MD/EP 3233827 T2 2020.11.30

# REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **MD/EP 3233827** (13) **T2**

(51) Int. Cl:***C07D 401/14*** (2006.01.01)
***C07D 405/14*** (2006.01.01)
***C07D 413/14*** (2006.01.01)
***C07D 471/04*** (2006.01.01)
***C07D 491/04*** (2006.01.01)
***C07D 493/04*** (2006.01.01)
***C07D 495/04*** (2006.01.01)
***C07D 497/04*** (2006.01.01)
***A61K 31/395*** (2006.01.01)
***A61P 31/04*** (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENŢIE EUROPEAN VALIDAT

**(21) Numărul de depozit:** e 2017 0189

**(22) Data de depozit:** 2015.12.14

**(96) Numărul cererii şi data de depozit a cererii de brevet european:**15808404.6, 2015.12.14

**(97) Numărul de publicare şi data publicării de către OEB a cererii de brevet european:**3233827, 2017.10.25

**(31) Numărul cererii prioritare:** 14198414

**(32) Data de depozit a cererii prioritare:** 2014.12.17

**(33) Ţara cererii prioritare:** EP

**(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat:** BOPI nr. 11/2020, 2020.11.30

**(80) Data publicării menţiunii acordării de către OEB:** EPB nr. 28/2020, 2020.07.08

**(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european:** BOPI nr. 01/2018, 2018.01.31

**(71) Solicitanţi:** Aziende Chimiche Riunite Angelini, Francesco A.C.R.A.F. S.p.A., IT

**(72) Inventatori:** OMBRATO Rosella, IT; GAROFALO Barbara, IT; MANGANO Giorgina, IT; CAPEZZONE DE JOANNON Alessandra, IT; CORSO Gaia, IT; CAVARISCHIA Claudia, IT; FURLOTTI Guido, IT; IACOANGELI Tommaso, IT

**(73) Titulari:** Aziende Chimiche Riunite Angelini, Francesco A.C.R.A.F. S.p.A., IT

**(74) Mandatar autorizat:** SOKOLOVA Sofia

## (54) Compuşi antibacterieni cu spectru larg de activitate

**(57) Rezumat:**

1

Prezenta invenţie se referă la noi compuşi antibacterieni, compoziţii farmaceutice care ii conţin şi utilizarea lor în calitate de medicamente antimicrobiene.

2

Revendicări: 14

MD/EP 3233827 T2 2020.11.30

## (54) Antibacterial compounds having broad spectrum of activity

**(57) Abstract:**

1

The present invention relates to novel antibacterial compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use as antimicrobials.

2

Claims: 14

**Descriere:**
**(Descrierea se publică în redacţia solicitantului)**

**Domeniul invenţiei**

Prezenta invenţie se referă la noi compuşi antibacterieni, compoziţii farmaceutice care îi conţin şi utilizarea lor in calitate de medicamente antimicrobiene.

**Premisele de creare a invenţiei**

ADN topoizomerazele sunt enzime implicate in modificarea supraspiralizarea ADN-ului in timpul replicării sau transcrierii. Aceste enzime se leagă de ADN-ul monocatenar sau dublucatenar şi taie scheletul fosfatului ADN-ului astfel incat catena ADN-ului să se desfacă sau dezrăsucească. La sfarşitul proceselor de replicare sau transcriere, însăşi enzimele refac scheletul ADN-ului.

ADN topoizomerazele sunt clasificate în tip I, atunci când taie o singură catenă dintr-un dublu helix ADN şi tip II, atunci când taie ambele catene dintr-un dublu helix ADN.

Topoizomerazele de tip II bacteriene cuprind ADN giraza şi topoizomeraza IV (TopoIV), care sunt enzime heterotetramerice prezente concomitent in aproape toate celulele procariote. Ambele enzime sunt necesare pentru replicarea ADN-ului şi, prin urmare, pentru creşterea şi divizarea celulelor bacteriene.

Topoizomerazele de tip II bacteriene sunt ţinte antibacteriene dovedite, în special ale compuşilor care aparţin clasei fluorochinolonelor.

Fluorochinolonele sunt medicamente antibacteriene cu spectru larg, care joacă un rol important în tratamentul infecţiilor bacteriene, în special infecţiile dobândite în spital şi infecţiile în care este suspectată rezistenţa la alte clase de medicamente antibacteriene. Fluorochinolonele acţionează prin inhibarea ADN girazei din bacteriile gram-negative şi a topoizomerazei IV din bacteriile gram-pozitive.

Cu toate acestea, rezistenţa la fluorochinolone a apărut în ultimii ani din cauza mutaţiilor care au modificat fie situsul activ al medicamentelor care ţintesc ADN giraza şi topoizomeraza IV sau acumularea medicamentelor. In plus, rezistenţa la chinolone poate fi mediată de plasmide care produc proteina Qnr, care protejează chinolonele ţintă de inhibiţie (G. A. Jacoby, CID, 2005:41, Suppl. 2, SD120-S126).

Conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, rezistenţa antimicrobiană (RAM) este rezistenţa unui microorganism la un medicament antimicrobian la care iniţial era sensibil. Bacteriile rezistente sunt capabile să reziste la atacul antibioticelor şi medicamentelor antibacteriene, astfel încât tratamentele standard devin ineficiente şi infecţiile persistă crescând riscul de răspândire la alţii.

Mitton-Fry M. J. şi alţii (Bioorg. Med. Chem. Lett., 23, 2010, 2955-2961) au dezvoltat noi derivaţi de chinolone in calitate de inhibitori ai ADN girazei bacteriene şi topoizomerazei IV. Având în vedere importanţa mutaţiilor ţintă treptate în istoricul clinic al rezistenţei la fluorochinolone, autorii au fost ferm convinşi că asigurarea inhibării TopolV alături de ADN girază a fost extrem de importantă. Potrivit autorilor, o astfel de activitate de ţintire dublă ar trebui să încetinească viteza de apariţie a rezistenţei în clinică, deoarece organismul care mută ADN giraza pentru a evita inhibiţia ar fi totuşi sensibil la citoliză prin inhibarea TopolV.

Surivet J.P. şi alţii (J. Med. Chem. 2013, 56, 7396-7415) au raportat proiectarea de noi inhibitori duali ai ADN girazei bacteriene şi TopolV care conţin un miez de tetrahidropiran şi au demonstrat că inhibarea dublă a ADN girazei şi TopolV este necesară pentru a minimiza rata de dezvoltare a rezistenţei.

WO 2006/105289 se referă la compuşi heterociclici, mai particular la compuşi pirazolici, care au fost testaţi pentru inhibarea atat a ADN girazei, cat şi a topoizomerazei IV.

WO 02/072572, WO 2006/021448, WO 2008/139288, WO 2010/081874, WO 2010/084152, WO 2013/068948, WO 2013/080156, WO 2016/027249, WO 2016/096631 şi WO 2016/096686 dezvăluie compuşi heterociclici inzestraţi cu activitate antimicrobiană.

WO 96/10568 şi WO 2012/003418 dezvăluie compuşi heterociclici înzestraţi cu altă activitate terapeutică.

**Esenţa invenţiei**

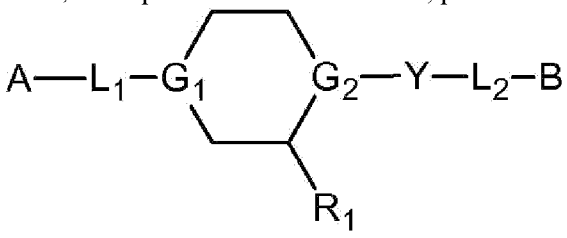
Solicitantul a recunoscut că există o necesitate puternică şi continuă de medicamente antibacteriene care depăşesc problema bacteriilor rezistente.

Solicitantul s-a confruntat cu problema dezvoltării noilor compuşi antibacterieni care să permită depăşirea problemei rezistenţei antibacteriane.

Mai precis, solicitantul s-a confruntat cu problema dezvoltării noilor compuşi antibacterieni capabili să inhibe simultan topoizomerazele bacteriene de tip II, adică ADN giraza şi topoizomeraza IV.

De asemenea, solicitantul s-a confruntat cu problema dezvoltării noilor compuşi antibacterieni cu un spectru larg de activitate, adică utili împotriva bacteriilor gram-pozitive şi/sau gram-negative.

