85 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.20 (s, 1H).

MS (ESP): 464 (MH^+) for $C_{25}H_{26}FN_5O_3$

Example 34

1-[2-((3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A

1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A (**Intermediate 67,** 150 mg, 0.48 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (85 mg, 0.48 mmol), and sodium triacetoxyborohydride (300 mg, 1.43 mmol) were reacted as described for **Example 33** (except for the hydrochloride salt preparation) to give 70 mg (30%) the title composition. $[\alpha]_D$ = -12.4 (methanol, c=0.5).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.21 (m, 1H); 1.84-1.95 (m, 1H); 2.04-2.21 (m, 2H); 2.30-2.41 (m, 1H); 2.57-2.67 (m, 2H); 2.78-2.87 (m, 1H); 3.18-3.29 (m, 1H); 3.73 (s, 2H); 4.29 (m, 1H); 4.29-4.46 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 11.19 (s, 1H).

MS (ESP): 477 (MH^+) for $C_{25}H_{25}FN_6O_3$

Examples 35 to 40 were purified by reverse phase HPLC on a Waters XBridge C-18 column eluting with 5-50% water/acetonitrile with ammonium acetate buffer (pH = 8).

Example 35

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A, bis hydrochloride salt

2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde and 1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A (**Intermediate 77**) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 33**, providing the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.81-1.97 (m, 1H); 2.32-2.45 (m, 1H); 3.20-3.32 (m, 1H); 3.35-3.44 (m, 1H); 3.52-3.72 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 3.85 – 3.95 (m, 1H); 4.13-4.28 (m, 2H); 4.37-4.43 (m, 2H); 4.51-4.56 (m, 2H); 4.57-4.73 (m, 2H); 4.94 (m, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.22 (s, 1H).

ES $(MH)^+$ 470

Example 36

6-[({3-Fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer A

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde and 1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A (**Intermediate 77**) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 33** (except for the hydrochloride salt preparation), providing the title compound.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.14-1.29 (m, 1H); 1.82-1.95 (m, 1H); 2.04-2.20 (m, 2H); 2.52-2.61 (m, 1H); 2.60-2.70 (m, 2H); 2.78-2.89 (m, 1H); 3.16-3.27 (m, 1H); 3.67-3.80 (m, 2H); 3.88-3.96 (m, 3H); 4.29-4.43 (m, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 6.96-7.06 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.00-8.09 (m, 1H); 11.19 (s, 1H).

ES $(MH)^+$ 483

Example 37

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B, bis-hydrochloride salt

2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde and 1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B (**Intermediate 79**)

were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 33**, providing the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.81-1.94 (m, 1H); 2.30-2.43 (m, 1H); 3.13-3.26 (m, 1H); 3.32-3.42 (m, 1H); 3.42-3.50 (m, 1H); 3.53 (t, 2H); 3.57-3.66 (m, 1H); 3.79-3.93 (m, 1H); 4.11-4.27 (m, 2H); 4.38-4.43 (m, 2H); 4.50-4.56 (m, 2H); 4.62-4.75 (m, 1H); 4.80-4.88 (m, 1H); 4.85 (m, 1H) 6.85 (d, 1H); 7.25 (s, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.20 (s, 1H)

ES $(MH)^+$ 464

Example 38

1-[2-(3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde and 1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B (**Intermediate 79**) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 33** (except for the hydrochloride salt preparation), providing the title compound.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.21 (m, 1H) 1.84-1.95 (m, 1H); 2.04-2.21 (m, 2H); 2.30-2.41 (m, 1H); 2.57-2.67 (m, 2H); 2.78-2.87 (m, 1H); 3.18-3.29 (m, 1H); 3.73 (s, 2H); 4.29 (m, 1H) 4.29-4.46 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.78 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.11 (s, 1H); 11.19 (s, 1H)

ES $(MH)^+$ 477 $[\alpha]_D$ = +19.8 (methanol, c=0.46)

Example 39

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B, bis-hydrochloride salt

2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde and 1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B (**Intermediate 83**) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 33**, providing the title composition.

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.81-1.97 (m, 1H); 2.32-2.45 (m, 1H); 3.20-3.32 (m, 1H); 3.35-3.44 (m, 1H); 3.52-3.72 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 3.85 – 3.95 (m, 1H); 4.13-4.28 (m, 2H); 4.37-4.43

(m, 2H); 4.51-4.56 (m, 2H); 4.57-4.73 (m, 2H); 4.94 (m, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.22 (s, 1H).
ES $(MH)^+$ 470

Example 40

6-[({3-Fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer B

3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde and 1-{2-[4-Amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B (**Intermediate 83**) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 33** (except for the hydrochloride salt preparation), providing the title compound.
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.14-1.29 (m, 1H); 1.82-1.95 (m, 1H); 2.04-2.20 (m, 2H); 2.52-2.61 (m, 1H); 2.60-2.70 (m, 2H); 2.78-2.89 (m, 1H); 3.16-3.27 (m, 1H); 3.67-3.80 (m, 2H); 3.88-3.96 (m, 3H); 4.29-4.43 (m, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.61 (s, 2H); 6.96-7.06 (m, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.00-8.09 (m, 1H); 11.19 (s, 1H)
ES $(MH)^+$ 483

Example 41

1-(2-{(3*R*,4*R*)-4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

A mixture of 1-{2-[(3*R*,4*R*)-4-amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 85**, 105 mg crude, 0.32 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (53 mg, 0.32 mmol) in dry methanol/chloroform (1:1, 10 mL) was heated under a nitrogen atmosphere over 3 Å molecular sieves for three hours at 70 °C. The reaction was allowed to cool to room temperature and sodium triacetoxy borohydride (205 mg, 0.97 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight, and then filtered through celite. The filtrate was concentrated to dryness, taken up in 15% methanol in chloroform, and
washed with saturated sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was re-extracted twice with 15% methanol/chloroform. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. Chromatography on silica gel

with a gradient of 2-10% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide gave 61 mg (40%) of the free base of the title composition as an oil. This was taken up in 1:1 dichloromethane/diethyl ether (5 mL) and treated with 1.0 M HCl in ether (~2 eq). The resulting precipitate was collected by filtration, reconstituted in water and lyophilized to give 63 mg of the title composition as a solid.

MS (ESP): 476 (MH^+) for $C_{26}H_{29}N_5O_4$

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.84 - 2.00 (m, 1H); 2.37 - 2.49 (m, 1H); 2.93 - 3.06 (m, 1H); 3.10 - 3.23 (m, 1H); 3.33 - 3.44 (m, 4H); 3.53 - 3.80 (m, 4H); 4.19 (d, 1H); 4.27 - 4.40 (m, 4H); 4.40 - 4.48 (m, 2H); 4.62 – 4.76 (m, 2H); 6.79 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.14 - 8.20 (m, 1H).

Example 42

1-[2-((3*R*,4*R*)-3-methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

1-{2-[(3*R*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 85**, 105 mg, 0.32 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (57 mg, 0.32 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (205 mg, 0.97 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 41** (except for the hydrochloride salt preparation). Chromatography on silica gel with a gradient of 2-10% methanol in dichloromethane containing 0.25% ammonium hydroxide gave 88 mg (56%) of the title compound as an off-white solid.

MS (ESP): 489 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_4$

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1.00 – 1.15 (m, 1H); 1.76 (m, 1H); 1.87 (d, 1H); 1.99 (m, 1H); 2.22 - 2.34 (m, 1H); 2.59 (m, 2H); 2.78 - 2.96 (m, 2H); 3.25 – 3.33 (m, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.55 - 3.77 (m, 2H); 4.30 - 4.50 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.79 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 11.21 (s, 1H).

Example 43

1-(2-{(3*S*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

1-{2-[(3*S*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-

carbonitrile (**Intermediate 90**, 120 mg, 0.37 mmol), 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (WO 2004/058144) (61 mg, 0.37 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (234 mg, 1.10 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 41**, providing the title composition (54 mg).

MS (ESP): 476 (MH^+) for $C_{26}H_{29}N_5O_4$

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm 1.84 - 2.00 (m, 1H); 2.37 - 2.49 (m, 1H); 2.93 - 3.06 (m, 1H); 3.10 - 3.23 (m, 1H); 3.33 - 3.44 (m, 4H); 3.53 - 3.80 (m, 4H); 4.19 (d, 1H); 4.27 - 4.40 (m, 4H); 4.40 - 4.48 (m, 2H); 4.62 – 4.76 (m, 2H); 6.79 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.83 (d, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.14 - 8.20 (m, 1H).

Example 44

1-[2-((3*S*,4*S*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile

1-{2-[(3*S*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 90**, 120 mg, 0.37 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (61 mg, 0.37 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (234 mg, 1.10 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 41** (except for the hydrochloride salt preparation), providing the title compound.

MS (ESP): 489 (MH^+) for $C_{26}H_{28}N_6O_4$

1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 1.00 – 1.15 (m, 1H); 1.76 (m, 1H); 1.87 (d, 1H); 1.99 (m, 1H); 2.22 - 2.34 (m, 1H); 2.59 (m, 2H); 2.78 - 2.96 (m, 2H); 3.25 – 3.33 (m, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.55 - 3.77 (m, 2H); 4.30 - 4.50 (m, 2H); 4.61 (s, 2H); 6.79 (d, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.91 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 11.21 (s, 1H).

Example 45

6-[({(3*S*,4*R*)-3-Fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, bis hydrochloride salt

and

160

Example 46

6-[({(3*R*,4*S*)-3-Fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, bis hydrochloride salt

A solution of cis(±) 1-[2-(4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl]-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trifluoroacetic acid salt (**Intermediate 91**, ~0.53 mmol) in dichloroethane/methanol (1:1, 20 mL) was neutralized with *N,N*-diisopropylethylamine. 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (113 mg, 0.63 mmol) was added and the reaction was stirred at reflux over 3 Å molecular sieves overnight. The reaction mixture was cooled to 0°C, and sodium cyanoborohydride (40 mg, 0.63 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then filtered through a fritted funnel and concentrated. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate followed by saturated sodium chloride. The organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated. Reverse phase chromatography with water/methanol/trifluoroacetic acid yielded the product as trifluoroacetic acid salt. The salt was dissolved in water and chloroform and basified with saturated sodium carbonate. The layers were separated and the aqueous was extracted with chloroform. The organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated to give a racemic mixture of the free bases of the title compositions as a solid, 26 mg (10%).

MS (ESP): 483 (MH^+) for $C_{24}H_{27}FN_6O_4$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$-d) δ: 1.70 (m, 4H); 2.35 (m, 2H); 2.64 (m, 1H); 2.73 (m, 2H); 3.04 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.86 (s, 2H); 3.92 (s, 3H); 4.35 (m, 2H); 4.63 (s, 2H); 4.83 (m, 1H); 6.86 (m, 1H); 6.92 (m, 1H); 6.98 (m, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 8.11 (s, 1H).

The racemic mixture was separated by chiral chromatography (HPLC, Chiralcel OJ, 250 x 20mm, 10μ mobile phase: 50% hexane, 25% ethanol, 25% methanol, 0.1% diethylamine). The free base of **Example 45** eluted first, followed by the free base of **Example 46**. The hydrochloride salts were prepared by dissolving the free bases in dichloromethane (2 mL) and adding 2.2 equivalents of 4N HCl in dioxane. The resulting colorless precipitates were collected by filtration to yield 48 mg and 46 mg of **Example 45** and **46**, respectively.

Example 47

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-hydrochloride salt

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 93**, ~0.81 mmol) was suspended in chloroform/methanol (1:1, 20 mL) and *N,N*-diisopropylethylamine was added dropwise until solid went into solution. 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (210 mg, 1.2 mmol) was added and the reaction was refluxed over 3 Å molecular sieves for 5 hours. Sodium triacetoxyborohydride (340 mg, 1.6 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours then filtered through a 0.45 μm membrane and concentrated. The residue was taken up in dichloromethane and saturated sodium bicarbonate. The pH of the aqueous phase was adjusted to pH~10 with 1M sodium hydroxide solution. The aqueous phase was back extracted with dichloromethane and the combined organic phases were dried over sodium sulfate and concentrated. Reverse phase chromatography with water/acetonitrile/ammonium acetate afforded the free base of the title composition as a tan foam, 144 mg (36%). The bis-hydrochloride salt was prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 45**.

MS (ESP): 503 (MH^+) for $C_{27}H_{30}N_6O_4$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.41 (m, 1H); 1.75 (m, 2H); 2.28 (m, 1H); 2.44 (s, 3H); 2.53 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 3.16 (s, 3H); 3.31 (m, 2H); 3.64 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.68 (s, 1H); 6.97 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 11.19 (s, 1H).

Example 48

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

and

Example 49

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt, bis hydrochloride salt

Cis (±)1-[2-(4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 95**, 200 mg, 0.63 mmol), 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (170 mg, 0.94 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (260 mg, 1.26 mmol) were reacted using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 47**. Reverse phase chromatography with water/acetonitrile/TFA provided a racemic mixture of the title compounds as a dry film, 80 mg.

The racemic mixture was separated by chiral chromatography (SFC, Chiralpak AD-H, 250 x 21mm, 5µ; 50% methanol, 0.1% dimethylethylamine. The free base of **Example 48** eluted first, followed by the free base of **Example 49**. The bis-hydrochloride salts were prepared using a procedure similar to the one described for the synthesis of **Example 45**, providing the title compounds as colorless solids (6 mg and 4 mg, respectively).

MS (ESP): 491 (MH^+) for $C_{26}H_{27}FN_6O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.60 (m, 2H); 2.12 (m, 4H); 2.44 (s, 3H); 2.54 (m, 2H); 2.91 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.34 (m, 2H); 4.59 (s, 2H); 4.70 (m, 1H); 6.68 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.92 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 11.18 (s, 1H).

Example 50

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile trifluoroacetate (**Intermediate 97**, 1.2 mmol) was suspended in chloroform/methanol (1:2, 30 mL) and neutralized by dropwise addition of *N,N*-diisopropylethylamine. 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (258 mg, 1.45 mmol) was added and the reaction was refluxed over 3 Å molecular sieves for 5 hours. Sodium triacetoxyborohydride (512 mg, 2.42 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes then filtered

through a fritted funnel and concentrated. The residue was taken up in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate and saturated sodium chloride. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated. Reverse phase chromatography with water/acetonitrile/ammonium acetate afforded a product as an off-white solid after lyophilization. The hydrochloride salt was prepared by dissolving the lyopholization product in dichloromethane (5 mL) and adding 2.2 equivalents of 4N HCl in dioxane to afford the title composition as a colorless solid, 154 mg (26%).

MS (ESP): 477 (MH^+) for $C_{25}H_{25}FN_6O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.61 (m, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.52 (m, 4H); 3.04 (m, 2H); 3.72 (s, 2H); 4.34 (m, 2H); 4.59 (s, 2H); 4.82 (m, 1H); 6.67 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 11.19 (s, 1H).

Example 51

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-trifluoroacetic acid salt

1-{2-[(3*S*,4*R*)-4-Amino-3-methoxypiperidin-1-yl]ethyl}-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trifluoroacetate, (**Intermediate 104**, ~0.52 mmol) was suspended in chloroform/methanol (1:2, 15 mL) and neutralized by dropwise addition of *N,N*-diisopropylethylamine. 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (93 mg, 0.52 mmol) was added and the reaction was refluxed over 3 Å molecular sieves overnight. Sodium triacetoxyborohydride (138 mg, 0.65 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours then filtered through a fritted funnel and concentrated. The residue was taken up in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate and saturated sodium chloride. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated. Reverse phase chromatography with water/acetonitrile/trifluoroacetic acid afforded title composition as a white solid after lyophilization, 108 mg (34%).

MS (ESP): 503 (MH^+) for $C_{27}H_{30}N_6O_4$

^{1}H-NMR (D_2O-d_2) δ: 2.26 (m, 2H); 2.49 (s, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.48 (s, 3H); 3.64 (m, 4H); 4.18 (m, 4H); 4.70 (m, 6H); 6.75 (s, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.69 (m, 1H); 7.94 (s, 1H); 8.01 (d, 1H).

Example 52

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt

1-{2-[(3*R*,4*S*)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-yl]ethyl}-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile (**Intermediate 106**, 352 mg, 1.12 mmol) was suspended in chloroform/methanol (1:1, 30 mL). 3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (WO 2004/058144) (299 mg, 1.68 mmol) was added and the reaction was refluxed over 3 Å molecular sieves overnight. Sodium triacetoxyborohydride (356 mg, 1.68 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours then filtered through a fritted funnel and concentrated. The residue was taken up in dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated. Reverse phase chromatography with water/acetonitrile/ammonium acetate afforded the acetic acid salt of the title compound as an off-white solid after lyophilization. The bis-HCl salt was prepared from a solution of the acetic acid salt in dichloromethane (5 mL), by adding 2.2 equivalents of 4N HCl in dioxane. Filtration and drying under vacuum afforded the desired compound as a colorless solid, 154 mg (26%).

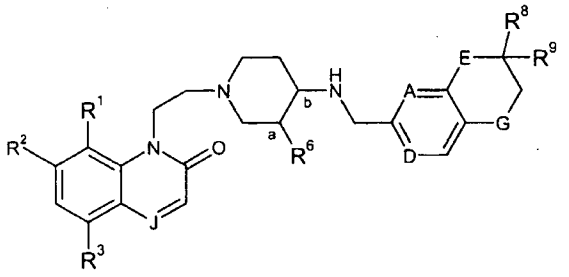
MS (ESP): 477 (MH^+) for $C_{25}H_{25}FN_6O_3$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.57 (m, 2H); 2.37 (m, 2H); 2.58 (m, 4H); 2.91 (m, 2H); 3.71 (s, 2H); 4.34 (m, 2H); 4.59 (s, 2H); 4.70 (m, 1H); 6.76 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.08 (s, 1H).

Claims

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I):



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the compound of Formula (I) is substantially free of a cis (±) mixture of its enantiomers, and wherein

A is selected from CH and N;

D is selected from C-R^7 and N;

wherein at least one of A and D is carbon;

E is selected from O, NH, and S,

wherein:

i) E is NH if R^8 and R^9 together from =O; and

ii) E is O or S if R^8 and R^9 are each H;

G is selected from O and S;

J is selected from C-R^4 and N;

R^1 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, OR^{1a}, and $-N(R^{1a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{10};

R^{1a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{20};

R^2 is selected from halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{2a}$, and $-N(R^{2a})_2$ wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{20};

R^{2a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{20};

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Patente de Invención

09-068989

2/2

R^3 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, $-OR^{3a}$, and $-N(R^{3a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{30};

R^{3a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{30};

R^4 is selected from H, halo, cyano, $-CO_2H$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{40};

R^6 is selected from fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{6a}$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{60};

R^{6a} in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{60};

R^7 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{70};

R^8 and R^9 are each hydrogen, or R^8 and R^9 together form =O; and

R^{10}, R^{20}, R^{30}, R^{40}, R^{60}, and R^{70} in each occurrence are each, independently, selected from halo, hydroxy, cyano, $-CO_2H$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl.

2. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein R^1 is H.

3. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1 or 2, wherein:

R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$; and

R^{2a} is selected from C_{1-6}alkyl.

4. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein R^3 is H.

5. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein:

R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and

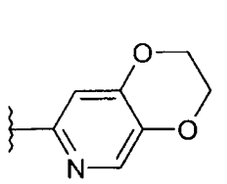
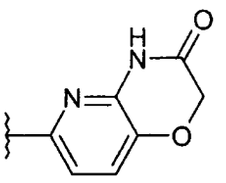
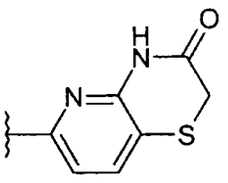
R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

6. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein:

J is selected from C-R^4 and N; and

R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl.

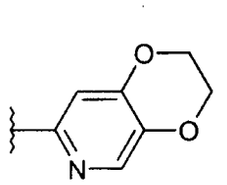
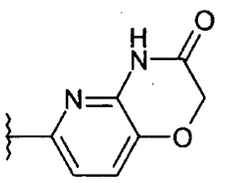
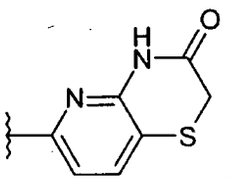
7. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein **A, D, E, G,** R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


, 
, and 
.

8. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, wherein

J is selected from N and C-R^4;

A, D, E, G, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:


, 
, and 
;

R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and methoxy;

R^3 is H;

R^4 is selected from H and methyl; and

R^6 is selected from fluoro, hydroxy, and methoxy.

9. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the R^6 group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" of the compounds of Formula (I) are in a cis (+) relationship to each other.

10. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein the $\mathbf{R^6}$ group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" of the compounds of Formula (I) are in a cis (-) relationship to each other.

11. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 1, selected from:

1-[2-((3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt;

6-[({(3*R*,4*S*)-3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, bis hydrochloride salt;

1-(2-{(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, monoacetic acid salt;

1-(2-{(3*S*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis-hydrochloride salt;

1-(2-{(3*R*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis-hydrochloride salt;

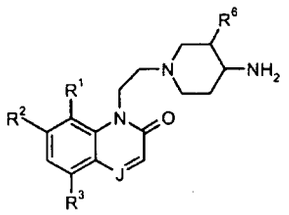
1-[2-((3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A;

1-[2-((3*R*,4*R*)-3-methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile;

1-[2-((3*S*,4*R*)-3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt; and

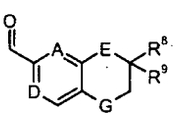
1-[2-((3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt.

12. A process for preparing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 11, said process comprising reacting a compound of Formula (AA):



Formula (AA)

with a compound of Formula (AB):



Formula (AB)

in the presence of a suitable reducing agent,

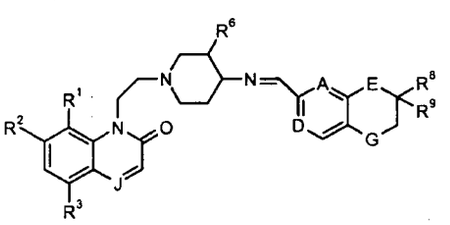
and thereafter if necessary:

i. converting the compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);

ii. removing any protecting groups; and/or

iii. forming a pharmaceutically acceptable salt.

13. A process for preparing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 11, said process comprising reacting a compound of Formula (BI):



Formula (BI)

with a suitable reducing agent,

and thereafter if necessary:

i. converting the compound of Formula (I) into another compound of Formula (I);

ii. removing any protecting groups; and/or

iii. forming a pharmaceutically acceptable salt.

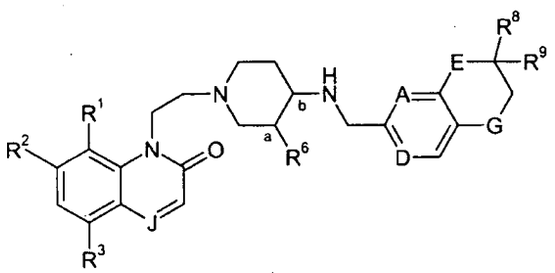
14. The use of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 11, for the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man.

15. A method for treating a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 11.

16. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 11, for use in treating a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 1 to 11, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

18. A compound of Formula (II):



Formula (II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the R^6 group on carbon "a" and the -NH- group on carbon "b" are in a trans relationship to each other, and wherein

A is selected from CH and N;

D is selected from C-R^7 and N;

wherein at least one of A and D is carbon;

E is selected from O, NH, and S,

wherein:

i. **E** is NH if R^8 and R^9 together from =O; and

ii. **E** is O or S if R^8 and R^9 are each H;

G is selected from O and S;

J is selected from C-R^4 and N;

$\mathbf{R^1}$ is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, OR^{1a}, and $-N(R^{1a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{10};

$\mathbf{R^{1a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{20};

$\mathbf{R^2}$ is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{2a}$, and $-N(R^{2a})_2$ wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{20};

$\mathbf{R^{2a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{20};

$\mathbf{R^3}$ is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, $-OR^{3a}$, and $-N(R^{3a})_2$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{30};

$\mathbf{R^{3a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl is optionally substituted with one or more R^{30};

$\mathbf{R^4}$ is selected from H, halo, $-CO_2H$, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{40};

$\mathbf{R^6}$ is selected from fluoro, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, $-OR^{6a}$, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{60};

$\mathbf{R^{6a}}$ in each occurrence is independently selected from H and C_{1-6}alkyl, wherein said C_{1-6}alkyl are optionally substituted with one or more R^{60};

R^7 is selected from H, halo, cyano, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl, wherein said C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl are optionally substituted with one or more R^{70};

R^8 and R^9 are each hydrogen, or R^8 and R^9 together form =O; and

R^{10}, R^{20}, R^{30}, R^{40}, R^{60}, and R^{70} in each occurrence are each, independently, selected from halo, hydroxy, cyano, $-CO_2H$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, and C_{2-6}alkynyl.

19. The compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 18, wherein R^1 is H.

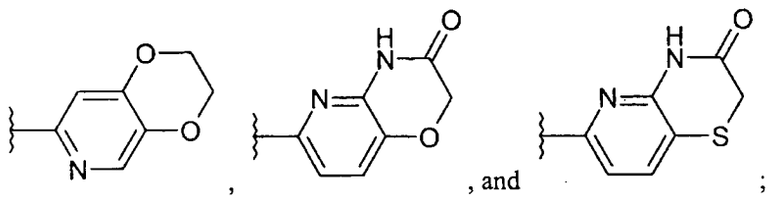
20. The compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 18 or 19, wherein:
R^2 is selected from cyano and $-OR^{2a}$; and
R^{2a} is selected from C_{1-6}alkyl.

21. The compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 20, wherein R^3 is H.

22. The compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 21, wherein:
R^6 is selected from fluoro and $-OR^{6a}$; and
R^{6a} is selected from H and C_{1-6}alkyl.

23. The compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 22, wherein:
J is selected from C-R^4 and N; and
R^4 is selected from H and C_{1-6}alkyl.

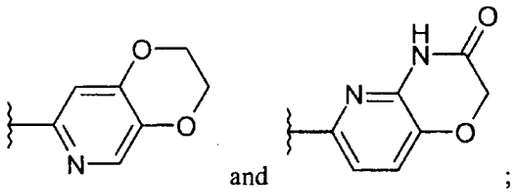
24. The compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 23, wherein A, D, E, G, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



25. The compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 18, wherein:

J is selected from C-R^4 and N;

A, **D**, **E**, **G**, R^8, and R^9, together with the ring atoms to which they are attached, form a group selected from:



R^1 is H;

R^2 is selected from cyano and -OR^{2a};

R^{2a} is selected from methyl;

R^3 is H; and

R^4 is selected from H and methyl.

26. The compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in claim 18, selected from:

1-(2-{(3*S*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis-hydrochloride salt;

6-[({(3*S*,4*S*)-3-Methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

1-(2-{(3*R*,4*R*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, bis-hydrochloride salt;

6-[({(3*R*,4*R*)-3-Methoxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one;

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A, bis hydrochloride salt;

6-[({3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer A;

1-(2-{4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B, bis-hydrochloride salt;

6-[({3-Hydroxy-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer B;

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A, bis-hydrochloride salt;

1-[2-((3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer A;

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer A, bis hydrochloride salt;

6-[({3-Fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer A;

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B, bis-hydrochloride salt;

1-[2-(3-Fluoro-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, trans enantiomer B;

1-(2-{4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-fluoropiperidin-1-yl}ethyl)-7-methoxyquinoxalin-2(1*H*)-one, trans enantiomer B, bis-hydrochloride salt

6-[({3-Fluoro-1-[2-(7-methoxy-2-oxoquinoxalin-1(2*H*)-yl)ethyl]piperidin-4-yl}amino)methyl]-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, trans enantiomer B;

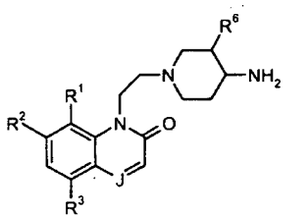
1-(2-{(3*R*,4*R*)-4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt;

1-[2-((3*R*,4*R*)-3-methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile ;

1-(2-{(3*S*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-methoxypiperidin-1-yl}ethyl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile, bis hydrochloride salt; and

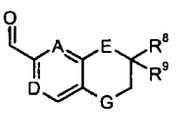
1-[2-((3*S*,4*S*)-3-Methoxy-4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}piperidin-1-yl)ethyl]-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-7-carbonitrile.

27. A process for preparing a compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 26, said process comprising reacting a compound of Formula (AA):



Formula (AA)

with a compound of Formula (AB):



Formula (AB)

in the presence of a suitable reducing agent,

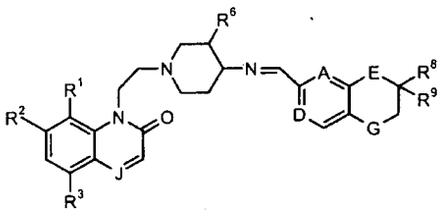
and thereafter if necessary:

i. converting the compound of Formula (II) into another compound of Formula (II);

ii. removing any protecting groups; and/or

iii. forming a pharmaceutically acceptable salt.

28. A process for preparing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 26, said process comprising reacting a compound of Formula (BI):



Formula (BI)

with a suitable reducing agent,

and thereafter if necessary:

i. converting the compound of Formula (II) into another compound of Formula (II);

ii. removing any protecting groups; and/or

iii. forming a pharmaceutically acceptable salt.

29. The use of a compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 26, for the manufacture of a medicament for the treatment of a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man.

30. A method for treating a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man, said method comprising administering to said animal an effective amount of a compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 26.

31. A compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 26, for use in treating a bacterial infection in a warm-blooded animal such as man.

32. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of claims 18 to 26, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

DERIVADOS DE 2- QUINOLINONA Y 2- QUINOXALINONA- Y SU USO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

Campo del Invento

El presente invento se relaciona con piperidinas novedosas, composiciones farmacéuticas de las mismas, y métodos de uso. Además, el presente invento se relaciona con métodos terapéuticos para el tratamiento de infecciones bacterianas.

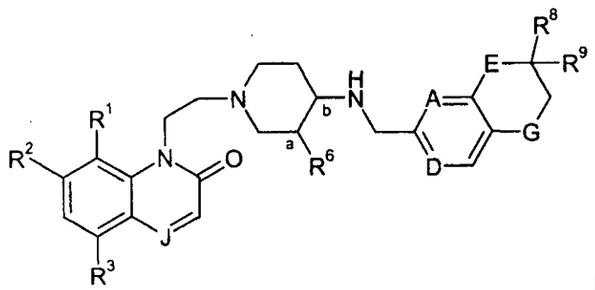
Antecedentes

La comunidad de la salud internacional continua expresando seria preocupación que la evolución de la resistencia bacteriana resultará en cepas contra las cuales los actuales agentes anti- bacterianos no serán efectivos. Por ejemplo, cepas resistentes de patógenos gram positivos tales como *Staphilococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) , estafilococos coagulasa-negativos resistentes a meticilina (MRCNS) , *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus faecium* múltiple resistente son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar. Consecuentemente, con el objeto de superar la amenaza de diseminación de organismos resistentes a múltiples fármacos, existe una necesidad actual de desarrollar nuevos antibióticos, particularmente aquellos con cualquiera un mecanismo novedoso de acción y/o que contengan nuevos grupos farmacofóricos.

Resumen

Según el presente invento, los solicitantes han descubierto compuestos que poseen la capacidad de actuar como antimicribianos. Por consiguiente, el presente invento se relaciona con compuestos que demuestran actividad antibacteriana, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como el ingrediente activo, su uso como medicamentos, y su uso en la fabricación de medicamentos para utilizar en el tratamiento de infecciones bacterianas en animales de sangre caliente tales como humanos.

Por consiguiente el presente invento proporciona un compuesto de la fórmula (I) :



Formula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la fórmula (I) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros, y en donde

A se selecciona a partir de CH y N;

D se selecciona a partir de C- R^7 y N;

en donde al menos uno entre A y D es carbono;

E se selecciona a partir de O, NH, y S,

en donde:

i) E es NH si R^8 y R^9 juntos forman =O; y

ii) E es O o S si R^8 y R^9 son cada uno H;

G se selecciona a partir de O y S;

J se selecciona a partir de C- R^4 y N;

R^1 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo, OR^{1a}, y - $N(R^{1a})_2$, en donde dicho C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{10};

R^{1a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo, en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^2 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, - OR^{2a}, y - $N(R^{2a})_2$ en donde dicho C1- 6alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{20};

R^{2a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo, en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^3 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo, - OR^{3a}, y - $N(R^{3a})_2$, en donde dichos C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{30};

R^{3a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo,

en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{30};

R^4 se selecciona a partir de H, halo, - CO_2H, ciano, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo, en donde dicho C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40};

R^6 se selecciona a partir de fluoro, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo, - $0R^{6a}$, en donde dicho C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{60};

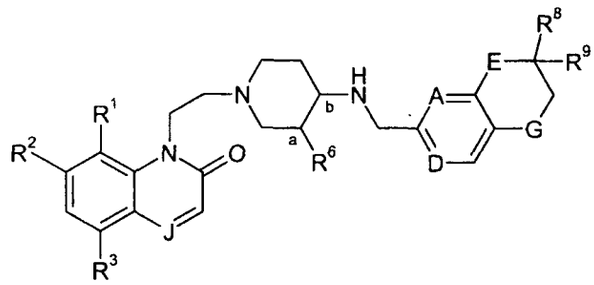
R^{6a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{60};

R^7 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo, en donde dicho C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{70};

R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, o R^8 y R^9 juntos forman =O; y

R^{10}, R^{20}, R^{30}, R^{40}, R^{60}, y R^{70} en cada ocurrencia son cada uno, independientemente, seleccionados a partir de halo, hidroxilo, ciano, - CO_2H, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo.

En otro aspecto, el presente invento proporciona un compuesto de la fórmula (II) :



Formula (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo R^6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" están en una relación trans entre sí, y en donde

A se selecciona a partir de CH y N;

D se selecciona a partir de C- R^7 y N;

en donde al menos uno entre A y D es carbono;

E se selecciona a partir de O, NH, y S,

en donde:

i) E es NH si R^8 y R^9 juntos forman =O; y

ii) E es O o S si R^8 y R^9 son cada uno H;

G se selecciona a partir de O y S;

J se selecciona a partir de C- R^4 y N;

R^1 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo, OR^{1a}, y - $N(R^{1a})_2$, en donde dicho C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos por uno o más R^{10};

R^{1a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo, en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^2 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, - OR^{2a}, y - $N(R^{2a})_2$ en donde dicho C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{20};

R^{2a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo, en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^3 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, - OR^{3a}, y - $N(R^{3a})$ 2, en donde dichos C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos por uno o más R^{30};

R^{3a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo, en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más R^{30};

R^4 se selecciona a partir de H, halo, - CO_2H, ciano, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo, en donde dichos C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos por uno o más R^{40};

R^6 se selecciona a partir de fluoro, C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, C2- 6alquinilo, - OR^{6a}, en donde dicho C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{60}:

R^{6a} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo, en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido por uno o más R^{60};

R^7 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C1- 6alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C2- 6alquinilo, en donde dichos C1- 6alquilo, C2- 6alquenilo, y C2- 6alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{70};

R^8 y R^9 son cada uno hidrógeno, o R^8 y R^9 juntos forman =O; y

R^{10}, R^{20}, R^{30}, R^{40}, R^{60}, y R^{70} en cada ocurrencia son cada uno, independientemente, seleccionados a partir de halo, hidroxilo, ciano, - CO_2H, C1- 6alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C2- 6alquinilo.

Los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se consideran efectivos para tratar infecciones bacterianas. Por consiguiente, el presente invento se relaciona con compuestos de las Fórmulas (I) y (II) que demuestran actividad antibacteriana, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como el ingrediente activo, métodos para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, su uso como medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas, y su uso en la fabricación de tales medicamentos.

Descripción detallada del Invento

En esta especificación el prefijo C_{x-y} como se utiliza en términos tales como C_{x-y}alquilo y similares (donde x y y son enteros) indica el rango numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo; por ejemplo, C1- 6alquilo incluye C1alquil(metilo) , C2alquil(etilo) , C3alquil (propilo e isopropilo) y C4alquil(butilo, 1- metilpropilo, 2- metilpropilo, y t- butilo) .

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a radicales de hidrocarbono saturados de cadena lineal y ramificada con el número especificado de átomos de carbono. Referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como 'isopropilo' son específicas para la versión de cadena ramificada solamente.

El término "alquenilo" se refiere a radicales de hidrocarbonos de cadena lineal y ramificada con el número especificado de átomos de carbono y conteniendo al menos un enlace doble carbono- carbono. Por ejemplo, "C2- 8alquenilo" incluye, pero no se limita a, grupos tales como C2- 6alquenilo, C2- 4alquenilo, etenilo, 2- propenilo, 2- metil- 2- propenilo, 3- butenilo, 4- pentenilo, 5- hexenilo, 2- heptenilo, y 2- metil- 1- heptenilo.

El término "alquinilo" se refiere a radicales de hidrocarbonos de cadena lineal y ramificada con el número especificado de átomos de carbono y conteniendo al menos un enlace triple carbono- carbono. Por ejemplo, "C2- 8alquinilo" incluye, pero no se limita a, grupos tales como C2- 6alquinilo, C2- 4alquinilo, etinilo, 2- propinilo, 2- metil- 2- propinilo, 3- butinilo, 4- pentinilo, 5- hexinilo, 2- heptinilo, y 4- metil- 5- heptinilo.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, y bromo. En un aspecto, "halo" puede referirse a fluoro.

Donde sustituyentes opcionales son elegidos a partir de "uno o más" grupos se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes elegidos a partir de uno de los grupos especificados o los sustituyentes elegidos a partir de dos o más de los grupos especificados.

El término "carbociclilo" se refiere a un anillo de carbono saturado, parcialmente saturado, o no saturado, mono o bicíclico que contiene 3- 12 átomos cíclicos, en donde uno o más grupos - CH2- se pueden opcionalmente reemplazar por un número correspondiente de grupos - C(O) - . En un aspecto, el término "carbociclilo" puede referirse a un anillo monocíclico que contiene 3 a 6 átomos cíclicos o un anillo bicíclico que contiene 9 o 10 átomos. En otro aspecto, el término "carbociclilo" puede referirse a un anillo monocíclico que contiene 5 o 6 átomos. Ejemplos ilustrativos de "carbociclilo" incluyen, pero no se limitan a, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1- oxociclopentilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1- oxoindanilo. Un ejemplo particular de un grupo "carbociclilo" es fenilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado, mono o bicíclico que contiene 4- 12 átomos cíclicos de los cuales al menos un átomo cíclico se selecciona a partir de nitrógeno, azufre, y oxigeno, y los cuales pueden, a menos que se especifique lo contrario, ser enlazados por carbono o nitrógeno, en donde un grupo - CH2- se puede opcionalmente reemplazar por un - C(O) - . Los átomos de azufre cíclicos se pueden opcionalmente oxidar para formar S- óxidos. Los átomos de nitrógeno cíclicos se pueden opcionalmente oxidar para formar N- óxidos. Ejemplos ilustrativos del término "heterociclilo" incluyen, pero no se limitan a, 1,3- benzodioxolilo, 3,5- dioxopiperidinilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolona, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolino, 2- oxopirrolidinilo, 2- oxo- 1,3- tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirimidilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4- piridona, quinolilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tienilo, tiomorfolino, tiofenilo, piridina- *N*- óxido y quinolina- *N*- óxido. En un aspecto del invento el término "heterociclilo" puede referirse a un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado, monocíclico que contiene 5 o 6 átomos de los cuales al menos un átomo se selecciona a partir de nitrógeno, azufre, y oxigeno, y pueden, a menos que se especifique lo contrario, ser enlazados por carbono o nitrógeno, y un átomo de nitrógeno cíclico

se puede opcionalmente oxidar para formar un N- óxido.

El símbolo "(±) " se utiliza para referirse a una mezcla racémica; es decir, una mezcla ópticamente inactiva de iguales cantidades de enantiómeros (+) y (-) del compuesto indicado. Cuando un compuesto o mezcla se designa como "cis (±) " o "trans (±) ," se debe entender que la relación cis o trans indicada allí se refiere a la relación entre el grupo sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b."

Donde un grupo R particular está presente en un compuesto de las Fórmulas (I) o (II) más de una vez, se pretende significar que cada selección para ese grupo R es independiente en cada ocurrencia.

A menos que específicamente se indique, el átomo de unión de un grupo puede ser cualquier átomo apropiado de ese grupo; por ejemplo, propilo incluye prop- 1- ilo y prop- 2- ilo.

El término "sustancialmente libre" se utiliza para indicar que la entidad especificada está presente en una cantidad menor de 10%, más particularmente menor de 5%, en particular menor de 2%, más particularmente menor de 1%, en particular menor de 0.5%, particularmente menor de 0.2%.

Como se utiliza en la presente, el término "opcionalmente sustituido," indica que la sustitución es opcional y por lo tanto es posible que el grupo designado sea sustituido o no sustituido. En el evento de desear una sustitución, cualquier número de hidrógenos sobre el grupo designado puede ser reemplazado con una selección a partir de los sustituyentes indicados, siempre y cuando la valencia normal de los átomos sobre un sustituyente particular no sea excedida, y que la sustitución produzca un compuesto estable que exhiba un efecto antibacteriano.

Como se utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del sano criterio médico para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de medida igual a una proporción beneficio/riesgo razonable.

Como se utiliza en la presente, la frase "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición la cual es suficiente para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o condiciones a ser tratados (ej., proporcionar una respuesta clínica positiva) . La cantidad efectiva de un ingrediente activo para utilizar en una composición farmacéutica variará

con la condición particular tratada, la severidad de la condición, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el ingrediente activo particular empleado, los excipientes/vehículos particulares farmacéuticamente aceptables utilizados, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico a cargo.

Los compuestos y definiciones sustituyentes del presente invento se han nombrado con la ayuda de ACD/Nombre por ACD/Labs®.

Los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formar sales ácidas o alcalinas estables farmacéuticamente aceptables, y en tales casos la administración de un compuesto como una sal puede ser apropiada, y las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante métodos convencionales bien conocidos en el estado de la técnica.

Una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto del invento es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto del invento la cual es suficientemente alcalina, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, hidrobrómico, azufréico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maléico. Además una sal farmacéuticamente aceptable apropiada de un compuesto del invento la cual es suficientemente ácida es una sal metálica alcalina, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal metálica alcalinotérrea, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica la cual proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris- (2- hidroxietil) amina.

Los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) tienen dos carbonos quirales sobre el anillo de piperidina central, carbono "a" y carbono "b." Adicionalmente, los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) pueden tener otros centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (E- y Z- isómeros) . Se debe entender que el invento incluye todos estos diastereoisómeros ópticos e isómeros geométricos que poseen actividad antibacteriana. El invento además se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) y (II) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que poseen actividad antibacteriana.

También se debe entender que ciertos compuestos de las Fórmulas (I) y (II) pueden existir en formas solvatadas así como también en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que el invento incluye todas éstas formas solvatadas las

cuales poseen actividad antibacteriana.

Realizaciones adicionales del invento son como siguen. A menos que se indique lo contrario, estas realizaciones adicionales se relacionan tanto con compuestos de las Fórmulas (I) y (II) , como con sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los sustituyentes específicos y relaciones estereoquímicas se pueden utilizar, donde sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente o de aquí en adelante.

Carbono "a" y Carbono "b"

En un aspecto, el grupo R^6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" de los compuestos de la fórmula (I) están en una relación cis (+) entre sí, en donde el compuesto de La Fórmula (I) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

En otro aspecto, el grupo R^6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" de los compuestos de la fórmula (I) están en una relación cis (-) entre sí, el compuesto de la fórmula (I) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

En aún otro aspecto, el grupo R^6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" de los compuestos de la fórmula (I) están en una relación trans (+) entre sí.

En aún otro aspecto, el grupo R6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" de los compuestos de la fórmula (I) están en una relación trans (-) entre sí.

A

En un aspecto, A es N.

En otro aspecto, A es CH.

D

En un aspecto, D es N.

En otro aspecto, D es CH.

En aún otro aspecto, D se selecciona a partir de N y CH.

A y D

En un aspecto, A es N;

y D es CH.

En otro aspecto, A es CH; y

D es N.

E, G, R^8 y R^9

En un aspecto, E y G son cada uno O; y

R^8 y R^9 son cada uno H.

En otro aspecto, E es NH; G se selecciona a partir de O y S;

y R^8 y R^9 juntos forman =O;

En aún otro aspecto, E es NH; G es S; y

R^8 y R^9 juntos forman =O.

En aún otro aspecto, E es NH; G es O; y

R^8 y R^9 juntos forman =0.

J

En un aspecto, J es N.

En otro aspecto, J es CH.

En aún otro aspecto, J se selecciona a partir de N y CH.

En aún otro aspecto, J se selecciona a partir de N y C- R^4; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

En un aspecto adicional, J se selecciona a partir de N y C- R^4; y

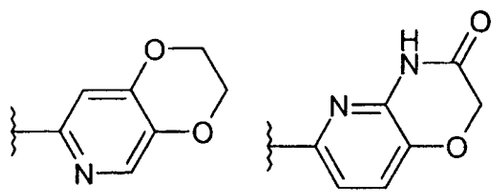
R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

En aún un aspecto adicional, J se selecciona a partir de C- R^4; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

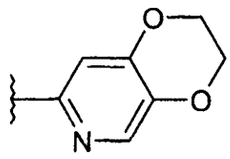
A, D, E, G, R^8, y R^9

En un aspecto, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:

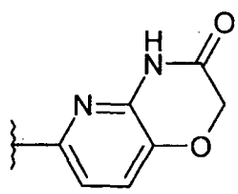


y

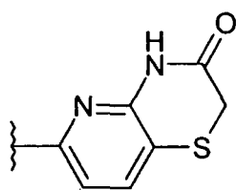
En otro aspecto, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman:



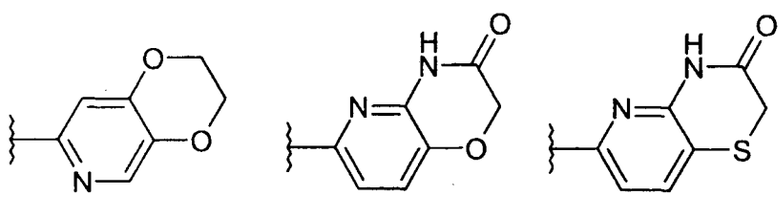
En aún otro aspecto, A, D, E, G, R^8 , y R^9 , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman:



En aún otro aspecto, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman:



En un aspecto adicional, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y

R^1

En un aspecto, R^1 es H.

R^2

En un aspecto, R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a}; y

R^{2a} es C1- 6alquilo.

En otro aspecto, R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo.

En aún otro aspecto, R^2 es ciano.

En aún otro aspecto, R^2 es - OR^{2a}; y

R^{2a} es C1- 6alquilo.

En un aspecto adicional, R^2 es metoxilo.

R^3

En un aspecto, R^3 es H.

R^6

En un aspecto, R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

En otro aspecto, R^6 se selecciona a partir de fluoro, hidroxilo, y metoxilo.

En aún otro aspecto, R^6 es fluoro.

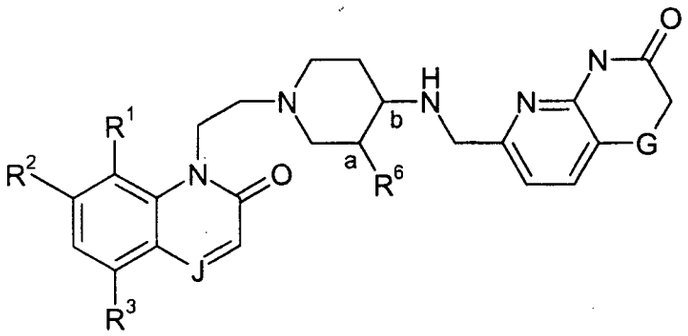
En aún otro aspecto, R^6 es hidroxilo.

En un aspecto adicional, R^6 es metoxilo.

R^1. R^2. R^3, R^6, R^8, R^9, A, D, E, G, y J

Fórmula (1)

1) En un aspecto, el compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (Ia) :



Formula (Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^6, G, y J son como se definieron anteriormente, y en donde el compuesto de la fórmula (Ia) es sustancialmente libre de a mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

1.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (Ia) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

G se selecciona a partir de O y S;

J se selecciona a partir de N y CH;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

1.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ia) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

G se selecciona a partir de O y S;

J se selecciona a partir de N y CH;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^6 se selecciona a partir de fluoro, hidroxilo, y metoxilo.

1.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (la) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

G se selecciona a partir de O y S;

J se selecciona a partir de N y C- R^4;

R' es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

1.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (la) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

G se selecciona a partir de O y S;

J se selecciona a partir de N y C- R^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

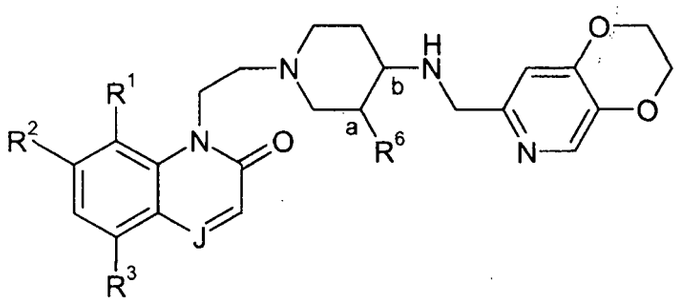
R^3 es H;

R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

2) En otro aspecto, el compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de la fórmula (lb) :



Formula (Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , y J son como se definieron anteriormente, en donde el compuesto de la fórmula (Ib) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

2.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (Ib) ,

J se selecciona a partir de N y CH;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a}:

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

2.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ib) , J se selecciona a partir de N y CH;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^6 se selecciona a partir de fluoro, hidroxilo, y metoxilo.

2.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ib) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J se selecciona a partir de N y CH;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

2.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ib) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J se selecciona a partir de N y CH;

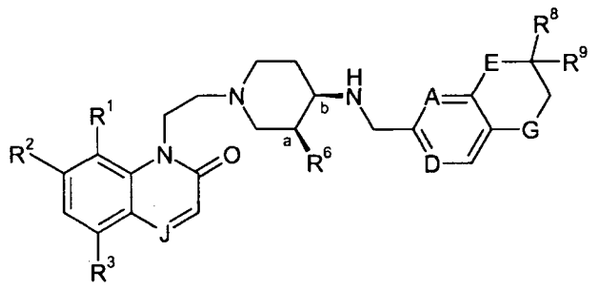
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^6 se selecciona a partir de fluoro, hidroxilo, y metoxilo.

3) En aún otro aspecto, el compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (Ic) :

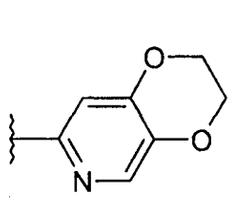
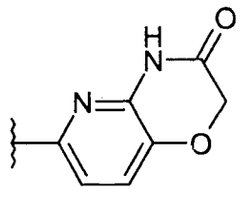


Fórmula (Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente, en donde el compuesto de la fórmula (Ic) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

3.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (Ic) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8 , y R^9 , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos forman un grupo seleccionado a partir de:


y

;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

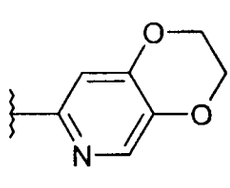
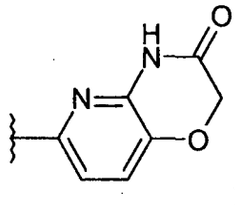
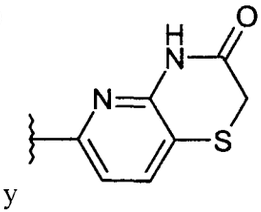
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

3.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ic) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D. E, G. R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:


,

y

;

J se selecciona a partir de N y CR;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

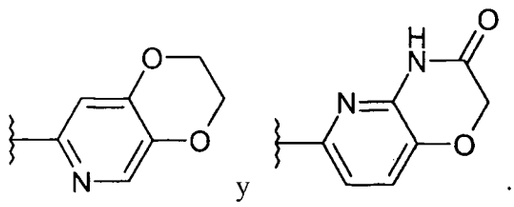
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

3.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ic) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

R^3 es H;

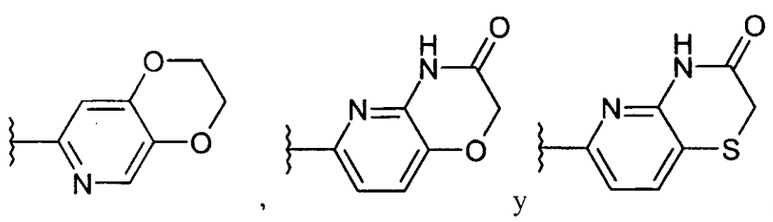
R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

3.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ic) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,

y

;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

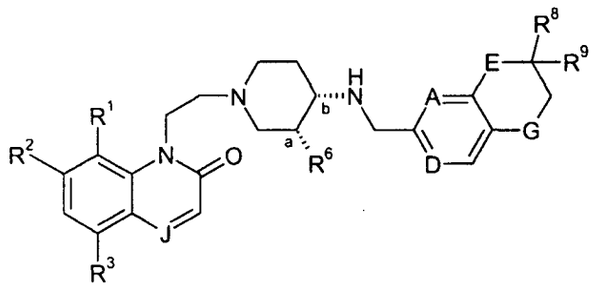
R^3 es H;

R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

4) En un aspecto adicional, el compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (Id) :

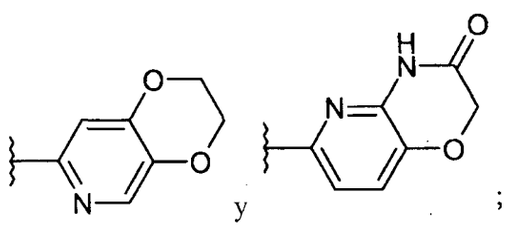


Formula (Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente, y en donde el compuesto de la fórmula (Id) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

En un aspecto del compuesto de la fórmula (Id) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R , y R , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

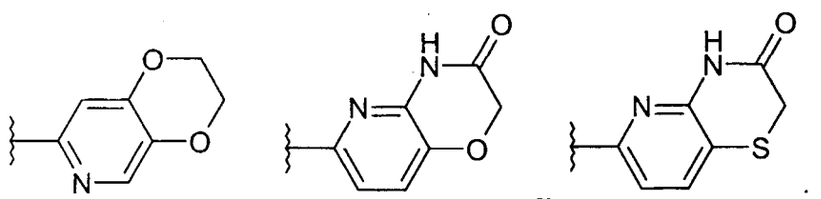
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

4.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Id) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D. E. G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



, , y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

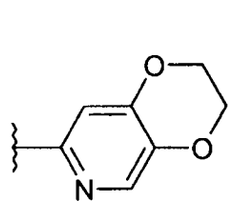
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

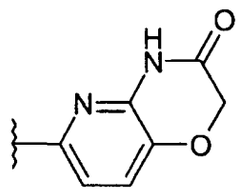
R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

4.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Id) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

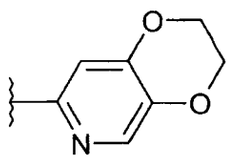
R^3 es H;

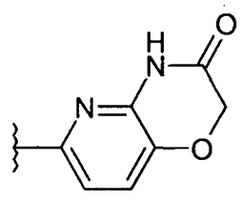
R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

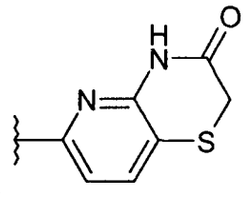
R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

4.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Id) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de



,


, y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

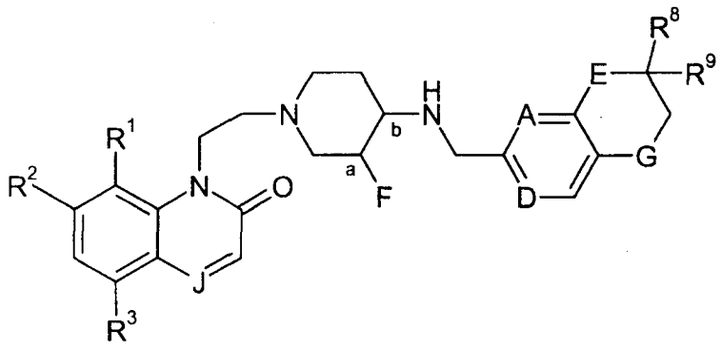
R^3 es H;

R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

5) En aún un aspecto adicional, el compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (Ie) :

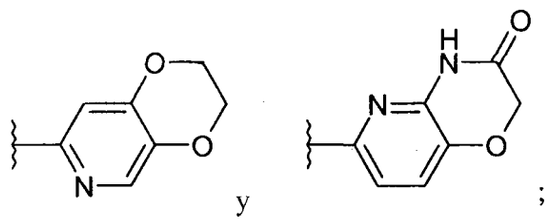


Formula (Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente, y en donde el compuesto de la fórmula (Ie) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

5.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (Ie) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

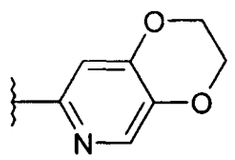
R^{2a} es C1- 6alquilo;

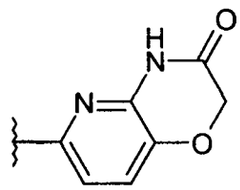
R^3 es H; y

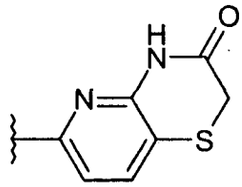
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

5.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ie) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


,y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a}:

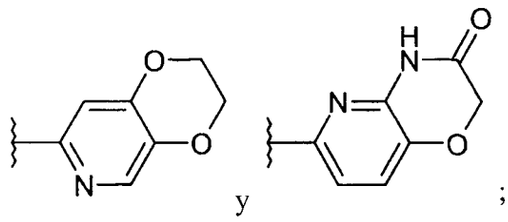
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

5.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ie) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D. E. G. R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4; R^1 es H;

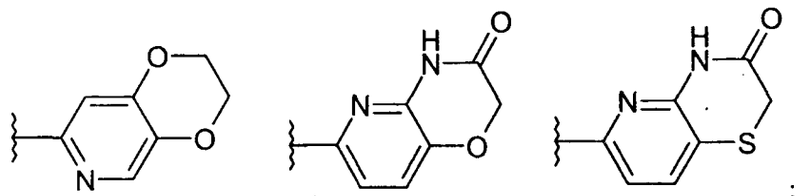
R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

5.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ie) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



, , y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

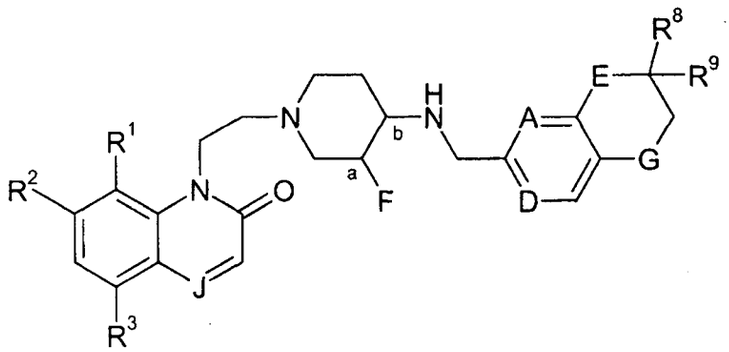
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

6) En aún un aspecto adicional, el compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (If) :

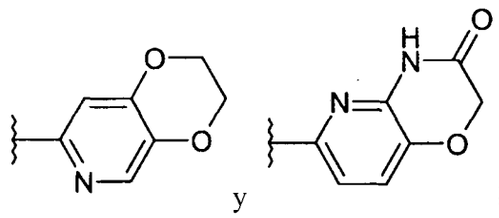


Formula (If)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente, en donde el grupo fluoro sobre carbono "a" y el grupo -NH- sobre carbono "b" están en una relación cis entre sí, y en donde el compuesto de la fórmula (Si) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

6.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (Si) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

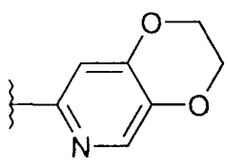
R^3 es H; y

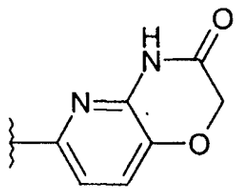
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

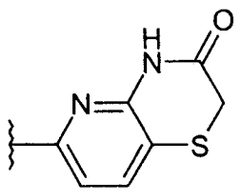
6.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (If) , o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo,

A, D, E, G, R , y R , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


, y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

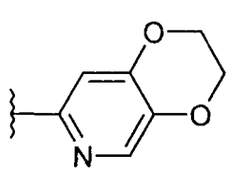
R^{2a} es C1- 6alquilo;

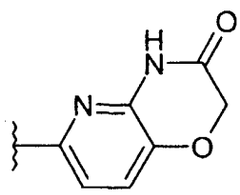
R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

6.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (If) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


,

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

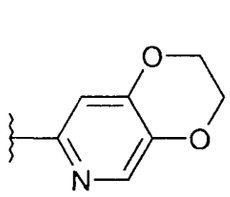
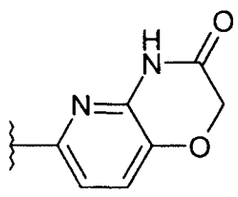
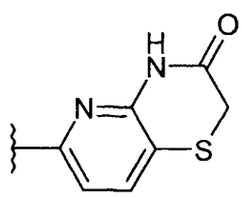
R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

6.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Si) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:

J se selecciona a partir de N y CR^4;

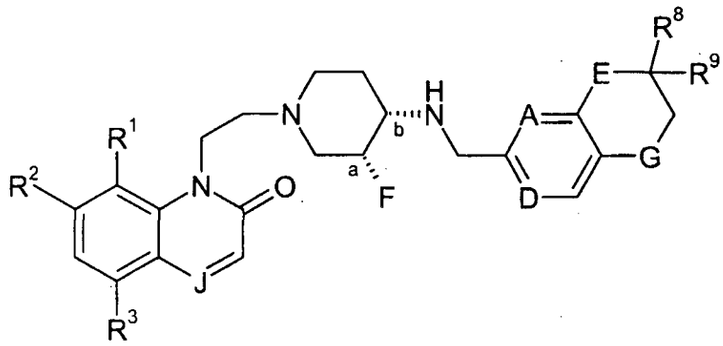
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

7) En un aspecto, el compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (Ig) :



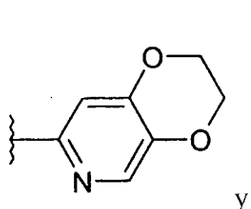
Formula (Ig)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente, en donde el compuesto de la fórmula (Ig) es

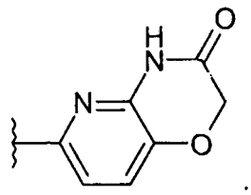
sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

7.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (Ig) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R , y R , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

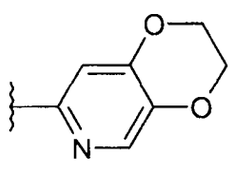
R^{2a} es C_{1-6}alquil;

R^3 es H; y

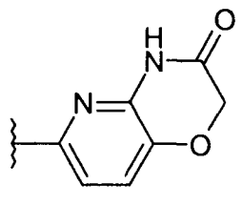
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

7.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ig) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

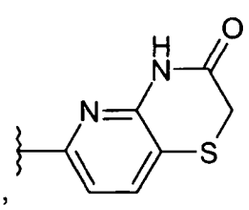
A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,



,



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

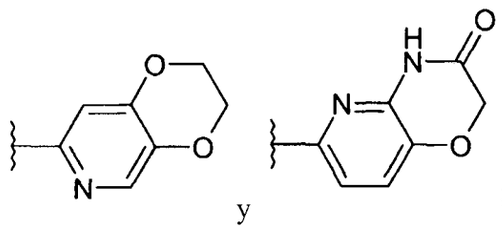
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

7.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ig) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

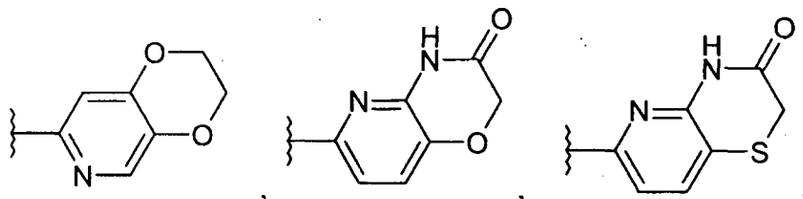
R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

7.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ig) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



, , y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

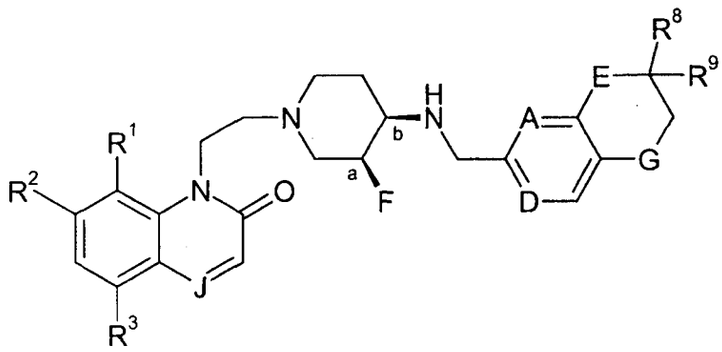
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

8) En otro aspecto, el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (Ih) :

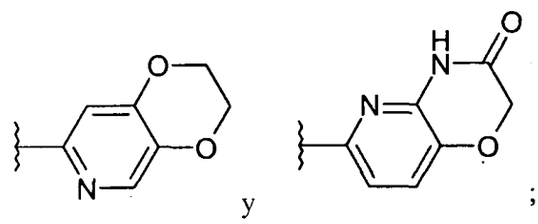


Formula (Ih)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente, en donde el compuesto de la fórmula (Ii) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros.

8.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (Ih) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

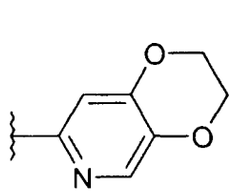
R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

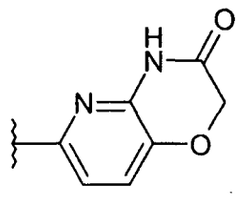
R^{2a} es C1- 6alquilo; R^3 es H; y

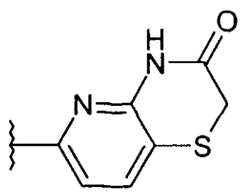
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

8.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ih) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


,y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

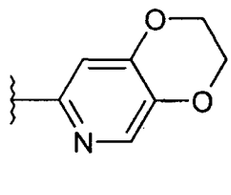
R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

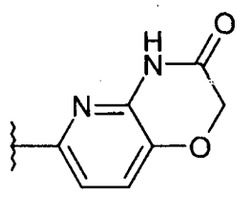
R^{2a} es C1- 6alquilo; R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

8.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ih) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:





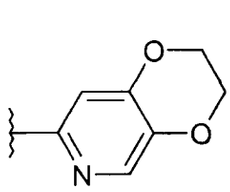
y ;

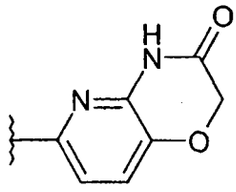
J se selecciona a partir de N y CR^4; R^1 es H;

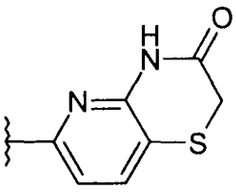
R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo; R^3 es H; y R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

8.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ih) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


,y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

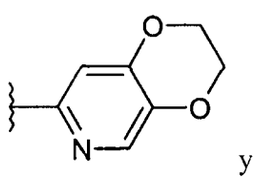
R^3 es H; y

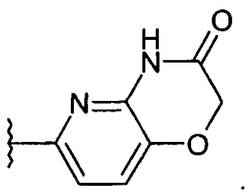
R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

Fórmula (ID

1.1 En un aspecto del compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R , y R , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

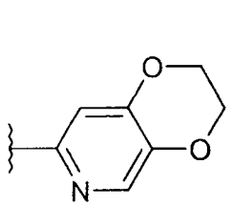
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

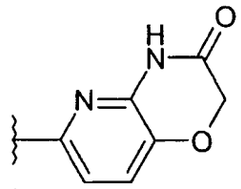
R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

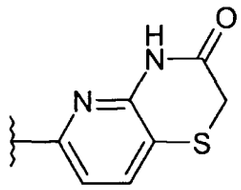
R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

1.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


, y


;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

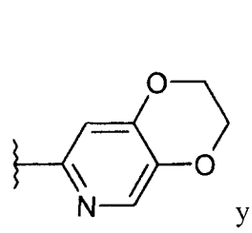
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

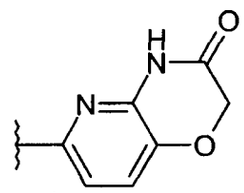
R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

1.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

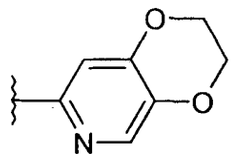
R^3 es H;

R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

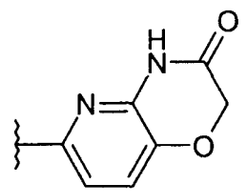
R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

1.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

R^3 es H;

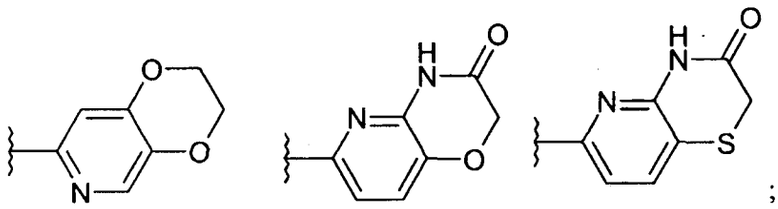
R^4 es H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

1.5) En un aspecto adicional del compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

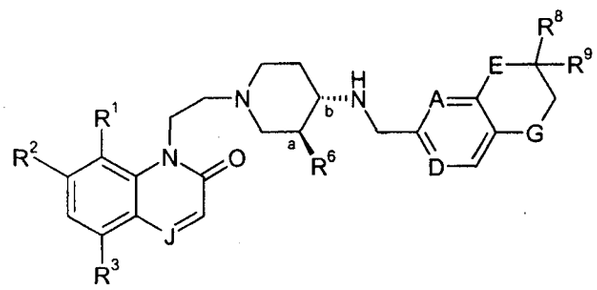
R^3 es H;

R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

2) En un aspecto, el compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (IIa) :



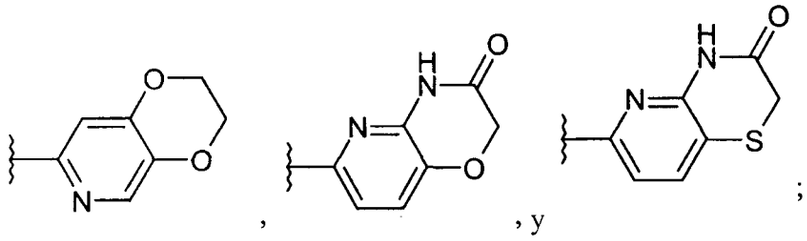
Formula (IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente.

2.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (IIa) , o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo,

A. D. E. G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



, , y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C] .$_6$alquil;

R^3 es H;

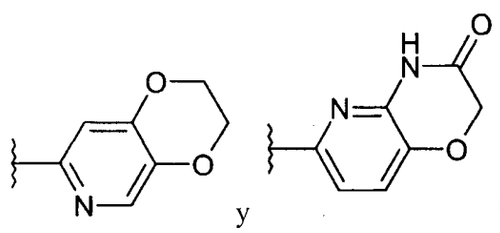
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

2.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ila) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D. E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

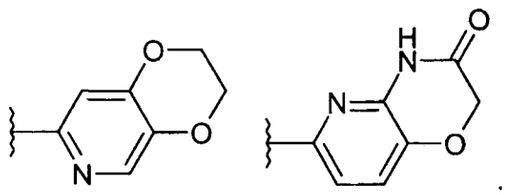
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

2.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ha) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R , y R , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

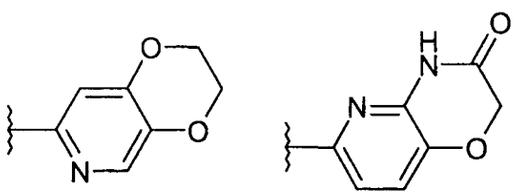
R^3 es H;

R^4 es H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

2.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (Ha) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a}:

R^{2a} es metilo;

R^3 es H;

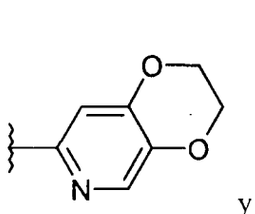
R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

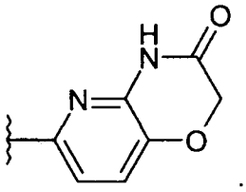
R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

2.5) En un aspecto adicional del compuesto de la fórmula (Ha) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8 , y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

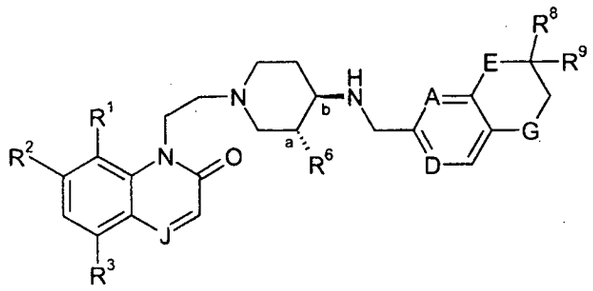
R^3 es H;

R^4 es H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

3) En otro aspecto, el compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (IIb) :

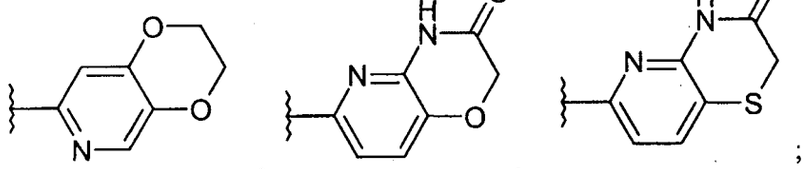


Formula (IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^6, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente.

3.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (IIb) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D, E. G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y- OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

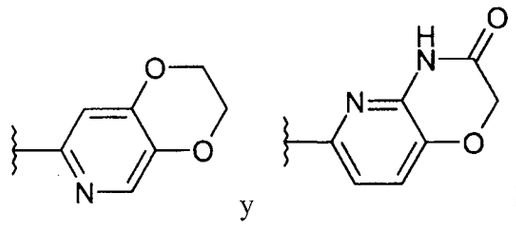
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

3.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIb) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están

unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C_{1-6}alquil;

R^3 es H;

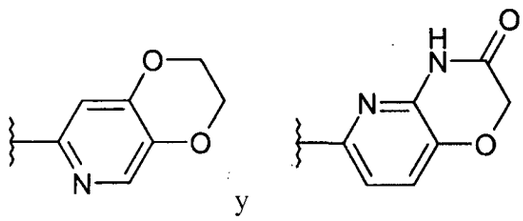
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

3.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIb) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D. E. G. R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H;

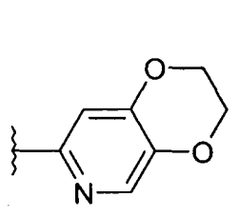
R^4 se selecciona a partir de H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

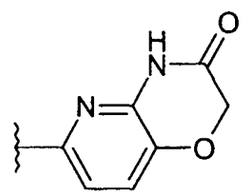
R^{6a} se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo

3.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIb) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

R^3 es H;

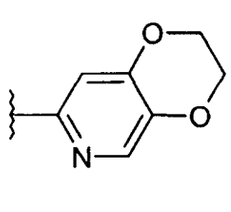
R^4 se selecciona a partir de H y metilo;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

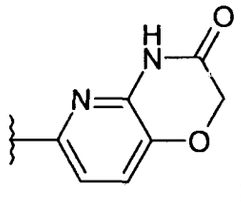
R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

3.5) En un aspecto adicional del compuesto de la fórmula (IIb) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es metilo;

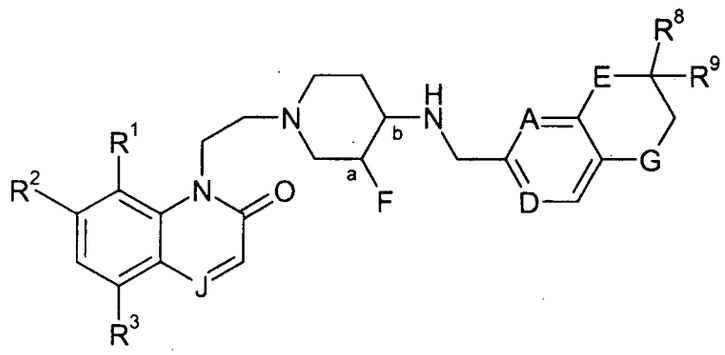
R^3 es H;

R^4 es H;

R^6 se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

R^{6a} se selecciona a partir de H y metilo.

4) En aún otro aspecto, el compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (IIc)

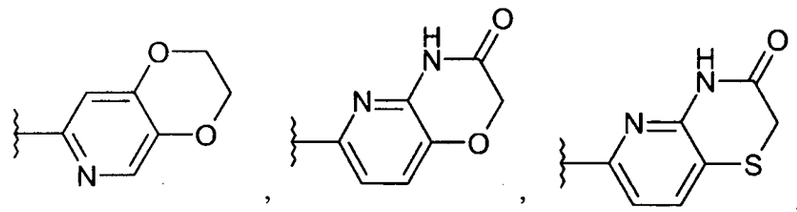


Formula (IIc)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente, y en donde el grupo fluoro sobre carbono "a" y el grupo -NH- sobre carbono "b" están en una relación trans entre sí.