Astfel, intr-o primă variantă de realizare, prezenta invenţie se referă la un compus cu formula (I):



(I)

in care

$G_1$ şi $G_2$, identici sau diferiţi între ei, reprezintă CH sau N, cu condiţia că cel puţin unul dintre $G_1$ şi $G_2$ reprezintă N;

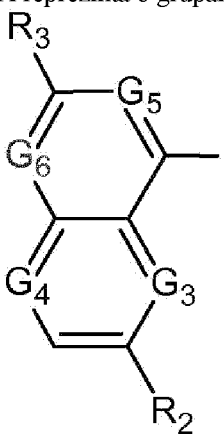
$R_1$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, OH, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), alchil ($C_{1-3}$)-OH, -COOR' sau -CONR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$);

$L_1$ reprezintă o legătură σ, $-CH_2-$, -O- sau -NH-;

Y reprezintă o grupare alchilenil ($C_{1-6}$), o grupare alchilenil -NH-($C_{1-6}$) sau o grupare cicloalchilenil ($C_{4-5}$), gruparea menţionată fiind opţional substituită cu o grupare hidroxi sau o grupare amino sau o grupare formamido (-NH-CHO);

$L_2$ reprezintă legătura σ, -NH- sau alchilenil -NH-($C_{1-6}$);

A reprezintă o grupare biciclică condensată având următoarea formulă (III)



(III)

in care

$G_3$ reprezintă N sau C(R'), în care R' este H sau alchil ($C_{1-3}$);

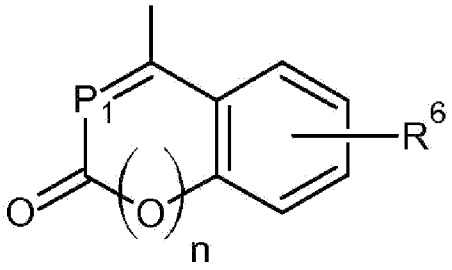
$G_4$, $G_5$ şi $G_6$ identici sau diferiţi între ei, reprezintă CH, CF, C-CN sau N;

$R_2$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, hidroxi, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), $CF_3$, $OCF_3$ sau NR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$); şi

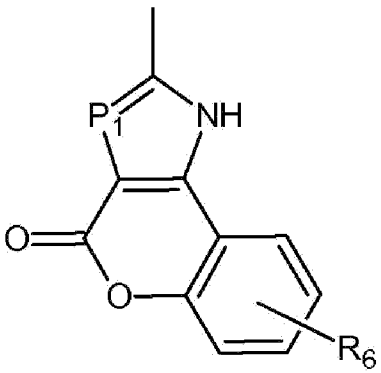
$R_3$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, hidroxi, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), trifluorometil sau NR'R", in care R' şi R" reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$);

şi

B reprezintă o grupare biciclică condensată având următoarea formulă (V) sau o grupare triciclică condensată având următoarea formulă (VII):



(V)



(VII)

in care

$P_1$ reprezintă N sau CR', în care R' reprezintă H, CN sau $CF_3$;

n reprezintă 0 sau 1; şi

$R_6$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, $CF_3$, hidroxi sau NR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$);

şi săruri de adiţie cu acizi sau baze organice sau anorganice acceptabile farmaceutic, enantiomeri, N-oxizi şi săruri de amoniu cuaternare ale compusului menţionat cu formula (I).

Intr-o a doua variantă de realizare, prezenta invenţie se referă la o compoziţie farmaceutică care conţine cel puţin un compus cu formula (I).

Intr-o a treia variantă de realizare, prezenta invenţie se referă la compuşii cu formula (I) pentru utilizare în medicină.

Intr-o a patra variantă de realizare, prezenta invenţie se referă la compuşii cu formula (I) pentru utilizare in tratamentul infecţiilor bacteriene.

De asemenea, este dezvăluită o metodă de tratament al unei infecţii bacteriene, care include administrarea unui compus cu formula (I) la un pacient care necesită aceasta.

Conform unui aspect preferat al prezentei invenţii, $G_3$ reprezintă N, CH sau $C(CH_3)$.

De preferinţă, $R_3$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, ciano, alchil ($C_{1-3}$) sau NR'R", in care R' şi R" reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

Mai preferabil, $R_3$ reprezintă un atom de hidrogen, F, Cl, ciano, $CH_3$, $NH_2$ sau $N(CH_3)_2$.

In mod avantajos, $L_1$ reprezintă o legătură σ sau -NH-.

De preferinţă, $R_1$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de fluor, un atom de clor, OH, alchil ($C_{1-3}$)-OH, -COOR' sau -CON(R')(R"), in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

Mai preferabil, $R_1$ reprezintă H, un atom de fluor, OH, $-CH_2OH$, $-COOC_2H_5$ sau $-CONH_2$.

De preferinţă, $R_2$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, hidroxi, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), $OCF_3$ sau NR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

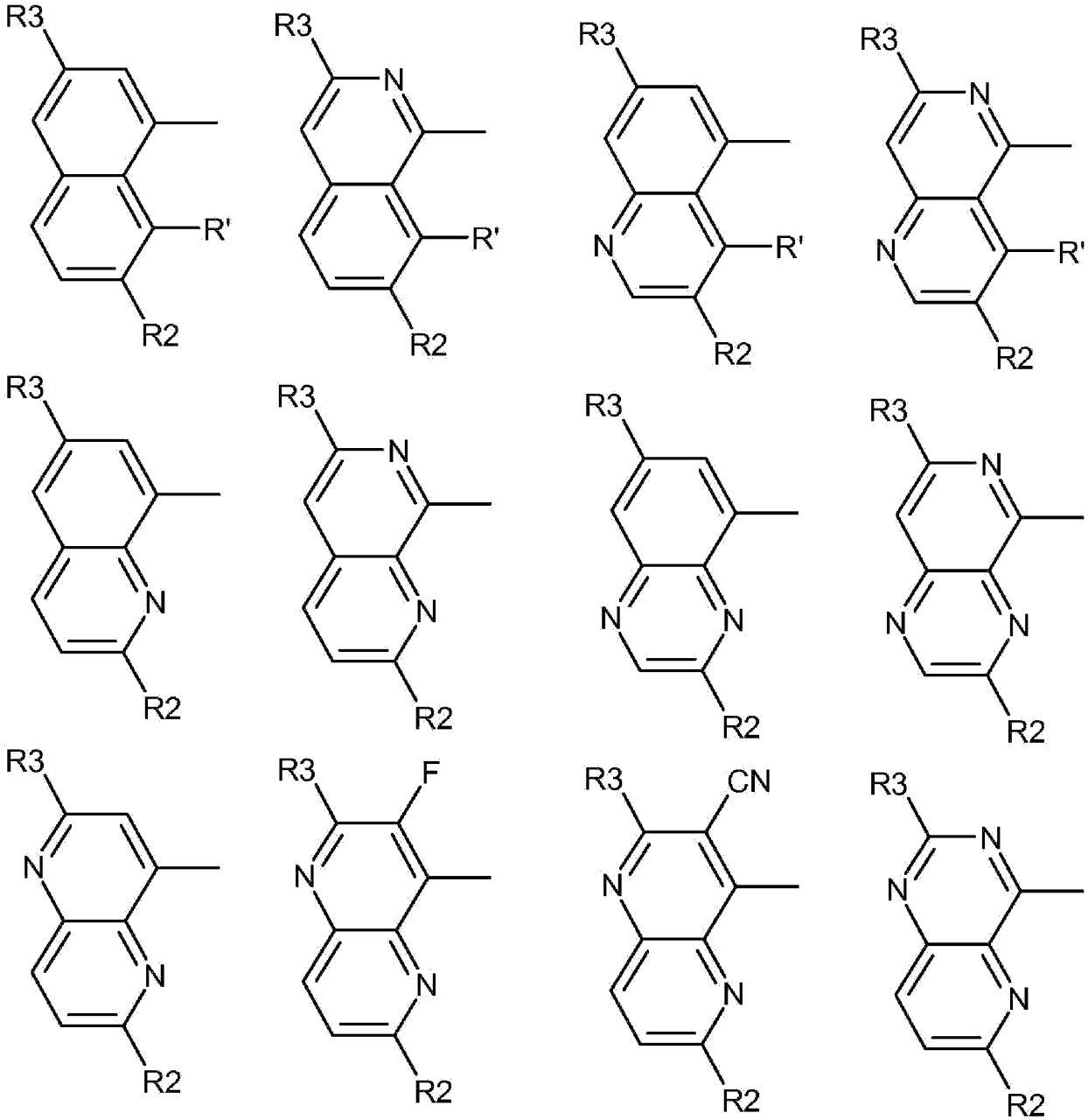
Mai preferabil, $R_2$ reprezintă un atom de hidrogen, F, Cl, ciano, $CH_3$, $OCH_3$, $NH_2$ sau $N(CH_3)_2$.