4.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8 , y R^9 , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

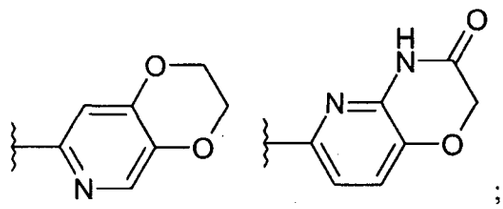
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

4.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



;

y

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

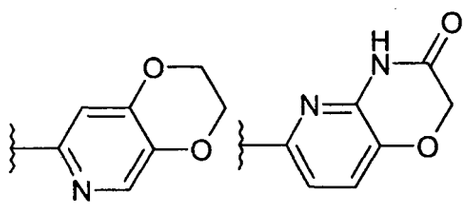
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

4.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

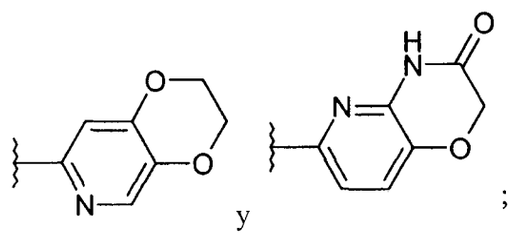
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

4.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R , y R , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

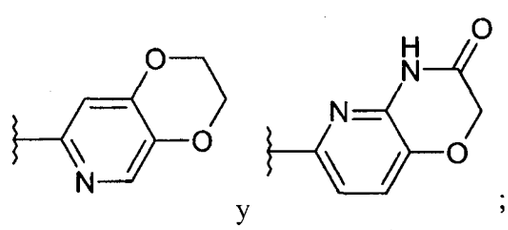
R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

4.5) En un aspecto adicional del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R , y R , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

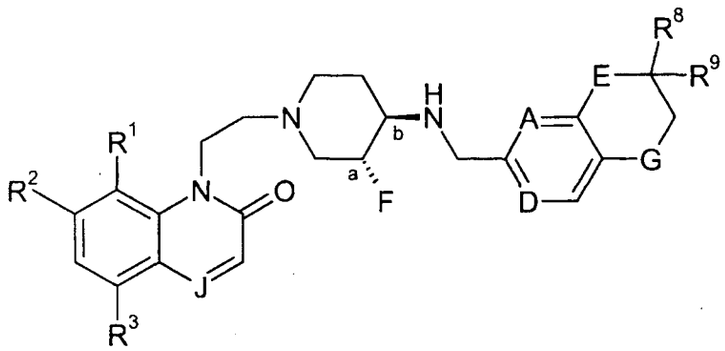
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

5) En aún otro aspecto, el compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (lid) :

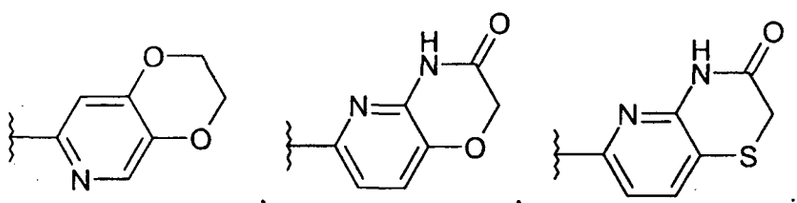


Formula (IId)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente.

5.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (lid) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

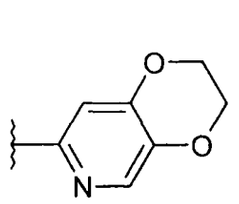
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

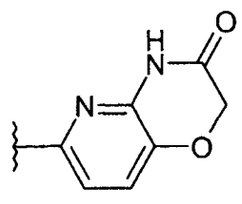
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

5.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (IId) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8 , y R^9 , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

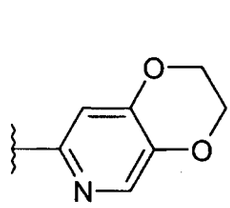
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

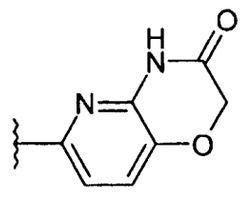
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

5.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IId) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

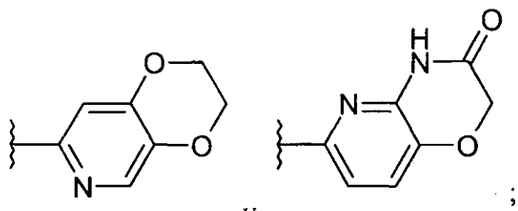
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

5.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IId) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

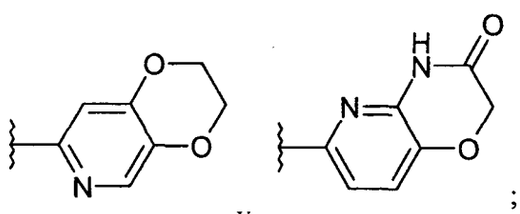
R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

5.5) En un aspecto adicional del compuesto de la fórmula (IId) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9 , junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

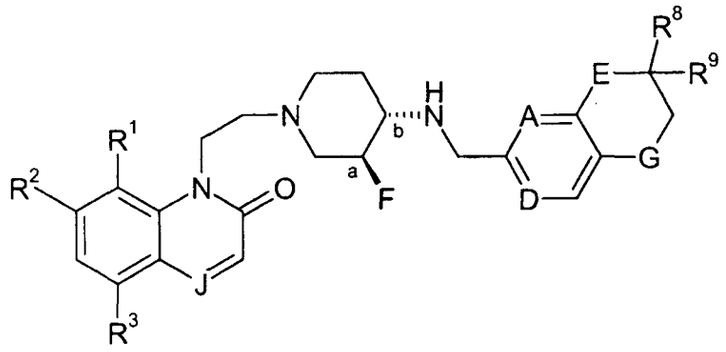
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

6) En un aspecto adicional, el compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (He) :

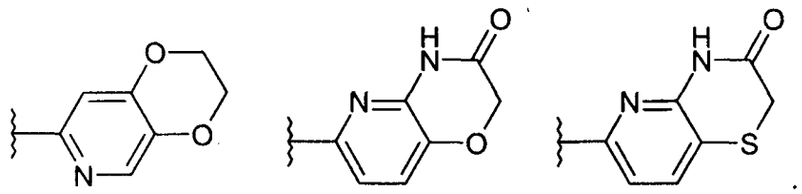


Formula (IIe)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, A, D, E, G, y J son como se definieron anteriormente.

6.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

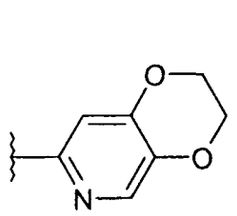
R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

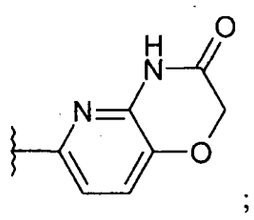
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

6.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4; R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

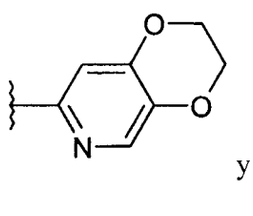
R^{2a} es C_{1-6}alquil;

R^3 es H; y

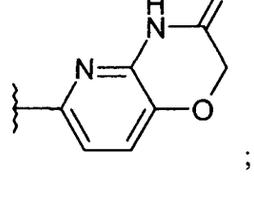
R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

6.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIe) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A, D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y



;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

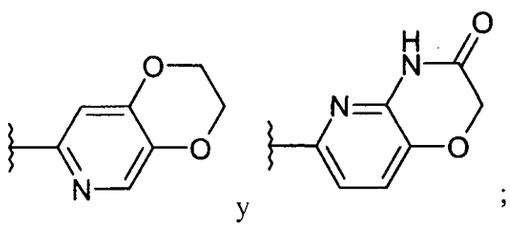
R^{2a} es C^{1-6}alquilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

6.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

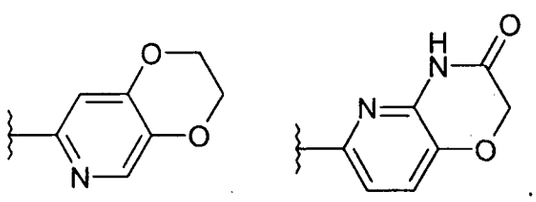
R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

6.5) En un aspecto adicional del compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

A. D, E, G, R^8, y R^9, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



y ;

J se selecciona a partir de N y CR^4;

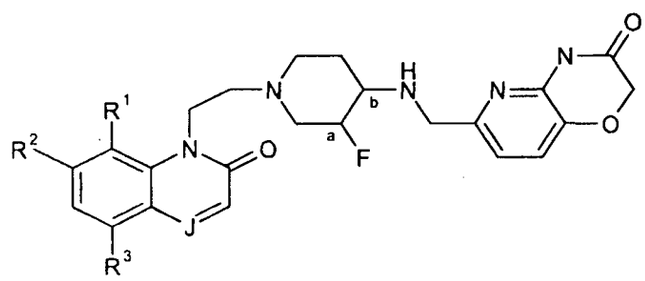
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 es metilo.

7) En aún un aspecto adicional, el compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (IIf) :



Formula (IIf)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, y J son como se definieron anteriormente, y en donde el grupo fluoro sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" están en una relación trans entre sí.

7.1) en un aspecto del compuesto de la Formula (IIf) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J es seleccionado a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R es seleccionado a partir de ciano y - OR^{2a}:

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 es seleccionado a partir de H y C1- 6alquilo.

7.2) En otro aspecto del compuesto de la Fórmula (IIf) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J es seleccionado a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 es seleccionado a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

7.3) En aún otro aspecto del compuesto de la Fórmula (IIf) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J es seleccionado a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 es seleccionado a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 es seleccionado a partir de H y metilo.

7.4) En aún otro aspecto del compuesto de la Fórmula (IIf) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J se selecciona a partir de N y CR^4;

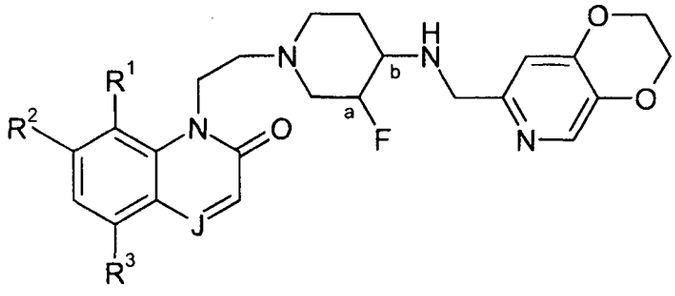
R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

8) En aún un aspecto adicional, el compuesto de la fórmula (IIg) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser un compuesto de la fórmula (IIg) :



Fórmula (IIg)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, y J son como se definieron anteriormente, y en donde el grupo fluoro sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" están en una relación trans entre sí.

8.1) En un aspecto del compuesto de la fórmula (IIg) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y C1- 6alquilo.

8.2) En otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIg) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} es C1- 6alquilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

8.3) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIg) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

8.4) En aún otro aspecto del compuesto de la fórmula (IIg) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

J se selecciona a partir de N y CR^4;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H; y

R^4 es H.

En otro aspecto, el presente invento proporciona compuestos de las Fórmulas (I) y (II) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se ilustró por los Ejemplos, cada uno de los cuales proporciona un aspecto independiente adicional del invento.

Actividad Biológica

Los compuestos de las Fórmulas (I) (II) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son de interés debido a sus efectos antibacterianos. La capacidad de los compuestos del invento divulgados en la presente para lograr un efecto antibacteriano puede ser demostrada por las siguientes pruebas.

Métodos de Prueba de Susceptibilidad Bacteriana 1

Los compuestos se pueden probar para actividad antimicrobiana mediante prueba de susceptibilidad en medios líquidos en un formato de 96 pozos. Los compuestos se pueden disolver en dimetilsulfóxido y probar en 10 diluciones dobles en los ensayos de susceptibilidad. Los organismos utilizados en el ensayo se pueden cultivar durante la noche sobre medio de agar apropiado y luego suspender en un medio líquido apropiado para el crecimiento del organismo. La suspensión se puede ajustar para ser igual a un estándar McFarland 0.5 y se puede preparar una dilución adicional 1 en 10 en el mismo medio líquido para preparar la suspensión de organismo final en 100 μL. Las placas se pueden incubar bajo condiciones apropiadas a 37 °C durante 24 horas antes de la lectura. La Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) se determinó como la menor concentración de fármaco capaz de reducir el crecimiento en 80% o más.

Compuestos fueron evaluados contra un panel de especies Gram- positivas, incluyendo *Staphilococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes,* y *Enterococcus faecium.* Además, los compuestos fueron evaluados contra un panel de especies Gram- negativas incluyendo *Haemophilus influenzae, Escherichia coli* y *Moraxella catarrhalis.* Se cree que los compuestos del presente invento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos generalmente tienen MICs menores o iguales a 8 µg/ml versus uno o más de los organismos nombrados anteriormente.

El compuesto de Ejemplo 2 tuvo MIC de 0.25 (mg/L) contra *Staphilococcus aureus* y MIC de 0.5 (mg/L) contra *Escherichia coli.*

Métodos de Prueba de Susceptibilidad Bacteriana 2

Los compuestos se pueden probar para actividad antimicrobiana mediante prueba de susceptibilidad utilizando métodos de dilución de microcaldos recomendados por CSLI. Los compuestos se pueden disolver en dimetilsulfoxido y probar en 10 diluciones dobles en los ensayos de susceptibilidad tal que la concentración de dimetilxulfoxido final en el ensayo es 2% (v/v) . Las células de *Staphilococcus aureus* (Sau) 516 utilizadas en el ensayo se pueden cultivar durante la noche sobre medio de agar apropiado y luego suspender en el medio de prueba de susceptibilidad líquido recomendado por NCCLS. La turbiedad de cada suspensión se puede ajustar para ser igual a un estándar McFarland 0.5, y se puede preparar una dilución adicional 1 en 200 en el mismo medio líquido para preparar la suspensión de organismo final, y se puede agregar 100 µL de esta suspensión a cada pozo de una placa de microtítulos que contiene compuesto disuelto en 2 µL de dimetilsulfóxido. Las placas se pueden incubar bajo condiciones apropiadas de atmosfera y temperatura y durante algún tiempo según métodos estándares de NCCLS antes de la lectura. Como se utiliza en Tabla 1 a continuación, el término "inhibición" se refiere al porcentaje de crecimiento de células *Staphilococcus aureus* 516 que es suprimido (en comparación con una muestra sin tratar) por el compuesto del número de ejemplo indicado.

Cuando se prueban en el anterior ensayo in vitro, los compuestos y sales de los números de ejemplo listados a continuación fueron probados a las concentraciones indicadas, proporcionando las inhibiciones indicadas. En la mayoría de instancias, la concentración mayor a la cual los compuestos fueron probados fue 8 µg/mL. En algunas instancias, sin embargo, los compuestos fueron probados a concentraciones mayores de 8 µg/mL, típicamente cuando la concentración primero fue medida en µM y luego fue convertida a µg/mL. En aquellos casos en los cuales los compuestos se probaron a más de una concentración mayor de 8 µg/mL, se proporcionó una concentración cercana a 8 µg/mL.

TABLA 1

Número de Ejemplo	Concentración probada (ug/mL)	Inhibición (%)

1	8	100
2	8	100
3	8	99
4	8	100
5	8	100
6	8	99
7	8	100
8	8	99
9	8	100
10	8	100
11	8	100
12	8	100
13	8	100
14	8	100
15	8	97
16	8	97
17	8	99

Ejemplos 11 a 20

18	8	95
19	8	100
20	8	100

Ejemplos 21 a 30

21	8	100
22	8	100
23	8	100
24	8	100
25	8	98
26	8	98

27	8	87
28	8	98
29	8	84
30	8	98

Ejemplos 31 a 40

31	8	87
32	8	98
33	13	96
34	12	91
35	14	100
36	12	90
37	13	100
38	12	100
39	14	100
40	12	100

Ejemplos 41- 52

41	8	100
42	8	100
43	4	100*
44	8	100
45	8	97
46	8	100
47	8	100
50	14	100
51	9	100
52	13	100

*La inhibición para el compuesto del Ejemplo 43 a una concentración de 8 ug/mL fue 12%,

aunque se cree que la cifra del 12% es errónea.

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

En aún otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como hombre.

En aún otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana causada por uno o más organismos patogénicos tales como *Acinetobacter baumanii, Aeromis hidrophila, Bacillus anthracis, Bacteroides fragilis, Bordatella pertussis, Burkholderia cepacia, Chlamyida pneumoniae, Citrobacter freundii, Clostridium difficile, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus somnus, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Serratia marcesens, Shigella flexneria, Shigella dysenteriae, Staphilococcus aureus, Staphilococcus epidermidis, Staphilococcus haemolyticus, Staphilococcus intermedius, Staphilococcus saprophyticus, Stenotrophomonas maltophila, Streptococcus agalactiae, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae,* y *Streptococcus pyrogenes,* en un animal de sangre caliente tal como hombre.

En un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de una infección tal como bronquitis, colitis por C. difficile, cervicitis, endocarditis, gonococal uretritis, ántrax por inhalación, infecciones intra- abdominales, meningitis, osteomielitis, otitis media, faringitis, neumonía, prostatitis, septicemia, sinusitis, infecciones dérmicas y de tejido suave, y infecciones del tracto urinario, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En aún un aspecto adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o

(II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana, en donde la bacteria es de un género seleccionado a partir de *Aeromonas, Acinetobacter, Bacillus, Bacteroides, Bordetella, Burkholderia, Chlamydophila, Citrobacter, Clostridium, Enterobacter, Enterococcus, Escherichia, Flavobacterium, Fusobacterium, Haemophilus, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morganella, Moraxella, Mycoplasma, Neisseria, Pasteurella, Peptococci, Peptostreptococci, Prevotella, Proteus Salmonella, Pseudomonas, Serratia, Shigella, Stenotrophomonas, Streptococcus,* y *Staphilococcus,* en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre, dicho método comprendiendo administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otro aspecto, se proporciona un método para tratar una infección bacteriana causada por uno o más organismos patogénicos tales como *Acinetobacter baumanii, Aeromis hidrophila, Bacillus anthracis, Bacteroides fragilis, Bordatella pertussis, Burkholderia cepacia, Chlamyida pneumoniae, Citrobacter freundii, Clostridium difficile, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Entewbacter aerogenes, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus somnus, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Serratia marcesens, Shigella flexneria, Shigella dysenteriae, Staphilococcus aureus, Staphilococcus epidermidis, Staphilococcus haemolyticus, Staphilococcus intermedius, Staphilococcus saprophyticus, Stenotrophomonas maltophila, Streptococcus agalactiae, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae,* y *Streptococcus pyrogenes,* en un animal de sangre caliente tal como el hombre, dicho método comprendiendo administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otro aspecto, se proporciona un método para tratar una infección bacteriana tal como bronquitis, colitis por C. difficile, cervicitis, endocarditis, uretritis gonococal, ántrax por inhalación, infecciones intra- abdominales, meningitis, osteomielitis, otitis media, faringitis,

neumonia, prostatitis, septicemia, sinusitis, infecciones dérmicas y de tejidos suaves, e infecciones del tracto urinario, en un animal de sangre caliente tal como el hombre, dicho método comprendiendo administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una infección bacteriana, en donde la bacteria es de un género seleccionado a partir de *Aeromonas, Acinetobacter, Bacillus, Bacteroides, Bordetella, Burkholderia, Chlamydophila, Citrobacter, Clostridium, Entewbacter, Enterococcus, Escherichia, Flavobacterium, Fusobacterium, Haemophilus, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morganella, Moraxella, Mycoplasma, Neisseria, Pasteurella, Peptococci, Peptostreptococci, Prevotella, Proteus Salmonella, Pseudomonas, Serratia, Shigella, Stenotrophomonas, Streptococcus,* y *Staphilococcus,* en un animal de sangre caliente tal como el hombre, dicho método comprendiendo administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún un aspecto adicional, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana causada por uno o más organismos patogénicos tales como *Acinetobacter baumanii, Aeromis hidrophila, Bacillus anthracis, Bacteroides fragilis, Bordatella pertussis, Burkholderia cepacia, Chlamyida pneumoniae, Citrobacter freundii, Clostridium difficile, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus somnus, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Serratia marcesens, Shigella flexneria, Shigella dysenteriae, Staphilococcus aureus, Staphilococcus epidermidis, Staphilococcus haemolyticus, Staphilococcus intermedius, Staphilococcus saprophyticus, Stenotrophomonas maltophila, Streptococcus agalactiae, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae,* y *Streptococcus pyrogenes,* en un animal de sangre caliente tal como

el hombre.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de infecciones tales como bronquitis, colitis por C. difficile, cervicitis, endocarditis, uretritis gonococal, ántrax por inhalación, infecciones intra- abdominales, meningitis, osteomielitis, otitis media, faringitis, neumonía, prostatitis, septicemia, sinusitis, infecciones dérmicas y de tejidos suaves, e infecciones del tracto urinario, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En aún otro aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana, en donde la bacteria es de un género seleccionado a partir de *Aeromonas, Acinetobacter, Bacillus, Bacteroides, Bordetella, Burkholderia, Chlamydophila, Citrobacter, Clostridium, Enterobacter, Enterococcus, Escherichia, Flavo bacterium, Fusobacterium, Haemophilus, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morgamlla, Moraxella, Mycoplasma, Neisseria, Pasteurella, Peptococci, Peptostreptococci, Prevotella, Proteus Salmonella, Pseudomonas, Serratia, Shigella, Stenotrophomonas, Streptococcus,* y *Staphilococcus,* y Munnheimia, en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" puede referirse a una infección bacteriana causada por *Acinetobacter baumanii.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Aeromis hidrophila.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Bacillus anthracis.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Bacteroides fragilis.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Bordatella pertussis.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Burkholderia cepacia.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Chlamyida neumoniae.* En un aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Citrobacter freundii.* En otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Clostridium difficile.* En aún otro aspecto, los términos “infección” e “infección bacteriana"

pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterobacter cloacae.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterococcus faecalis.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterococcus faecium.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Enterobacter aerogenes.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Escherichia coli.* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Fusobacterium necrophorum.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Haemophilus influenzae.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Haemophilus parainfluenzae.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Haemophilus somnus.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Klebsiella oxytoca.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Klebsiella neumoniae.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Legionella pneumophila.* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Listeria monocytogenes.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Moraxella catarrhalis.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Morganella morganii.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Mycoplasma neumoniae.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Neisseria gonorrhoeae.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Neisseria meningitidis.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Pasteurella multocida.* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana"

pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Proteus mirabilis.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Proteus vulgaris.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Pseudomonas aeruginosa.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Salmonella typhi.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Salmonella typhimurium.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Serratia marcesens.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Shigella flexneria.* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Shigella dysenteriae.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Staphilococcus aureus.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Staphilococcus epidermidis.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Staphilococcus haemolyticus.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Staphilococcus intermedius.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Staphilococcus saprophyticus.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Stenotrophomonas maltophila.* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Streptococcus agalactiae.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Streptococcus mutans.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Streptococcus neumoniae.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por *Streptococcus pyrogenes.*

En un aspecto, los términos "infección e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Aeromonas.* En otro aspecto, los

términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Acinetobacter.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Bacillus.* En aún otro aspecto, los términos "infección e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Bacteroides.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Bordetella.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Burkholderia.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Chlamydophila.* En un aspecto, los términos "infección e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Citrobacter.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Clostridium.* En aún otro aspecto, los términos "infección e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Enterobacter.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Enterococcus.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Escherichia.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Flavobacterium.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Fusobacterium.* En un aspecto, los términos "infección e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Haemophilus,* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Klebsiella.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Legionella.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Listeria.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género

Morganella. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Moraxella.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Mycoplasma.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Neisseria.* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Pasteurella.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Peptococci.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Peptostreptococci.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Prevotella.* En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Proteus.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Pseudomonas.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Salmonella.* En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Serratia.* En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Shigella.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Staphilococcus.* En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Stenotrophomonas.* En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección bacteriana causada por una bacteria del género *Streptococcus.*

En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección ginecológica. En otro aspecto los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección del tracto respiratorio (RTI) . En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una enfermedad de transmisión sexual. En

aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección del tracto urinario. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a exacerbación aguda de bronquitis crónica (ACEB) . En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a otitis media aguda. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sinusitis aguda. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección causada por bacterias resistentes a fármacos. En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sepsia relacionada con catéter. En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a un cancroide. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a clamidia. En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neumonía adquirida en comunidad (CAP) . En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a infección complicada dérmica y de estructura dérmica. En un aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a infección no complicada dérmica y de la estructura de la piel. En otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a endocarditis. En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neutropenia febril. En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a cervicitis gonococal. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a uretritis gonococal. En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neumonía adquirida en hospital (HAP) . En aún otro aspecto, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a osteomielitis. En un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sepsia. En aún un aspecto adicional, los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sífilis.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (Ia) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (Ib) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En aún un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (Ic) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En aún un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (Id) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (Ie) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (If) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (Ig) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (Ih) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (IIa) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (IIb) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un

compuesto de la fórmula (IIc) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (IIe) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (IIf) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (IIg) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

La composiciones del invento pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o suaves, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos a gránulos dispersables, jarabes o elixires) , para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas) , para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo fino o un aerosol líquido) , para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo fino) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa o aceitosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal) .

Las composiciones del invento se pueden obtener mediante procedimientos convencionales utilizando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en el estado de la técnica. Así, las composiciones diseñadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o preservativos.

Excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes o desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglomerantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservativos tales como p- hidroxibenzoato de etilo o propilo; y anti- oxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en tabletas pueden ser recubiertas o no recubiertas ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o

apariencia, en cualquier caso, utilizando agentes de revestimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en las cuales el ingrediente activo es mezclado con agua o un aceite tal como aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el ingrediente activo en forma de polvo fino o en la forma de partículas nano o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil- pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno) , o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con esteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con esteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con esteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitan de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos tales como p- hidroxibenzoato de etilo o propilo; anti- oxidantes tales como ácido ascórbico) ; agentes colorantes; agentes saborizantes; y/o agentes endulzantes tales como sacarosa, sacarina o aspartame.

Las suspensiones aceitosas se pueden formular al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante tales como cera de abejas, parafina líquida o alcohol cetílico. Agentes endulzantes tales como aquellos divulgados anteriormente, y se pueden agregar agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un anti- oxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más preservativos. Los agente de dispersión o humectantes y agentes de suspensión son ejemplificado por aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales tales como agentes endulzantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Agentes emulsificantes apropiados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfatidas naturales tales como semilla de soya, lecitina, un ester o esteres parciales derivados a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitan) y productos de condensación de dichos esteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de sorbitan de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes, saborizantes, y preservativos.

Jarabes y elixires se pueden formular con agentes endulzantes tales como glicerol, glicol de propileno, sorbitol, aspartame o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, preservativo, saborizante y/o colorante.

La composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión acuosa o aceitosa estéril inyectable, la cual se puede formular según procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes apropiados y agentes de suspensión, los cuales se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3- butanediol.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene sólido fino o gotas líquidas. Se pueden utilizar propulsores de aerosol convencionales tales como fluorocarbonos fluorados volátiles o hidrocarbonos y el dispositivo de aerosol es convenientemente dispuesto para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para mayor información sobre formulación el lector es referenciado a Capítulo 25.2 en Volumen 5 de Química Medicinal Completa (Corwin Hansch; Chairman de Editorial Board) ,

Pergamon Press 1990.

La cantidad de ingrediente activo que es combinado con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación necesariamente variará dependiendo del huésped tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación diseñada para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, entre 0.5 mg y 4 g de agente activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes los cuales pueden variar entre 5 y 98% por peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación generalmente contendrán entre 1 mg y 500 mg aproximadamente de un ingrediente activo. Para mayor información sobre Rutas de Administración y Regímenes de dosificación el lector es referenciado a Capítulo 25.3 en Volumen 5 de Química Medicinal Completa (Corwin Hansch; Chairman de Editorial Board) , Pergamon Press 1990.

Además de los compuestos del presente invento, la composición farmacéutica de este invento también puede contener o ser co- administrada (de manera simultánea, secuencial o separada) con uno o más fármacos conocidos seleccionados a partir de otras clases clínicamente útiles de agentes antibacterianos (por ejemplo, macrólidos, quinolonas, β- lactamos o aminoglicosidos) y/o otros agentes anti- infecciosos (por ejemplo, un triazol o anfotericina antimicóticos) . Estos pueden incluir carbapenemos, por ejemplo meropenemo o imipenemo, para ampliar la efectividad terapéutica. Los compuestos de este invento también pueden contener o ser co- administrados con productos de la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad (BPI) o inhibidores de la bomba de eflujo para mejorar actividad contra bacterias gram- negativas y bacterias resistentes a agentes antimicrobianos.

Como se afirmó anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado patológico particular necesariamente variará dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad tratada. Preferiblemente una dosis diaria en el rango entre 1 y 50 mg/kg es empleada. Por consiguiente, la dosificación óptima se puede determinar por el médico a cargo.

Además de su uso en medicina terapéutica, el compuesto de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* y *in vivo* para la evaluación de efectos antibacterianos en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación para nuevos agentes terapéuticos.

En cualquier composición farmacéutica, proceso, método, uso, medicamento, y características de fabricación antes mencionados del presente invento, cualquiera de las realizaciones alternas de los compuestos del invento descritos en la presente también aplican.

Proceso

Si no están comercialmente disponibles, los materiales de inicio necesarios para los procedimientos tales como aquellos descritos en la presente se pueden preparar mediante procedimientos que son seleccionados a partir de técnicas químicas orgánicas estándares, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas análogas al procedimiento descrito o los procedimientos descritos en los Ejemplos.

Se notó que muchos de los materiales de inicio para métodos sintéticos como los descritos en la presente son comercialmente disponibles y/o ampliamente reportados en la literatura científica, o se pueden preparar a partir de compuestos comercialmente disponibles utilizando adaptaciones de procesos reportados en la literatura científica. El lector es adicionalmente referenciado a *Química Orgánica Avanzada,* 5ª Edición, por Jerry March y Michael Smith, publicada por John Wiley & Sons 2001, para guía general sobre condiciones de reacción y reactivos.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas en la presente puede ser necesario/deseable proteger cualquiera de los grupos sensibles en compuestos. Las instancias donde la protección es necesaria o deseable son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, así como también los métodos apropiados para tal protección. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar según la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Greene, *Grupos Protectores en Síntesis Orgánica,* publicado por John Wiley y Sons, 1991)

.

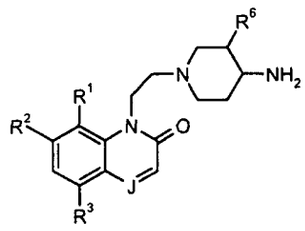
Ejemplos de grupos protectores apropiados para un grupo hidroxilo son, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, un grupo sililo tal como trimetilsililo o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como hidróxido metálico alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo

sililo tal como trimetilsililo puede ser retirado, por ejemplo, mediante fluoruro o mediante ácido acuoso; o un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio- sobre- carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o grupo t- butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benziloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores necesariamente varían con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo un grupo acilo tal como un alcanoilo o grupo alcoxicarbonilo o un grupo aroilo pueden ser retirados por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como hidróxido metálico alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo acilo tal como un grupo t- butoxicarbonilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, azufréico, fosfórico o trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benziloxicarbonilo puede ser retirado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio- sobre- carbono, o mediante tratamiento con un ácido Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector apropiado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, los cuales pueden ser retirados mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o 2- hidroxietilamina, o con hidrazina. Otro grupo protector apropiado para una amina es, por ejemplo, un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, el cual puede ser retirado mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido trifluoroacético.

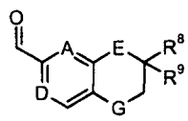
Los grupos protectores pueden ser retirados en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en el estado de la técnica química, o se pueden retirar durante el último paso de reacción o tratamiento final.

En un aspecto, el presente invento proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o Fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho proceso comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (AA) :



Fórmula (AA)

con un compuesto de la fórmula (AB) :



Fórmula (AB)

en presencia de un agente reductor apropiado,

y luego si es necesario:

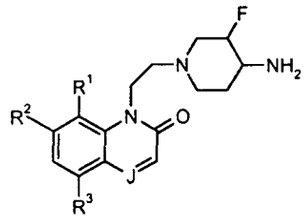
i) convertir el compuesto de la fórmula (I) o Fórmula (II) en otro compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (II) ;

ii) retirar cualquier grupo protector; y/o

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

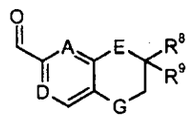
El compuesto de la fórmula (AA) se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula (AB) bajo condiciones de aminación reductivas típicas. El primer paso de la reacción, la formación de iminas, típicamente tiene lugar en presencia de un agente deshidratante tal como tamices moleculares (MS 3A) , aunque la reacción generalmente avanzará sin un agente deshidratante. Un solvente apropiado es metanol o mezclas de metanol/cloroformo. El intermedio de imina típicamente no es aislado; preferiblemente, el agente reductor generalmente se agrega a la mezcla de reacción mezcla después de la formación de imina. Agentes reductores apropiados para el segundo paso (reducción) del proceso incluyen agentes reductores de boro tales como $NaB(OAc)_3H$ o $NaBH_3CN$.

En otro aspecto, el presente invento proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o (II) en el cual R^6 es F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho proceso comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (AC) :



Fórmula (AC)

con un compuesto de la fórmula (AB) :



Fórmula (AB)

en presencia de un agente reductor apropiado, y luego si es necesario:

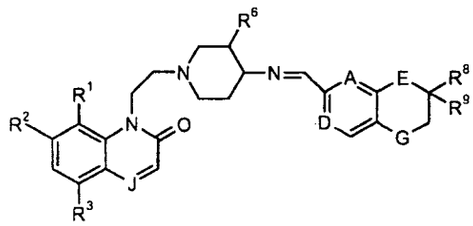
i) convertir el compuesto de la fórmula (I) o (II) en otro compuesto de la fórmula (I) o (II) ;

ii) retirar cualquier grupo protector; y/o

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las condiciones de reacción para la reacción de un compuesto de la fórmula (AC) con un compuesto de la fórmula (AB) son como se describieron anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula (AA) con un compuesto de la fórmula (AB) .

En aún otro aspecto, el presente invento proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho proceso comprendiendo reaccionar un compuesto de la fórmula (BI) :



Fórmula (BI)

con un agente reductor apropiado, y luego si es necesario:

i. convertir el compuesto de la fórmula (I) o (II) en otro compuesto de la fórmula (I) o (II) ;

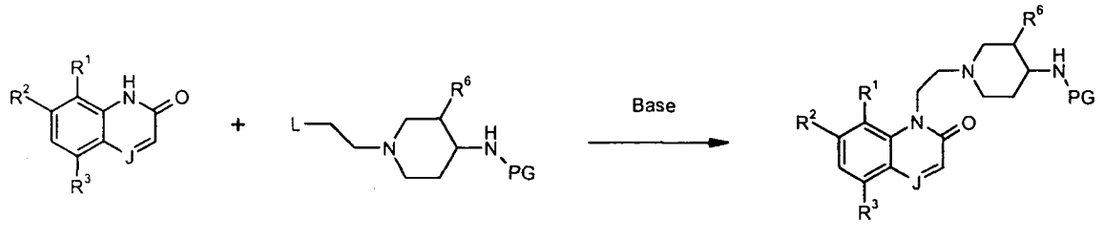
ii. retirar cualquier grupo protector; y/o

iii. formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Agentes reductores apropiados para la reducción del compuesto de la fórmula (BI) incluyen agentes reductores de boro tales como $NaB(OAc)_3H$ o $NaBH_3CN$. Un solvente apropiado es metanol o mezclas de metanol/cloroformo.

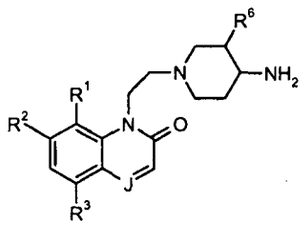
Los compuestos de la fórmula (AA) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Fórmula (AD) Fórmula (AE) Fórmula (AF)

desprotección



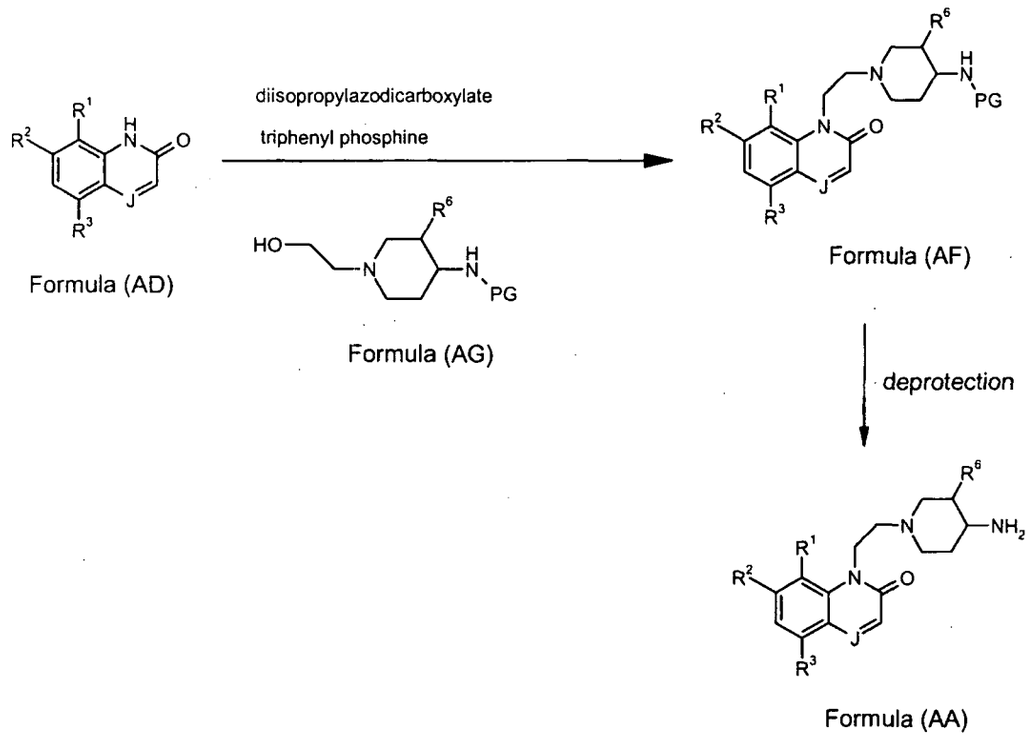
Fórmula (AA)

La reacción de un compuesto de la fórmula (AD) con un compuesto de la fórmula (AE) en presencia de una base tal como hidruro de sodio se puede utilizar para obtener un compuesto de la fórmula (AF) . La desprotección proporciona un compuesto de la fórmula (AA) . Los grupos salientes apropiados incluyen grupos salientes tales como mesilato, cloro, bromo, y yodo.