De preferinţă, Y reprezintă o grupare alchilenil ($C_{1-4}$), o grupare alchilenil -NH-($C_{1-4}$) sau o grupare cicloalchilenil ($C_{4-5}$), gruparea menţionată fiind opţional substituită cu o grupare hidroxi sau o grupare amino.

Mai preferabil, Y reprezintă o grupare alchilenil ($C_{1-3}$), o grupare alchilenil -NH-($C_{1-3}$) sau o grupare cicloalchilenil ($C_{4-5}$), gruparea menţionată fiind opţional substituită cu o grupare hidroxi sau o grupare amino.

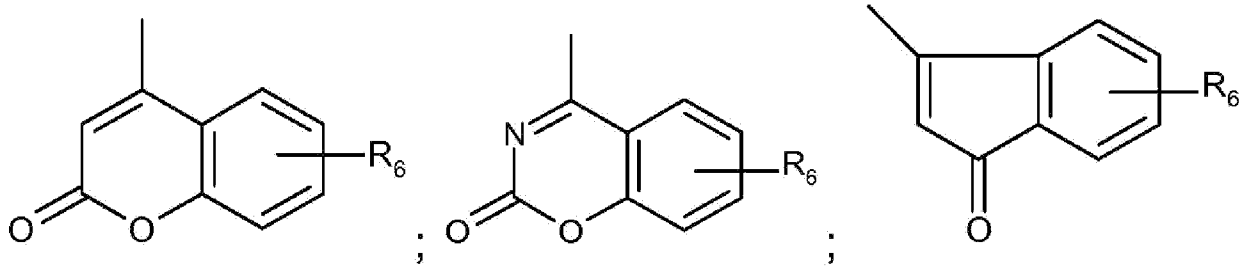
De preferinţă, $L_2$ reprezintă legătura σ, -NH- sau alchilenil -NH-($C_{1-3}$).
Mai preferabil, $L_2$ reprezintă legătura σ, -NH- sau -NH-$CH_2$-.
De preferinţă, $R_6$ reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de halogen.
Mai preferabil, $R_6$ reprezintă un atom de hidrogen, F sau Cl.

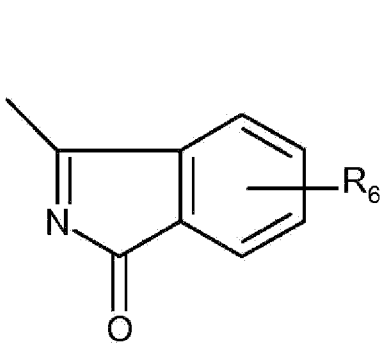
Conform unui aspect preferat al prezentei invenţii, A reprezintă un inel biciclic condensat având una dintre următoarele formule:



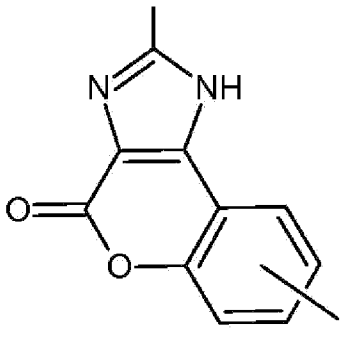

în care R' reprezintă H sau alchil ($C_{1-3}$) şi $R_2$ şi $R_3$ au semnificaţia explicată mai sus.

Conform unui aspect preferat al prezentei invenţii, B reprezintă o grupare condensată biciclică sau triciclică având una dintre următoarele formule:

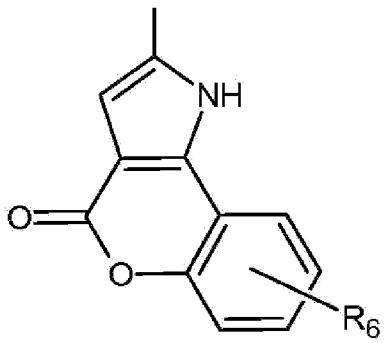





;




;




in care $R_6$ are semnificaţia explicată mai sus.

In prezenta descriere şi în revendicările care urmează, termenul „(alchil $C_{1-6}$)" înseamnă un lanţ alchilic liniar sau ramificat conţinând de la 1 până la 6 atomi de carbon, cum ar fi de exemplu metil, etil, propil, izopropil, n-butil, izobutil, secbutil, terţ-butil, pentil, izopentil, sec-pentil, terţpentil, neo-pentil, 3-pentil, hexil, izohexil.

In prezenta descriere şi în revendicările care urmează, termenul „(alchil $C_{1-6}$)" înseamnă un lanţ alchilic liniar sau ramificat conţinând de la 1 la 3 atomi de carbon, cum ar fi de exemplu metil, etil, propil, izopropil.

In prezenta descriere şi în revendicările care urmează, termenul „alchilenil ($C_{1-6}$)" înseamnă un lanţ alchilic liniar sau ramificat divalent conţinând de la 1 la 6 atomi de carbon, cum ar fi de exemplu metilenil (-$CH_2$-), etilenil (-$CH_2CH_2$-), propilenil (-$CH_2CH_2CH_2$-) sau butilenil (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-).

In prezenta descriere şi în revendicările care urmează, termenul „cicloalchilenil ($C_{4-5}$)" înseamnă o grupare cicloalchil divalentă conţinând 4 sau 5 atomi de carbon, cum ar fi ciclobutilenil şi ciclopentileni.

Anumiţi compuşi ai acestei invenţii pot exista sub forme tautomere, iar această invenţie include toate aceste forme tautomere ale acestor compuşi, dacă nu se specifică altfel.

Cu excepţia cazului în care se prevede altfel, structurile prezentate în prezentul document sunt de asemenea destinate să includă toate formele stereochimice ale structurii; adică, configuraţiile R şi S pentru fiecare centru asimetric. Astfel, izomerii stereochimici izolaţi, precum şi amestecurile enantiomerice şi diastereomerice ale compuşilor prezenţi sunt în sfera de aplicare a invenţiei. Astfel, această invenţie cuprinde fiecare diastereomer sau enantiomer substanţial liber de alţi izomeri (> 90% şi de preferinţă > 95%, liber de alţi stereoizomeri pe o bază molară), precum şi un amestec de astfel de izomeri.

Izomeri optici particulari pot fi obţinuţi prin rezoluţia amestecurilor racemice conform procedeelor convenţionale, de exemplu, prin formarea sărurilor diastereoizomerice, prin tratarea cu un acid sau bază optic activă. Exemple de acizi adecvaţi sunt acidul tartric, diacetiltartric, dibenzoiltartric, ditoluoiltartric şi camforsulfonic şi apoi separarea amestecului de diastereomeri prin cristalizare urmată de eliberarea bazelor optic active din aceste săruri. Un procedeu diferit pentru separarea izomerilor optici implică utilizarea unei coloane cromatografice chirale aleasă optim pentru a maximiza separarea enantiomerilor. O altă metodă implică sinteza diastereomerilor covalenţi prin reacţia compuşilor invenţiei cu un acid optic pur într-o formă activată sau cu un izocianat optic pur. Diastereomerii sintetizaţi pot fi separaţi prin mijloace convenţionale, cum ar fi cromatografie, distilare, cristalizare sau sublimare şi apoi hidrolizaţi pentru a furniza compusul enantiomeric pur.

Compuşii optici activi ai invenţiei pot fi obţinuţi utilizând materii prime active. Aceşti izomeri pot avea forma unui acid liber, a unei baze libere, a unui ester sau a unei sări.

Compuşii acestei invenţii pot exista sub formă radiomarcată, adică compuşii menţionaţi pot conţine unul sau mai mulţi atomi care conţin o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă:se găseşte în mod normal în natură. Radioizotopii de hidrogen, carbon, fosfor, fluor şi clor includ $^{3}H$, $^{14}C$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$ şi, respectiv, $^{36}Cl$. Compuşii acestei invenţii care conţin acei radioizotopi şi/sau alţi radioizotopi ai altor atomi se află în sfera de aplicare a acestei invenţii. Radioizotopii tritiaţi, adică $^{3}H$ şi carbon-14, adică $^{14}C$, sunt preferaţi în special pentru uşurinţa de preparare şi detectabilitate.