Los grupos protectores apropiados incluyen grupos alcoxicarbonilos tales como *t*-butoxicarbonilo, los cuales se pueden desproteger utilizando ácidos tales como HCl.

Otro método que se puede utilizar para preparar compuestos de la fórmula (AA) se muestra en el Esquema 2.

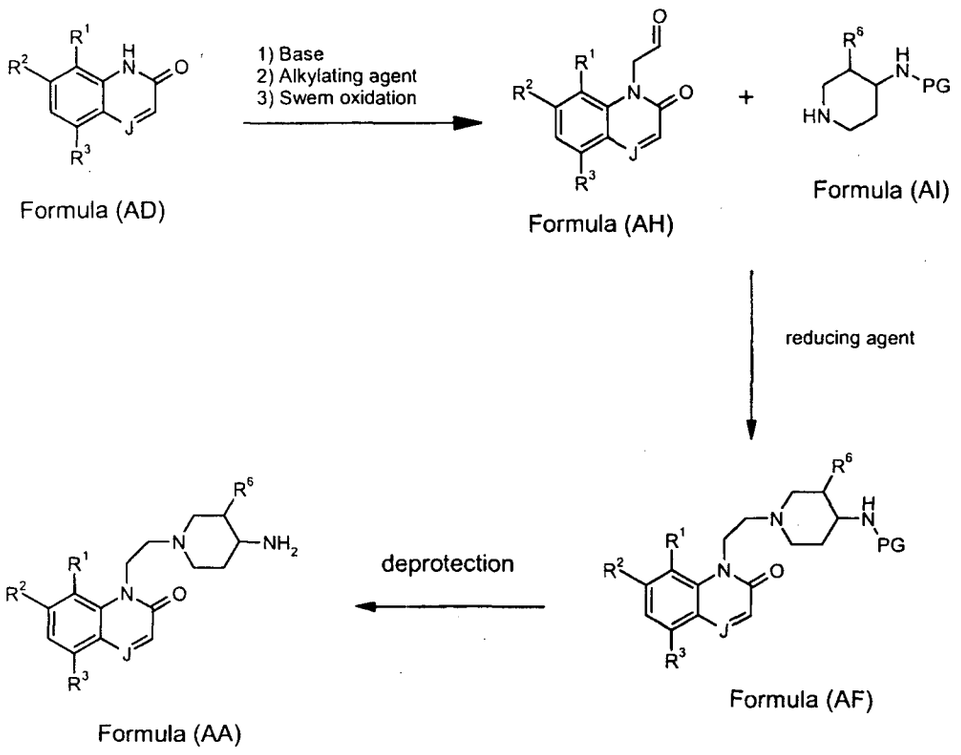
Esquema 2



La reacción de un compuesto de la fórmula (AD) bajo condiciones de Mitsunobu con un compuesto de la fórmula (AG) se puede utilizar para obtener un compuesto de la fórmula (AF). La desprotección proporciona un compuesto de la fórmula (AA). Los grupos protectores apropiados incluyen alcoxicarbonilos tales como *t*- butoxicarbonilo, los cuales se pueden remover utilizando ácidos tales como HCl.

El Esquema 3 ilustra otro método para preparar compuestos de la fórmula (AA).

Esquema 3

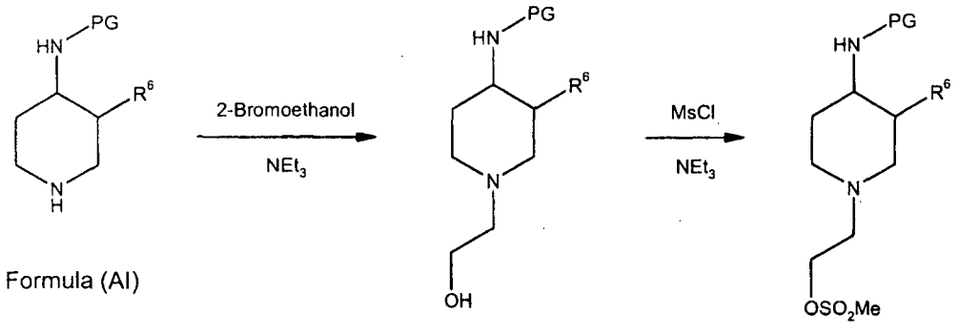


Un compuesto de la fórmula (AD) se puede hacer reaccionar con una base tal como NaH, seguido por la reacción con bromo- o cloroetanol o bromo- o acetaldehido de cloro, o con un derivado protector del mismo, (seguido por desprotección y oxidación en caso de un derivado de alcohol) , proporcionando un compuesto de la fórmula (AH) . El compuesto de la fórmula (AH) se puede hacer reaccionar con el compuesto de la fórmula (AI) bajo condiciones de aminación reductiva típicas. Como se notificó anteriormente para la reacción del compuesto de la fórmula (AA) con el compuesto de la fórmula (AB) , la formación de iminas típicamente tiene lugar en presencia de un agente deshidratante tales como tamices moleculares (MS 3A) , aunque la reacción generalmente avanzará muy bien sin un agente deshidratante. Un solvente apropiado es tetrahidrofurano, diclorometano o mezclas de cloroformo/metanol. Los intermedios de imina típicamente no están aislados; mejor, el agente reductor generalmente se agrega a la mezcla de reacción después de la formación de imina. Los agentes reductores apropiados para el segundo paso de la reacción (la reducción) incluyen agentes reductores de boro tales como $NaB(OAc)_3H$

o $NaBH_3CN$. La desprotección del compuesto de la fórmula (AF) proporciona un compuesto de la fórmula (AA) . Los grupos protectores apropiados para el sustituyente de grupo amino sobre el anillo de piperidina del compuesto de la fórmula (AI) incluyen alcoxicarbonilos tales como *t*-butoxicarbonilo, los cuales se pueden remover utilizando ácidos tales como HCl; y azidas, las cuales se pueden convertir en la amina de manera reductiva, ya sea con fosfina de trifenilo (Reacción de Staudinger) mediante hidrogenación.

Los compuestos de la fórmula (AL) , los cuales son compuestos de la fórmula (AE) en la cual el grupo saliente es un grupo saliente de mesilato, se pueden preparar según el Esquema 4.

Esquema 4

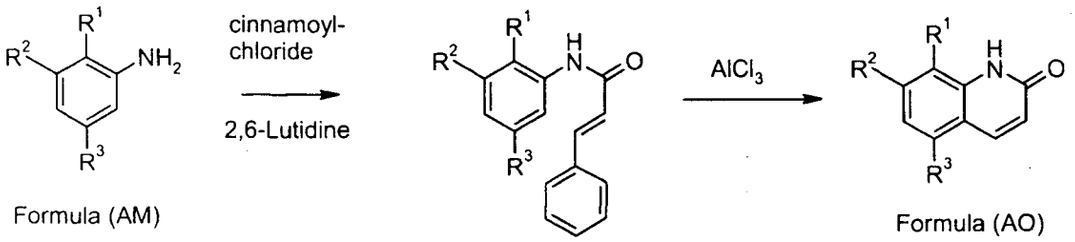


Formula (AI) Formula (AG) Formula (AL)

Un compuesto de la fórmula (AL) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (AI) con bromoetanol o un derivado del mismo en presencia de una base tal como trietilamina, proporcionando un compuesto de la fórmula (AG) . El compuesto de la fórmula (AG) se puede hacer reaccionar con cloruro de mesilo, en presencia de una base, tal como amina de trialquilo o una versión inmovilizada de la misma sobre una resina, proporcionando un compuesto de la fórmula (AL) . El compuesto de la fórmula (AL) es potencialmente inestable, y se puede presentar como parte de una mezcla con el cloruro correspondiente (que surge del ataque de cloruro sobre el grupo mesilo) y necesita prepararse fresco bajo condiciones controladas cuidadosamente.

Un compuesto de la fórmula (AO) , el cual es un compuesto de la fórmula (AD) en el cual J es CH, se puede preparar según el Esquema 5.

Esquema 5



Formula (AM)

Formula (AN)

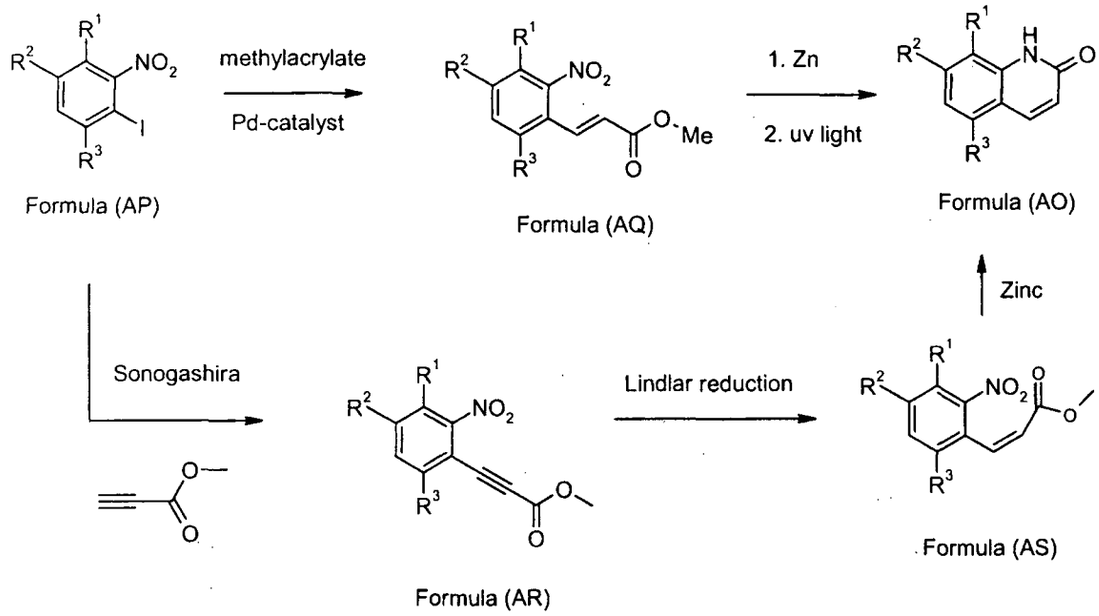
Formula (AO)

Como se muestra en el Esquema 5, un compuesto de la fórmula (AO) se puede preparar a partir de compuestos comercialmente disponibles de la fórmula (AM) mediante reacción con cinamoilcloruro en presencia de una base apropiada tal como 2,6- lutidina, seguida por ciclización con tricloruro de aluminio.

En una manera similar, el cloruro de cinamoilo se puede reemplazar con cloruro de E-etoxiacriloilo y la ciclización del intermedio E- etoxiacriloilamidas afectada con ácido sulfúrico en cambio de tricloruro de aluminio (E. Baston et al, European Journal of Medicinal Chemistry 35 (2000) 931) . Las anilinas sustituidas no simétricas generalmente llevan a derivados de quinolin- 2(1H) - ona regioisomérica, la cual puede ser difícil de separar mediante cromatografía debido a solubilidad limitada. Tales mezclas se pueden separar ya sea mediante cristalización o se pueden convertir al derivado de 2- cloroquinolina correspondiente (por ejemplo con oxicloruro de fósforoIII) , el cual se puede separar mediante cromatografía o mediante cristalización y luego se puede hidrolizar de vuelta con ácido clorhídrico en reflujo a los regioisómeros individuales del compuesto de la fórmula (AO) .

Un compuesto de la fórmula (AO) puede también incluirse según el Esquema 6.

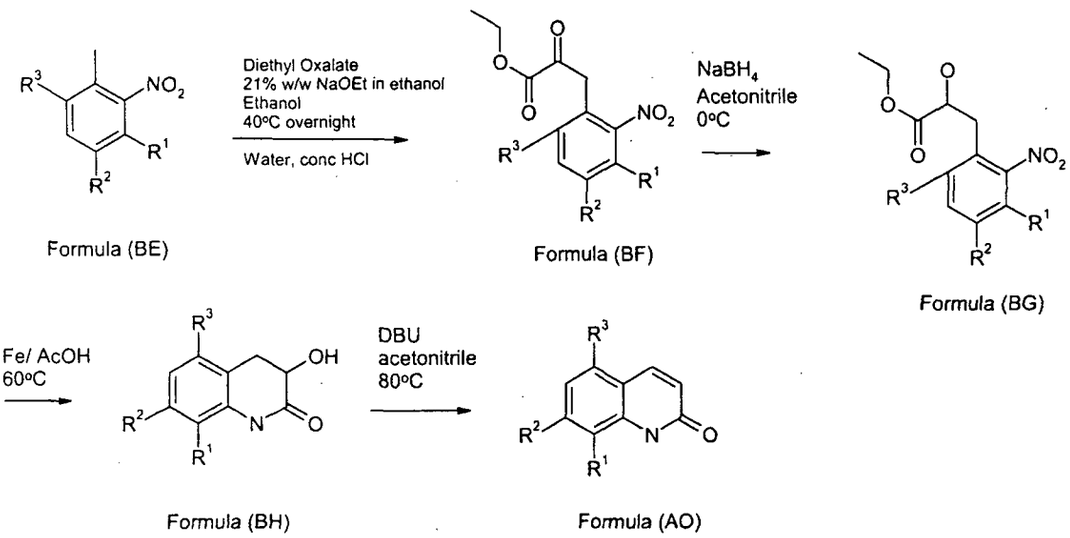
Esquema 6



Un compuesto de la fórmula (AO) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (AP) al formar un enlace carbono- carbono, seguido por formación de enlaces intramoleculares de amida de un sistema no saturado cis apropiadamente configurado. La isomerización de un enlace doble trans se puede realizar térmicamente o fotoquímicamente bajo luz uv. Alternativamente, la formación del enlace carbono- carbono se puede realizar como un acoplamiento Sonogashira a un intermedio de alquino, el cual se puede hidrogenar parcialmente a un enlace doble cis bajo condiciones Lindlar.

Un compuesto de la fórmula (AO) también se puede incluir según el Esquema 7.

Scheme 7



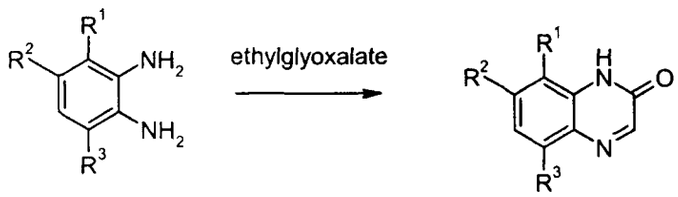
Formula (BE) Formula (BF) Formula (BG)

Formula (BH) Formula (AO)

Un compuesto de la Fórmula (AO) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (BE) mediante desprotonación con una base tal como etóxido de sodio, seguido por la reacción con oxalato de dietilo para formar un compuesto de la Fórmula (BF) . Luego este intermedio se puede reducir con un agente reductor apropiado tal como borohidruro de sodio, proporcionando un compuesto de la fórmula (BG) . Luego el compuesto de la fórmula (BG) se puede ciclizar a un compuesto de la fórmula (BH) , luego de la reducción del grupo nitro con un agente reductor apropiado tal como hierro en ácido acético o dicloruro de estaño. Finalmente, eliminación con una base tal como DBU, proporciona un compuesto de la fórmula (AO) .

Un compuesto de la fórmula (AU) , el cual es un compuesto de la fórmula (AD) en el cual J es N, se puede preparar según el Esquema 8.

Esquema 8

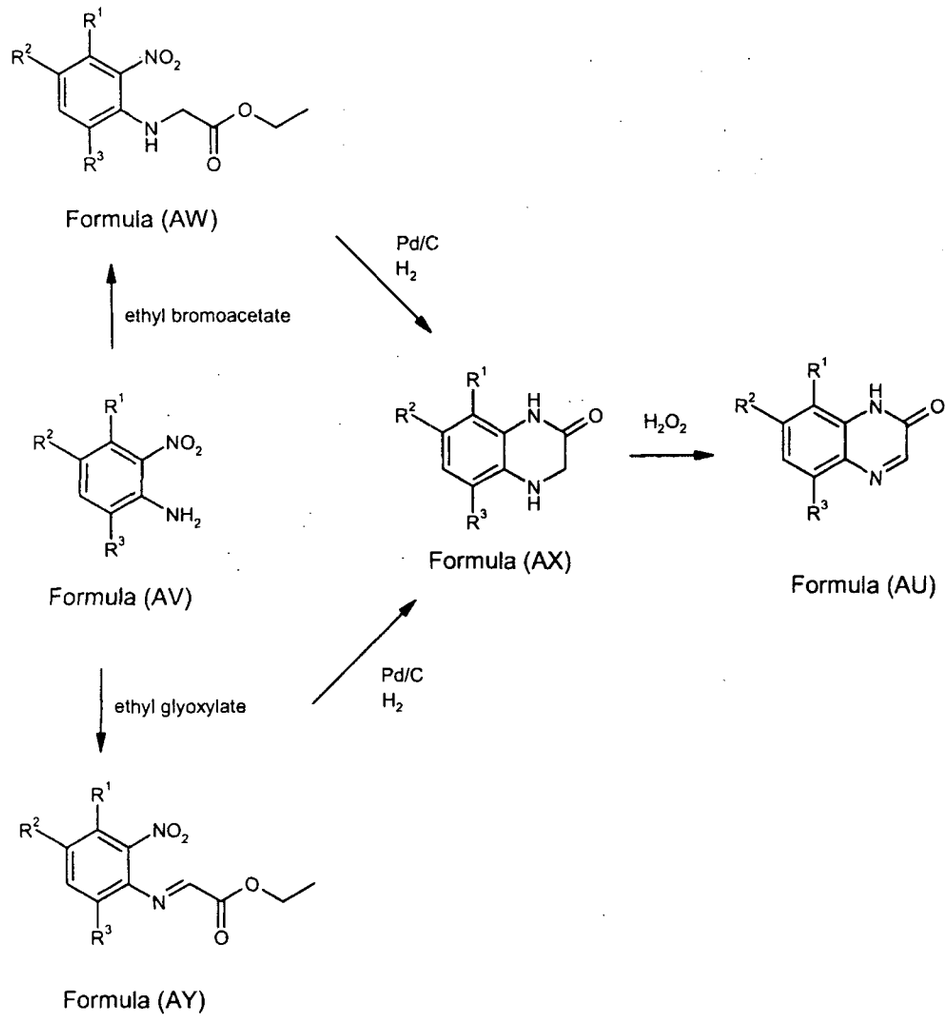


Formula (AT) Formula (AU)

Las mezclas regioisoméricas del compuesto de la fórmula (AU) se pueden separar mediante los métodos descritos anteriormente para el Esquema 5.

El esquema 9 ilustra otros métodos para preparar el compuesto de la fórmula (AU) .

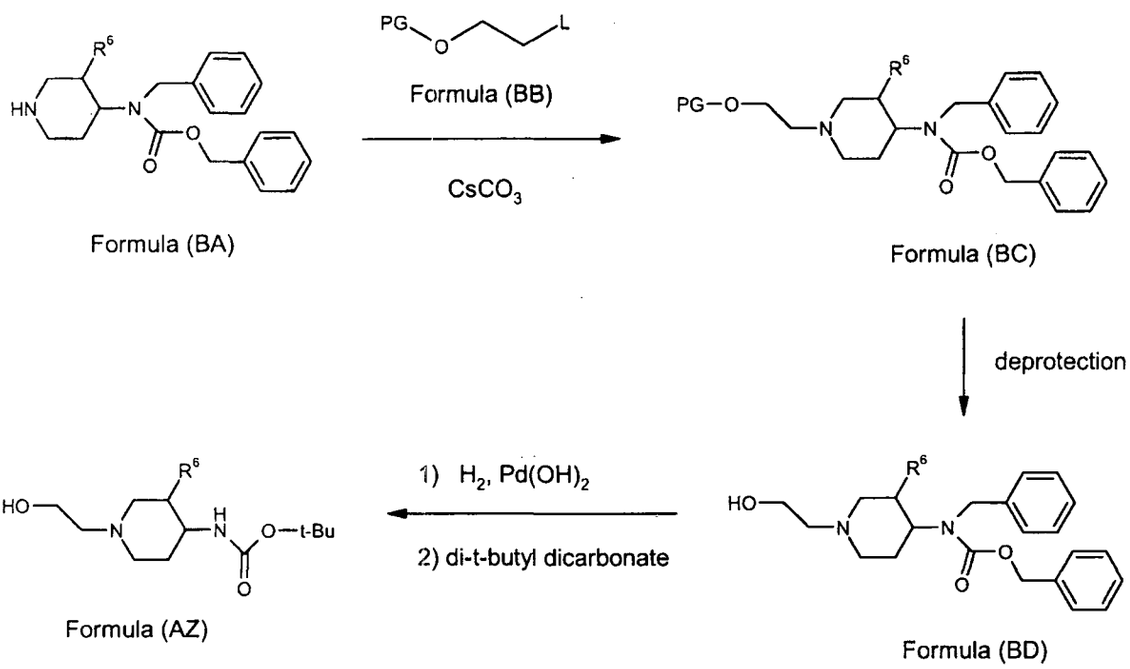
Esquema 9



Un compuesto de la fórmula (AU) se puede obtener por oxidación de un compuesto de la fórmula (AX) con oxidantes tales como peróxido de hidrógeno. El compuesto de la fórmula (AX) se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (AV) con esteres de ácido bromoacético, o con etilgloxilato, seguido por la reducción del grupo nitro y ciclización espontanea. Los agentes reductores apropiados incluyen Pd/C y H_2, hierro en ácido acético, y cloruro de estaño.

Un compuesto de la fórmula (AZ) , el cual es un compuesto de la fórmula (AG) en la cual el grupo protector es t- butoxicarbonilo, se puede preparar según el esquema 10.

Esquema 10



Un compuesto de la fórmula (BA) se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula (BB) en presencia de una base proporcionando un compuesto de la fórmula (BC) . Ejemplos de CS_2CO_3, NaH, K_2CO_3 o Na_2CO_3. Los grupos salientes apropiados para esta reacción incluyen grupos mesilato y halo tales como cloro y bromo. Los grupos protectores apropiados para esta reacción incluyen grupos protectores de sililo tales como t- butil- dimetilsililo. El grupo protector del compuesto de la fórmula (BC) se puede remover utilizando fluoruro de t-butiliamonio, proporcionando un compuesto de la fórmula (BD) . El compuesto de la fórmula (BD) se puede desproteger mediante hidrogenación. Ejemplos de catalizadores apropiados para tal reacción incluyen $Pd(OH)_2$, negro de Platino, y PtO_2, seguido por la reacción con di- t-butilcarbonato, proporcionando un compuesto de la fórmula (AZ) .

Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto del invento, se puede obtener al realizar uno de los procedimientos anteriores utilizando un enantiómero puro como un material de inicio, o mediante resolución de una mezcla de los enantiómeros o diastereómeros de los productos finales o intermedios quirales utilizando un procedimiento estándar. La resolución de enantiómeros se puede lograr mediante cromatografía sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Chiralpak AD. Tiene que otorgarse consideración tanto a la solubilidad como a la resolución. Alternativamente, la resolución se puede obtener mediante preparación y

cristalización selectiva de una sal diastereomérica de un intermedio quiral o producto quiral con un ácido quiral, tal como ácido canfersulfúrico. Alternativamente, un método de síntesis estereoselectiva se puede emplear, por ejemplo al utilizar una variante quiral de un grupo de protección, un catalizador quiral o un reactivo quiral fueron apropiados en la secuencia de reacción.

Las técnicas enzimáticas también pueden ser útiles para la preparación de compuestos ópticamente activos y/o intermedios.

De manera similar, cuando un regioisómero puro de un compuesto del invento se requiere, se puede obtener al realizar uno de los procedimientos anteriores utilizando un regioisómero puro como un material de inicio, o mediante resolución de una mezcla de los regioisómeros o intermedios utilizando un procedimiento estándar.

El químico orgánico experto podrá utilizar y adaptar la información contenida y citada dentro de las referencias anteriores, y Ejemplos anexos a las mismas y también los Ejemplos en la presente, para obtener materiales de inicio y productos necesarios.

Ejemplos

El invento ahora se ilustra pero no se limita a los siguientes Ejemplos, para los cuales, a menos que se indique lo contrario:

(i) las evaporaciones se realizaron mediante evaporación rotatoria al vacío y los procedimientos de tratamiento final se realizaron luego del retiro de sólidos residuales mediante filtración;

(ii) las temperaturas se miden en °C; las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, que esta típicamente en el rango entre 18 y 26 °C y sin la exclusión de aire a menos que se indique lo contrario, o a menos que la persona experta trabaje de otra manera bajo una atmósfera inerte;

(iii)la cromatografía de columna (mediante el procedimiento rápido) se utilizó para purificar los compuestos y se realizó sobre sílice de Merck Kieselgel (Art. 9385) a menos que se indique lo contrario;

(iv)en general, el curso de la reacción fue seguido por TLC, HPLC, o LC/MS y los tiempos de reacción se dan para ilustración solamente; los rendimientos se dan para ilustración solamente y no son necesariamente el máximo obtenible;

(v) la estructura de los productos finales del invento generalmente se confirmó mediante

NMR y técnicas espectrales de masa. Los espectros de resonancia magnética de protones generalmente se determinaron en DMSO- d6 a menos que se indique lo contrario, utilizando un Espectrómetro Bruker DRX- 300 o un Espectrómetro Bruker DRX- 400, que opera a una intensidad de campo de 300 MHz, o 400 MHz, respectivamente. En casos donde el espectro NMR es complejo, solamente se reportan señales de diagnóstico. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón campo abajo desde tetrametilsilano como un estándar interno (δ escala) y multiplicidades pico se muestran así: s, sencillo; d, doble; dd, doble de dobles; dt, doble de triples; dm, doble de múltiples; t, triple, m, múltiple; br, ancho. Los datos espectrales de masa de bombardeo atómico rápido (BAR) generalmente se obtuvieron utilizando un espectrómetro de plataforma (suministrado por Micromass) corrido en electroatomización y, donde fue apropiado, se recolectaron datos iónicos ya sean positivos o negativos utilizando LC/MSD serie Agilent 1100 equipado con Sedex 75ELSD, y donde fue apropiado se recolectaron datos iónicos ya sea positivos o negativos. El ión mayor de masa más baja se reportó para moléculas donde los resultados de división de isótopos en picos espectrales de masas múltiples (por ejemplo cuando está presente clorina) . La HPLC de Fase Inversa se realizó utilizando YMC Pack ODS- AQ (100x20 mmID, tamaño de partícula *S*- 5μ, tamaño de poro 12 nm) sobre Instrumentos Agilent;

(vi)cada intermedio se purificó al estándar requerido para la etapa subsiguiente y se caracterizó en detalle suficiente para confirmar que la estructura asignada se corrigió; la pureza se evaluó mediante HPLC, TLC, o NMR y la identidad se determinó mediante espectroscopia de infrarrojo (RI) , espectroscopia de masa o Espectroscopia NMR según lo apropiado; y

(vii) las siguiente abreviaturas se pueden utilizar:
TLC es cromatografía de capa delgada; HPLC es cromatografía líquida de alta presión; MPLC es cromatografía líquida de presión media; NMR es espectroscopia de resonancia magnética nuclear; DMSO es dimetilsulfóxido; $CDCl_3$ es cloroformo deuterado; MeOD metanol deuterado, es decir, D_3COD; MS es espectroscopia de masa; ESP (o ES) es electroatomización; EI es impacto electrónico; APCI es ionización química de presión atmosférica; THF es tetrahidrofurano; DCM es

diclorometano; MeOH es metanol; DMF es dimetilformamida; EtOAc es acetato de etilo; LC/MS es cromatografía líquida/ espectrometría de masa; h es hora(s) ; min es minuto(s) ; d es día(s) ; MTBD es N- metil- 1,5,7- triazabiciclo[4.4.0] dec- 5- eno; TFA es ácido trifluoroacético; v/v es proporción volumen/volumen; Boc denota t-butoxicarbonilo; Cbz denota benziloxicarbonilo; Bz denota benzoilo; atm denota presión atmosférica; rt denota temperatura ambiente; mg denota miligramos; g denota gramos; µL denota microlitros; mL denota mililitros; L denotes litros; µM denota micromolares; mM denota milimolares; M denota molares; N denota normal; nm denota nanómetro.

Intermedio 1

1- {2- [(3*R*,4*S*) - 4- Amino- 3- hidroxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- hidroquinolina- 7- carbonitrilo

e

Intermedio 2

1- {2- [(3*S*,4*R*) - 4- Amino- 3- hidroxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

Una mezcla de 1- [2- cis(±) (4- azido- 3- hidroxipiperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 3)** (0.545g, 1.61 mmol) y trifenilfosfina (0.507 g, 1.93 mmol) en acetonitrilo/agua (9:1, 50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (6:1, conteniendo hidróxido de amonio al 0.2%) proporcionó la mezcla racémica del **Intermedio 1** y **2** como una espuma dura incolora, 0.452 g (90%) .

MS (ESP) : 313 (MH^+) para $C_{17}H_{20}N_4O_2$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 1.48 (m, 2H) ; 2.20- 2.40 (m, 2H) ; 2.45- 2- 61 (m, 4H) ; 2.72 (m, 1H) ; 3.44 (m, 1H) ; 4.35 (dd, 2H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.64 (d, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 8.00 (d, 1H) ; 8.08(d, 1H) . (los protones de OH y NH_2 se intercambiaron con metanol) .

La mezcla racémica se separó sobre una columna Chiralpak AD (250 x 20 mm, 10 micras) con hexanos al 60% y etanol/metanol (1:1) al 40%, conteniendo dietilamina al 0.1 %. El **Intermedio 2** se eluyó primero, $[\alpha]_D$ = + 45.5, seguido por el **Intermedio 1,** $[\alpha]_D$ =- 45.9 (en

metanol/cloroformo 1:1, c = 1) .

Intermedio 3

1- [2- Cis(±) (4- azido- 3- hidroxipiperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

Una solución de 1- [2- cis± (4- azido- 3- {[*tert*- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 4)** (0.724 g, 1.6 mmol) en THF (5 mL) se trató por goteo a temperatura ambiente con una solución de fluoruro de amonio de tetrabutilo en THF (1M, 2.2 mL) . Después de una hora se agregó solución de hidrogencarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y THF se retiró bajo presión reducida. Este se extrajo con diclorometano/éter (1:1, ~200 mL) . La fase orgánica, conteniendo algún producto insoluble se separó, la fase acuosa se extrajo de vuelta con diclorometano (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida y se secaron al vacío para proporcionar el producto como un sólido incoloro, 0.545 g.

^{1}H- NMR(DMSO- d_6) δ: 1.56 (m,lH) ; 1.71 (m, 1H) ; 2.25- 2- 63 (m, 6H) ; 3.67 (m, 2H) ; 4.35 (dd, 2H) ; 5.06 (m, 1H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.64 (dd, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 8.00 (d, 1H) ; 8.08 (brs, 1H)

Intermedio 4

1- [2- Cis(±) (4- azido- 3- ([tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo

Una suspensión de 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 5)** (0.51 g, 3.0 mmol) en DMF (15 mL) se trató a 0°C con hidruro de sodio (en aceite, 60%, 132 mg) . Esta se agitó durante 2 horas, luego se agregó una solución de metanosulfonato de 2- cis± (4- azido- 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi} piperidin- 1- il) etilo **(Intermedio 6)** (3 mmol) en DMF (7 mL) mediante jeringa. El enfriamiento se retiró y este se agitó durante la noche a temperatura ambiente. DMF se retiró bajo presión reducida, el residuo se combino en diclorometano (~ 200 mL) y solución de hidrogencarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL, pH ajustado a pH10 con 1M de solución de NaOH) . La fase acuosa se extrajo de vuelta dos veces con diclorometano (2X 100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/acetona (4:1) proporcionó el producto como una espuma dura,

0.724 g (53%) .

MS (ESP) : 453 (MH^+) para $C_{23}H_{32}N_6O_2Si$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 0.00 y 0.03 (2xs, 6H) ; 0.80 (s, 9H) ; 1.59 (m, 1H) ; 1.70 (m, 1H) ; 2.30- 2- 65 (m, 6H) ; 3.69 (m, 1H) ; 3.80 (m, 1H) ; 4.29 (m, 1H) ; 4.42 (m, 1H) ; 6.77 (d, 1H) ; 7.63 (d, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 7.99 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) .

Intermedio 5

2- Oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

7- Bromoquinolin- 2(1H) - ona (**Intermedio** 46) (9.21 g, 41 mmol) y cianuro de cobre (I) (4.05 g) se calentaron en N- metilpirrolidona (50 mL) a 160°C durante 16 horas. Este se enfrió a temperatura ambiente, se agregó una solución de tetracetato de etilendiamina (2M, pH 8.3, 100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se abrió al aire durante 5 días. El precipitado se recolectó mediante filtración a través de una membrana 0.45μm, se lavó con agua y acetato de etilo y se recristalizó a partir de DMF/agua para proporcionar el producto como un sólido marrón, 90% puro, el cual se utilizó sin purificación adicional, 4.72 g (60%) .

MS (ESP) : 171 (MH^+) para $C_{10}H_6N_2O$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 6.66 (d, 1H) ; 7.55 (d, 1H) ; 7.61(s, 1H) , 7.85 (d, 1H) ; 7.99 (d, 1H) ; 12.01(s, 1H) .

Procedimiento alterno para la síntesis del Intermedio 5

Una mezcla de 3- hidroxi- 2- oxo- 1,2,3,4- tetrahidroquinolina- 7- carbonitrilo (**Intermedio 66,**15.51 g, 82.42 mmol) y 1,8- diazabiciclo[5.4.0] undec- 7- eno (DBU) en acetonitrilo (155 mL) se calentó a 75 °C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (77 mL) y con metanol (77 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido blancuzco, 9.71 g (68%) .

Mp>250°C

MS(ESP) : 171 (MH^+) para $C_{10}H_6N_2O$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ ppm 6.67 (d, 1H) ; 7.48- 7.68 (m, 2H) ; 7.85 (d, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 12.01 (s, 1H) .

Intermedio 6

Metanosulfonato de 2- (Cis(±)) - (4- Azido- 3- {tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etilo

Una mezcla de 2- (cis±) - (4- azido- 3- {[ter- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etanol (**Intermedio** 7, 1.8 g, 6 mmol) en diclorometano seco (20 mL) y trietilamina (1.18 mL, 8.4 mmol) se trató a 0°C con cloruro de metanosulfonilo (0.556 mL, 7.2 mmol) . Después de 90 minutos la reacción se completo mediante TLC (cloroformo/metanol 6:1, rf ~0.9) . Se agregó buffer con fosfato de potasio (pH 7, 1M, 15 mL) , el diclorometano se retiró bajo presión reducida y este se extrajo con éter helado (100 mL) . La fase acuosa se extrajo de vuelta una vez con éter (50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se combinó en DMF (10 mL) . Esta preparación cruda del mesilato se utilizó sin demora para el siguiente paso.

MS (ESP) : 379 (MH^+) para $C_{14}H_{36}SSi$

Intermedio 7

2- (Cis(±)) - (4- Azido- 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etanol

Una mezcla de (cis±) - 4- azido- 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidina (**Intermedio 8**) (1.625 g, 6.34 mmol) , N,N- diisopropiletilamina (1.65 mL, 9.5 mmol y 2- bromoetanol (0.584 mL, 8.25 mmol) en acetonitrilo seco (17 mL) se calentó en el microondas a 70°C durante dos horas. El solvente se retiró bajo presión reducida, el residuo se combinó en acetato de etilo (~150 mL) y se lavó con solución de hidrogencarbonato de sodio acuoso saturado (~25 mL) . La fase acuosa se extrajo de vuelta una vez con acetato de etilo (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1) proporcionó 1.80 g (95%) del producto como un aceite incoloro.

MS (ESP) : 301 (MH^+) para $C_{13}H_{28}N_4Q_2Si$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 0.08 (s, 6H) ; 0.87 (s, 9H) ; 1.65 (m, 2H) ; 2.18 (m, 1H) ; 2.25- 2- 60 (m. 5H) ; 3.44 (m, 2H) ; 3.73 (m, 1H) ; 3.91 (m, 1H) ; 4.35 (m, 1H) .

Intermedio 8

(Cis(±)) - 4- azido- 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidina

Una solución de *tert*- butil- (cis±) - 4- azido- 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidina- 1- carboxilato **(Intermedio 9)** (2.3 g, 6.45 mmol) en diclorometano (50 mL) se trató a 0°C con

ácido trifluoroacético (5 mL) . Después de 3 horas la mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se co- destiló dos veces con diclorometano. El residuo se combinó en diclorometano (100 mL) y se lavó con solución de hidrogencarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) . La fase acuosa se extrajo de vuelta una vez con diclorometano (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio para proporcionar el producto como un aceite levemente amarillo, 1.625 g (98%) .

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 0.07 y 0.09 (2xs, 6H) ; 0.88 (s, 9H) ; 1.49- 1.73 (m, 2H) ; 2.45 (m,1H) : 2.56- 2- 69 (m, 3H) ; 3.65 (m, 1H) ; 3.79 (m,1H) .

Intermedio 9

tert- Butil- (cis(±)) - 4- azido- 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidina- 1- carboxilato

Una mezcla de tert- butil- (cis±) - 4- azido- 3- hidroxipiperidina- 1- carboxilato **(Intermedio 10)** (1.76 g, 7.25 mmol) e imidazol (0.74 g, 10.9 mmol) en DMF (7 mL) a 0°C se trató con cloruro de dimetilsililo de *tert*- butilo (1.3 g, 8.7 mmol) . El enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Esta se enfrió a 0°C y apagó con buffer con fosfato (1M, pH 7, 20 mL) . Después de 15 minutos, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) , la fase orgánica se lavó con agua (2x 50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (9:1) proporcionó el producto como un aceite incoloro, 2.3 g (89%) .

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 0.10 (s,6H) ; 0.87 (s, 9H) ; 1.37 (s,9H) ; 1.56- 1.80 (m, 2H) ; 3.09- 3.30 (m, 2H) ; 3.46 (m, 2H) ; 3.62 (m, 1H) ; 3.88 (m, 1H) .

Intermedio 10

tert- Butil- (cis(±)) - 4- azido- 3- hidroxipiperidina- 1- carboxilato

A una mezcla de (cis±) - 4- azidopiperidin- 3- ol (preparada siguiendo el procedimiento descrito en WO 2005/066176 para el material quiral) (2.1 g, 14.8 mmol) e hidróxido de potasio (2.5 g, 44 mmol) en isopropanol (20 mL) y diclorometano (25 mL) se agregó una solución de dicarbonato de di- *tert*- butilo 0°C (3.9 g, 17.7 mmol) en diclorometano (10 mL) . El enfriamiento se retiró y este se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Este se apagó con agua (50 mL) e isopropanol y se retiró diclorometano bajo presión reducida. Este se neutralizó con buffer con fosfato de potasio (1M, pH 7, 100 mL) , se extrajo con acetato de etilo dos veces (2x 300

mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se tituló a partir de hexanos (~20 mL) para proporcionar 0.966 g del producto como un sólido incoloro. La cromatografía de las aguas madre con hexanos/acetato de etilo (5:1) proporcionó 0.353 g del producto (35 %) .