Compuşii radiomarcati din această invenţie pot fi în general obţinuţi prin metode bine cunoscute specialiştilor in domeniu. In mod convenabil, astfel de compuşi radiomarcati pot fi obţinuţi prin efectuarea procedurilor dezvăluite în prezentul document, cu excepţia substituirii unui reactiv radiomarcat uşor disponibil cu un reactiv neradiomarcat.

Intr-o a doua variantă de realizare, prezenta invenţie se referă la o compoziţie farmaceutică care conţine cel puţin un compus cu formula (I) astfel cum este descris mai sus, o sare a acestuia cu un

acid sau o bază organică sau anorganică acceptabilă farmaceutic, sau un enantiomer al acestuia, sau un N-oxid al acestuia, sau o sare de amoniu cuaternară a acestuia, şi cel puţin un excipient acceptabil farmaceutic.

De preferinţă, compoziţia farmaceutică conform prezentei invenţii este preparată în forme medicamentoase adecvate.

Exemple de forme medicamentoase adecvate sunt comprimate, capsule, tablete acoperite, granule, soluţii şi siropuri pentru administrare orală; soluţii, pomadă şi unguent pentru administrare topică; plasturi care conţin o substanţă medicamentoasă pentru administrare transdermică; supozitoare pentru administrare rectală şi soluţii sterile injectabile. Alte forme medicamentoase adecvate sunt cele cu acţiune prelungită şi cele bazate pe lipozomi pentru administrare orală, injectabilă sau transdermică. Compoziţiile farmaceutice din această invenţie pot fi, de asemenea, administrate prin aerosol nazal sau prin inhalare sau livrate prin implantare (de exemplu, chirurgical), cum ar fi cu un dispozitiv implantabil sau incorporabil ca un stent.

Alte forme medicamentoase adecvate sunt cele cu acţiune prelungită şi cele bazate pe lipozomi pentru administrare orală, injectabilă sau transdermică.

Formele medicamentoase ale compoziţiei farmaceutice din prezenta invenţie pot fi preparate prin tehnici care sunt cunoscute unui chimist farmaceutic şi includ amestecarea, granularea, comprimarea, dizolvarea, sterilizarea şi altele asemenea.

De obicei, cantitatea de compus cu formula (I) sau de sare de amoniu cuaternară acceptabilă farmaceutic, N-oxid şi sarea acestuia în compoziţia farmaceutică a prezentei invenţii va fi cuprinsă intre 0,01 mg şi 1500 mg, de preferinţă între 0,1 mg şi 500 mg şi mai preferabil între 1 mg şi 200 mg.

De obicei, cantitatea de compus cu formula (I) din compoziţia farmaceutică a prezentei invenţii va fi astfel încât să asigure un nivel de administrare de la 0,001 până la 20 mg/kg/zi. De preferinţă, nivelul de administrare este de la 0,01 până la 7,5 mg/kg/zi, mai preferabil de la 0,1 până la 5 mg/kg/zi şi cel mai preferat de la 0,5 până la 2,5 mg/kg/zi.

După cum va aprecia specialistul în domeniu, pot fi necesare doze mai mici sau mai mari decât cele menţionate mai sus. Regimurile specifice de dozare şi tratament pentru orice pacient în parte vor depinde de o varietate de factori, inclusiv de activitatea compusului specific utilizat, varsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, dieta, timpul de administrare, rata de excreţie, combinaţia de medicamente, gravitatea şi evoluţia bolii, precum şi dispoziţia pacientului la boală şi concluzia medicului curant.

Compoziţiile farmaceutice din această invenţie pot fi administrate oral, parenteral, prin spray de inhalare, topic, rectal, nazal, bucal, vaginal sau printr-un rezervor implantat. Termenul parenteral astfel cum este utilizat in prezentul document include tehnici de injecţie sau perfuzie subcutanată, intracutanată, intravenoasă, intramusculară, intra-articulară, intrasinovială, intrasternală, intratecală, intralesională şi intracraniană.

Astfel cum s-a menţionat mai sus, în funcţie de natura substituenţilor, compusul cu formula (I) poate forma săruri de adiţie cu un acid sau o bază organică sau anorganică acceptabilă farmaceutic. Exemple tipice de acizi anorganici adecvaţi acceptabili fiziologic sunt acidul clorohidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul fosforic şi acidul nitric.

Exemple tipice de acizi organici adecvaţi acceptabili fiziologic sunt acidul acetic, acidul ascorbic, acidul benzoic, acidul citric, acidul fumaric, acidul lactic, acidul maleic, acidul metansulfonic, acidul oxalic, acidul paratoluensulfonic, acid benzensulfonic, acidul succinic, acidul tanic şi acid tartric.

Exemple tipice de baze anorganice adecvate acceptabile fiziologic sunt hidroxizii, carbonaţii şi hidraţii de carbonat de amoniu, calciu, magneziu, sodiu şi potasiu, de exemplu hidroxid de amoniu, hidroxid de calciu, carbonat de magneziu, carbonat de hidrogen de sodiu şi carbonat de potasiu.

Exemple tipice de baze organice adecvate acceptabile fiziologic sunt:arginina, betaina, cafeina, colina, N,N-dibenziletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfina, N-etilpiperina-metilglucamina, glucamina, glucozamina, histidina, N-(2-hidroxietil)-piperidina, N-(2-hidroxietil)pirolidina, izopropilamina, lizina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, teobromina, trietilamina, tripropilamina şi trometamina.

Astfel cum s-a descris in prezentul document, compoziţia farmaceutică din prezenta invenţie conţine un compus al invenţiei împreună cu un excipient acceptabil farmaceutic, care, astfel cum este utilizat in prezentul document, include oricare şi toţi solvenţii, diluanţii sau alte vehicule, auxiliari de dispersie sau suspensie, agenţi activi de suprafaţă, agenţi izotonici, agenţi de îngroşare sau de emulsionare, conservanţi, lianţi solizi, lubrifianţi şi altele asemenea, după cum se potriveşte formei medicamentoase particulare dorite.

Unele exemple de materiale care pot servi in calitate de excipient acceptabil farmaceutic includ, dar nu se limitează la, zaharuri precum lactoză, glucoză şi zaharoză; amidonuri, cum ar fi amidon de porumb şi amidon de cartofi; celuloză şi derivaţii acesteia, cum ar fi carboximetilceluloză de sodiu, etil celuloză şi acetat de celuloză; pudră tragacant; malţ; gelatină; talc; excipienţi, cum ar fi untul de cacao şi ceară pentru supozitoare; uleiuri, cum ar fi ulei de arahide, ulei de seminţe de bumbac, ulei de şofrănel, ulei de susan, ulei de măsline, ulei de porumb şi ulei de soia; glicoli, cum ar fi propilenglicol; esteri, cum ar fi oleat de etil şi laurat de etil; agar; agenţi de tamponare, cum ar fi hidroxid de magneziu şi hidroxid de aluminiu; acid alginic; apă fără pirogen; soluţie salină izotonică; soluţie Ringer; alcool etilic şi soluţii tampon fosfat, alţi lubrifianţi non-toxici comstratibili, cum ar fi lauril sulfat de sodiu şi stearat de magneziu, agenţi de colorare, agenţi de eliberare, agenţi de acoperire, îndulcitori, aromatizanţi şi parfumatori, conservanţi şi antioxidanţi.

Termenii „acceptabil farmaceutic" şi „acceptabil fiziologic" sunt intenţionaţi să definească, fără nicio limitare specială, orice material adecvat pentru obţinerea unei compoziţii farmaceutice care să fie administrată unei fiinţe vii.

Intr-o a treia variantă de realizare, prezenta invenţie se referă la compuşii cu formula (I) pentru utilizare în medicină.

Intr-o a patra variantă de realizare, prezenta invenţie se referă la compuşii cu formula (I) pentru utilizare in tratamentul infecţiilor bacteriene.

De asemenea, este dezvăluită o metodă de tratament al unei infecţii bacteriene, care include administrarea unui compus cu formula (I) la un pacient care necesită aceasta.

De preferinţă, infecţia bacteriană menţionată este o infecţie a pielii, o infecţie a mucoasei, o infecţie ginecologică, o infecţie a tractului respirator (ITR), o infecţie a SNC, o infecţie gastrointestinală, o infecţie osoasă, o infecţie cardiovasculară, o infecţie cu transmitere sexuală sau o infecţie a tractului urinar.

Mai particular, infecţia bacteriană menţionată este o exacerbare acută a bronşitei cronice (EABC), un mediu de otită acută, sinuzită acută, infecţie cauzată de bacterii rezistente la medicamente, sepsis legat de cateter, şancroid, clamidie, pneumonie dobândită în comunitate (PDC), infecţie complicată a pielii şi a structurii pielii, infecţie necomplicată a pielii şi a structurii pielii, endocardită, neutropenie febrilă, cervicită gonococică, uretrită gonococală, pneumonie dobândită în spital (PDS), osteomielită, sepsis, sifilis, pneumonie asociată ventilatorului, infecţii intra-abdominale, gonoree, meningită, tetanos sau tuberculoză.

Chiar mai mult, infecţia bacteriană menţionată poate fi o ateroscleroză sau o boală cardiovasculară legată de infecţia cu Helicobacter pylori sau Chlamydia pneumoniae; infecţii ale sangelui şi ţesuturilor, inclusiv endocardită şi osteomielită, cauzate de S. aureus, S. haemolyticus, E. faecalis, E. faecium, E. durans, inclusiv tulpini rezistente la agenţi antibacterieni cunoscuţi, cum ar fi, dar nelimitaţi la, beta-lactame, vancomicină, aminoglicozide, chinolone, cloroamfenicol, tetracicline şi macrolide; bronşită; sepsis legat de cateter; şancroid; infecţie cu Chlamydia pneumoniae; pneumonie dobândită în comunitate; complex Mycobacterium avium diseminat (CMAD) legat de infecţia cu Mycobacterium avium sau Mycobacterium intracellulare; endocardită; neutropenie febrilă; gangrenă gazoasă legată de infecţia cu Clostridium perfringens sau Bacteroides spp; infecţie gastroenterită; glomerulonefrită legată de infecţia cu Streptococcus pyogenes, streptococi din grupele C şi G, Corynebacterium diphtheriae sau Actinobacillus haemolyticum; cervicită gonococică; uretrită gonococică; infecţie ginecologică; pneumonie dobândită în spital (PDS); infecţie cauzată de bacterii rezistente la medicamente; infecţii cauzate de Mycobacterium tuberculosis, M. leprae, M. paratuberculosis, M. kansasii sau M. chelonei; protozoare intestinale legate de infecţia cu Cryptosporidium spp; boala Lyme legată de infecţia cu Borrelia burgdorferi; conjunctivită, cheratită şi dacrocitită legată de infecţia cu Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. injluenzae sau Listeria spp.; mastoidită legată de infecţia cu Streptococcus pneumoniae, Haemophilus injluenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, E. faecium, E. casseliflavus, S. epidermidis, S. haemolyticus sau Peptostreptococcus spp.; infecţie odontogenă legată de infecţia cu streptococi viridani; osteomielită; otită medie; tuse persistentă legată de infecţia cu Bordetella pertussis; faringită; febră puerperală legată de infecţia cu Staphylococcus aureus, stafilococi coagulazo-negativi Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, grupe de streptococi C-F (colonie mică de streptococi), streptococi viridans Corynebacterium minutissimum, Clostridium spp. sau Bartonella henselae; infecţii ale tractului respirator legate de infecţia cu Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus injluenzae sau Chlamydia pneumoniae; febră reumatică; sepsis; boli cu transmitere sexuală legate de infecţia de Chlamydia trachomatis, Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum, Ureaplasma urealyticum sau Neiseria gonorrhoeae; sinuzită; sifilis; sindroame febrile sistemice legate de infecţia cu Borrelia recurrentis; amigdalită; boli de toxine legate de infecţia cu S. aureus (intoxicaţii alimentare şi sindrom de şoc

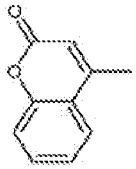
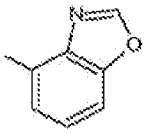
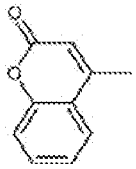
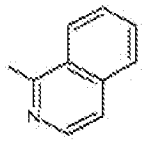
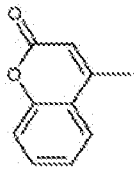
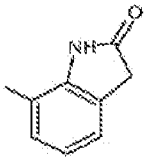
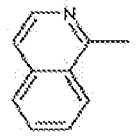
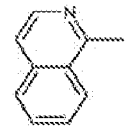
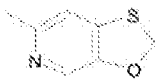
toxic) sau streptococi din grupele A, B şi C; ulcere legate de infecţia cu Helicobacter pylori; infecţii acute necomplicate ale tractului urinar legate de infecţia cu specii de stafilococ coagulazo-negativ Staphylococcus aureus sau Enterococcus spp; infecţii şi abcese necomplicate ale pielii şi ţesuturilor moi; uretrită si cervicită; infecţii ale tractului urinar; infecţii ale sistemului nervos central; infecţii legate de dispozitiv cauzate de stafilococi; infecţie musculo-scheletică cauzată de stafilococi; E. coli producătoare de toxine Shiga; Haemophilus influenzae (boală invazivă); legioneloză; psitacoză/ornitoză clamydia psittaci; salmoneloză cauzată de salmonella spp; dizenterie bacterină cuzată de shigella spp; sindrom de şoc streptococic toxic; sindrom de şoc toxic stafilococic; şi febră tifoidă cauzată de Salmonella typhi.

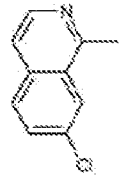
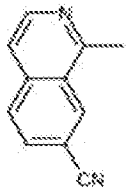
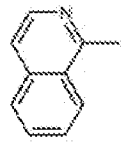
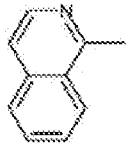
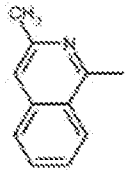
Infecţia bacteriană poate fi o infecţie provocată de Acinetobacter spp, Bacteroides spp, Burkholderia spp, Campylobacter spp, Chlamydia spp, Chlamydophila spp, Clostridium spp, Enterobacter spp, Enterococcus spp, Escherichia spp, Gardnerella spper, Haemophilus spp, Helicobacter spp, Klebsiella spp, Legionella spp, Moraxella spp, Morganella spp, Mycoplasma spp, Neisseria spp, Peptostreptococcus spp, Proteus spp, Pseudomonas spp, Salmonella spp, Serratia spp, Staphylococcus spp, Streptoccocus spp, Stenotrophomonas spp, Ureaplasma spp, aaerobi, anaerobi obligatori, anaerobi facultativi, bacterii gram-pozitive, bacterii gram-negative, bacterii gram-variabile şi agenţi stratogeni respiratori atipici.

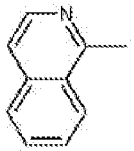
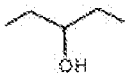
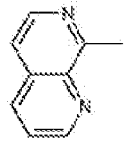
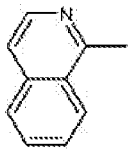
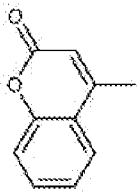
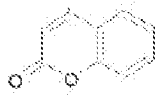
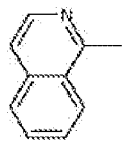
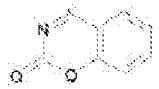
Mai particular, infecţia bacteriană poate fi o infecţie provocată de Acinetobacter baumanii, Acinetobacter haemolyticus, Acinetobacter junii, Acinetobacter johnsonii, Acinetobacter Iwoffi, Bacteroides bivius, Bacteroides fragilis, Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia urealyticus, Chlamydophila pneumoniae, Clostridium difficile, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Staphylococcus aureus rezistent la meticilină, Staphylococcus aureus sensibil la meticilină, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Streptococcus pneumoniae rezistent la penicilină, Streptococcus pneumoniae sensibil la penicilină, Peptostreptococcus magnus, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus asaccharolyticus, Peptostreptococcus prevotii, Peptostreptococcus tetradius, Peptostreptococcus vaginalis, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus rezistent la chinolonă, Staphylococcus epidermis rezistent la chinolonă, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Stenotrophomonas maltofilia, Ureaplasma urealyticum, Enterococcus faecium rezistent la vancomicină, Enterococcus faecalis rezistent la vancomicină, Staphylococcus aureus rezistent la vancomicină şi Staphylococcus epidermis rezistent la vancomicină.