MS (ESP) : 265.2 (MNa^1) para $C_{10}H_{18}N_4O_3$

^{1}H- NMR(DMSO- d_6) : 1.39 (s,9H) ; 1.58 (m, 1H) ; 1.74 (m,1H) ; 3.20- 3.40 (m, 4H) ; 3.69 (m, 2H) ; 5.40 (d, 1H) .

Intermedio 11

1- {2- [(3*R*,4*S*) - 4- Amino- 3- hidroxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

e

Intermedio 12

1- (2- [(3*S*,4*R*) - 4- Amino- 3- hidroxipiperidin- 1- il) }etil] - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

Una mezcla de 1- [2- {(cis±) - (4- azido- 3- hidroxipiperidin- 1- il) }etil] - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 13)** (0.507 g, 1.47 mmol) y trifenilfosfina (0.463 g, 1.77 mmol) en acetonitrilo/agua (9:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se combinó en diclorometano (5 mL) y se cromatografió sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (6:1, conteniendo 0.2% hidróxido de amonio) para proporcionar la mezcla racémica del **Intermedio 11** y **12** como una espuma dura incolora (0.422 g, 90%) .

MS (ESP) : 319(MH^+) para $C_{16}H_{22}N_4O_3$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 1.48 (m, 2H) ; 1.89 (m, 1H) ; 2.28 (m, 1H) ; 2.37 (dd, 1H) ; 2.54- 2.62 (m, 3H) ; 2.71 (m, 1H) ; 3.45 (m, 1H) ; 3.91 (s, 3H) ; 4.30 (dd, 2H) ; 6.96- 7.00 (m, 2H) ; 7.73 (d, 1H) ; 8.03 (s, 1H) . (los protones de OH y NH_2 se intercambiarion con metanol) .

La mezcla racémica se separó sobre una columna Chiralpak AD (250 x 20 mm, 10 micras) con etanol/metanol (1:1) , conteniendo 0.1 % dietilamina. El **Intermedio 12** se eluyó primero, $[\alpha]_D$ = + 45.5, seguido por el **Intermedio 11,** $[\alpha]_D$ =- 44.7 (en metanol/cloroformo 1:1, c=1) .

Intermedio 13

1- [2- {(Cis(±)) - (4- azido- 3- hidroxipiperidin- 1- il) }etil] - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

Una solución de 1- [2- (cis±) - 4- azido- 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il)

etil] - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 14,** 0.721 g, 1.57 mmol) en THF (5 mL) se trató por goteo a temperatura ambiente con una solución de fluoruro de amonio de tetrabutilo en THF (1M, 2.2 mL) . Después de una hora se agregó una solución de hidrogencarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y THF se retiró bajo presión reducida. Este se extrajo con diclorometano/éter (1:1, ~200 mL) . La fase acuosa se extrajo de vuelta con diclorometano (100 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/acetona (1:1) proporcionó el producto como una espuma dura incolora, 0.507 g (94%) .

MS (ESP) : 345 (MH^+) para $C_{16}H_{20}N_6O_3$

^{1}H- NMR(DMSO- d_6) δ: 1.58 (m,1H) ; 1.70 (m,1H) ; 2.25- 2- 65 (m, 6H) ; 3.67 (m, 2H) ; 3.90 (s. 3H) ; 4.31 (dd, 2H) ; 5.11 (m, 1H) ; 6.97- 7.00 (m, 2H) ; 7.73 (d, 1H) ; 8.03 (s, 1H) .

Intermedio 14

1- [2- (Cis(±)) - 4- azido- 3- {tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etill- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 0.528 g, 3.0 mmol) se trató con hidruro de sodio (en aceite, 60%, 132 mg) y metanosulfonato de 2- cis±(4- azido- 3- {[*tert*-butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etilo **(Intermedio 6,** 3 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 4** para proporcionar el producto como una espuma dura, 0.721 g (52%) .

MS (ESP) : 459 (MH^+) para $C_{22}H_{34}N_6O_3Si$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 0.03 y 0.05 (2xs, 6H) ; 0.82 (s, 9H) ; 1.65 (m,2H) ; 2.25- 2.70 (m, 6H) ; 3.70 (m, 1H) ; 3.90 (s, 3H) ; 3.83 (m, 1H) ; 4.24 (m, 1H) ; 4.39 (m, 1H) ; 6.96- 7.00 (m,2H) ; 7.73 (m, 1H) ; 8.02 (s, 1H) .

Intermedio 15

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

A una solución de 8% (1.32 L) se agregó 7- metoxi- 3,4- dihidroquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 16,** 100 g) seguido por una solución de 3 % por peso de peróxido de hidrógeno en agua (1.17 L) . La mezcla de reacción se calentó lentamente a 80 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. Luego de calentarse la fuente se retiró y se agregó ácido acético

(150 mL) por goteó. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el producto como un sólido color canela (90 g) .

MS (ESP) : 177(MH^+) para $C_9H_8N_2O_2$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 3.83 (s, 3H) ; 6.76 (d, 1H) ; 6.90 (dd, 1H) ; 7.67 (d, 1H) ; 7.97 (s, 1H) ; 12.32 (brs, 1H) .

Intermedio 16

7- Metoxi- 3.4- hidrodroquinoxalin- 2(1H) - ona

En un aparato Parr de18 L se hidrogenó una suspensión de [(4- metoxi- 2- nitrofenil) imino] acetato de etilo**(Intermedio 17)** a 55 psi en presencia de 20 % por peso de Pd/C (100 g, conteniendo ~ 50 % por peso de agua) hasta que ningún hidrógeno se consumió. (Nota: La reacción fue fuertemente exotérmica y la temperatura debe controlarse a cerca de 60 °C al ajustar la tasa de recarga de hidrógeno y al enfriar el sistema) . La mezcla de reacción se descargó, se filtró sobre una torta de celite, y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido crudo que se trituró con MTBE (6 L) para proporcionar el producto como un sólido color canela (400 g) .

MS (ESP) : 179 (MH^+) para $C_9H_{10}N_2O_2$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 3.61 (m, 5H) ; 5.57 (m, 1H) ; 6.35- 6.40 (m, 2H) ; 6.60 (m, 1H) ; 10.13 (brs, 1H) .

Procedimiento alternativo para el **Intermedio 16**

N- (4- metoxi- 2- nitrofenil) glicenato de etilo **(Intermedio 18,** 15.8 g crudo) se combinó en 200 mL de 1:1 metanol/ácido acético, se trató con 10% paladio sobre carbono (2 g) , y se agitó en una atmosfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró hasta sequedad proporcionando 10.6 g del el producto crudo como un sólido color canela. Este se utilizó sin purificación adicional.

MS (ESP) : 179 (MH^+) para $C_9H_{,10}N_2O_2$

Intermedio 17

Etil [(4- metoxi- 2- nitrofenil) imino] acetato

Una solución de 4- metoxi- 2- nitroanilina (1 kg, 5.95 mol) y glioxilato de etilo (1180 mL, 50 % por peso en tolueno, 5.95 mol) en tolueno (10 L) se sometió a reflujo en un aparato Dean- Stark durante 48 horas y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón oscuro, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Intermedio 18

N- (4- metoxi- 2- nitrofenil) glicinato de etilo

Una mezcla de 4- metoxi- 2- nitroanilina (25.0 g, 0.15 mol) , bromoacetato de etilo (200 mL, 1.8 mol) y carbonato de potasio (31.1 g, 0.23 mol) se calentó a 150 °C durante 4.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 600 mL) . Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x500 mL) . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice con 25- 50% acetona en hexanos proporcionó 22.1 g del producto crudo como un solido rojo. ^{1}HNMR reveló la presencia de ~20% de un producto dialquilado. Este material se utilizó sin purificación adicional.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.18- 1.23 (t, 3H) ; 3.74 (s, 3H) ; 4.12- 4.18 (q, 2H) ; 4.23- 4.25 (d, 2H) : 6.90- 6.93 (d, 1H) ; 7.25- 7.29 (dd, 1H) ; 7.51- 7.52 (d, 1H) ; 8.23- 8.27 (t, 1H) .

Intermedio 19

Cis(±) 1- [2- (4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

Una solución de cis(±) *tert*- buti- {1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato **(Intermedio 20,** 397 mg, 0.95 mmol) en cloroformo (8 mL) se trató con ácido trifluoroacético al 30% a 0°C en cloroformo (5 mL) . Después de 5 horas a temperatura ambiente el solvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar la sal de trifluoroacetato del producto, el cual se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional.

MS (ESP) : 315(MH^+) para $C_{17}H_{19}FN_4O$

Intermedio 20

Cis(±) *tert*- butil- {1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato

Una suspensión de 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 5,** 0.3 g, 1.7 mmol) en DMF (10 mL) se trató a temperatura ambiente con hidruro de sodio y cis(±) metanosulfonato de *2-* {4- [(*tert-* butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etilo **(Intermedio 21** ~1.7 mmol) como se describió para el **Intermedio 4.** La cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (2:3) , proporcionó el producto como un sólido, 397 mg (73%) .

MS (ESP) : 415 (MH^+) para $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

^{1}H- NMR ($DMSOd_6$) δ: 1.37 (s, 9H) ; 1.48 (m, 1H) ; 1.67 (m, 1H) ; 2.27 (m, 2H) ; 2.56 (m, 2H) ; 2.96 (m, 1H) ; 3.15 (m, 1H) ; 3.46 (m, 1H) ; 4.34 (m, 2H) ; 4.60 (m, 1H) ; 6.77 (m, 1H) ; 6.91 (m, 1H) ; 7.64 (m, 1H) ; 7.90 (m, 1H) ; 7.99 (m, 1H) ; 8.07 (s, 1H) .

Intermedio 21

Cis(±) metanosulfonato de 2- {4- [(tert- butoxicarbonil) amino}- 3- fluoropiperidin- l- il}etilo

Cis(±) *tert-* butil- [3- fluoro- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato **(Intermedio 22,** 314 mg, 1.2 mmol) se hizó reaccionar con cloruro de mesilo en presencia de trietilamina utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 6.** El mesilato crudo se utilizó sin retraso para el siguiente paso.

Intermedio 22

Cis(±) *tert-* butil- [3- fluoro- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato

A una solución de cis(±) *tert-* butil [l- (2- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- il] carbamato **(Intermedio 23,** 530 mg, 1.4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2.8 mL) . Después de 30 minutos la reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en gel de sílice con 2.5% metanol en acetato de etilo proporcionó el producto como un sólido incoloro, 314 mg (85%) .

^{1}H- NMR (CDCl3- d) δ: 1.43 (s, 9H) ; 1.81 (m, 2H) ; 2.30 (m, 1H) ; 2.36 (m, 1H) ; 2.59 (m, 2H) ; 2.75 (m, 1H) ; 2.95 (m, 1H) ; 3.24 (m, 1H) ; 3.61 (m, 2H) ; 3.71 (m, 1H) ; 4.68 (m, 1H) ; 4.85 (m, 1H) .

273

Intermedio 23

Cis(±) *tert*- butil- [1- (2- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- il] carbamato

Cis(±) 1- (2- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- amina (**Intermedio24,** 2.8 g, 10.4 mmol) y dicarbonato de di- *tert*- butilo (3.4 g, 15.6 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente. Después de 90 minutos la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3:2) proporcionó el producto como un aceite incoloro, 3.2 g (82%) . ^{1}H- NMR ($CDCl_3$, d) δ: 0.03 (s, 6H) ; 0.86 (s, 9H) ; 1.43 (s, 9H) ; 1.77 (m, 2H) ; 2.25 (m, 1H) ; 2.37 (m, 1H) ; 2.58 (m, 2H) ; 2.95 (m, 1H) ; 3.26 (m, 1H) ; 3.62 (m, 1H) ; 3.74 (m, 2H) ; 4.65 (m, 1H) ;4.83(m, 1H) .

Intermedio 24

Cis(±) 1- (2- {[tert- butil(dimetil) silil) }oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- amina

Cis(±) benzil- benzil[1- (2- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- il] carbamato **(Intermedio 25,** 5.2 g, 10.4 mmol) se hidrogenó en metanol anhidro (15 mL) sobre hidróxido de paladio 20 % por peso sobre carbono (31 mg) durante 24 horas, luego se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite incoloro, 2.8 g.

Intermedio 25

Cis(+) benzyl- benzil [1- (2- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- il] carbamato

Una mezcla de hidrocloruro de cis(±) benzil- benzil(3- fluoropiperidin- 4- il) carbamato (**Intermedio 26,** 4.3 g, 6.1 mmol) , (2- bromoetoxi) - tert- butildimetilsilano (9.8 mL, 45.7 mmol) y carbonato de cesio (9.9 g, 30.4 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3:2) proporcionó el producto como un aceite incoloro, 5.2 g (91%) .

MS (ESP) : 501 (MH^+) para $C_{28}H_{28}FN_2O_3Si$

Intermedio 26

Cis(±) benzil- benzil(3- fluoropiperidin- 4- il) carbamato

A una solución de cis(±) *tert*- butil- 4- {benzil[(benziloxi) carbonil] amino}- 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato **(Intermedio 27,** 6 g, 13.5 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0°C se agregó 4N HCl en dioxano (6.8 mL) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar el producto como un sólido incoloro, 4.4 g (86%) .

MS (ESP) : 343 (MH^+) para $C_{20}H_{23}FN_2O_2$

Intermedio 27

Cis(±) *tert*- butil- 4- {benzil[(benziloxi) carbonil] amino}- 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato

A una mezcla de cis(±) tert- butil 4- (benzilamino) - 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato **(Intermedio 28,** 1.1 g, 3.6 mmol) en dioxano (20 mL) y carbonato de sodio saturado (10 mL) a 0°C se agregó por goteó cloroformato de bencilo (0.76 mL, 5.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó acetato de etilo (- 20 mL) y salmuera (~20 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido incoloro, 1.4 g (89%) .

MS (ESP) : 343 (- BOC, MH^+) para $C_{25}H_{31}FN_2O_4$

^{1}H- NMR($CDCl_3$- d) δ: 1.46 (s, 9H) ; 1.46 (m, 1H) ; 2.00 (m, 1H) ; 2.91 (m, 2H) ; 4.33 (m, 4H) ; 4.86 (m, 2H) ; 5.16 (m, 2H) ; 7.28 (m, 10H) .

Intermedio 28

Cis(±) *tert*- butil- 4- (benzilamino) - 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato

Una mezcla de *tert*- butil- 3- fluoro- 4- oxopiperidina- 1- carboxilato **(Intermedio 29,** 8.1 . 37.3 mmol) , benzilamina (4.5 mL, 41 mmol) tamices moleculares 3Å en diclorometano (150 mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio a 0°C (11.8 g, 56 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtró. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de

etilo (3:2) proporcionó el producto como un sólido blancuzco, 6.9 g (60%) .

MS (ESP) : 309 (MH+) para $C_{17}H_{25}FN_2O_2$

Intermedio 29

3- fluoro- 4- oxopiperidina- 1- carboxilato de *tert*- Butilo

Una solución de 4- [(trimetilsilil) oxi] - 3,6- dihidropiridina- 1(2H) - carboxilato de *tert*- butilo **(Intermedio 30,** 14 g, 51 mmol) en acetonitrilo (200 mL) se trató con SELECTFLUOR™ a 0°C (20 g, 57 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3:2) proporcionó el producto como un aceite incoloro, 8.1 g (72%) . ^{1}H- NMR($CDCl_3$- d) δ: 1.48 (s, 9H) ; 2.56 (m, 2H) ; 3.22 (m, 2H) ; 4.18 (m, 1H) ; 4.45 (m, 1H) ; 4.72 (m, 1H) .

Intermedio 30

4- [(trimetilsilil) oxil- 3,6- hidrodropiridina- 1 (2H) - carboxilato de tert- butilo

Una mezcla de 4- oxo- 1- piperidinacarboxilato de *ter*t- butilo (11 g, 55 mmol) y trietilamina (18.5 mL, 132 mmol) en DMF (40 mL) se trató por goteo con clorotrimetilsilano a 0°C (8.4 mL, 66 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo dos veces con hexanos. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar 14 g (93%) del producto como un aceite amarillo. ^{1}H- NMR ($CDCl_3$) δ: 0.18 (s, 9H) ; 1.45 (s, 9H) ; 2.09 (m, 2H) ; 3.51 (m, 2H) ; 3.86 (m, 2H) ; 4.78 (m, 1H) .

Intermedio 31

1- {2- [(3*S*,4*R*) - 4- Amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

Una solución de {(3*S*,4*R*) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert*- butilo **(Intermedio 32,** 420 mg, 0.97 mmol) en diclorometano (50 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (10 mL) . Después de 1 hora, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se combinó en 15% de metanol en cloroformo (30 mL) y se

lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo de vuelta con 15% metanol/cloroformo (4 x 30 mL) . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad proporcionando 310 mg (97%) del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 333 (MH^+) para $C_7H_{24}N_4O_3$

Intermedio 32

{(3*S*,4*R*) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *ter*t- butilo

Una solución de 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 320 mg, 1.79 mmol) en DMF seco (10 mL) se enfrió en baño de hielo bajo nitrógeno y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite, 86 mg, 2.15 mmol) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~90 min. La reacción se enfrió nuevamente en un baño de hielo y se trató con una solución de metanosulfonato de 2- {(3*S*,4*R*) - 4- [*(tert-* butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etilo en DMF seco **(Intermedio 33,-** 0.20 mmol/mL, 1.97 mmol) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 15- 25% acetona en hexanos proporcionó 420 mg (55%) del producto como un sólido incoloro.

MS (ESP) : 433 (MH^+) para $C_{22}H_{32}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.38 (s, 9H) ; 1.43- 1.51 (m, 1H) ; 1.57- 1.72 (m, 1H) ; 2.20- 2.40 (m, 2H) ; 2.55- 2- 66 (m, 2H) ; 2- 67- 2.78 (m, 1H) ; 2.80- 2.93 (m, 1H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.29 (s, 1H) ; 3.51- 3.65 (m, 1H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.24- 4.43 (m, 2H) ; 6.40 (d, 1H) ; 6.96- 7.05 (m, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) .

Intermedio 33

2- {(3*S*,4*R*) - 4- [(*tert-* butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etilmetanosulfonato

Una solución de [(3*S*,4*R*) - 1- (2- hidroxietil) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de *tert-* butilo **(Intermedio 34,** 540 mg, 1.97 mmol) en diclorometano seco (20 mL) a 0°C se trató con trietilamina (0.38 mL, 2.76 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.18 mL, 2.36

mmol) . Después de 15 min, TLC reveló la desaparición completa del material de inicio. La reacción se apagó con buffer con fosfato de potasio (1M, pH 7) . La fase acuosa se extrajo de vuelta (una vez) con diclorometano. Se agregó acetato de etilo a las fases orgánicas combinadas. El diclorometano se retiró bajo presión reducida dejando atrás el producto en solución en acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua para retirar cualquier sal restante. La fase acuosa se extrajo de vuelta (una vez) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se agregó DMF seco (10 mL) para el filtrado. El acetato de etilo se retiró bajo presión reducida dejando atrás el producto en DMF, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 34

[(3*S*,4*R*) - 1- (2- hidroxietil) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo

Una solución de 2- [(3*S*,4*R*) - 4- (dibenzilamino) - 3- metoxipiperidin- 1- il] etanol (**Intermedio 35,** 940 mg, 2- 66 mmol) y dicarbonato de di- *tert*- butilo (0.67 mL, 2.92 mmol) en metanol (100 mL) se hidrógeno sobre 20% hidróxido de paladio sobre carbono (240 mg) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con 2- 10% metanol en cloroformo proporcionó 540 mg (74%) del producto como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.38 (s, 9H) ; 1.43- 1.50 (m, 1H) ; 1.58- 1.73 (m, 1H) ; 2.15 (d, 2H) ; 2.37 (t, 2H) ; 2.54- 2- 64 (m, 1H) ; 2.75- 2.88 (m, 1H) ; 3.22 (s, 3H) ; 3.27- 3.32 (m, 1H) ; 3.41- 3.59 (m, 3H) ; 4.37 (t, 1H) ; 6.35 (d, 1H) .

Intermedio 35

2- [(3*R*,4*S*) - 4- (dibenzilamino) - 3- metoxipiperidin- 1- il] etanol

e

Intermedio 36

2- [(3*R*,4*S*) - 4- (dibenzilamino) - 3- metoxipiperidin- 1- il] etanol

Una mezcla de cis(±) N,N- dibenzil- 3- metoxipiperidin- 4- amina (1.7 g, 5.5 mmol) (WO2005/068461) , bromoetanol (0.5 mL, 7.1 mmol) , y N,N- diisopropiletilamina (1.4 mL, 8.3 mmol) se hizó reaccionar como se describió para el **Intermedio 7,** pero calentando durante una hora a 70°C. La cromatografía sobre gel de sílice con 5% metanol en diclorometano conteniendo

0.25% hidróxido de amonio proporcionó 1.3 g (68%) el producto cis- racémico como un sólido incoloro.

MS (ESP) : 355 (MH^+) para $C_{22}H_{30}N_2O_2$

^{1}HNMR(DMSO- d_6) δ: 1.44- 1.58 (m, 1H) ; 1.64 (d, 1H) ; 1.79- 2.08 (m, 2H) ; 2.32 (t, 2H) ;2.36- 2.45 (m, 1H) ; 2.88 (d, 1H) ; 3.13 (d, 1H) ; 3.30 (s, 3H) ; 3.40- 3.49 (m, 2H) ; 3.56 (s,1H) ; 3.59- 3.87 (m, 4H) ; 4.34 (s, 1H) ; 7.11- 7.24 (m, 2H) ; 7.24- 7.40 (m, 8 H) .

Los enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral sobre una columna celular quiral OJ (250x20 mm, 10 micras) eluyendo con 1:1 metanol/etanol y 0.1% dietilamina a tasa flujo de 10 mL/min. El isómero (-) **(Intermedio 36)** se eluyó primero seguido por el isómero (+) **(Intermedio 35) .**

Intermedio 37

l- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

{(3R,4S) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo* **(Intermedio 38,** 100 mg, 0.23 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 31** para proporcionar 70 mg (91%) del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 333 (MH^+) para $C_{17}H_{24}N_4O_3$

Intermedio 38

{(3R,4S) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- l(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert-* butilo

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 530 mg, 3.00 mmol) , metanosulfonato de 2- {(3R,4S) - 4- [(*tert-* butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etilo **(Intermedio 39,**- 0.33 mmol/mL, 3.30 mmol) , e hidruro de sodio (60% en aceite, 140 mg, 3.60 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 32.** El producto crudo se purifico mediante cromatografía rápida eluyendo con acetona al 25% en hexanos para proporcionar 540 mg (42%) del producto como un sólido blancuzco.

MS (ESP) : 433 (MH^+) para $C_{22}H_{32}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.38 (s, 9H) ; 1.42- 1.50 (m, 1H) ; 1.57- 1.72 (m, 1H) ; 2.20- 2.38 (m, 2H) ; 2- 60 (t, 2H) ; 2- 68- 2.78 (m, 1H) ; 2.79- 2.93 (m, 1H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.25- 3.31 (m, 1H) ; 3.50- 3.67 (m, 1H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.23- 4.42 (m, 2H) ; 6.41 (d, 1H) ; 6.96- 7.07 (m, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) .

Intermedio 39

metanosulfonato de 2- {(3R,4S) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il] etilo

[(3R,4S) - 1- (2- hidroxietil) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo (**Intermedio 40,** 0.91 g, 3.3 mmol) , trietilamina (0.64 mL, 4.62 mmol) , y cloruro de metanosulfonilo (0.31 mL, 3.99 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para **Intermedio 33.** El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 40

[(3R,4S) - 1- (2- hidroxietil) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de *tert- butilo*

2- [(3R,4S) - 4- (Dibenzilamino) - 3- metoxipiperidin- 1- il] etanol **(Intermedio 36,** 3.2 g, 9.0 mmol) se hizo reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 34** para proporcionar 1.7 g (68%) del producto como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) 5: 1.38 (s,9H) ; 1.42- 1.50 (m, 1H) ; 1.58- 1.73 (m, 1H) ; 2.11- 2.21 (m, 2H) ; 2.38 (t, 2H) ; 2.55- 2- 66 (m, 1H) ; 2.77- 2.89 (m, 1H) ; 3.23 (s, 3H) ; 3.28- 3.33 (m, 1H) ; 3.41- 3.59 (m, 3H) ; 4.38 (s, 1H) ; 6.36 (d, 1H) .

Intermedio 41

1- {2- [(3S,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

{(3S,4R) - 1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- l(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo* **(Intermedio 42,** 370 mg, 0.87 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 31** para proporcionar 300 mg del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 327 (MH^+) para $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermedio 42

{(3S,4R) - 1- [2- (7- Ciano- 2- oxoquinolin- l(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo

2- Oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 5,** 370 mg, 2.20 mmol) , metanosulfonato de 2- {(3S,4R) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etilo **(Intermedio 33,** ~0.24 mmol/mL, 2.40 mmol) , e hidruro de sodio (60% en aceite, 110 mg. 2- 60 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 32.** La cromatografía sobre gel de sílice con 25- 35% acetona en hexanos proporcionó 370 mg (39%) del producto como un sólido blancuzco.

MS (ESP) : 427 (MH^+) para $C_{23}H_{30}N_4O_4$

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.38 (s, 9H) ; 1.42- 1.51 (m, 1H) ; 1.57- 1.71 (m, 1H) ; 2.18- 2.40 (m, 2H) ; 2.56 (t,2H) ; 2- 65- 2.76 (m, 1H) ; 2.78- 2.90 (m, 1H) ; 3.18 (s, 3H) ; 3.27 (s, 1H) ; 3.58 (s, 1H) ; 4.30- 4.46 (m, 2H) ; 6.37 (d, 1H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.09 (s,1H) .

Intermedio 43

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo

{(3R,4S) - 1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo **(Intermedio 44,** 320 mg, 0.75 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 31** para proporcionar 250 mg del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 327 (MH^+) para $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermedio 44

{(3R,4S) - 1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo*

Una mezcla de{(3R,4S) - 1- [2- (7- bromo- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3-

metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo **(Intermedio 45,** 460 mg, 0.98 mmol) y cianuro de potasio (96 mg, 1.5 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se degasificó y purgó con nitrógeno (3 veces) . Se agregó una solución de cloruro de estaño de tributilo (14 µL/mL en heptano, 0.90 µL, 0.003 mmol) , 4,5- bis(difenilfosfina) - 9,9- dimetilxanteno (3 mg, 0.005 mmol) , y tris(dibenzilidenacetona) dipaladio (0) (5 mg, 0.005 mmol) . La mezcla se degasificó 3 veces y agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se degasificó una vez más luego se calentó a 80 °C durante la noche. LC/MS reveló conversión incompleta al producto. Se agregó más cloruro de tributil- estaño (14 µL/mL en heptano, 0.90 µL, 0.003 mmol) , 4,5- bis(difenilfosfina) - 9,9- dimetilxanteno (3 mg, 0.005 mmol) , y tris(dibenzilidenacetona) dipaladio (0) (5 mg, 0.005 mmol) . La reacción se agitó nuevamente durante la noche resultando en conversión completa al producto. La reacción se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo de vuelta 4 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice con 25- 35% acetona en hexanos proporcionó 320 mg (76%) del producto como un sólido amarillo.

MS (ESP) : 427 (MH+) para $C_{23}H_{30}N_4O_4$

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.33- 1.41 (m, 9H) ; 1.42- 1.50 (m, 1H) ; 1.56- 1.73 (m, 1H) ; 2.17- 2.41 (m,2H) ; 2.57 (t, 2H) ; 2- 64- 2.76 (m, 1H) ; 2.78- 2.91 (m, 1H) ; 3.13- 3.22 (m, 3H) ; 3.25- 3.30 (m, 1H) ; 3.52- 3.66 (m, 1H) ; 4.29- 4.44 (m, 2H) ; 6.38 (d, 1H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.65 (dd, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.09 (d, 1H) .

Intermedio 45

{(3R,4S) - 1- [2- (7- bromo- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo

7- Bromoquinolin- 2(1H) - ona **(Intermedio 46,** 450 mg, 2.00 mmol) , metanosulfonato de 2- {(3R,4S) - 4- [(*tert*- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etilo **(Intermedio 39,**- 0.23 mmol/mL, 2.30 mmol) , y hidruro de sodio (60% en aceite, 100 mg, 2- 61 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 32.** El producto crudo se purifico mediante cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de 15- 30% acetona en hexanos proporcionando 460 mg (48%) del producto como un sólido blancuzco.

282

MS (ESP) : 480/482 (MH^+) para $C_{22}H_{30}BrN_3O_4$

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.36- 1.41 (m, 9H) ; 1.43- 1.52 (m, 1H) , 1.59- 1.75 (m, 1H) ; 2.20- 2.38 (m,2H) ; 2.54 (t, 2H) ; 2- 63- 2.75 (m, 1H) ; 2.77- 2.89 (m, 1H) ; 3.16- 3.23 (m, 3H) ; 3.26- 3.32 (m. 1H) ; 3.52- 3.68 (m, 1H) ; 4.33 (t, 2H) ; 6.40 (d, 1H) ; 6.64 (d, 1H) ; 7.44 (dd, 1H) ;7.68 (d. 1H) ; 7.73- 7.78 (m, 1H) ; 7.91 (d, 1H) .

Intermedio 46

7- Bromoquinolin- 2(1H) - ona

(2E) - N- (3- bromofenil) - 3- fenilacrilamida **(Intermedio 47,** 16 g, 53 mmol) y tricloruro de aluminio (31.8 g, 238 mmol) se calentaron en clorobenceno (100 mL) a temperatura de baño de 90°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. Esta se agitó hasta que el hielo se fundió completamente, la mezcla se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo para proporcionar el producto crudo como un sólido levemente marrón en una mezcla con el producto menor 5- bromoquinolin- 2(1H) - ona (~ 3:2) . 8.8 g (70%) . Esta mezcla puede no prepararse. La mezcla se calentó en fosforoxicloruro (50 mL) a 65°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertió sobre hielo. Esta se neutralizó cuidadosamente a 0°C con carbonato de sodio, extrajo sobre acetato de etilo (300 mL) , se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar la mezcla cruda de 7- bromo- 2- cloroquinolina y 5- bromo- 2- cloroquinolina. La mezcla se combinó en diclorometano (100 mL) , se trató con gel de sílice (~ 20 g) , se filtró y la torta de filtro se lavó con diclorometano. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron. El residuo se cristalizó a partir de tolueno/hexanos (~70 mL, 1:1) para proporcionar 7- bromo- 2- cloroquinolina pura, 3.74 g como un sólido incoloro mp 113 °C.

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 7.63 (d, J 8.4 Hz, 1H) ; 7.81 (dd, J 8.4, 1.6 Hz, 1H) ; 8.03 (d, J 8.4 Hz, 1H) ; 8.18 (d, J 1.6 Hz, 1H) ; 8.48 (d, J 8.4 Hz, 1H) .

MS (ESP) : 242/244/246 (MH^+) para C_9H_5BrClN

Este cloruro se calentó en 5M HCl (100 mL) y dioxano (10 mL) durante 1 hora hasta reflujo. Este se enfrió, se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título, 2.89 g, como un sólido incoloro, mp 295°C.

MS (ESP) : 224.13/226.13 (MH^+) para C_9H_6BrNO

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 6.51 (d, J 9.6 Hz, 1H) ; 7.32 (dd, J 8.6, 1.6 Hz, 1H) ; 7.46 (d, J 1.6 Hz,

1H) ; 7.61 (d, J 8.6 Hz, 1H) ; 7.88 (d, J 9.6 Hz, 1H) ; 11.80 (brs, 1H) .

Intermedio 47

(2*E*) - *N*- (3- Bromofenil) - 3- fenilacrilamida

A una solución de 3- bromoanilina (13.1 mL, 120 mmol) en diclorometano (100 mL) y 2.6- lutideno (21 mL, 180 mmol) a 0°C se agregó una solución de cinamoilcloruro (20 g, 120 mmol) en diclorometano (50 mL) por goteo. La mezcla de reacción se dejo llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Esta se apagó con buffer con fosfato de potasio (100 mL, 1M, pH 7) y se agitó durante 15 minutos. El diclorometano se retiró bajo presión reducida y este se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con buffer con fosfato (como antes, 200 mL) , se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de tolueno/hexanos para proporcionar el producto como un sólido incoloro (33.4g,92%) .

MS (ESP) : 302/304 (MH^+) para $C_{15}H_{12}BrNO$

^{1}H- NMR (DMSO- $_6$) δ: 6.79 (d, 1H) ; 7.23- 7.70 (m, 9H) ; 8.07 (s, 1H) ; 10.38 (s, 1H) .

Intermedio 48

1- {2- [(3S,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

{(3S,4S) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo*, trans- enantiómero (-) **(Intermedio 49,** 190 mg, 0.44 mmol) se hizo reaccionar con trifluoroacético como se describió para el **Intermedio 31** para proporcionar 140 mg (93%) del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 333 (MH^+) para $C_{17}H_{24}N_4O_3$

Intermedio 49

{2- [(3S,45) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero (-)

y

Intermedio 50

tert- butilo {(3R,4R) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero (+)

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 430 mg, 2.45 mmol) , metanosulfonato

de 2- {trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etilo **(Intermedio 51,** ~0.27 mmol/mL, 2.70 mmol) , e hidruro de sodio (60% en aceite, 110 mg, 2.70 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 32.** El producto crudo se purifico mediante cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de 15- 35% acetona/hexanos para proporcionar 490 mg (45%) de la mezcla racémica de los productos como un sólido blancuzco.

MS (ESP) : 433 (MH^+) para $C_{22}H_{32}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.21- 1.33 (m, 1H) ; 1.37 (s, 9H) ; 1.63- 1.74 (m, 1H) ; 1.78 (t, 1H) ; 2.01 (t, 1H) ; 2- 62 (t,2H) ; 2.80- 2.90 (m, 1H) ; 2.96- 3.06 (m, 1H) ; 3.07- 3.18 (m, 1H) ; 3.22- 3.29 (m, 4H) ; 3.93 (s, 3H) ; 4.27- 4.43 (m, 2H) ; 6.78 (d, 1H) ; 6.96- 7.06 (m, 2H) ; 7.75 (d,1H) ; 8.05 (s, 1H) .

La mezcla de enantiómeros se separó mediante cromatografía de fluido supercrítico sobre una Columna quiral AD- H (250 x 21 mm, 5 micras) eluyendo con un gradiente isocrático de 20% isopropanol/0.1% dimetiletilamina a una tasa de flujo de 60 mL/min. Esta proporcionó 190 mg de {(3S, 4S) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert-* butilo **(Intermedio 49)** (primer compuesto eluyente, trans- enantiómero (-) y 190 mg de {(3R,4R) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo **(Intermedio 50)** (segundo compuesto eluyente, trans- enantiómero (+) .

Intermedio 51

Metanosulfonato de 2- {trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1 – il}etilo

[trans(±) - 1- (2- hidroxietil) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo **(Intermedio 52,** 0.74 g, 2.7 mmol) , trietilamina (0.53 mL, 3.78 mmol) , y cloruro de metanosulfonilo (0.25 mL, 3.24 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 33.** El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 52

[trans(±) - 1- (2- hidroxietil) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo

[trans(±) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de *tert- butilo* **(Intermedio 53,** 1.1 g, 4.8 mmol) , 2- bromoetanol (0.44 mL, 6.2 mmol) , y etil(diisopropil) amina (1.25 mL, 7.2 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 7** para proporcionar 0.74 g (57%) del producto como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.24- 1.34 (m, 1H) ; 1.38 (s, 9H) ; 1.62- 1.77 (m, 2H) ; 1.82- 1.97 (m, 1H) ; 2.38 (t,2H) ; 2.73 (d, 1H) ; 2.98- 3.18 (m, 3H) ; 3.27 (s, 3H) ; 3.46 (q, 2H) ; 4.39 (t, 1H) ; 6.78 (d, 1H) .

Intermedio 53

{trans(±) - 3- metoxipiperidin- 4- il) }carbamato de tert- butilo

trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidina- 1- carboxilato de bencilo **(Intermedio 54,** 0.98 g, 2- 69 mmol) se hidrogenó en metanol (50 mL) sobre 10% Pd/C (400 mg) a presión normal. Después de 1 hora la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró hasta sequedad proporcionando 0.61 g (98%) del producto como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.14- 1.29 (m, 1H) ; 1.34- 1.42 (m, 9H) ; 1.68 (d,1H) ; 2.11 (dd, 1H) ; 2.26- 2.38 (m, 1H) ; 2.71- 2.82 (m, 1H) ; 2.86- 2.98 (m, 1H) ; 3.14- 3.21 (m, 3H) ; 3.26 (s, 3H) ; 6.75- 6.86 (m, 1H) .

Intermedio 54

trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) aminol- 3- metoxipiperidina- 1- carboxilato de bencilo

trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- hidroxipiperidina- 1- carboxilato de bencilo **(Intermedio 55,** 1.0 g, 2.86 mmol) se suspendió en 10 mL de tolueno y se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 50 % por peso(6 mL) seguido por dimetilsulfato (0.33 mL, 3.43 mmol) y cloruro de trietilamonio de bencilo (cantidad catalítica) . La reacción se agitó vigorosamente durante una hora. La reacción se apagó con hielo. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de vuelta con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice con 25-50% acetona en hexanos proporcionó 0.78 g (78%) del producto como un aceite incoloro.

MS (ESP) : 365 (MH^+) para $C_{19}N_{28}O_5$

^{1}HNMR (DMSO- d_6) δ: 0.55- 0.68 (m, 10H) ; 1.04- 1.19 (m, 1H) ; 2.17- 2.46 (m, 2H) ; 2.55- 2-

64 (m,2H) ; 2- 67- 2.80 (m, 1H) ; 2.85- 3.07 (m, 1H) ; 3.10- 3.31 (m, 1H) ; 4.09 (s, 3H) ; 4.32(s,2H) ; 6.45- 6.61 (m, 5H) .

Intermedio 55

trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- hidroxipiperidina- 1- carboxilato de bencilo

Una mezcla de trans(±) - 4- amino- 3- hidroxipiperidina- 1- carboxilato de bencilo (WO 2005/066176, 3.0 g, 12.0 mmol) , dicarbonato de di- *tert*- butilo (2.9 g, 13.2 mmol) y bicarbonato de sodio (3.0 g, 36.0 mmol) en acetato de etilo/agua (1:1, 100 mL) se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla bifásica se separó. La fase acuosa se extrajo de vuelta una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad proporcionando 4.2 g del producto como un sólido incoloro. Este material se utilizó sin purificación adicional.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.15- 1.32 (m, 1H) ; 1.35- 1.42 (m, 9H) ; 1.71- 1.83 (m, 1H) ; 2- 60- 2.79 (m,1H) ; 2.82- 2.98 (m, 1H) ; 3.15- 3.29 (m, 2H) ; 3.74- 3.86 (m, 1H) ; 3.88- 3.98 (m, 1H) ; 5.00 (d, 1H) ; 5.04- 5.08 (m, 2H) ; 6.73 (d, 1H) ; 7.25- 7.42 (m, 5H) .