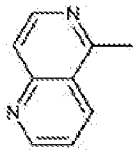
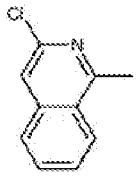
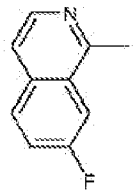
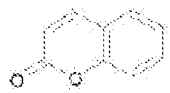
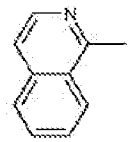
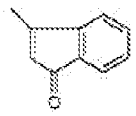
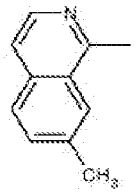
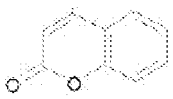
Exemple de compuşi conform prezentei invenţii sunt furnizate în Tabelul 1 care urmează mai jos, in care compuşii marcaţi cu un asterisc nu fac parte din invenţie.

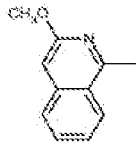
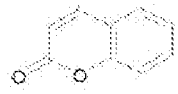
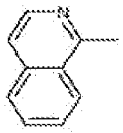
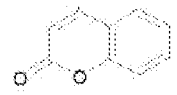
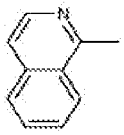
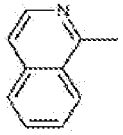
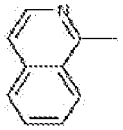
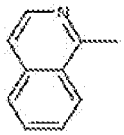
**Tabelul 1**

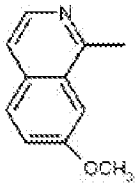
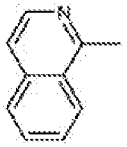
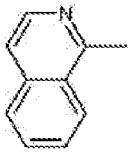
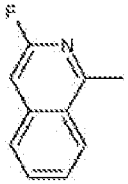
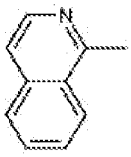
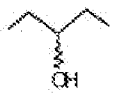
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27* |  | -NH- | CH | N | H | $-(CH_2)_3-$ | legătură σ |  |
| 29* |  | -NH- | CH | N | H | $-(CH_2)_3-$ | legătură σ |  |
| 40* |  | -NH- | CH | N | H | $-(CH_2)_3-$ | legătură σ |  |
| 44 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 46* |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | $-NH-CH_2-$ |  |

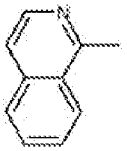
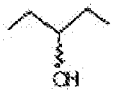
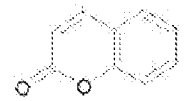
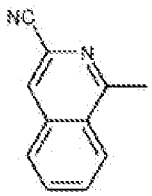
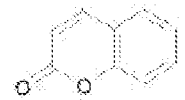
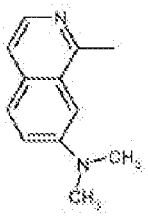
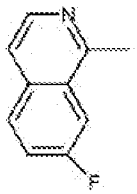
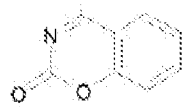
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 51 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 52 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 54 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 55 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 56 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |

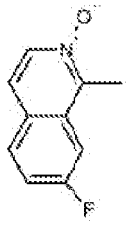
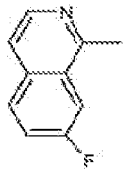
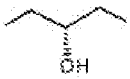
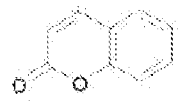
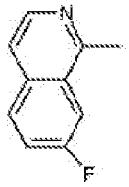
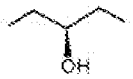
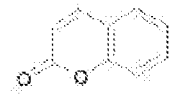
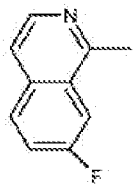
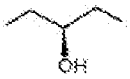
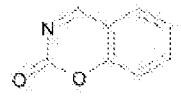
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 59 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 61 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 62 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_2-$ | -NH- |  |
| 63* |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 64 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |

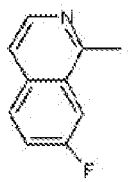
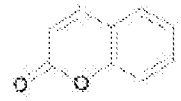
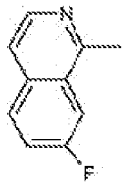
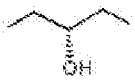
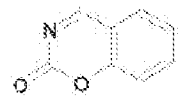
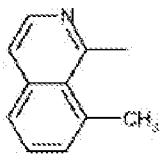
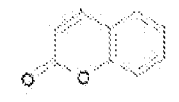
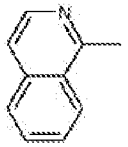
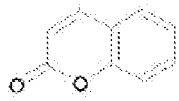
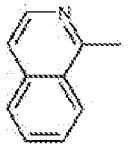
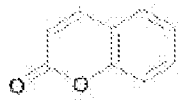
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 65 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 66 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 67 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 69 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 72 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |

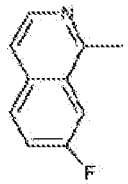
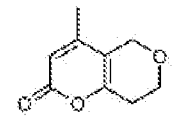
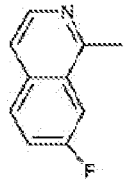
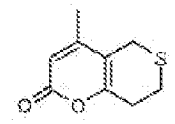
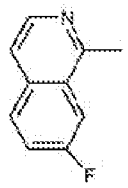
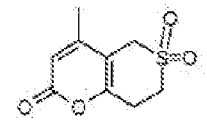
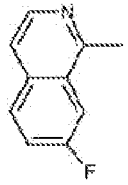
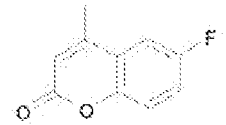
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 73 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 77 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 78 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 79 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 80 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 86* |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |

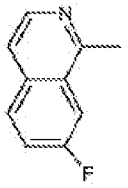
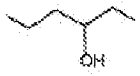
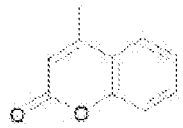
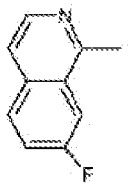
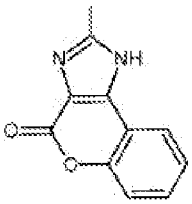
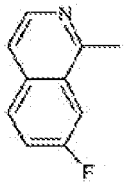
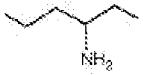
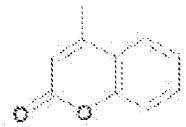
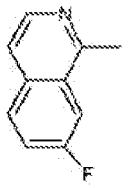
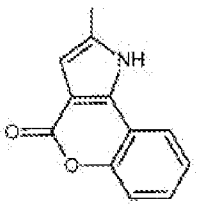
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 88 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 89 |  | legătură σ | N | N | $-CONH_2$ | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 90 |  | legătură σ | N | N | $-CH_2OH$ | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 91 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 93 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |

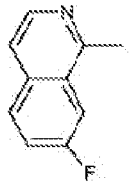
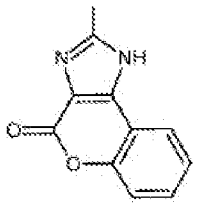
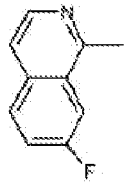
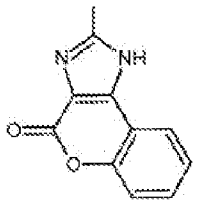
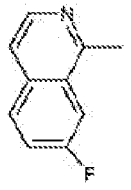
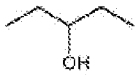
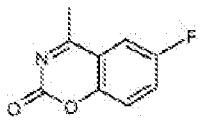
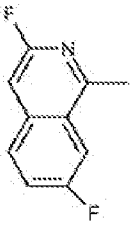
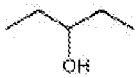
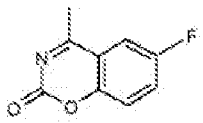
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 94 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 95 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 98 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 99 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |

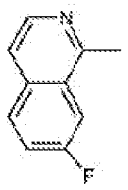
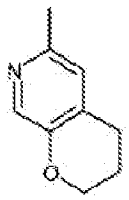
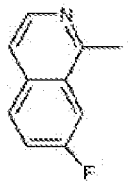
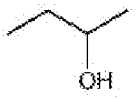
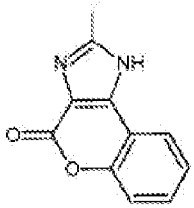
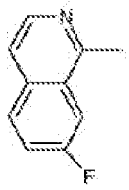
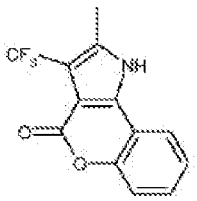
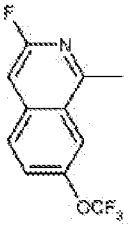
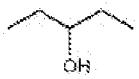
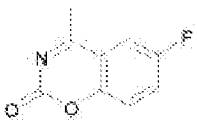
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 100 |  | legătură σ | N | N | H | -$(CH_2)_3$- | -NH- |  |
| 102 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 103 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 104 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |

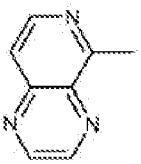
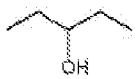
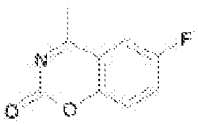
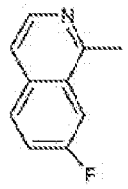
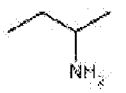
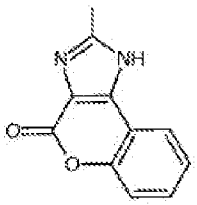
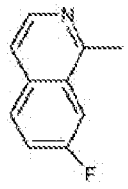
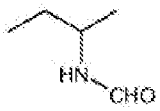
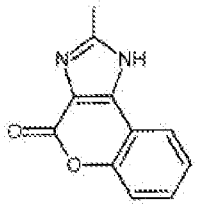
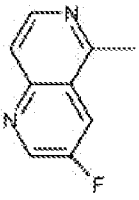
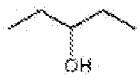
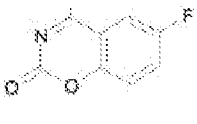
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 105 |  | legătură σ | N |  | H | -$(CH_2)_3$- | -NH- |  |
| 106 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 108 |  | legătură σ | N | N | H | -$(CH_2)_3$- | -NH- |  |
| 109 |  | legătură σ | CH | N | H | -$(CH_2)_3$- | -NH- |  |
| 124 |  | legătură σ | N | $N^+(C\ H_3)$ | H | -$(CH_2)_3$- | -NH- |  |

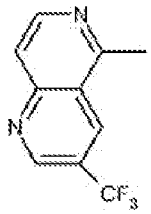
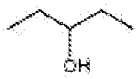
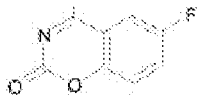
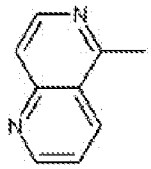
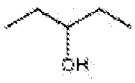
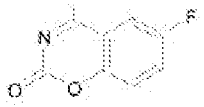
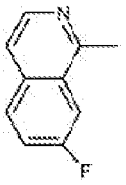
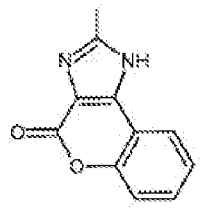
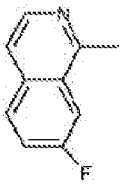
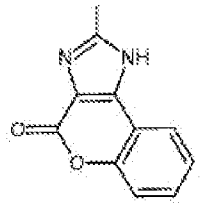
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 125* |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 126* |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 127* |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_3-$ | -NH- |  |
| 131 |  | legătură σ | N | CH | H | $-NH-CH_2-CH_2-$ | -NH- |  |

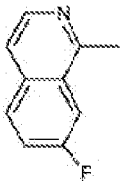
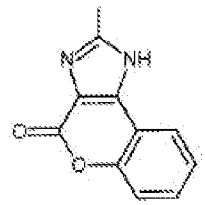
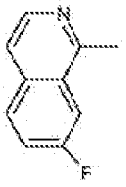
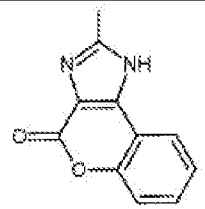
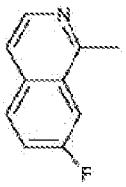
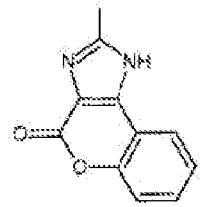
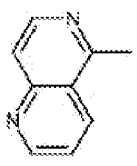
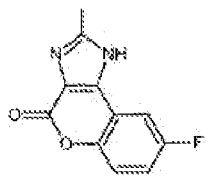
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 134 |  | legătură σ | N | N | H |  | legătură σ |  |
| 143 |  | legătură σ | N | N | H | $-(CH_2)_2-$ | legătură σ |  |
| 144 |  | legătură σ | N | N | H |  | legătură σ |  |
| 145 |  | legătură σ | N | CH | H | $-NH-CH_2-$ | legătură σ |  |

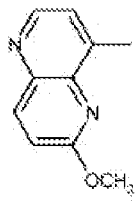
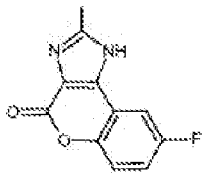
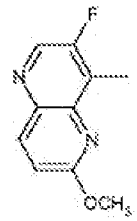
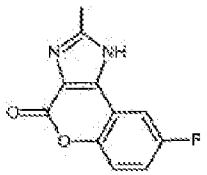
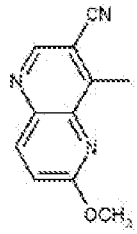
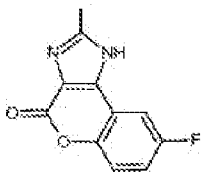
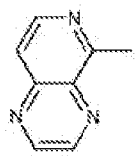
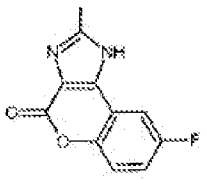
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 146 |  | legătură σ | N | CH | H | -NH-$CH_2$- | legătură σ |  |
| 147 |  | legătură σ | N | N | H | -$(CH_2)_3$- | |  |
| 148 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 149 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |

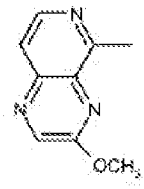
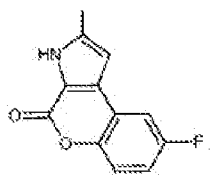
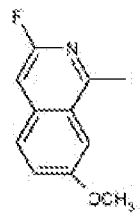
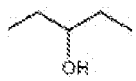
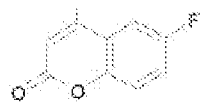
| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 150* |  | legătură σ | N | N | H | -$(CH_2)_2$- | -NH-$CH_2$- |  |
| 152 |  | legătură σ | N | N | H |  | legătură σ |  |
| 153 |  | legătură σ | N | OH | H | -NH-$CH_2$- | legătură σ |  |
| 155 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |

| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 156 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 158 |  | legătură σ | N | N | H |  | legătură σ |  |
| 159 |  | legătură σ | N | N | H |  | legătură σ |  |
| 162 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |

| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 163 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 166 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |
| 171 |  | legătură σ | N | CH | $-OCH_3$ | $-NH-CH_2-$ | legătură σ |  |
| 172 |  | legătură σ | N | CH | F | $-NH-CH_2-$ | legătură σ |  |

| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 177 |  | legătură σ | N | CH | $-CH_3$ | $-NH-CH_2-$ | legătură σ |  |
| 184 |  | legătură σ | N | CH | $-COO-C_2H_5$ | $-NH-CH_2-$ | legătură σ |  |
| 186 |  | legătură σ | N | CH | -OH | $-NH-CH_2-$ | legătură σ |  |
| 187 |  | legătură σ | N | CH | H | $-NH-CH_2-$ | legătură σ |  |

| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 168 |  | legătură σ | N | CH | H | -NH-$CH_2$- | legătură σ |  |
| 193 |  | legătură σ | N | CH | H | -NH-$CH_2$- | legătură σ |  |
| 195 |  | legătură σ | N | CH | H | -NH-$CH_2$- | legătură σ |  |
| 198 |  | legătură σ | N | CH | H | -NH-$CH_2$- | legătură σ |  |

| No. | A | $L_1$ | $G_1$ | $G_2$ | $R_1$ | Y | $L_2$ | B |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 199 |  | legătură σ | N | CH | H | -NH-$CH_2$- | legătură σ |  |
| 203 |  | legătură σ | N | N | H |  | -NH- |  |