Intermedio 56

1- {2- [(3R,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona

{(3R,4R) - 3- metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- l(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo*, trans- enantiómero (+) **(Intermedio 50,** 190 mg, 0.44 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 31** para proporcionar 150 mg del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 333 (MH^+) para $C_{17}H_{24}N_4O_3$

Intermedio 57

1- {2- [(4- amino- 3- hidroxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona. trans enantiómero A

{(3- hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo*, trans- enantiómero A **(Intermedio 58,** 130 mg, 0.31 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético como se describió para el **Intermedio 31** para proporcionar 78 mg (79%) del producto crudo como un aceite.

287

MS (ESP) : 319 (MH^+) para $C_6H_{22}N_4O_3$

Intermedio 58

{3- hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- l(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero A

y

Intermedio 59

{3- hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1- (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato tert- butilo, trans- enantiómero B

Una solución de{trans(±) - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo* **(Intermedio 60,** 0.60 g, 1.13 mmol) en THF (20 mL) se trató con una solución de fluoruro de tetrabutilamonio a 0°C en THF (1M, 2.2 mL) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo crudo se combinó en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo de vuelta 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice con 0- 5% metanol en diclorometano proporcionó 0.27 g del producto deseado y 0.12 g de un producto secundario O- acetilado. El producto lateral se combinó en metanol y se trató con una cantidad catalítica de carbonato de potasio. Este se agitó a temperatura ambiente durante una hora resultando en conversión completa al alcohol. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se particionó entre buffer con fosfato de potasio acuoso (pH = 7) y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de vuelta dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad proporcionando 100 mg adicionales del producto deseado (79% total) .

MS (ESP) : 419 (MH^+) para $C_{21}H_{30}N_4O_5$

^{1}H NMR (DMSO- D_6) δ: 1.18- 1.33 (m, 1H) ; 1.38 (s, 9H) ; 1.63- 1.77 (m, 1H) ; 1.86 (t, 1H) ; 1.97 (t,1H) ; 2.54- 2- 64 (m, 2H) ; 2.80- 2.93 (m, 1H) ; 2.96- 3.09 (m, 2H) ; 3.23 (dd, 1H) ; 3.92 (s. 3H) ; 4.32 (t, 2H) ; 4.67 (d, 1H) ; 6.62 (d, 1H) ; 6.94- 7.06 (m, 2H) ; 7.69- 7.79 (m, 1H) ; 8.04 (s. 1H) .

La mezcla de enantiómeros se separó mediante cromatografía de fluido supercrítico sobre

a Columna quiral AD- H (250 x 21 mm, 5 micras) eluyendo con un gradiente isocrático de 25% isopropanol/0.1% dimetiletilamina a tasa de flujo de 60 mL/min. Esta proporcionó 130 mg de{3- hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert-* butilo, trans- enantiómero A **(Intermedio 58,** primer enantiómero eluyente) y 130 mg de {(3- hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero B **(Intermedio 59,** segundo enantiómero eluyente) .

Intermedio 60

{trans(+) - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il} carbamato de *tert- butilo*

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 430 mg, 2.43 mmol) , metanosulfonato de 2- (trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etilo **(Intermedio 61,** ~0.27 mmol/mL, 2.70 mmol) , e hidruro de sodio (60% en aceite, 110 mg, 2.70 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 32.** El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de 10- 25% acetona/hexanos proporcionando 600 mg (46%) del producto como un sólido blancuzco.

MS (ESP) : 533 (MH^+) para $C_{27}H_{44}N_4O_5Si$

^{1}H NMR (DMSO- D_6) δ: 0.00 (s, 6H) ; 0.79 (s, 9H) ; 1.33 (s, 9H) ; 1.37- 1.47 (m, 1H) ; 1.49- 1.59 (m, 1H) ; 1.87 (t, 1H) ; 1.95- 2.07 (m, 1H) ; 2.55- 2- 66 (m, 2H) ; 2.77- 2.89 (m, 1H) ; 2.92- 3.02 (m, 1H) ; 3.11 (s, 1H) ; 3.30- 3.40 (m, 1H) ; 3.89 (s, 3H) ; 4.17- 4.41 (m, 2H) ; 6.57 (d,1H) ; 6.91- 7.04 (m,2H) ; 7.72 (d,1H) ; 8.01 (s, 1H) .

Intermedio 61

Metanosulfonato de 2- (trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 1- il) etil

[trans(±) - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo **(Intermedio 62,** 1.0 g, 2.7 mmol) , trietilamina (0.52 mL, 3.74 mmol) , y cloruro de metanosulfonilo (0.25 mL, 3.21 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 33.** El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 62

[trans(±) - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato de *tert- butilo*

(trans(±) - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidin- 4- il) carbamato de *tert- butilo* **(Intermedio 63,** 1.3 g, 3.9 mmol) , 2- bromoetanol (0.36 mL, 5.1 mmol) , y etil(diisopropil) amina (1.0 mL, 5.9 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 7** para proporcionar 1.0 g (67%) del producto deseado. ^{1}HNMR(DMSO- d_6) δ: 0.00 (s, 6H) ; 0.79 (s, 9H) ; 1.33 (s, 9H) ; 1.39 (dd, 1H) ; 1.46- 1.58 (m, 1H) ; 1.71- 1.82 (m, 1H) ; 1.82- 1.93 (m, 1H) ; 2.33 (t, 2H) ; 2.72 (d, 1H) ; 2.80- 2.90 (m, 1H) ; 2.99- 3.16 (m, 1H) ; 3.32- 3.47 (m, 3H) ; 4.36 (t, 1H) ; 6.56 (d, 1H) .

Intermedio 63

(trans(+) - 3- {tert- butilo(dimetil) silil] oxi}piperidin- 4- il) carbamato de *tert- butilo*

trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi} piperidina- 1- carboxilato de bencilo **(Intermedio 64,** 1.8 g, 3.9 mmol) se hidrogenó en metanol (50 mL) sobre 10% paladio sobre carbono (~400 mg) a presión normal durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.3 g del producto como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 0.00 (s, 6H) ; 0.80 (s, 9H) ; 1.20- 1.30 (m, 1H) ; 1.33 (s, 9H) ; 1.53 (d, 1H) ; 2.15 (dd, 1H) ; 2.23- 2.39 (m, 1H) ; 2.74 (d, 1H) ; 2.88 (dd, 1H) ; 3.20- 3.30 (m, 2H) ; 4.08 (s. 1H) ; 6.58 (d, 1H) .

Intermedio 64

trans(±) - 4[(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}piperidina- 1- carboxilato de bencilo

Una mezcla de trans(±) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- hidroxipiperidina- 1- carboxilato de bencilo **(Intermedio 55,** 2.0 g, 5.7 mmol) , imidazol (0.58 g, 8.6 mmol) y (cloro) dimetilsililo de *tert- butilo* (1.0 g, 6.9 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se agregó agua (50 mL) a la reacción y la mezcla se extrajo 2 veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se

concentraron hasta sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice con 10- 25% acetona en hexanos proporcionó 1.8 g (69%) del producto como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 0.00 (s, 6H) ; 0.80 (s, 9H) ; 1.27- 1.41 (m, 10H) ; 1.61- 1.72 (m, 1H) ; 2.59- 3.05 (m, 2H) ; 3.30- 3.40 (m, 2H) ; 3.69- 3.95 (m, 2H) ; 4.92- 5.14 (m, 2H) ; 6.68 (d, 1H) ; 7.24- 7.40 (m, 5H) .

Intermedio 65

1- {2- [4- amino- 3- hidroxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero B

{3- hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo* trans- enantiómero B **(Intermedio 59,** 130 mg, 0.31 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 31** para proporcionar 84 mg (85%) del producto crudo como una espuma blancuzca.

MS (ESP) : 319 (MH^+) para $C_{16}H_{22}N_4O_3$

Intermedio 66

3- Hidroxi- 2- oxo- 1,2,3,4- tetrahidroquinolina- 7- carbonitrilo

3- (4- ciano- 2- nitrofenil) - 2- oxopropanoato de etilo (6.5 kg, 24.8 mol) y acetonitrilo (21 L) se agitó a 22°C, se agregó borohidruro de sodio (0.30 kg, 7.9 mol) en porciones, luego la mezcla se agitó durante 1 hora a 24°C. Se cargó ácido acético (65 L) a la solución y la temperatura interna se elevó a 65°C. Se agregó hierro (3.3 kg) a la solución en porciones (6 x 0.5 kg) durante 1 hora. Después de 1 hora adicional el producto se aisló mediante filtración, se lavó secuencialmente con agua (3 x 25L) y etanol (29 L) y se secó bajo presión reducida para proporcionar el producto como un sólido amarillento, 3.07 kg (66%) .

Mp > 250°C

MS (ESP) : 189 (MH^+) para $C_{10}H_8N_2O2$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.90- 3.20 (m, 2H) ; 4.10- 4.20 (m, 1H) ; 5.65 (d, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.35- 7.45 (m, 2H) ; 10.38 (s, 1H) .

Intermedio 67

1- {2- [- 4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1.2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo. trans- enantiómero A

A una solución de{1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- l(2H) - il) etil] - 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato, trans- enantiómero A **(Intermedio 68,** 0.30 g, 0.72 mmol) en diclorometano (20 mL) , se agregó ácido trifluoroacético (4 mL) con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla de reacción se dejo calentar a temperatura ambiente. TLC se reveló limpio pero no se completo la conversión después de ~ 30 min (15% metanol/diclorometano conteniendo 0.5% hidróxido de amonio como eluyente) . Se agregaron otros 4 mL de ácido trifluoroacético. Después de 30 min la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo crudo se particionó entre 15% metanol/diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se ajustó a pH ~ 10 con solución de carbonato de sodio saturado. Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de vuelta 2 veces con 15% metanol/diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad proporcionando 0.30 g del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 315 (MH^+) para $C_{17}H_{19}FN_4O_5$

Intermedio 68

{1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil- 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato, trans- enantiómero A

Una solución de 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 5,** 500 mg, 2.94 mmol) en DMF seco (10 mL) se trató con hidruro de sodio a 0°C (60% en aceite, 153 mg, 3.82 mmol) . El enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se enfrió nuevamente en baño de hielo y se trató con una solución de metanosulfonato de 2- {(3R,4R) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il} etilo, trans- enantiómero A **(Intermedio 69,-** 0.38 mmol/mL, 3.82 mmol) , en DMF seco. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Esta se apagó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL) . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 10- 50% acetona en hexanos proporcionó 680 mg (56%) del producto como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.25- 1.43 (m, 11H) ; 1.67- 1.78 (m, 1H) ; 2.04- 2.17 (m, 2H) ;

292

2.57- 2- 68 (m, 2H) ; 2.80- 2.89 (m, 1H) ; 3.25- 3.32 (m, 1H) ; 4.27- 4.47 (m, 2H) ; 4.30 (m, 1H) 6.78 (d, 1H) ; 6.99 (d, 1H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.09 (s, 1H) .

MS (ESP) : 415 (MH^+) para $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

Intermedio 69

Metanosulfonato de 2- {4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etilo, trans- enantiómero A

Una solución de [3- fluoro- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato de *tert- butilo*, trans- enantiómero A **(Intermedio 70,** 2.0 g, 7.62 mmol) en diclorometano seco (50 mL) a 0°C se trató con trietilamina (1.5 mL, 10.7 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0.71 mL, 9.15 mmol) . Después de 15 min, la reacción se apagó con buffer con fosfato de potasio (1M, pH 7) . La fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Se agregó acetato de etilo a las fases orgánicas combinadas. El diclorometano se retiró bajo presión reducida dejando atrás el producto en solución en acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con agua para retirar cualquier sal restante. La fase acuosa se extrajo de vuelta (una vez) con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se agregó DMF seco (20 mL) al filtrado. El acetato de etilo se retiró bajo presión reducida dejando atrás el producto en DMF, el cual se utilizó sin retraso en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 70

[3- fluoro- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato tert- butilo, trans- enantiómero A

A una solución de benzil- [3- fluoro- l- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato de bencilo, trans- enantiómero A **(Intermedio 71,** 5.6 g, 14.5 mmol) en etanol (100 mL) se agregó 20% hidróxido de paladio sobre carbono (1.5 g) . La reacción se agitó bajo una atmosfera de hidrógeno durante la noche. TLC reveló la desaparición completa del material de inicio (15% metanol/diclorometano conteniendo 0.5% hidróxido de amonio como eluyente) . Luego la mezcla de reacción se trató con dicarbonato de di- tert- butilo (4.0 mL, 17.4 mmol) y se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. TLC reveló la desaparición completa del material de inicio. La mezcla de reacción se filtró a través celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0- 5% metanol/diclorometano seguido por un gradiente isocrático de 5% metanol/diclorometano conteniendo hidróxido de

amonio al 0.25% para proporcionar 2.86 g (75%) del producto como un aceite amarillo.
^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29- 1.45 (m, 11H) ; 1.65- 1.79 (m, 1H) ; 1.93- 2.08 (m, 2H) ; 2.38- 2.46 (m, 2H) ; 2- 69- 2.79 (m, 1H) ; 3.10- 3.21 (m, 1H) ; 3.47 (q, 2H) ; 4.26 (m, 1H) 4.44 (t, 1H) ; 6.99 (d, 1H) .

Intermedio 71

Benzil[3- fluoro4- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il) }carbamato de bencilo, trans- enantiómero A

y

Intermedio 72

Benzil- [3- fluoro- l- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato de bencilo, trans- enantiómero B

Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1M, 21.3 mL, 21.3 mmol) se agregó a trans (±) benzil- benzil[l- (2- {[tert- butil(dimetil) silil] oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- il] carbamato **(Intermedio 73,** 8.9 g, 17.8 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C. La solución se dejo calentar a temperatura ambiente y agitó durante una hora. Luego la mezcla se enfrió a 0°C y se apagó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía sobre sílice con 40% acetona en hexanos proporcionó el producto como un aceite (5.1 g, 74%) .

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.55 (m, 1H) ; 1.67 (m, 1H) ; 2.02 (m, 2H) ; 2.40 (m, 2H) ; 2.74 (m. 1H) ; 3.14- 3.28 (m,2H) ; 3.43 (m, 2H) ; 3.93 (m, 1H) ; 4.40 (t, 2H) ; 4.50 (m, 1H) ; 5.06 (m, 2H) ; 7.15 (m, 1H) ; 7.20- 7.31 (m, 8H) ; 7.36 (m, 1H) .

MS (ESP) : 387.25 (MH+) para $C_{22}H_{27}FN_2O_3$

La mezcla racémica se separó sobre una columna Chiralpak AD (500 x 20 mm, 20micras) con etanol/metanol (1:1) , conteniendo 0.1% dietilamina. Trans- enantiómero A **(Intermedio 71)** se eluyó primero, seguido por trans- enantiómero B **(Intermedio 72) .** La pureza quiral (utilizando un método analítico equivalente al método preparativo descrito anteriormente) se determinó >98% e.e. para ambos enantiómeros.

Intermedio 73

Trans (±) benzil- benzil- 1- (2- {tert- butil(dimetil) silil] oxi}etil) - 3- fluoropiperidin- 4- il] carbamato

294

Una mezcla de hidrocloruro de trans (±) benzil- benzil(3- fluoropiperidin- 4- il) carbamato **(Intermedio 74,** 7.98 g, 21.1 mmol) , (2- bromoetoxi) - tert- butildimetilsilano (6.85 g, 27.5 mmol) y carbonato de cesio (17.9 g, 55.0 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se calentó a 60°C durante doce horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta casi sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía sobre sílice con 10% acetona en hexanos proporcionó el producto como aceite (8.9 g, 84%) .

^{1}H NMR (cloroformo- d_3) δ ppm: 0.04- 0.07 (s, 6H) ; 0.77- 0.88 (s, 9H) ; 1.58- 1.74 (m, 2H) ; 2.05- 2.20 (m, 2H) ; 2.44- 2.58 (m, 2H) ; 2- 69- 2.84 (m, 1H) ; 3.24 (m, 1H) ; 3.65 (s, 2H) ; 4.44- 4.59 (m,3H) ; 5.11 (s,2H) ; 7.13- 7.28 (m, 9H) ; 7.34 (m, 2H) .

MS (ESP) : 501.28 (MH^+) para $C_{18}H_{41}FN_2O_4Si$

Intermedio 74

Trans (±) hidrocloruro de benzil- benzil(3- fluoropiperidin- 4- il) carbamato

A una solución de trans (±) *tert- butil* 4- {benzil[(benziloxi) carbonil] amino}- 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato **(Intermedio** 75, 12.05 g, 28.2 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0°C se agregó cloruro de hidrogeno (1M en éter dietilico, 56.5 mL, 56.5 mmol) . La solución se dejó agitar durante una hora. El sólido se filtró, y la torta de filtro se lavó con éter dietilico para proporcionar la sal de mono hidrocloruro del producto (10.1 g, 95%) .

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68 (m, 1H) ; 2.00- 2.15 (m, 1H) ; 3.08 (m, 1H) ; 3.18 (m, 1H) ; 3.34 (m,2H) ; 3.50(m, 1H) ; 4.34- 4.49 (m, 2H) ; 4.65 (m, 1H) ; 5.02 (s,1H) ; 5.14 (d, *J*= 19.40 Hz, 2H) ; 7.15- 7.30 (m, 8H) ; 7.32 (m, 2H) .

MS (ESP) : 343.19 (MH+) para $C_{20}H_{23}FN_2O_2$

Intermedio 75

Trans (±) tert- butil- 4- {benzil[(benziloxi}carbonil] amino) - 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato

A una solución de trans (±) tert- butil- (4- benzilamino) - 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato **(Intermedio 76,** 10.3 g, 33.4 mmol) en 1,4- dioxano (100 mL) y carbonato de sodio (5.31 g, 50.1 mmol) en agua (20 mL) se agregó cloroformato de bencilo (5.89 mL, 41.8 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó dos horas. Luego

la mezcla de reacción se concentró hasta casi sequedad y diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre sílice con 20% acetato de etilo en hexanos proporcionó el producto como un sólido (12.5 g, 94%) .

MS (ESP) : 343.18 (MH^+menos BOC) para $C_{25}H_{31}FN_2O_4$

^1H NMR (cloroformo- d_3) δ ppm: 1.45 (s, 9H) ; 1.67 (d, J=8.67 Hz, 2H) ; 1.84 (m, 1H) ; 2.59- 2.75 (m, 2H) ; 3.91- 4.07 (m, 2H) ; 4.48 (d, J=16 Hz, 2H) ; 4.63 (d, J=16 Hz, 1H) ; 5.18 (s, 2H) ; 7.20- 7.34 (m, 10H) .

Intermedio 76

Trans (±) tert- butilo (4- benzilamino) - 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato

El compuesto del título se preparó como se describió por Monique B. van Neil et al, J. Med. Chem., 1999, 42, 2087- 2104 y las referencias al respecto.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm; 1.32 (m, 1H) ; 1.39 (s,9H) ; 1.79 (m,1H) ; 2.38 (m, 1H) ; 2.73 (m, 1H) ; 3.18 (m, 1H) ; 3.31 (m, 1H) ; 3.46 (m, 1H) ; 3.60- 3.80 (m, 3H) ; 4.39 (m, 1H) ; 7.20- 7.38 (m, 5H) .

Intermedio 77

1- {2- [4- Amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans enantiómero A

{3- fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert*- butilo, trans- enantiómero A **(Intermedio 78,** 0.30 g, 0.71 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 67** para proporcionar 0.25 g del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 321 (MH^+) para $C_{16}H_{21}FN_4O_2$

Intermedio 78

{3- fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo*, trans- enantiómero A

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 0.52 g, 2.95 mmol) , metanosulfonato

de 2- {4- [(*tert*- butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etilo, trans- enantiómero A (**Intermedio 69,** ~0.38 mmol/mL, 3.82 mmol) , e hidruro de sodio (60% en aceite, 153 mg,3.82 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 68.** La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 10- 50% acetona en hexanos proporcionó 0.83 g (67%) del producto como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.23- 1.45 (m, 11H) ; 1.64- 1.80 (m, 1H) ; 2.04- 2.19 (m, 2H) ; 2- 61- 2.71 (m, 2H) ; 2.84 (d, 1H) ; 3.25- 3.33 (m, 1H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.27- 4.43 (m, 2H) ; 4.28 (m, 1H) ; 16.94- 7.05 (m, 3H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) .

MS (ESP) : 421 (MH^+) para $C_{21}H_{29}FN_4O_4$

Intermedio 79

1- {2- [4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, trans- enantiómero B

{1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato de *tert*- butilo, trans- enantiómero B (**Intermedio 80,** 0.30 g, 0.72 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 67** para proporcionar 0.25 g del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 315 (MH^+) para $C_{17}H_{19}FN_4O$

Intermedio 80

{1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero B

2- Oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (**Intermedio 5,** 0.50 g, 2.94 mmol) , metanosulfonato de 2- {4- [{*tert*- butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- l- il}etilo, trans- enantiómero B (**Intermedio 81,** ~0.38 mmol/mL, 3.82 mmol) , e hidruro de sodio (60% en aceite, 153 mg, 3.82 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 68.** La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 10- 50% acetona en hexanos proporcionó 0.64 g (53%) del producto como un sólido blancuzco.

MS (ESP) : 415 (MH^+) para $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.25- 1.43 (m, 11H) ; 1.67- 1.78 (m, 1H) ; 2.04- 2.17 (m, 2H) ; 2.57- 2- 68 (m, 2H) ; 2.80- 2.89 (m, 1H) ; 3.25- 3.32 (m, 1H) ; 4.27- 4.47 (m, 2H) ; 4.30 (m, 1H) ;

6.78 (d, 1H) ; 6.99 (d, 1H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.09 (s, 1H) .

Intermedio 81

Metanosulfonato de 2- {4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il) etilo, trans- enantiómero B

[3- fluoro- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero B **(Intermedio 82,** 2.0 g, 7.62 mmol) , trietilamina (1.5 mL, 10.7 mmol) , y cloruro de metanosulfonilo (0.71 mL, 9.15 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 69.** El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Intermedio 82

[3- fluoro- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero B

Benzil- benzil[3- fluoro- 1- (2- hidroxietil) piperidin- 4- il] carbamato, trans- enantiómero B **(Intermedio 72,** 5.6 g, 14.4 mmol) , 20% hidróxido de paladio sobre carbono (0.5 g) , y dicarbonato de di- tert- butilo (3.5 g, 15.8 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 70.** La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10% metanol (0.1% hidróxido de amonio) en acetato de etilo proporcionó 2.9 g (76 %) del producto como un aceite.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1.36- 1.55 (m, 10H) ; 2.02- 2.31 (m, 3H) ; 2.52- 2- 64 (m, 2H) ; 2.72- 2.82 (m, 2H) ; 3.09- 3.20 (m, 1H) ; 3.60 (t, 3H) ; 4.31 (m, 1H) ; 4.80 (d, 1H)

Intermedio 83

l- {2- [4- amino- 3- fluoropiperidin- l- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans enantiómero B

{3- fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de *tert*- butilo, trans- enantiómero B **(Intermedio 84,** 0.33 g, 0.78 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 67** para proporcionar 0.27 g del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 321 (MH^+) para $C_{16}H_{21}FN_4O_2$

Intermedio 84

{3- fluoro- l- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- l(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo, trans- enantiómero B

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 0.52 g, 2.95 mmol) , metanosulfonato de 2- {4- [(*tert*- butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- l- il}etilo, trans- enantiómero B **(Intermedio 81,** ~0.38 mmol/mL, 3.82 mmol) , e hidruro de sodio (60% en aceite, 153 mg, 3.82 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 68.** La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 10- 50% acetona en hexanos proporcionó 0.93 g (78%) del producto como un sólido blancuzco.

MS (ESP) : 421 (MH^+) para $C_{21}H_{29}FN_4O_4$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.23- 1.45 (m, 11H) ; 1.64- 1.80 (m, 1H) ; 2.04- 2.19 (m, 2H) ; 2- 61- 2.71 (m, 2H) ; 2.84 (d, 1H) ; 3.25- 3.33 (m, 1H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.27- 4.43 (m, 2H) ; 4.28 (m, 1H) ; 16.94- 7.05 (m, 3H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) .

Intermedio 85

l- (2- [(3R,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- l- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

Una solución de {(3R,4R) - l- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- l(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo* **(Intermedio 86,** 280 mg, 0.66 mmol) en diclorometano (30 mL) se trató con ácido trifluoroacético (10 mL) . Después de 1 hora, la reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se combinó en 15% metanol en cloroformo (30 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se ajustó a pH ~ 10 con solución de carbonato de sodio saturado, y se extrajo de vuelta con 15% metanol/cloroformo (3 x 30 mL) . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad proporcionando 240 mg del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 327 (MH^+) para $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermedio 86

{(3R,4R) - l- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo

e

Intermedio 87

{(3S, 4S) - 1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo

Una mezcla de [trans(±) - 3- metoxipiperidin- 4- il] carbamato de tert- butilo **(Intermedio 53,** 0.63 g, 2.7 mmol) y 2- oxo- 1- (2- oxoetil) - 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 88,** 0.57 g, 2.7 mmol) en 1:1 metanol seco/cloroformo (30 mL) se calentó a 70 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con borohidruro de triacetóxido de sodio (1.7 g, 8.1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se particionó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de vuelta una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice con 25- 50% acetona en hexanos proporcionó 0.74 g (62%) de la mezcla racémica de los productos.

MS (ESP) : 427 (MH^+) para $C_{23}H_{30}N_4O_4$

^1H NMR ($DMSO\text{-}D_6$) δ ppm: 1.19- 1.33 (m, 1H) ; 1.37 (s, 9H) ; 1.64- 1.73 (m, 1H) ; 1.77(m, 1H) : 1.99 (m, 1H) ; 2.59 (m, 2H) ; 2.79- 2.87 (m, 1H) ; 2.93- 3.04 (m, 1H) ; 3.05- 3.15 (m, 1H) ; 3.23- 3.30 (m, 1H) ; 3.28 (s, 3H) ; 4.30- 4.47 (m, 2H) ; 6.79 (d, 2H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) : 8.01 (d, 1H) ; 8.09 (s, 1H) .

La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC sobre una columna Chiralpak AD (20 x 250 mm, 10 micras) con un gradiente isocrático de 80% hexanos, 20% 1:1 etanol/metanol, 0.1% dietilamina a tasa de flujo de 20 mL/min. Esto proporcionó 0.28 g de {(3R,4R) - 1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de *tert- butilo* **(Intermedio 86,** segundo pico de elusión, isómero (+) y 0.32 g de {(3S,4S) - 1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo **(Intermedio 87,** primer pico de elusión, isómero (-) .

Intermedio 88

2- Oxo- 1- (2- oxoetil) - 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

A una solución de 1- (2,2- dietoxietil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

(**Intermedio 89,** 21.5 g, 75.1 mmol) en acetonitrilo (230 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (2 eq., 12.5 mL) . Después de 1 hora, el precipitado resultante se recolectó mediante filtración. Esto proporcionó 16 g (100%) del producto como un sólido incoloro después de secar, el cual se utilizó sin purificación adicional.

MS (ESP) : 213 (MH^+) para $C_{12}H_8N_2O_2$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 5.25- 5.38 (m, 2H) ; 6.82 (d, 1H) ; 7.67 (d, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.02- 8.14 (m, 2H) ; 9.64- 9.74 (m, 1H) .

Intermedio 89

1- (2,2- diethoxietil) - 2- oxo- 1,2- hidroquinolina- 7- carbonitrilo

Una mezcla de 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (**Intermedio 5,** 35.0 g, 201 mmol) , 2- bromo- 1,1- dietoxietano (44.1 mL, 281 mmol) y carbonato de cesio (78.5 g, 241 mmol) en NMP seco (200 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (350 mL) y se extrajo con acetato de butilo (2x 350 mL) . Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de celite y se lavaron con agua (1x 175 mL) . La solución de acetato de butilo se concentró a 140 mL y diluyó con iso- hexano 525 ml. El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con *iso*- hexano 70 ml. Esto proporcionó 34 g (60%) del producto como un sólido incoloro después de secar, el cual se utilizó sin purificación adicional.

MS (ESP) : 309 (MNa^+) para $C_{16}H_{18}N_2O_3$

^1H- NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.96 (t, 6H) ; 3.34- 3.47 (m, 2H) ; 3.56- 3.73 (m, 2H) ; 4.39 (d, 2H) ; 4.72 (t, 1H) ; 6.80 (d, 1H) ; 7.62 (d, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 8.02 (d, 1H) ; 8.13- 8.22 (m, 1H) .

Intermedio 90

1- {2- [(3S, 4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo

{(3S,4S) - 1- [2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo (**Intermedio 87,** 0.32 g, 0.75 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 85** para proporcionar 0.24 g del producto crudo como un aceite.

MS (ESP) : 327 (MH^+) para $C_{18}H_{22}N_4O_2$

Intermedio 91

Cis(+) 1- [2- (4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il) etil] - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, sal del ácido trifluoroacético

A una solución de {3- fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato de cis(±) *tert- butilo* **(Intermedio 92,** 222 mg, 0.53 mmol) , en cloroformo (10 mL) a 0°C, se agregó 30% de ácido trifluoroacético en cloroformo (6 mL) . Después de 3 horas a temperatura ambiente el solvente se retiró bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. El compuesto del título puede estar presente en la forma de una sal del ácido bis- trifluoroacético.

MS (ESP) : 321 (MH^+) para $C_{16}H_{21}FN_4O$

Intermedio 92

Cis(±) tert- butil- {3- fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}carbamato

7- Metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 15,** 181 mg, 1 mmol) y metanosulfonato de cis(±) *2- {4- [(tert-* butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etilo **(Intermedio** 21, ~1mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 20. Cromatografía sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (2:3) proporcionó 222 mg (51%) del producto como un sólido.

MS (ESP) : 421 (MH^+) para $C_{21}H_{29}FN_4O_4$

^{1}H- NMR($CDCl_3$- d) δ: 1.44 (s, 9H) ; 1.86 (m, 2H) ; 2.40 (m, 2H) ; 2.80 (m, 2H) ; 3.15 (m, 1H) ; 3.41 (m. 1H) ; 3.70 (m, 1H) ; 3.94 (s, 3H) ; 4.42 (m, 2H) ; 4.70 (m, 2H) ; 6.93 (m, 2H) ; 7.77 (m, 1H) ; 8.11 (s, 1H) .

Intermedio 93

1- {2- [(3R, 4S) - 4- amonio- *3-* metoxipiperidin- 1 –il] etil}- 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal del ácido trifluoroacético

{(3R,4S) - 1- [2- (7- ciano- 4- metil- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo (Intermedio 94, 360 mg, 0.81 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 91,** proporcionando el compuesto del título. El compuesto del título

puede estar presente en forma de una sal del ácido bis trifluoroacético.

MS (ESP) : 341 (MH^+) para $C_{19}H_{24}N_4O_2$

Intermedio 94

(CR,4S) - l- [2- (7- ciano- 4- metil- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il} carbamato de tert- butilo

A una solución de 4- metil- 2- oxo- l,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (V. N. Gogte, S.B. Kulkarni y B.D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry,* 15B . 769- 773 (1977)) (368 mg, 2 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se agregó hidruro de sodio (120 mg, 60% en aceite, 3 mmol) . La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de metanosulfonato de 2- {(3R,4S) - 4- [(ter*t*- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- l- il}etilo **(Intermedio 39,** ~2 mmol) en DMF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (3:2) proporcionó 360 mg de una mezcla 3:1 del compuesto del título y el producto de O- alquilación.

MS(ESP) : 441 (MH^+) para $C_{24}H_{32}N_4O_4$

Intermedio 95

Cis(+) l- [2- (4- amino- 3- fluoropiperidin- l- il) etil] - 4- metil- 2- oxo- l,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal del ácido trifluoroacético

{l- [2- (7- ciano- 4- metil- 2- oxoquinolin- l(2H) - il) etil] - 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato de cis(±) *tert- butilo* **(Intermedio 96,** 269 mg, 0.63 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 91** para proporcionar el producto crudo (200 mg) . El compuesto del título puede estar presente en la forma de una sal del ácido bis- trifluoroacético.

MS (ESP) : 329 (MH^+) para $C_{18}H_{21}FN_4O$

Intermedio 96

cis(+) tert- butil- {l- [2- (7- ciano- 4- metil- 2- oxoquinolin- l(2H) - il) etil) }- 3- fluoropiperidin- 4- il}carbamato

A una mezcla de 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (V. N. Gogte, S.B. Kulkarni y B.D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry,* 15B . 769- 773 (1977)) (350 mg, 1.9 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se agregó hidruro de sodio (90 mg, 60% en aceite, 2.2 mmol) . La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución de metanosulfonato de cis(+) 2- *{4- [(tert-* butoxicarbonil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etilo (Intermedio 21, ~1.9 mmol) en DMF luego se agregó a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (1:1) proporcionó 269 mg (33%) del producto como un sólido de color canela.

MS (ESP) : 428 (MH^+) para $C_{23}H_{29}FN_4O_3$

Intermedio 97

1- (2- ((3S,4R) - 4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il) etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal del ácido trifluoroacético

(3S,4R) - 1- (2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil) - 3- fluoropiperidin- 4- ilcarbamato tert- butilo **(Intermedio 98,** 0.5 g, 1.21 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 91** para proporcionar el producto crudo en rendimiento cuantitativo, el cual se utilizó directamente para el siguiente paso. El compuesto del título puede estar presente en forma de una sal del ácido bis- trifluoroacético.

MS (ESP) : 315 (MH^+) para $C_{17}H_{19}FN_4O$

Intermedio 98

(3 S,4R) - 1- (2- (7- ciano- 2- oxoquinolin- 1 (2H) - il) etil) - 3- fluoropiperidin- 4- ilcarbamato de tert- butilo

Una mezcla de 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 5,** 0.5 g, 2.94 mmol) y 60 % por peso hidruro de sodio en aceite mineral (0.176 g, 4.41 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó una solución de metanosulfonato de 2- ((3S,4R) - 4- (tert- butoxicarbonilamino) - 3- fluoropiperidin- 1- il) etilo **(Intermedio 99,** 1 g, 2.94 mmol) en DMF (10 mL) . La mezcla de

reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en gel de sílice (0%-75% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color canela, 0.55 g (45%) . $[\alpha]_D$ = +0.063 (c=0.2, DMSO) .

MS (ESP) : 415 (MH^+) para $C_{22}H_{27}FN_4O_3$

Intermedio 99

Metanosulfonato de 2- ((3S,4R) - 4- (tert- Butoxicarbonilamino) - 3- fluoropiperidin- l- il) etilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3S,4R) - l- (2- (tert- butildimetilsililoxi) etil) - 3- fluoropiperidin- 4- amina **(Intermedio 100)** utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 21** a partir del **Intermedio 24.**

MS (ESP) : 341(MH^+) para $C_{13}H_{25}FN_2O_5S$

Intermedio 100

(3S,4R) - l- (2- tert- butildimetilsililoxi) etil) - 3- fluoropiperidin- 4- amina

Una solución de (3S,4R) - l- (2- (tert- butildimetilsililoxi) etil) - 3- fluoropiperidin- 4- ilcarbamato de bencilo **(Intermedio 101,** 8 g, 19.48 mmol) en etanol (100 ml) se hidrogenó sobre paladio sobre carbono (10%, activado, 1.037g) bajo presión normal a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una membrana 0.45 μm y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite (5g, 93%) .

MS (ESP) : 277(MH^+) para $C_{13}H_{29}FN_2OSi$

^{1}H- NMR($CDCl_3$- d) δ: 0.04 (s, 6H) ; 0.87 (s, 9H) ; 1.75 (m, 4H) ; 2.35 (m, 2H) ; 2.56 (m, 2H) ; 2.81 (m, 2H) ; 3.15 (m, 1H) ; 3.74 (m, 2H) ; 4.57 (m, 1H) .

Intermedio 101

(3S,4R) - (2- tert- butildimetilsililoxi) etil) - 3- fluoropiperidin- 4- ilcarbamato de bencilo

A una mezcla agitada de hidrocloruro (3S,4R) - 3- fluoropiperidin- 4- ilcarbamato de bencilo **(Intermedio 102,** 5.9 g, 20.43 mmol) y carbonato de cesio (33.3 g, 102.17 mmol) en acetonitrilo (300 mL) a temperatura ambiente se agregó (2- bromoetoxi) (tert- butil)

dimetilsilano (21.92 mL, 102.17 mmol) . La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través un embudo de filtración y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (0%- 50% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo, 8 g (95%) .

MS (ESP) : 411 (MH^+) para $C_{21}H_{35}FN_2O_3Si$

Intermedio 102

(3S,4R) - 3- fluoropiperidin- 4- ilcarbamato de bencilo, sal de hidrocloruro

A la solución de (3S,4R) - tert- butil 4- (benziloxicarbonilamino) - 3- fluoropiperidina- l- carboxilato **(Intermedio 103,** 8 g, 22.7 mmol) en diclorometano (200 mL) a 0 °C se agregó 4M cloruro de hidrógeno en dioxano (11.35 mL, 45.4 mmol) . La mezcla de reacción se dejo calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Otro equivalente de 4M cloruro de hidrogeno en dioxano se agregó y la reacción se agitó durante 4 horas más. El precipitado blanco resultante se recolectó mediante filtración y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5.9 g, 90%) .

MS (ESP) : 253(MH^+) para $C_{13}H_{17}FN_2O2$

Intermedio 103

(3S,4R) - tert- Butil4- (benziloxicarbonilamino) - 3- fluoropiperidina- l- carboxilato

A una mezcla de (3S,4R) - tert- butil 4- amino- 3- fluoropiperidina- l- carboxilato (preparada utilizando los procedimientos descritos en PCT Pub. Nos. WO 2006087543 y WO2007071965) (5.1 g, 23.37 mmol) en dioxano (150 ml) y carbonato de sodio saturado (50 mL) a 0 °C se agregó cloroformato de bencilo (5.00 ml, 35.05 mmol) . Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de sodio saturado. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. La cromatografía en gel de sílice (0%- 50% acetato de etilo en hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blancuzco, 8 g (97%) .

MS (ESP) : 353(MH^+) para $C_{18}H_{25}FN_2O_4$

^{1}H- NMR ($CDCl_3$- d) δ: 1.44 (m, 9H) ; 1.73 (m, 2H) ; 2.80 (m, 2H) ; 3.60 (m, 1H) ; 4.30 (m, 2H) ; 4.65 (m, 1H) ; 5.06 (m, 1H) ; 5.09 (s, 2H) ; 7.34 (m, 5H) .