Compușii de mai sus pot fi obținuți astfel cum este explicat în exemplele de sinteză de mai jos. Specialistul în domeniu are o literatură bine-stabilită de transformări heterociclice şi alte transformări chimice relevante, tehnologii de recuperare și de purificare, pe care poate să le folosească, în combinație cu informațiile conținute în exemplele care urmează, pentru îndrumări privind strategiile de sinteză, grupările protectoare şi alte materiale şi metode utile pentru sinteza, recuperarea şi caracterizarea compușilor din această invenție, inclusiv a compușilor care conțin diferite alegeri pentru A $L_1$, B, $L_2$, Y, $L_3$ şi C. Pot fi utilizate diverse abordări sintetice. pentru a produce compușii descriși în prezentul document, inclusiv acele abordări descrise schematic mai jos. Specialistul în domeniu va aprecia că grupuri protectore pot fi utilizate în aceste abordări. „Grupurile protectoare" sunt fragmente utilizate pentru a bloca temporar reacția chimică la un situs potențial reactiv (de exemplu, o amină, hidroxi, tiol, aldehidă etc.), astfel încât o reacție poate fi efectuată selectiv la un alt situs într-un compus multifuncțional. În variantele de realizare preferate, o grupare protectoare reacționează selectiv cu un randament bun pentru a obține un substrat

protejat care este potrivit pentru reacţiile planificate; gruparea protectoare ar trebui să fie detaşabil selectivă, cu un randament bun, prin reactivii disponibili, de preferinţă netoxici, care nu atacă în mod necorespunzător celelalte grupări funcţionale prezente; gruparea protectoare formează de preferinţă un derivat uşor separabil (mai preferabil fără generarea de noi centre stereogene); iar gruparea protectoare are, de preferinţă, un minim de funcţionalitate suplimentară pentru a evita complicaţia altor situsuri de reacţie. Sunt cunoscute în domeniu o mare varietate de strategii şi grupări protectoare, reactivi şi condiţii pentru utilizarea şi îndepărtarea acestora.

De asemenea, se pot alege reactivi îmbogăţiţi pentru un izotop dorit, de ex. tritiu în locul hidrogenului, pentru a crea compuşi din această invenţie care conţin astfel de izotopi. Compuşii care conţin tritiu în loc de hidrogen într-una sau mai multe locaţii sau conţin diferiţi izotopi de C, N, P şi O, sunt cuprinşi de această invenţie şi pot fi utilizaţi, de exemplu, pentru studiul metabolismului şi/sau distribuţiei în ţesuturi a compuşilor. sau pentru a modifica rata sau calea metabolismului sau a altor aspecte ale funcţionării biologice.

Compuşii conform prezentei invenţii pot fi sintetizaţi cu utilizarea metodelor descrise mai jos, împreună cu metodele de sinteză cunoscute în domeniul chimiei organice sintetice sau printr-o variaţie a acestora, astfel cum este apreciat de specialiştii în domeniu. Metodele preferate includ, dar nu sunt limitate la cele descrise mai jos. Reacţiile sunt efectuate într-un solvent adecvat reactivilor şi materialelor utilizate şi adecvate pentru transformarea care se realizează. Specialiştii in domeniul sintezei organice vor înţelege că funcţionalitatea prezentă pe moleculă ar trebui să fie in concordanţă cu transformările propuse. Acest lucru va necesita uneori o analiză pentru a modifica ordinea etapelor de sinteză sau pentru a selecta o schemă de procedeu particulară faţă de alta pentru a obţine un compus dorit al invenţiei. Un compus al prezentei invenţii poate fi obţinut astfel cum este descris în căile de sinteză descrise în continuare şi prin metode standard cunoscute specialiştilor în domeniu.

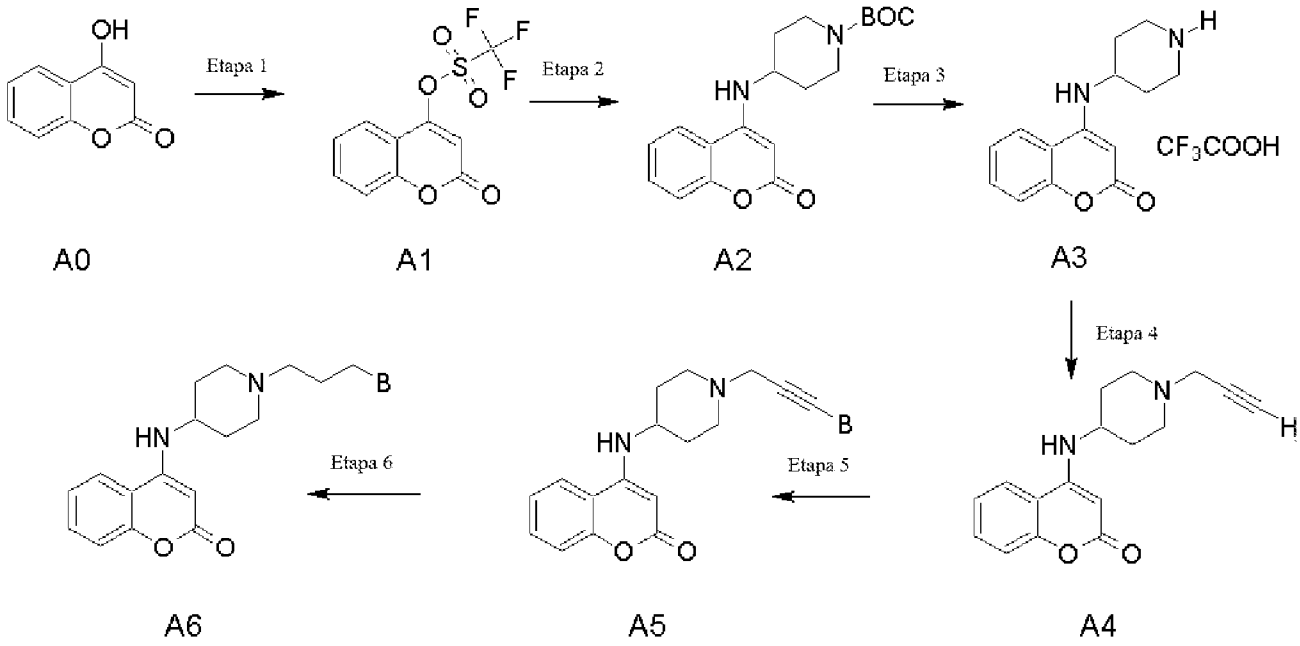
**EXEMPLE**

Lista abrevierilor utilizate în căile de sinteză descrise în continuare:

| | |
|---|---|
| Boc: | *terţ*-butil carbamat |
| cHex: | ciclohexan |
| VC: | volumul coloanei |
| DBU: | 1,5-diazabiciclo[5.4.0]undec-5-enă |
| DCM: | diclormetan |
| DIPEA: | *N,N*-diizopropiletilamină |
| DME: | 1,2-dimetoxietan |
| DMF: | N,N- dimetilformamidă |
| $Et_2O$: | eter dietilic |
| EtOAc: | acetat de etil |
| SM: | spectroscopie de masă |
| TEA: | trietilamină |
| TFA: | acid trifluoroacetic |
| THF: | tetrahidrofuran |
| Pd/C: | paladiu pe cărbune activat |
| $Pd(OH)_2/C$: | hidroxid de paladiu pe cărbune activat |
| t.c.: | temperatura camerei |
| UPLC: | Cromatografie lichidă ultra-performantă |

**Obţinerea compuşilor 27, 29 şi 40 (nu face parte din invenţie)**

Compuşii 27, 29 şi 40 au fost obţinuţi astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză A.




Etapa 1

4-Hidroxicumarină A0 (1g) s-a dizolvat în DCM (30 mL) cu trietilamină (1,72 mL) şi anhidridă trifluorometansulfonică (1,25 mL) s-a adăugat în picături la -10°C in DCM şi soluţia s-a lăsat sub agitare la -10°C pentru 2 ore. Soluţia brună roşiatică rezultată, încălzită la temperatura camerei, s-a diluat cu ciclohexan/eter dietilic1/1 şi s-a filtrat printr-un strat de silicagel utilizand ciclohexan/eter dietilic 1/1. Solventul s-a îndepărtat în vid pentru a obţine 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat, compusul intermediar A1 (1,76 g, Y = 97%). CL-SM ($M-H^+$): 295,0

Etapa 2

Trietilamină (1 mL) în acetonitril (2 mL) s-a adăugat prin picurare la o soluţie agitată a compusului intermediar A1 (1,76 g) şi 1-Boc-4-aminopiperidină (1,2 g) în acetonitril uscat (20 mL). După terminarea adăugării, soluţia s-a încălzit la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacţie s-a răcit până