306

intermedio 104

1- {2- [(3S, 4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal del ácido trifluoroacético

{(35,4R) - 1- [2- (7- ciano- 4- metil- 2- oxoquinolin- 1 (2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il}carbamato de tert- butilo **(Intermedio 105,** 191 mg, 0.43 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Intermedio 91** para proporcionar el crudo del compuesto del título en rendimiento cuantitativo, el cual se utilizó directamente para el siguiente paso. El compuesto del título puede estar presente en forma de sal del ácido bis- trifluoroacético.

MS (ESP) : 341 (MH^+) para $C_{19}H_{24}N_4O_2$

Intermedio 105

{(3S, 4R) - 1- [2- (7- ciano- 4- metil- 2- oxoquinolin- 1(2H) - il) etil] - 3- metoxipiperidin- 4- il} carbamato de tert- butilo

A una solución de 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (V. N. Gogte, S.B. Kulkarni y B.D. Tilak, *Indian Journal of Chemistry,* 15B . 769- 773 (1977)) (435 mg, 2.36 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se agregó hidruro de sodio (142 mg, 60% en aceite, 3.54 mmol) . La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de metanosulfonato de 2- {(3S,4R) - 4- [(tert- butoxicarbonil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etilo **(Intermedio 33,** ~ 2.8 mmol) en DMF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y luego se diluyó con agua, y extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía de fase inversa con acetonitrilo/agua/acetato de amonio proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro después de la liofilización (191 mg, 18%) .

MS (ESP) : 441 (MH^+) para $C_{24}H_{32}N_4O_4$

Intermedio 106

trifluoroacetato de 1- (2- ((3R,4S) - 4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il) etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3R,4S) - 4- (benzilamino) - 3- fluoropiperidina- 1- carboxilato de *tert- butilo* (WO2007071965 y WO2006087543) mediante un

proceso análogo a la secuencia descrita para el material racémico **(Intermedio 19)** , excepto para la siguiente modificación en el paso final : la sal cruda del ácido trifluoroacético del compuesto del título fue combinada en diclorometano (100 mL) y se lavó una vez con bicarbonato de sodio saturado (20 mL) . El lavado acuoso se ajustó a pH = 10 con 20% hidróxido de sodio y extrajo tres veces con diclorometano (100 mL) . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco, 352 mg (81%) .

MS (ESP) : 315 (MH^+) para $C_{17}H_{19}FN_4O$

Ejemplo 1

1- (2- {(3R, 4S) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1 –il} etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

Una mezcla de l- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- hidroxipiperidin- l- il] etil}- 2- oxo- l,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 1,** 74 mg, 0.24 mmol) y 2,3- dihidro[l,4] dioxino[2.3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (39 mg, 0.24 mmol) se calentó sobre tamices moleculares 3 Å recién activados a 70°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0.75 mmol) . La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se filtró a través una membrana 0.45 µm y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (8:1 a 4:1) . Las fracciones conteniendo el producto se agruparon y se concentraron hasta sequedad. El residuo se combinó en diclorometano/éter dietílico (1:2, 10 mL) y se agregó HCl en éter dietílico (2M, ~0.15 mL) . La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, se co- destiló dos veces con diclorometano (2x 15 mL) y se trituró a partir de éter para proporcionar la composición del título como un sólido incoloro, 91 mg (72%) , mp >210°C.

MS (ESP) : 462 (MH^+) para $C_{25}H_{27}N_5O_4$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 2.18 (m, 2H) ; 3.15 (m, 1H) ; 3.25- 3.36 (m, 4H) ; 3.69 (m, 2H) ; 4.10- 4.49 (m,7H) ; 4.61 (dd, 2H) ; 6.64 (brs, 1H) ; 6.83 (d, 1H) ; 7.30 (s, 1H) ; 7.72 (d, 1H) ; 7.97 (d. 1H) ; 8.08 (d, 1H) ; 8.22 (m, 2H) ; 9.45 (brs, 2H) ; 10.00 (brs, 1H) .

Ejemplo 2

1- [2- (3R, 4S) - 3- Hidroxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazine- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) y el **Intermedio 1** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

^{1}HNMR (D_2O) δ: (D_2o) 2.28 (m, 2H) ; 3.15 (ddd, 1H) ; 3.26 (m, 1H) ; 3.40- 3.72 (m, 4H) ; 3.91 (m, 1H) ; 4.28 (s, 2H) ; 4.52 (m, 1H) ; 4.61 (m, 1H) ; 4.71 (s, 2H) ; 4.80 (m, 1H) ; 6.65 (d, **1H) ;** 7.08 (d, 1H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.66 (d, 1H) ; 7.87 (d, 1H) ; 7.96 (s, 1H) ; 8.02 (d, 1H) .

ES $(MH)^+$: 475

Ejemplo 3

1- [2- ((3R,4s) - 3- hidroxi- 4- {[(3- oxo- 3.4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] tiazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- i) etil] - 2- oxo- 1, 2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] tiazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) y el **Intermedio 1** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

^{1}HNMR (D_2O) δ: (D_20) 2.31 (m, 2H) ; 3.20 (ddd, 1H) ; 3.31 (m, 1H) ; 3.40- 3.80 (m, 4H) ; 3.55 (s, 2H) ; 3.95 (m, 1H) ; 4.34 (s, 2H) ; 4.55- 4.70 (m, 2H) ; 4.82 (m, 1H) ; 6.84 (d, 1H) ; 7.11 (d, 1H) ; 7.66 (d, 1H) ; 7.80 (d, 1H) ; 7.87 (d, 1H) ; 7.96 (s, 1H) ; 8.03 (d, lH) .

ES$(MH)^+$:491

Ejemplo 4

1 –(2- {(3S, 4R) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1 –il}etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido y el **Intermedio 2** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

'H NMR (DMSO- d_6) δ: 2.17 (m, 2H) ; 3.14 (m, 1H) ; 3.25- 3.38 (m, 4H) ; 3.69 (m, 2H) ; 4.00- 4.49 (m, 7H) ; 4.61 (dd, 2H) ; 6.62(brs, 1H) ; 6.83 (d, 1H) ; 7.25 (s, 1H) ; 7.72 (d, 1H) ; 7.97 (d, 1H) ; 8.06 (d, 1H) ; 8.20 (m, 2H) ; 9.39 (brs, 2H) ; 9.93 (brs, 1H) .

ES $(MH)^+$: 462

Ejemplo 5

l- [2- ((3S.4R) - 3- hidroxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1, 4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- l- il) etil] - 2- oxo- l,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [l,4] oxazina- 6- carbaldehido y el **Intermedio 2** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

'H NMR (DMSO- d_6) δ: 2.20 (m. 2H) : 3.19 (m,lH) ; 3.25- 3.48 (m, 4H) ; 3.71 (m,2H) ; 4.19 (m, 2H) ; 4.55- 4.65 (m, 3H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.63 (brs, 1H) ; 6.83 (d, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.44 (d, 1H) : 7.73 (d, 1H) ; 7.97 (d, 1H) ; 8.07 (d, 1H) ; 8.24 (brs, 1H) ; 9.28 (m, 1H) ; 9.58 (m, 1H) ; 10.07 (m. 1H) ; 11.40 (m, 1H) .

ES $(MH)^+$: 475

Ejemplo 6

l- [2- ((3S 4R) - 3- Hidroxi- 4- ([(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] tiazin- 6- il) metil] amino}piperidin- l- il) etil] - 2- oxo- l,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [l,4] tiazina- 6- carbaldehido y el **Intermedio 2** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

'H NMR (DMSO- d_6) δ: 2.21 (m, 2H) ; 3.20 (m, 1H) ; 3.30- 3.76 (m, 6H) ; 3.60 (s, 2H) ; 4.24 (m, 2H) ; 4.57- 4.67 (m, 3H) ; 6.62 (d, 1H) ; 6.83 (d, 1H) ; 7.27 (d, 1H) ; 7.73 (d, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 8.07 (d, 1H) ; 8.24 (m, 1H) ; 9.34 (m, 1H) ; 9.61 (m, 1H) ; 10.04 (m,1H) ; 11.08(s, 1H) .

ES$(MH)^+$:491

310

Ejemplo 7

1- (2- {(3R, 4S) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, sal de bis hidrocloruro

2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido y el **Intermedio 11** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.28 (m, 2H) ; 3.20 (ddd, 1H) ; 3.31 (m, 1H) ; 3.45- 3.76 (m, 4H) ; 3.92 (s, 3H) ; 3.99 (m, 1H) ; 4.29- 4.62 (m, 8H) ; 4.83 (m, 1H) ; 6.93 (m, 1H) ; 7.12 (m, 1H) ; 7.22 (d, 1H) ; 7.81 (dd, 1H) ; 8.06 (d, 1H) ; 8.19 (d, 1H) .

ES $(MH)^+$: 468

Ejemplo 8

6- [({(3R, 4S) - 3- Hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [1, 4] oxazin- 3(4H) - ona, sal de bis hidrocloruro

3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido y el **Intermedio 11** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 2.19 (m, 2H) ; 3.19 (m, 1H) ; 3.30- 3.48 (m, 4H) ; 3.62- 3.83 (m, 2H) : 3.96 (s,3H) ; 4.18 (m,2H) ; 4.54- 4.76 (m, 3H) ; 4.69 (s, 2H) ; 6.54 (m, 1H) ; 7.04 (dd, 1H) ; 7.21 (d, 1H) ; 7.26 (d, 1H) ; 7.44 (d, 1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 9.28 (m, 1H) ; 9.61 (m, 1H) ; 10.26 (m, 1H) ; 11.41 (s, 1H) .

ES $(MH)^+$: 481

Ejemplo 9

6- [(3R,4S) - 3- Hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [1,4] tiazin- 3(4H) - ona, sal de bis hidrocloruro

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] tiazina- 6- carbaldehido y **Intermedio 11** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 2.19 (m. 2H) ; 3.17 (m,1H) ; 3.25- 3.70 (m, 6H) ; 3.59 (s, 2H) ; 3.96 (s,3H) ; 4.23 (m,2H) ; 4.55- 4.67 (m, 3H) ; 6.53 (d, 1H) ; 7.04 (dd, 1H) ; 7.20 (d, 1H) ; 7.27 (d,

1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 7.90 (d, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 9.30 (m, 1H) ; 9.60 (m, 1H) ; 10.21 (m, 1H) ; 11.08(s, 1H) .

ES (MH)$^+$: 497

Ejemplo 10

1- (2- {(3S 4R) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, sal de bis hidrocloruro

2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido y el Intermedio 12 se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 2.18 (m,2H) ; 3.16 (m,1H) ; 3.26- 3.40 (m, 4H) ; 3.65- 3.74 (m, 2H) ; 3.96 (s, 3H) ; 4.26- 4.43 (m, 7H) ; 4.62 (dd, 2H) ; 6.55 (m, 1H) ; 7.04 (dd, 1H) ; 7.19 (d, 1H) ; 7.36 (s, 1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 8.26 (s, 1H) ; 9.51 (m, 2H) ; 10.18 (m, 1H) . ES (MH) $^+$: 468

Ejemplo 11

6- [({(3S 4R) - 3- Hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3.2- b] [1,4] oxazin- 3(4H) - ona, sal de bis hidrocloruro

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2/H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazine- 6- carbaldehido y el **Intermedio 12** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1,** proporcionando la composición del título.

^{1}HNMR (D_2O) δ: 2.28 (m, 2H) ; 3.17 (ddd, 1H) ; 3.27 (m, 1H) ; 3.51- 3.75 (m, 4H) ; 3.91 (s, 3H) ; 3.99 (m,1H) ; 4.28 (m, 2H) ; 4.50- 4.62 (m, 2H) ; 4.71 (s, 2H) ; 4.80 (m, 1H) ; 6.90 (d, 1H) ; 7.08 (d, 1H) ; 7.11 (dd, 1H) ; 7.34 (d, 1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 8.05 (s, 1H) . ES(MH) $^+$:481

Ejemplo 12

1- (2- {(3S 4R) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil- 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de ácido monoacético

y

Ejemplo 13

l- (2- {(3R, 4S) - 4- [(2,3- Dihidro[1.4] dioxino[2.3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- l- il}etil) - 2- oxo- l,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de ácido monoacético

Cis(+) 1- [2- (4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 19,** 0.95 mmol) se suspendió en cloroformo/metanol (1:1, 20 mL) y se agregó por goteo N, N- diisopropiletilamina hasta que el material se solubilizó. Luego este se sometió a aminación reductiva con 2,3- dihidro[l,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (160 mg, 0.95 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (600 mg, 2.8 mmol) utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 1.** El residuo obtenido después de la filtración se combinó en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH~10 con solución de 1M hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo de vuelta con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de fase inversa con agua/acetonitrilo/acetato de amonio proporcionó el producto como una espuma de color canela, 276 mg (62%) .

'H- NMR ($CDCl_3$- d) δ: 1.86 (m, 2H) ; 2.34 (m, 3H) ; 2.71 (m, 2H) ; 2.82 (m, 1H) ; 3.03 (m, 1H) ; 3.30 (m, 1H) ; 3.93 (m, 2H) ; 4.30 (m, 4H) ; 4.42 (m, 2H) ; 4.90 (m, 1H) ; 6.80 (d, 1H) ; 6.90 (s, 1H) ; 7.45 (d, 1H) ; 7.65 (m, 2H) ; 7.78 (s, 1H) ; 8.09 (s, 1H) .

MS (ESP) : 464 (MH^+) para $C_{25}H_{26}FN_5O_3$

La mezcla racémica se separó sobre una columna 10μ Quiral pak AD, 250 x 20mm (50% metanol, 50% etanol, 0.1% dietilamina) . El **Ejemplo 12** se eluyó primero, $[\alpha]_D$ = + 14.3 (c=0,3, metanol) (89 mg) , seguido por el **Ejemplo 13,** $[\alpha]_D$ =- 11.6 (c=0.328, metanol) (80 mg) .

Ejemplo 14

1- (2- *{(3S, 4R) - 4[(* 2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2.3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1 –il} etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(lH) - ona, sal de bis- hidrocloruro

Una mezcla de l- {2- [(3S,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- l- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona **(Intermedio 31,** 160 mg crudo, 0.48 mmol) y 2,3- dihidro[l,4] dioxino[2.3- c] piridina- 7- carbaldehido (80 mg, 0.48 mmol) en metanol seco/cloroformo (1:1, 10 mL) se calentó bajo nitrógeno sobre tamices moleculares 3 Å durante una hora a 70 °C. La reacción se dejo enfriar a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (310 mg, 1.44 mmol) . Después de 30 min, la reacción se filtró a través celite. El filtrado se concentró

hasta sequedad, se combinó en 15% metanol en cloroformo, y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo de vuelta dos veces con 15% metanol/cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 2-5% metanol en diclorometano conteniendo 0.25% hidróxido de amonio proporcionó 160 mg (70%) de la base libre de la composición del título como un aceite. Esto se combinó en diclorometano/éter dietílico (1:1, 5 mL) y se trató con 2.0 M HCl en éter (~2 eq) . El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se reconstituyo en agua y liofilizó para proporcionar 148 mg de la composición del título como un sólido.

^{1}HNMR(D_2O) δ: 2.04- 2.33 (m, 2H) ; 3.05- 3.25 (m, 2H) ; 3.44 (s, 3H) ; 3.50- 3.71 (m, 3H) ; 3.87 (s,3H) ; 4.04 (s, 1H) ; 4.21 (d, 3H) ; 4.26- 4.32 (m, 3H) ; 4.33- 4.40 (m, 2H) ; 4.45- 4.58 (m, 1H) : 4.74- 4.87 (m, 1H) ; 6.82- 6.92 (m, 1H) ; 7.02- 7.12 (m, 2H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.01 (s, 1H) ; 8.09 (s, 1H) .

MS (ESP) : 482 (MH^+) para $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Ejemplo 15

6- [({(3S, 4R) - 3- Metoxi- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 3(4H) - ona

1- {2- [(3S,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(lH) - ona (**Intermedio 31,** 160 mg crudo, 0.48 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b]] [l,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (85 mg, 0.48 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (310 mg, 1.44 mmol) se hicieron reaccionar como se describe para el ejemplo **14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 139 mg (58%) de la composición del título.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.36- 1.53 (m, 1H) ; 1.59- 1.77 (m, 1H) ; 2.24- 2.37 (m, 1H) ; 2.40- 2.46 (m, 1H) ; 2- 60 (t, 2H) ; 2- 65- 2.84 (m, 2H) ; 3.14- 3.21 (m, 3H) ; 3.30- 3.34 (m, 2H) ; 3.67 (q, 2H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.22- 4.45 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.92- 7.10 (m, 3H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) ; 11.15- 11.27 (m, 1H) .

MS (ESP) : 495 (MH^+) para $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Ejemplo 16

1- (2- {(3R, 4S) - 4- [(2, 3- Dihidro[1,4] dioxino[2.3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona (**Intermedio** 37, 37 mg, 0.11 mmol) , 2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehído (WO 2004/058144) (18 mg, 0.11 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0.33 mmol) se hicieron reaccionar como se describió según el **Ejemplo 14** para proporcionar 29 mg de la composición del título como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.17- 2.30 (m, 2H) ; 3.12- 3.24 (m, 2H) ; 3.49 (s, 3H) ; 3.56- 3.75 (m, 3H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.09 (s, 1H) ; 4.25 (d, 2H) ; 4.34 (dd, 2H) ; 4.41 (dd, 2H) ; 4.52- 4.70 (m, 2H) ; 4.79- 4.93 (m, 2H) ; 6.93 (d, 1H) ; 7.08- 7.16 (m, 2H) ; 7.82 (d, 1H) ; 8.07 (s, 1H) ; 8.13 (s, 1H) .

MS (ESP) : 482 (MH^+) para $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Ejemplo 17

6- [({(3R, 4S) - 3- metoxi- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il} amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 3 (4H) - ona

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona (**Intermedio 37,** 37 mg crudo, 0.11 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazine- 6- carbaldehído (WO 2004/058144) (20 mg, 0.11 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0.33 mmol) se hicieron reaccionar como se describe para el ejemplo **14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 34 mg (63%) de la composición del título.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.39- 1.53 (m, 1H) ; 1.59- 1.77 (m, 1H) ; 2.29 (d, 1H) ; 2.38- 2.47 (m, 1H) ; 2- 60 (t, 2H) ; 2- 65- 2.85 (m, 3H) ; 3.13- 3.22 (m, 3H) ; 3.30- 3.34 (m, 2H) ; 3.58- 3.78 (m, 2H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.24- 4.44 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.93- 7.07 (m, 3H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.04 (s, 1H) ; 11.20 (s, 1H) .

MS (ESP) : 495 (MH+) para $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Ejemplo 18

6- [{(3R, 4S) - 3- metoxi- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [1,4] tiazin- 3(4H) - ona, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1 –il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H)* -

ona (**Intermedio 37,** 70 mg crudo, 0.21 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2-6] [1,4] tiazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (40 mg, 0.21 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0.63 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 14** para proporcionar 73 mg de la composición del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.13- 2.28 (m, 2H) ; 3.03- 3.21 (m, 2H) ; 3.41- 3.46 (m, 3H) ; 3.50 (s, 2H) ; 3.52- 3.72 (m, 4H) ; 3.86 (s, 3H) ; 4.08 (s, 1H) ; 4.19- 4.35 (m, 3H) ; 4.44- 4.59 (m, 1H) ; 4.74- 4.88 (m,1H) ; 6.86 (d,1H) ; 7.01- 7.10 (m, 2H) ; 7.70- 7.79 (m, 2H) ; 8.01 (s, 1H) . MS (ESP) : 511 (MH^+) para $C_{25}H_{30}N_5O_4S$

Ejemplo 19

1- (2- {(3S,4R) - 4- [(2, 3- Dihidro [1,4] dioxino[23- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il} etil) - 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3S,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (**Intermedio 41,** 93 mg, 0.29 mmol) , 2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (47 mg, 0.29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0.86 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 14** para proporcionar 95 mg de la composición del título como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.14- 2.33 (m,2H) ; 3.12- 3.27 (m, 2H) ; 3.42- 3.49 (m, 3H) ; 3.54- 3.62 (m, 2H) ; 3.63- 3.76 (m, 2H) ; 4.09 (s, 1H) ; 4.25 (d, 1H) ; 4.32- 4.39 (m, 4H) ; 4.43- 4.50 (m, 2H) ; 4.50- 4.65 (m, 1H) ; 4.83 (d, 1H) ; 6.80 (d, 1H) ; 7.29 (s, 1H) ; 7.61 (dd, 1H) ; 7.82 (d, 1H) ; 7.91 (s, 1H) ; 7.97 (d, 1H) ; 8.22 (s, 1H) .

MS (ESP) : 476 (MH^+) para $C_{26}H_{29}N_5O_4$

Ejemplo 20

1- [2- ((3S, 4R) - 3- Metoxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3.2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

1- {2- [(3S,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (**Intermedio 41,** 93 mg, 0.29 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazine- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (51 mg, 0.29 mmol) y triacetoxiborohidruro de

316

sodio (180 mg, 0.86 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 80 mg (57%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

^{1}HNMR(DMSO- d_6) δ: 1.36- 1.51 (m, 1H) ; 1.59- 1.75 (m, 1H) ; 2.23- 2.37 (m, 1H) ; 2.56 (t,2H) ; 2- 60- 2.80 (m, 3H) ; 3.17 (s, 3H) ; 3.26- 3.32 (m, 2H) ; 3.68 (q, 2H) ; 4.25- 4.45 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.78 (d, 1H) ; 6.99 (d, 1H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.65 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.00 (d, 1H) ; 8.10 (s, 1H) ; 11.20 (s, 1H) .

MS (ESP) : 489 (MH^+) para $C_{26}H_{28}N_6O_4$

Ejemplo 21

1- [2- ((3S, 4R) - 3- Metoxi- 4- {[(3- oxo- 3.4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] tiazin- 6- il) metil] amino} piperidin- 1- il) etil) }- 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3S,4R) - 4- Amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (**Intermedio 41,** 93 mg, 0.29 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2/H- pirido[3,2- 6] [1.4] tiazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (55 mg, 0.29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (180 mg, 0.86 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 14** para proporcionar 68 mg de la composición del título como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.14- 2.27 (m, 2H) ; 3.00- 3.15 (m, 2H) ; 3.44 (s, 3H) ; 3.47- 3.53 (m, 4H) ; 3.57- 3.70 (m, 2H) ; 4.05 (s, 1H) ; 4.12- 4.21 (m, 1H) ; 4.27 (d, 2H) ; 4.47- 4.64 (m, 1H) ; 4.72- 4.86 (m, 1H) ; 6.80 (d, 1H) ; 7.05 (d, 1H) ; 7.61 (dd, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 7.82 (d, 1H) ; 7.91 (s,1H) ; 7.97 (d, 1H) .

MS (ESP) : 505 (MH^+) para $C_{26}H_{28}N_6O_3S$

Ejemplo 22

1- (2- (3R, 4S) - 4- [(2, 3- Dihidro[1, 4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1 –il} etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo (**Intermedio 43,** 80 mg, 0.25 mmol) , 2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7-

carbaldehido (WO 2004/058144) (41 mg, 0.25 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0.74 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 14** para proporcionar 69 mg de la composición del título como un sólido blancuzco.
^{1}HNMR(D_2O) δ: 2.14- 2.30 (m,2H) ; 3.12- 3.25 (m, 2H) ; 3.41- 3.48 (m, 3H) ; 3.54- 3.62 (m, 2H) ; 3.63- 3.74 (m, 2H) ; 4.08 (s, 1H) ; 4.26 (s, 1H) ; 4.30- 4.38 (m, 4H) ; 4.40- 4.47 (m, 2H) ; 4.53- 4.66 (m, 1H) ; 4.75- 4.90 (m, 1H) ; 6.80 (d, 1H) ; 7.24 (s, 1H) ; 7.62 (dd, 1H) ; 7.83 (d, 1H) ; 7.92 (s, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 8.19 (s, 1H) .
MS (ESP) : 476 (MH^+) para $C_{26}H_{29}N_5O_4$

Ejemplo 23

1- [2- ((3R,4S) - 3- Metoxi- 4- {([(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pvrido[3,2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 43,** 80 mg, 0.25 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (45 mg, 0.25 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 0.74 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 62 mg (55% rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.
^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.36- 1.51 (m, 1H) ; 1.61- 1.74 (m, 1H) ; 2.23- 2.36 (m, 1H) ; 2.58 (t, 2H) ; 2- 61- 2.85 (m, 3H) ; 3.13- 3.21 (m, 3H) ; 3.26- 3.32 (m, 2H) ; 3.58- 3.78 (m, 2H) ; 4.30- 4.45 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.65 (dd, 1H) ; 7.91 (d,1H) ; 8.00 (d, 1H) ; 8.07- 8.13 (m, 1H) ; 11.21 (s, 1H) .
MS (ESP) : 489 (MH^+) para $C_{26}H_{28}N_6O_4$

Ejemplo 24

1- [2- ((3R, 4S) - 3- Metoxi- 4- {[(3- oxo- 3.4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] tiazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 43,** 80 mg, 0.25 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] tiazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (48 mg, 0.25 mmol) y triacetoxiborohidruro de

sodio (160 mg, 0.74 mmol) se hicieron reaccionar como describió por ejemplo **14** para proporcionar 56 mg de la composición del título como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 2.10- 2.24 (m, 2H) ; 2.89- 3.13 (m, 2H) ; 3.38- 3.46 (m, 5H) ; 3.48- 3.52 (m, 2H) ; 3.53- 3.68 (m, 2H) ; 4.04 (s, 1H) ; 4.11 (d,lH) ; 4.27 (d, 2H) ; 4.49- 4.62 (m, 1H) ; 4.73- 4.84 (m, 1H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.05 (d, 1H) ; 7.61 (dd, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 7.82 (d, 1H) ; 7.91 (s,1H) ; 7.97 (d, 1H) .

MS (ESP) : 505 (MH^+) para $C_{26}H_{28}N_6O_3S$

Ejemplo 25

1- (2- {(3S, 4R) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- l- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3S,4.S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(lH) - ona (**Intermedio 48,** 70 mg, 0.21 mmol) , 2,3- dihidro[l,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (35 mg, 0.21 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0.63 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 14** para proporcionar 61 mg de la composición del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR(DMSO- d_6) δ: 1.83- 2.02 (m, 1H) ; 2.37- 2.50 (m, 1H) ; 2.90- 3.06 (m, 1H) ; 3.08- 3.23 (m, 1H) ; 3.33- 3.48 (m, 4H) ; 3.55- 3.70 (m, 3H) ; 3.73- 3.81 (m, 1H) ; 3.87 (s, 3H) ; 4.16- 4.26 (m, 1H) ; 4.32- 4.39 (m, 4H) ; 4.43- 4.51 (m, 2H) ; 4.60- 4.80 (m, 2H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.07 (dd, 1H) : 7.27 (s, 1H) ; 7.76 (d, 1H) ; 8.01 (s, 1H) ; 8.20 (s, 1H) .

MS (ESP) : 482 (MH^4) para $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Ejemplo 26

6- [({(3S 4S) - 3- Metoxi- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3.2- b] [1,4] oxazin- 3(4H) - ona

1- {2- [(3S 4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(lH) - ona (**Intermedio 48,** 70 mg, 0.21 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [l,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (37 mg, 0.21 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0.63 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para el ejemplo **14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) . El producto crudo se sometió a cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de 0- 10% metanol/diclorometano para proporcionar 62 mg (62%) del

compuesto del título, $[\alpha]_D$ =- 19.5 (metanol, c=0.58) .

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.04- 1.23 (m, 1H) ; 1.76 (t, 1H) ; 1.81- 1.91 (m, 1H) ; 1.93- 2.07 (m, 1H) ; 2.18- 2.42 (m, 1H) ; 2- 61 (t, 2H) ; 2.79- 2.99 (m, 2H) ; 3.20- 3.30 (m, 4H) ; 3.54- 3.75 (m, 2H) ; 3.91 (s, 3H) ; 4.25- 4.43 (m, 2H) ; 4.59 (s, 2H) ; 6.90- 7.06 (m, 3H) ; 7.27 (d, 1H) ; 7.74 (d, 1H) ; 8.02- 8.06 (m, 1H) ; 11.18 (s, 1H) .

MS (ESP) : 495 (MH^+) para $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Ejemplo 27

1- (2- (3R, 4R) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil] amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3R,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona (**Intermedio 56,** 75 mg, 0.23 mmol) , 2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (37 mg, 0.23 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0.69 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para el ejemplo **14** para proporcionar la composición del título (63 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 1.81- 2.02 (m, 1H) ; 2.34- 2.52 (m, 1H) ; 2.92- 3.05 (m, 1H) ; 3.10- 3.23 (m, 1H) ; 3.37- 3.49 (m, 4H) ; 3.54- 3.72 (m, 3H) ; 3.73- 3.82 (m, 1H) ; 3.85- 3.90 (m, 3H) ; 4.22 (d, 1H) ; 4.29- 4.41 (m, 4H) ; 4.43- 4.51 (m, 2H) ; 4.60- 4.80 (m, 2H) ; 6.83- 6.91 (m, 1H) ; 7.07 (dd, 1H) ; 7.26- 7.31 (m, 1H) ; 7.74 (d, 1H) ; 7.97- 8.03 (m, 1H) ; 8.17- 8.26 (m, 1H) .

MS (ESP) : 482 (MH^+) para $C_{25}H_{31}N_5O_5$

Ejemplo 28

6- [({(3R, 4R) - 3- Metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - etil] piperidin- 4- il} amino) metil] - 2H- pirido[3.2- b] [1,4] oxazin- 3(4H) - ona

1- {2- [(3R,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona (**Intermedio 56,** 75 mg, 0.23 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (40 mg, 0.23 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0.69 mmol) se hicieron reaccionar como se describió por el ejemplo **14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 73 mg (66%) del compuesto del título, $[\alpha]_o$ = +17.5 (metanol, c=0.56) .

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.04- 1.22 (m, 1H) ; 1.78 (t, 1H) ; 1.83- 1.93 (m, 1H) ; 2.00 (m,

1H) ; 2.22- 2.35 (m, 1H) ; 2- 62 (t, 2H) ; 2.81- 3.00 (m, 2H) ; 3.20- 3.30 (m, 4H) ; 3.56- 3.78 (m, 2H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.26- 4.44 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.92- 7.08 (m, 3H) ; 7.29 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.05 (s, 1H) ; 11.21 (s, 1H) .

MS (ESP) : 495 (MH^+) para $C_{25}H_{30}N_6O_5$

Ejemplo 29

1- (2- {4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1 –il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero A, sal de bis hidrocloruro

l- {2- [4- Amino- 3- hidroxipiperidin- l- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero A **(Intermedio 57,** 39 mg, 0.12 mmol) , 2,3- dihidro[l,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (20 mg, 0.12 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (76 mg, 0.36 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para el ejemplo **14** para proporcionar la composición del título como un sólido amarillo (39 mg) .

'HNMR(D_2O) δ: 1.82- 2.00 (m, 1H) ; 2.48 (dd, 1H) ; 3.01 (t, 1H) ; 3.08- 3.21 (m, 1H) ; 3.30- 3.44 (m, 1H) ; 3.58 (t, 2H) ; 3.79- 3.95 (m, 5H) ; 3.97- 4.09 (m, 1H) ; 4.30- 4.50 (m, 6H) ; 4.65 (t, 2H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.07 (dd, 1H) ; 7.28 (s, 1H) ; 7.76 (d, 1H) ; 8.01 (s, 1H) ; 8.20 (s, 1H) .

MS (ESP) : 468 (MH^+) para $C_{24}H_{29}N_5O_5$

Ejemplo 30

6- [({3- Hidroxi- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [l,4] oxazin- 3(4H) - ona, trans- enantiómero A

1- {2- [4- amino- 3- hidroxipiperidin- 1- iljetil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(l/f) - ona, trans- enantiómero A **(Intermedio 57,** 39 mg, 0.12 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [l,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (21 mg, 0.12 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (76 mg, 0.36 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para el ejemplo **14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 49 mg (84%) del compuesto del título.

'H NMR (DMSO- d_6) δ: 1.09- 1.26 (m, 1H) ; 1.94 (t,2H) ; 2.04 (t, 1H) ; 2.20- 2.35 (m, 1H) ; 2- 64 (t,2H) ; 2.88- 3.10 (m, 2H) ; 3.18- 3.32 (m, 1H) ; 3.63- 3.87 (m, 2H) ; 3.98 (s, 3H) ; 4.39 (t. 2H) ; 4.67 (s, 2H) ; 4.90 (d, 1H) ; 6.99- 7.11 (m, 3H) ; 7.36 (d, 1H) ; 7.81 (d, 1H) ; 8.10 (s,1H) : 11.27 (s, 1H) .

MS (ESP) : 481 (MH^+) para $C_{24}H_{28}N_6O_5$

Ejemplo 31

1- (2- {4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero B, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [4- amino- 3- hidroxipiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero **(Intermedio 65,** 42 mg, 0.13 mmol) , 2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (22 mg, 0.13 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0.39 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para el ejemplo **14** para proporcionar 45 mg de la composición del título como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (D_2O) δ: 1.82- 1.99 (m, 1H) ; 2.42- 2.53 (m, 1H) ; 3.01 (t, 1H) ; 3.08- 3.20 (m, 1H) ; 3.32- 3.44 (m, 1H) ; 3.58 (t, 2H) ; 3.80- 3.95 (m, 5H) ; 3.96- 4.09 (m, 1H) ; 4.32- 4.50 (m, 6H) ; 4.65 (t, 2H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.07 (dd, 1H) ; 7.29 (s, 1H) ; 7.76 (d, 1H) ; 8.00 (s, 1H) ; 8.21 (s, 1H)

MS (ESP) : 467 (MH^+) para $C_{24}H_{29}N_5O_5$

Ejemplo 32

6- [({3- Hidroxi- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil) }- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 3(4H) - ona, trans- enantiómero B

1- {2- [4- amino- 3- hidroxipiperidin- 1- iljetil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(*1H) - ona,* trans- enantiómero **(Intermedio 65,** 42 mg, 0.13 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (24 mg, 0.13 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0.39 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para el ejemplo **14** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 42 mg (68% rendimiento) del compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO- D_6) δ: 1.02- 1.21 (m, 1H) ; 1.88 (t, 2H) ; 1.98 (t, 1H) ; 2.15- 2.31 (m, 1H) ; 2.59 (t,2H) ; 2.84- 3.03 (m, 2H) ; 3.13- 3.25 (m, 1H) ; 3.58- 3.80 (m, 2H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.32 (t, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 4.84 (d, 1H) ; 6.94- 7.05 (m, 3H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.68- 7.79 (m, 1H) ; 8.04(s, 1H) ; 11.16- 11.29 (m, 1H) .

MS (ESP) : 481 (MH^+) para $C_{24}H_{28}N_6O_5$

Ejemplo 33

1- (2- {4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, trans- enantiómero A, sal de bis- hidrocloruro

Una mezcla de 1- {2- [4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, trans- enantiómero A **(Intermedio 67,** crudo, 150 mg, 0.48 mmol) y 2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (80 mg, 0.48 mmol) en metanol seco/cloroformo (1:1, 20 mL) se calentó bajo nitrógeno sobre tamices moleculares 3Å durante una hora a 70 °C. La reacción se dejo enfriar a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.43 mmol) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad. El producto crudo se combinó en 15% metanol/cloroformo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo de vuelta una vez con 15% metanol/cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 0- 5% metanol en diclorometano proporcionó 66 mg (26%) de la base libre de la composición del título como un aceite. Esto se combinó en 1:1 diclorometano/éter dietílico (5 µL) y se trató con 1.0 M HCl en éter (~2 eq) resultando en el precipitado. Esta mezcla se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se reconstituyó en agua y se liofilizó para proporcionar 66 mg de la composición del título.

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.81- 1.94 (m, 1H) ; 2.30- 2.43 (m, 1H) ; 3.13- 3.26 (m, 1H) ; 3.32- 3.42 (m, 1H) ; 3.42- 3.50 (m, 1H) ; 3.53 (t, 2H) ; 3.57- 3.66 (m, 1H) ; 3.79- 3.93 (m, 1H) ; 4.11- 4.27 (m, 2H) ; 4.38- 4.43 (m, 2H) ; 4.50- 4.56 (m, 2H) ; 4.62- 4.75 (m, 1H) ; 4.80- 4.88 (m, 1H) ; 4.85 (m, 1H) 6.85 (d, 1H) ; 7.25 (s, 1H) ; 7.68 (dd, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.98 (s, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 8.20 (s, 1H) .

MS (ESP) : 464 (MH^+) para $C_{25}H_{26}FN_5O_3$

Ejemplo 34

1- [2- ((3- Fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1, 2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, trans- enantiómero A

1- {2- [4- Amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7-

carbonitrilo, trans- enantiómero A **(Intermedio 67,** 150 mg, 0.48 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (85 mg, 0.48 mmol) , y triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.43 mmol) se hicieron reaccionar como se describió para el ejemplo **33** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) para proporcionar 70 mg (30%) la composición del título. $[\alpha]_D$ =- 12.4 (metanol, c=0.5) .

1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.21 (m, 1H) ; 1.84- 1.95 (m, 1H) ; 2.04- 2.21 (m, 2H) ; 2.30- 2.41 (m, 1H) ; 2.57- 2- 67 (m, 2H) ; 2.78- 2.87 (m, 1H) ; 3.18- 3.29 (m, 1H) ; 3.73 (s, 2H) ; 4.29 (m, 1H) ; 4.29- 4.46 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.01 (d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.11 (s, 1H) ; 11.19 (s, 1H) .

MS (ESP) : 477 (MH+) para $C_{25}H_{25}FN_6O_3$

Ejemplos 35 a 40 se purificaron mediante HPLC de fase inversa sobre una columna Waters XBridge C- 18 eluyendo con 5- 50% agua/acetonitrilo con buffer con acetato de amonio (pH = 8) .

Ejemplo 35

1- (2- {4- [(2,3- dihidro [1,41dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero A, sal de bis hidrocloruro

2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido y 1- {2- [4- Amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero A **(Intermedio 77)** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 33,** proporcionando la composición del título.

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.81- 1.97 (m, 1H) ; 2.32- 2.45 (m, 1H) ; 3.20- 3.32 (m, 1H) ; 3.35- 3.44 (m, 1H) ; 3.52- 3.72 (m, 4H) ; 3.91 (s, 3H) ; 3.85- 3.95 (m, 1H) ; 4.13- 4.28 (m, 2H) ; 4.37- 4.43 (m, 2H) ; 4.51- 4.56 (m, 2H) ; 4.57- 4.73 (m, 2H) ; 4.94 (m, 1H) ; 6.90 (d, 1H) ; 7.10 (dd, 1H) ; 7.30 (s, **1H) ;** 7.78 (d, 1H) ; 8.03 (s, 1H) ; 8.22 (s, 1H) .

ES $(MH)^+$ 470

Ejemplo 36

6- [({3- fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil) }piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 3(4H) - ona, trans- enantiómero A

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazine- 6- carbaldehido y l- {2- [4- amino- 3- fluoropiperidin- l- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero A **(Intermedio 77)** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 33** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) , proporcionando el compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.14- 1.29 (m, 1H) ; 1.82- 1.95 (m, 1H) ; 2.04- 2.20 (m, 2H) ; 2.52- 2- 61 (m, 1H) ; 2- 60- 2.70 (m, 2H) ; 2.78- 2.89 (m, 1H) ; 3.16- 3.27 (m, 1H) ; 3.67- 3.80 (m, 2H) ; 3.88- 3.96 (m, 3H) ; 4.29- 4.43 (m, 2H) ; 4.30 (m, 1H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.96- 7.06 (m, 3H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.00- 8.09 (m, 1H) ; 1**1.19** (s, 1H) .

ES (MH) $^+$ 483

Ejemplo 37

l- (2- {4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- l- il}etil) - 2- oxo- l,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, trans- enantiómero B, sal de bis- hidrocloruro

2,3- dihidro[l,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido y l- {2- [4- amino- 3- fluoropiperidin- l- il] etil}- 2- oxo- l,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, trans- enantiómero B **(Intermedio 79)** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo** 33, proporcionando la composición del título.

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm: 1.81- 1.94 (m, 1H) ; 2.30- 2.43 (m, 1H) ; 3.13- 3.26 (m, 1H) ; 3.32- 3.42 (m, 1H) ; 3.42- 3.50 (m, 1H) ; 3.53 (t, 2H) ; 3.57- 3.66 (m, 1H) ; 3.79- 3.93 (m, 1H) ; 4.11- 4.27 (m, 2H) ; 4.38- 4.43 (m, 2H) ; 4.50- 4.56 (m, 2H) ; 4.62- 4.75 (m, 1H) ; 4.80- 4.88 (m, 1H) ; 4.85 (m, 1H) 6.85 (d, 1H) ; 7.25 (s, 1H) ; 7.68 (dd, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.98 (s, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 8.20 (s,1H)

ES (MH) $^+$ 464

Ejemplo 38

l- [2- (3- fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1.4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- l- il) - 2- oxo- 1.2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, trans enantiómero B

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [l,4] oxazina- 6- carbaldehido y l- {2- [4- amino-

3- fluoropiperidin- l- il] etil}- 2- oxo- l,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, trans- enantiómero B **(Intermedio 79)** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 33** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) , proporcionando el compuesto del título.

'H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.21 (m, 1H) 1.84- 1.95 (m, 1H) ; 2.04- 2.21 (m, 2H) ; 2.30- 2.41 (m. 1H) ; 2.57- 2- 67 (m, 2H) ; 2.78- 2.87 (m, 1H) ; 3.18- 3.29 (m, 1H) ; 3.73 (s, 2H) ; 4.29 (m, 1H) 4.29- 4.46 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.78 (d, 1H) ; 7.01 (d, 1H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91(d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.11 (s, 1H) ; 11.19 (s, 1H)

ES $(MH)^+$ 477 $[\alpha]_D$ = +19.8 (metanol, c=0.46)

Ejemplo 39

1- (2- {4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona. trans- enantiómero B, sal de bis- hidrocloruro

2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido y 1- {2- [4- Amino- 3- fluoropiperidin- l- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero B **(Intermedio 83)** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 33,** proporcionando la composición del título.

'H NMR (D?Q) 5 ppm: 1.81- 1.97 (m, 1H) ; 2.32- 2.45 (m, 1H) ; 3.20- 3.32 (m, 1H) ; 3.35- 3.44 (m, 1H) ; 3.52- 3.72 (m, 4H) ; 3.91 (s, 3H) ; 3.85- 3.95 (m, 1H) ; 4.13- 4.28 (m, 2H) ; 4.37- 4.43(m, 2H) ; 4.51- 4.56 (m, 2H) ; 4.57- 4.73 (m, 2H) ; 4.94 (m, 1H) ; 6.90 (d, 1H) ; 7.10 (dd, 1H) ; 7.30 (s, 1H) ; 7.78 (d, 1H) ; 8.03 (s, 1H) ; 8.22 (s, 1H) .

ES $(MH)^+$ 470

Ejemplo 40

6- [({3- fluoro- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1 (2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 3(4H) - ona. trans- enantiómero B

3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [l,4] oxazine- 6- carbaldehido y l- {2- [4- amino- 3- fluoropiperidin- l- il] etil}- 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, trans- enantiómero B **(Intermedio 83)** se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del

Ejemplo 33 (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) , proporcionando el

compuesto del título.

^{1}H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.14- 1.29 (m, 1H) ; 1.82- 1.95 (m, 1H) ; 2.04- 2.20 (m, 2H) ; 2.52- 2- 61 (m, 1H) ; 2- 60- 2.70 (m, 2H) ; 2.78- 2.89 (m, 1H) ; 3.16- 3.27 (m, 1H) ; 3.67- 3.80 (m. 2H) ; 3.88- 3.96 (m, 3H) ; 4.29- 4.43 (m, 2H) ; 4.30 (m, 1H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.96- 7.06 (m, 3H) ; 7.30 (d, 1H) ; 7.75 (d, 1H) ; 8.00- 8.09 (m, 1H) ; 11.19 (s, 1H)

ES (MH) $^+$ 483

Ejemplo 41

1- (2- {(3R,4R) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2.3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1 –i.} etil) - 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

Una mezcla de l- {2- [(3R,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- l- il] etil}- 2- oxo- l,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 85,** 105 mg crudo, 0.32 mmol) y 2,3- dihidro[l,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (53 mg, 0.32 mmol) en metanol seco/cloroformo (1:1, 10 mL) se calentó bajo una atmosfera de nitrógeno sobre tamices moleculares 3Å durante tres horas a 70 °C. La reacción se dejo enfriar a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (205 mg, 0.97 mmol) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y luego se filtró a través celite. El filtrado se concentró hasta sequedad, se combinó en 15% metanol en cloroformo, y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo de vuelta dos veces con 15% metanol/cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 2- 10% metanol en diclorometano conteniendo 0.25% hidróxido de amonio proporcionó 61 mg (40%) de la base libre de la composición del título como un aceite. Esta se combinó en 1:1 diclorometano/éter dietílico (5 mL) y se trató con 1.0 M HCl en éter (~2 eq) . El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, reconstituyó en agua y se liofilizó para proporcionar 63 mg de la composición del título como un sólido.

MS (ESP) : 476 (MH^+) para $C_{26}H_{29}N_5O_4$

^{1}HNMR(D_2O) δ ppm: 1.84- 2.00 (m, 1H) ; 2.37- 2.49 (m, 1H) ; 2.93- 3.06 (m, 1H) ; 3.10- 3.23 (m. 1H) ; 3.33- 3.44 (m, 4H) ; 3.53- 3.80 (m, 4H) ; 4.19 (d, 1H) ; 4.27- 4.40 (m, 4H) ; 4.40- 4.48

(m, 2H) ; 4.62- 4.76 (m, 2H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.22 (s, 1H) ; 7.62 (dd, 1H) ; 7.83 (d, 1H) ; 7.91 (s, 1H) ; 7.97 (d, 1H) ; 8.14- 8.20 (m, 1H) .

Ejemplo 42

1- [2- ((3R,4R) - 3- metoxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino} piperidin- 1- il) etil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

1- {2- [(3R, 4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 85,** 105 mg, 0.32 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (57 mg, 0.32 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (205 mg, 0.97 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 41** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) . La cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de 2- 10% metanol en diclorometano conteniendo 0.25% hidróxido de amonio proporcionó 88 mg (56%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

MS (ESP) : 489 (MH^+) para $C_{26}H_{28}N_6O_4$

^{1}HNMR(DMSO- d_6) δ ppm: 1.00- 1.15 (m, 1H) ; 1.76 (m, 1H) ; 1.87 (d, 1H) ; 1.99 (m, 1H) ; 2.22- 2.34 (m, 1H) ; 2.59 (m, 2H) ; 2.78- 2.96 (m, 2H) ; 3.25- 3.33 (m, 2H) ; 3.30 (s, 3H) ; 3.55- 3.77 (m, 2H) ; 4.30- 4.50 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.79 (d, 1H) ; 6.97 (d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.12 (s, 1H) ; 11.21 (s, 1H) .

Ejemplo 43

1- (2- {(3S, 4S) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il} etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

1- {2- [(3S, 4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 90,** 120 mg, 0.37 mmol) , 2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- c] piridina- 7- carbaldehido (WO 2004/058144) (61 mg, 0.37 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (234 mg, 1.10 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 41,** proporcionando la composición del título (54 mg) .

MS (ESP) : 476 (MH^+) para $C_{26}H_{29}N_5O_4$

^{1}H NMR (D_2O) δ ppm 1.84- 2.00 (m, 1H) ; 2.37- 2.49 (m, 1H) ; 2.93- 3.06 (m, 1H) ; 3.10- 3.23

(m, 1H) ; 3.33- 3.44 (m, 4H) ; 3.53- 3.80 (m, 4H) ; 4.19 (d, 1H) ; 4.27- 4.40 (m, 4H) ; 4.40- 4.48 (m, 2H) ; 4.62- 4.76 (m, 2H) ; 6.79 (d, 1H) ; 7.22 (s, 1H) ; 7.62 (dd, 1H) ; 7.83 (d, 1H) ; 7.91 (s, 1H) ; 7.97 (d, 1H) ; 8.14- 8.20 (m, 1H) .

Ejemplo 44

1- [2- ((3S, 4S) - 3- Metoxi- 4- {[(3- oxo- 3.4- hidrodro- 2H- pirido[3, 2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo

1- {2- [(3S,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1 –il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 90,** 120 mg, 0.37 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1.4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (61 mg, 0.37 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (234 mg, 1.10 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 41** (excepto para la preparación de la sal de hidrocloruro) , proporcionando el compuesto del título.

MS (ESP) : 489 (MH^+) para $C_{26}H_{28}N_6O_4$

^{1}HNMR(DMSO- d6) 5ppml.00- 1.15(m, 1H) ; 1.76 (m,lH) ; 1.87 (d, 1H) ; 1.99 (m,lH) ; 2.22- 2.34 (m, 1H) ; 2.59 (m, 2H) ; 2.78- 2.96 (m, 2H) ; 3.25- 3.33 (m, 2H) ; 3.30 (s, 3H) ; 3.55- 3.77 (m, 2H) ; 4.30- 4.50 (m, 2H) ; 4.61 (s, 2H) ; 6.79 (d, 1H) ; 6.97 (d, 1H) ; 7.28 (d,1H) ; 7.66 (dd, 1H) ; 7.91 (d, 1H) ; 8.01 (d, 1H) ; 8.12 (s, 1H) ; 11.21 (s, 1H) .

Ejemplo 45

6- [({(3S.4S) - 3- fluoro- l- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- l(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metal] - 2H- pirido[3.2- b] [1.4] oxazin- 3(4H) - ona, sal de bis hidrocloruro

y

Ejemplo 46

6- [({(3R.4S) - 3- fluoro- 1 –[2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2H) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2H- pirido[3.2- b] [1.4] oxazin- 3(4H) - ona, sal de bis hidrocloruro

Una solución de cis(±) l- [2- (4- amino- 3- fluoropiperidin- l- il) etil] - 7- metoxiquinoxalin- 2(1H) - ona, sal del ácido trifluoroacético **(Intermedio 91,** ~0.53 mmol) en dicloroetano/metanol (1:1, 20 mL) se neutralizó con N,N- diisopropiletilamina. Se agregó 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [l,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (113 mg, 0.63 mmol) y la reacción se agitó a reflujo sobre tamices moleculares 3Å durante la noche. La

mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó cianoborohidruro de sodio (40 mg, 0.63 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se filtró a través embudo de filtración y se concentró. El residuo se combinó en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado seguido por cloruro de sodio saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía de fase inversa con agua/metanol/ácido trifluoroacético rindió el producto como sal del ácido trifluoroacético. La sal se disolvió en agua y cloroformo y se alcalinizó con carbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar una mezcla racémica de las bases libres de las composiciones del título como un sólido, 26 mg (10%) .

MS (ESP) : 483 (MH^+) para $C_{24}H_{27}FN_6O_4$

^{1}H- NMR ($CDCl_3$- d) δ: 1.70 (m, 4H) ; 2.35 (m, 2H) ; 2- 64 (m, 1H) ; 2.73 (m, 2H) ; 3.04 (m, 1H) ; 3.31 (m, 1H) ; 3.86 (s, 2H) ; 3.92 (s, 3H) ; 4.35 (m, 2H) ; 4.63 (s, 2H) ; 4.83 (m, 1H) ; 6.86 (m, 1H) ; 6.92 (m, 1H) ; 6.98 (m, 1H) ; 7.21 (m, 1H) ; 7.77 (m, 1H) ; 8.11 (s, 1H) .

La mezcla racémica se separó mediante cromatografía quiral (HPLC, Chiralcel OJ, 250 x 20mm, 10μ fase móvil: 50% hexano, 25% etanol, 25% metanol, 0.1 % dietilamina) . La base libre del **Ejemplo 45** se eluyó primero, seguida por la base libre de **Ejemplo 46.** La sales de hidrocloruro se prepararon al disolver las bases libres en diclorometano (2 mL) y agregando 2.2 equivalentes de 4N HCl en dioxano. Los precipitados incoloros resultantes se recolectaron mediante filtración para rendir 48 mg y 46 mg de los **Ejemplo 45** y **46,** respectivamente.

Ejemplo 47

1- [2- ((3R,4S) - 3- Metoxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3.2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino} piperidin- 1- il) etil] - 4- metil- 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil- 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 93,** ~0.81 mmol) se suspendió en cloroformo/metanol (1:1, 20 mL) y se agregó N,N- diisopropiletilamina por goteo hasta que el sólido entró en la solución. se agregó 3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (210 mg, 1.2 mmol) y la reacción se sometió a reflujo sobre tamices moleculares 3Å durante 5 horas. se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (340 mg, 1.6

330

mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas luego se filtró a través de una membrana 0.45 µm y se concentró. El residuo se combinó en diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH~10 con solución de 1M hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo de vuelta con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de fase inversa con agua/acetonitrilo/acetato de amonio proporcionó de la base libre de la composición del título como una espuma bronceada, 144 mg (36%) . La sal de bis- hidrocloruro se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 45.**

MS (ESP) : 503 (MH^+) para $C_{27}H_{30}N_6O_4$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ: 1.41 (m, 1H) ; 1.75 (m, 2H) ; 2.28 (m, 1H) ; 2.44 (s, 3H) ; 2.53 (m, 2H) : 2.70 (m, 2H) ; 3.16 (s, 3H) ; 3.31 (m, 2H) ; 3.64 (m, 2H) ; 4.35 (m, 2H) ; 4.59 (s, 2H) ; 6.68 (s, 1H) ; 6.97 (d, 1H) ; 7.27 (d, 1H) ; 7.66 (d, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 8.31 (s, 1H) ; 11.19 (s, 1H) .

Ejemplo 48

1- [2- (3S,4R) - 3- fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino} piperidin- 1- il) etil] - 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

y

Ejemplo 49

1 –[2- ((3R,4S) - 3- fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- hdihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro, sal de bis hidrocloruro

Cis (±) 1- [2- (4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il) etil] - 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 95,** 200 mg, 0.63 mmol) , 3- oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (170 mg, 0.94 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (260 mg, 1.26 mmol) se hicieron reaccionar utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 47.** La cromatografía de fase inversa con agua/acetonitrilo/TFA proporcionó una mezcla racémica de los compuestos del título como una película seca, 80 mg.

La mezcla racémica se separó mediante cromatografía quiral (SFC, Quiral pak AD- H,

250 x 21mm, 5u; 50% metanol, 0.1% dimetiletilamina. La base libre de **Ejemplo 48** se eluyó primero, seguida por la base libre de **Ejemplo 49.** Las sales de bis- hidrocloruro se prepararon utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del **Ejemplo 45,** proporcionando los compuestos del título como sólido incoloro (6 mg y 4 mg, respectivamente) .

MS (ESP) 491 (MH^+) para $C_{26}H_{27}FN_6O_3$

^{1}H- NMR(DMSO- d_6) δ: 1.60 (m, 2H) ; 2.12 (m, 4H) ; 2.44 (s, 3H) ; 2.54 (m, 2H) ; 2.91 (m, 1H) ; 3.12 (m, 1H) ; 3.71 (m, 2H) ; 4.34 (m, 2H) ; 4.59 (s, 2H) ; 4.70 (m, 1H) ; 6.68 (s, 1H) ; 7.01 (d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.66 (m, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 8.07 (s, 1H) ; 11.18 (s, 1H) .

Ejemplo 50

1- [2- (3S,4R) - 3- fluoro- 4- ([(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3.2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil}- 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

Trifluoroacetato de 1- {2- [(3S,4R) - 4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 97,** 1.2 mmol) se suspendió en cloroformo/metanol (1:2, 30 mL) y se neutralizó mediante adición por goteo de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agregó 3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (258 mg, 1.45 mmol) y la reacción se sometió a reflujo sobre tamices moleculares 3Å durante 5 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (512 mg, 2.42 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos luego se filtró a través de un embudo de filtración y se concentró. El residuo se combinó en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de fase inversa con agua/acetonitrilo/acetato de amonio proporcionó un producto como un sólido blancuzco después de la liofilización. La sal de hidrocloruro se preparó al disolver el producto de la liofilización en diclorometano (5 mL) y adicionando 2.2 equivalentes de 4N HCl en dioxano para proporcionar la composición del título como un sólido incoloro, 154 mg (26%) .

MS (ESP) : 477 (MH^+) para $C_{25}H_{25}FN_6O_3$

'H- NMR(DMSO- d_6) δ: 1.61 (m, 2H) ; 2.20 (m, 2H) ; 2.52 (m, 4H) ; 3.04 (m, 2H) ; 3.72 (s, 2H) ; 4.34 (m, 2H) ; 4.59 (s, 2H) ; 4.82 (m, 1H) ; 6.67 (d, 1H) ; 7.01 (d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.64 (d, 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 8.00 (d, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 11.19 (s, 1H) .

Ejemplo 51

1- [2- ((3S,4R) - 3- Metoxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil) }- 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal del ácido bis- trifluoroacético

1- {2- [(3S,4R) - 4- amino- 3- metoxipiperidin- 1- il] etil}- 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, trifluoroacetato, **(Intermedio 104,-** 0.52 mmol) se suspendió en cloroformo/metanol (1:2, 15 mL) y se neutralizó mediante adición por goteo de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agregó 3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazine- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (93 mg, 0.52 mmol) y la reacción se sometió a reflujo sobre tamices moleculares 3 Å durante la noche. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (138 mg, 0.65 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas luego se filtró a través de un embudo de filtración y se concentró. El residuo se combinó en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de fase inversa con agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético proporcionó la composición del título como un sólido blanco después de la liofilización, 108 mg (34%) .

MS (ESP) : 503 (MH^+) para $C_{27}H_{30}N_6O_4$

^{1}H- NMR(D_2O- d_2) δ: 2.26 (m, 2H) ; 2.49 (s, 3H) ; 3.20 (m, 2H) ; 3.48 (s, 3H) ; 3.64 (m, 4H) ; 4.18 (m, 4H) ; 4.70 (m, 6H) ; 6.75 (s, 1H) ; 7.06 (d, 1H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.69 (m, 1H) ; 7.94 (s, 1H) ; 8.01 (d, 1H) .

Ejemplo 52

1 –[2- (3R, 4S) - 3- fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- hidrodro- 2H- pirido[3.2- b] [1.4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- hidrodroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis hidrocloruro

1- {2- [(3R,4S) - 4- amino- 3- fluoropiperidin- 1- il] etil}- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo **(Intermedio 106,** 352 mg, 1.12 mmol) se suspendió en cloroformo/metanol (1:1, 30 mL) . Se agregó 3- Oxo- 3,4- dihidro- 2H- pirido[3,2- b] [1,4] oxazina- 6- carbaldehido (WO 2004/058144) (299 mg, 1.68 mmol) y la reacción se sometió a reflujo sobre tamices moleculares 3Å durante la noche. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (356 mg, 1.68 mmol) a 0°C. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas luego se filtró a través de un embudo de filtración y se concentró. El residuo se combinó en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de fase inversa con agua/acetonitrilo/acetato de amonio proporcionó la sal del ácido acético del compuesto del título como un sólido blancuzco después de liofilización. La sal bis- HCl se preparó a partir de una solución de la sal del ácido acético en diclorometano (5 mL) , por adición 2.2 equivalentes de 4N HCl en dioxano. La filtración y el secado al vacío proporcionaron el compuesto deseado como un sólido incoloro, 154 mg (26%) .

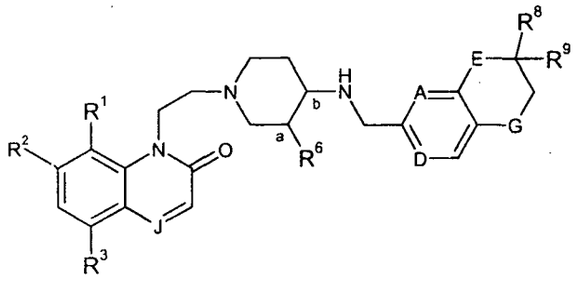
MS (ESP) : 477 (MH^+) para $C_{25}H_{25}FN_6O_3$

^{1}H- NMR (DMSO- d_6) δ g: 1.57 (m, 2H) ; 2.37 (m, 2H) ; 2.58 (m, 4H) ; 2.91 (m, 2H) ; 3.71 (s, 2H) ; 4.34 (m, 2H) ; 4.59 (s, 2H) ; 4.70 (m, 1H) ; 6.76 (d, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.63 (d. 1H) ; 7.89 (d, 1H) ; 7.98 (d, 1H) ; 8.08 (s, 1H) .

334

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I) :



Formula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de la fórmula (I) es sustancialmente libre de una mezcla cis (±) de sus enantiómeros, y en donde

A se selecciona a partir de CH y N;

D se selecciona a partir de C- R^7 y N;

en donde al menos uno entre A y D es carbono;

E se selecciona a partir de O, NH, y S,

en donde:

i) E es NH si R^8 y R^9 juntos forman =O; y

ii) E es O o S si R^8 y R^9 son cada uno H;

G se selecciona a partir de O y S;

J se selecciona a partir de C- R^4 y N;

$\mathbf{R^1}$ se selecciona a partir de H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, OR^{1a}, y - $N(R^{1a})_2$, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{10};

$\mathbf{R^{1a}}$ en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

$\mathbf{R^2}$ se selecciona a partir de halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, - OR^{2a}, y - $N(R^{2a})_2$ en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{20};

$\mathbf{R^{2a}}$ en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en

donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^3 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, - OR^{3a}, y - $N(R^{3a})$ 2, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{30};

R^{3a} en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en donde dicho C1- 6alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{30};

R^4 se selecciona a partir de H, halo, ciano, - CO_2H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con un o más R^{40};

R^6 se selecciona a partir de fluoro, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, - OR^{6a}, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{60};

R^{6a} en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{60};

R^7 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{70};

R^8 y **R^9** son cada uno hidrógeno, o R^8 y R^9 juntos forman =O; y

R^{10}, **R^{20}**, **R^{30}**, **R^{40}**, **R^{60}**, y **R^{70}** en cada ocurrencia son cada uno, independientemente, seleccionados a partir de halo, hidroxilo, ciano, - CO_2H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo.

2. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en donde **R^1** es H.

3. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde:

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a}; y

R^{2a} se selecciona a partir de C_{1-6}alquilo.

4. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^3 es H.

336

5. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

$\mathbf{R^6}$ se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y

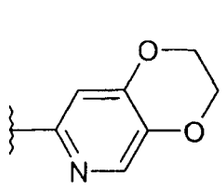
$\mathbf{R^{6a}}$ se selecciona a partir de H y C_{1-6}alquilo.

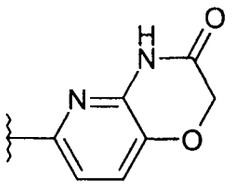
6. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

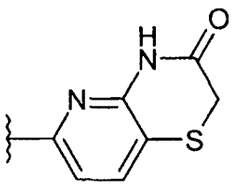
J se selecciona a partir de C- R^4 y N; y

$\mathbf{R^4}$ se selecciona a partir de H y C_{1-6}alquilo.

7. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde **A**, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, y $\mathbf{R^9}$, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


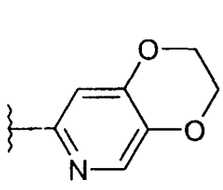
, and


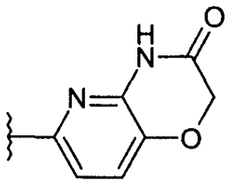
.

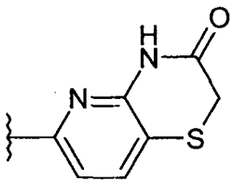
8. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en donde

J se selecciona a partir de N y C- R^4;

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, y $\mathbf{R^9}$, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


, and


.

337

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y metoxilo;

R^3 es H;

R^4 se selecciona a partir de H y metilo; y

R^6 se selecciona a partir de fluoro, hidroxilo, y metoxilo.

9. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el grupo R^6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" de los compuestos de la fórmula (I) están en una relación cis (+) entre si.

10. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el grupo R^6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" de los compuestos de la fórmula (I) están en una relación cis (-) entre si.

11. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado a partir de: 1- [2- ((3*R*,4*S*) - 3- Hidroxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- dihidro- 2*H*- pirido[3,2- *b*] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro;

6- [({(3*R*,4*S*) - 3- Hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2*H*) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 3(4*H*) - ona, sal de bis- hidrocloruro;

1- (2- {(3*R*,4*S*) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de ácido monoacético;

1- (2- {(3*S*,4*R*) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro;

338

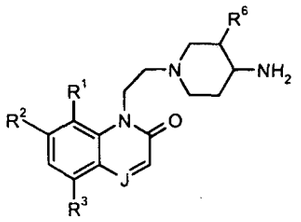
l- (2- {(3*R*,4*R*) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H*) - ona, sal de bis- hidrocloruro;
l- [2- ((3- Fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- dihidro- 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, enantiómero trans A;

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

1- [2- ((3*S*,4*R*) - 3- Fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- dihidro- 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino} piperidin- 1- il) etil] - 4- metil- 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro; y

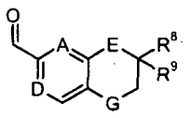
1 - [2- ((3*R*,4S) - 3- fluoro- 4- {[(3- oxo- 3,4- dihidro- 2*H*- pirido[3,*2- b]* [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro.

12. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (AA) :



Fórmula (AA)

con un compuesto de la fórmula (AB) :



Fórmula (AB)

en presencia de un agente reductor apropiado,

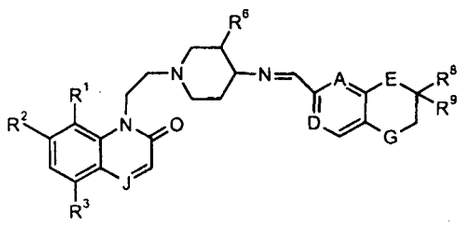
y luego si es necesario:

i. convertir el compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) ;

ii. remover cualquier grupo protector; y/o

iii. formar una sal farmacéuticamente aceptable.

13. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, dicho proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (BI) :



Fórmula (BI)

con un agente reductor apropiado,

y luego si es necesario:

i. convertir el compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I) ;

ii. remover cualquier grupo protector; y/o

iii. formar una sal farmacéuticamente aceptable.

14. El uso de un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

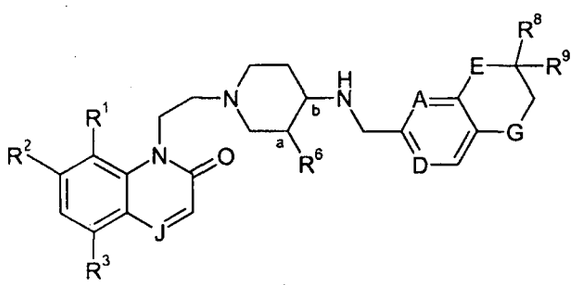
15. Un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre, dicho método comprendiendo administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se

reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 11.

16. Un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 11, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de la fórmula (II) :



Fórmula (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el grupo R^6 sobre carbono "a" y el grupo - NH- sobre carbono "b" están en una relación trans entre sí, y en donde

A se selecciona a partir de CH y N;

D se selecciona a partir de C- R^7 y N;

en donde al menos uno entre A y D es carbono;

E se selecciona a partir de O, NH, y S,

en donde:

i. E es NH si R^8 y R^9 juntos forman =O; y

ii. E es O o S si R^8 y R^9 son cada uno H;

G se selecciona a partir de O y S; J se selecciona a partir de C- R^4 y N;

R^1 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, OR^{1a}, y - $N(R^{1a})_2$, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente

sustituidos con uno o más R^{10};

R^{1a} en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20}:

R^2 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, - OR^{2a}, y - $N(R^{2a})_2$ en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{20};

R^{2a} en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{20};

R^3 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, - OR^{3a}, y - $N(R^{3a})_2$, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{30};

R^{3a} en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{30};

R^4 se selecciona a partir de H, halo, - CO_2H, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{40};

R^6 se selecciona a partir de fluoro, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, - OR^{6a}, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{60};

R^{6a} en cada ocurrencia se selecciona independientemente a partir de H y C_{1-6}alquilo, en donde dicho C_{1-6}alquilo es opcionalmente sustituido con uno o más R^{60}:

R^7 se selecciona a partir de H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo, en donde dichos C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R^{70};

R^8 y **R^9** son cada uno hidrógeno, o R^8 y R^9 juntos forman =O; y

R^{10}, R^{20}, R^{30}, R^{40}, R^{60}, y R^{70} en cada ocurrencia son cada uno, independientemente, seleccionados a partir de halo, hidroxilo, ciano, - CO_2H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, y C_{2-6}alquinilo.

19. El compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 18, en donde **R^1** es H.

342

20. El compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 18 o 19, en donde:

$\mathbf{R^2}$ se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a}; y R^{2a} se selecciona a partir de C**1- 6**alquilo.

21. El compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones18 y 20, en donde $\mathbf{R^3}$ es H.

22. El compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones18 y 21, en donde:

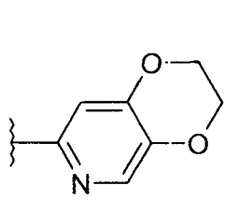
$\mathbf{R^6}$ se selecciona a partir de fluoro y - OR^{6a}; y R^{6a} se selecciona a partir de H y C_{1-6}alquilo.

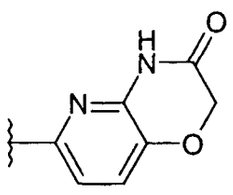
23. El compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 18 y 22, en donde:

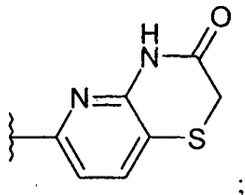
J se selecciona a partir de C- R^4 y N; y

$\mathbf{R^4}$ se selecciona a partir de H y C_{1-6}alquilo.

24. El compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 18 y 23, en donde **A**, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, y $\mathbf{R^9}$, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:



,


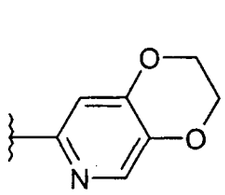
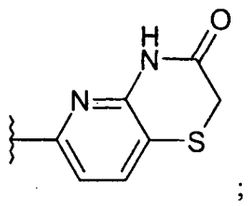
, y


;

25. El compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 18, en donde:

J se selecciona a partir de C- R^4 y N;

A, **D**, **E**, **G**, $\mathbf{R^8}$, y $\mathbf{R^9}$, junto con los átomos cíclicos a los cuales están unidos, forman un grupo seleccionado a partir de:

y ;

R^1 es H;

R^2 se selecciona a partir de ciano y - OR^{2a};

R^{2a} se selecciona a partir de metilo;

R^3 es H; y

R^4 se selecciona a partir de H y metilo.

26. El compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 18, seleccionado a partir de:

1- (2- {(3*S*,4*S*) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H*) - ona, sal de bis- hidrocloruro;

6- [({(3*S*,4*S*) - Metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1- (2*H*) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 3(4*H*) - ona;

1- (2- {(3*R*,4*R*) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H*) - ona, sal de bis- hidrocloruro;

6- [({(3*R*,4*R*) - 3- Metoxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1- (2*H*) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 3(4*H*) - ona;

l- (2- {4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H*) - ona, enantiómeros trans A, sal de bis- hidrocloruro;

6- [({3- Hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- l(2*H*) - il) etil] piperidin- 4- il}amino)

metil] - 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 3(4*H*) - ona, enantiómeros trans A;
1- (2- {4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- hidroxipiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H*) - ona, enantiómeros trans B, sal de bis- hidrocloruro;

6- [({3- Hidroxi- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2*H*) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2*H*- pirido[3,2- *b*] [1,4] oxazin- 3(4*H*) - ona, enantiómeros trans B;

1- (2- {4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, enantiómeros trans A, sal de bis- hidrocloruro;

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

1- (2- {4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H*) - ona, enantiómeros trans A, sal de bis- hidrocloruro;

6- [({3- Fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2*H*) - il) etil] piperidin- 4- il}amino) metil] - 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 3(4*H*) - ona, enantiómeros trans A;

1- (2- {4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, enantiómeros trans B, sal de bis- hidrocloruro;

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

1- (2- {4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- fluoropiperidin- 1- il}etil) - 7- metoxiquinoxalin- 2(1*H*) - ona, enantiómeros trans B, sal de bis- hidrocloruro

6- [({3- Fluoro- 1- [2- (7- metoxi- 2- oxoquinoxalin- 1(2*H*) - il) etil] piperidin- 4- il}amino)

metil] - 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 3(4*H*) - ona, enantiómeros trans B;

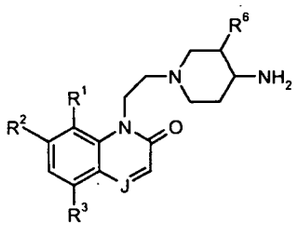
1- (2- {(3*R*,4*R*) - 4- [(2,3- dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro;

1- [2- ((3*R*,4*R*) - 3- metoxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- dihidro- 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrile;

1- (2- {(3*S*,4*S*) - 4- [(2,3- Dihidro[1,4] dioxino[2,3- *c*] piridin- 7- ilmetil) amino] - 3- metoxipiperidin- 1- il}etil) - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo, sal de bis- hidrocloruro; y

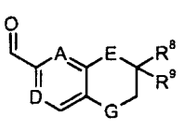
1- [2- ((3*S*,4*S*) - 3- Metoxi- 4- {[(3- oxo- 3,4- dihidro- 2*H*- pirido[3,2- 6] [1,4] oxazin- 6- il) metil] amino}piperidin- 1- il) etil] - 2- oxo- 1,2- dihidroquinolina- 7- carbonitrilo.

27. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26, dicho proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (AA) :



Fórmula (AA)

con un compuesto de la fórmula (AB) :



Fórmula (AB)

en presencia de un agente reductor apropiado,

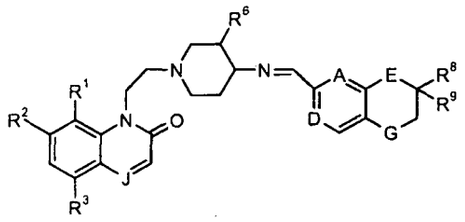
y luego si es necesario:

i. convertir el compuesto de la fórmula (II) en otro compuesto de la fórmula (II) ;

ii. remover cualquier grupo protector; y/o

iii. formar una sal farmacéuticamente aceptable.

28. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26, dicho proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (BI) :



Formula (BI)

con un agente reductor apropiado,

y después si es necesario:

i. convertir el compuesto de la fórmula (II) en otro compuesto de la fórmula (II) ;

ii. remover cualquier grupo protector; y/o

iii. formar una sal farmacéuticamente aceptable.

29. El uso de un compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 18 a 26, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

30. Un método para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal

como el hombre, dicho método comprendiendo administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones18 a 26.

31. Un compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 18 y 26, para utilizar en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (II) , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones18 y 26, y al menos un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004766

348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D493/04 C07D498/04 C07D513/04 A61K31/4709 A61K31/498
A61P31/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, 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.
X	WO 2004/002490 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; AXTEN JEFFREY MICHAEL [US]; DAINES ROBERT A [US]) 8 January 2004 (2004-01-08) page 1, lines 3,4 page 39; example 1 page 48; example 4 page 55; example 7 page 59 - page 64; examples 9-13 claims 1-16	1-32
A	DE 196 01 265 A1 (BAYER AG [DE]) 17 July 1997 (1997-07-17) claims 1-11 page 1, lines 3,4	1-32

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 February 2008	25/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Marzi, Elena

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004766

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/134378 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BREAULT GLORIA [US]; EYE) 21 December 2006 (2006-12-21) page 76; example 20 page 144; example 83 claims 1-20	1-32
P,X	WO 2006/137485 A (TOYAMA CHEMICAL CO LTD [JP]; TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; KIYOTO TARO [J) 28 December 2006 (2006-12-28) abstract page 468; example 387	1-32
E	WO 2008/009700 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BALLELL LLUIS [ES]; BARROS DAVID [ES]; BROOKS GE) 24 January 2008 (2008-01-24) claims 1-33 page 212; example 166 page 213; examples 168,170	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004766

350

Box No. 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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 allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 15 and 30 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2007/004766

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004002490 A	08-01-2004	AU 2003238054 A1	19-01-2004
		EP 1583537 A2	12-10-2005
		JP 2006505505 T	16-02-2006
		US 2006058287 A1	16-03-2006
DE 19601265 A1	17-07-1997	AU 711924 B2	21-10-1999
		AU 1009797 A	24-07-1997
		BG 62257 B1	30-06-1999
		BG 101131 A	30-04-1998
		BR 9700688 A	01-09-1998
		CA 2194945 A1	17-07-1997
		CZ 9700128 A3	13-08-1997
		EE 9700019 A	15-08-1997
		EP 0785197 A2	23-07-1997
		HR 960614 A2	28-02-1998
		HU 9700126 A2	28-12-1998
		JP 9194478 A	29-07-1997
		NO 970174 A	17-07-1997
		NZ 314057 A	25-11-1998
		PL 317930 A1	21-07-1997
		SG 46764 A1	20-02-1998
		SK 5897 A3	10-09-1997
		TR 9601002 A1	21-08-1997
		US 5861413 A	19-01-1999
		ZA 9700302 A	17-07-1997
WO 2006134378 A	21-12-2006	AR 054781 A1	18-07-2007
		AU 2006258879 A1	21-12-2006
		UY 29608 A1	31-01-2007
WO 2006137485 A	28-12-2006	NONE	
WO 2008009700 A	24-01-2008	NONE	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 68489
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004766
	Fecha inicio fase nacional	15/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8689

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. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 68489

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 JUL 2008
adpa11

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA		
	Radicación No.	9 68489
	Solicitud internacional	PCT/GB2007/004766
	Fecha inicio fase nacional	15/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8690

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 31 JUL. 2009
adpall

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [X] 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 [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X] 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 [ ]

Firma Responsable

Fech

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-068489- -00000-0000
Fecha: 2009-07-02 16:38:52 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 352

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10´
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia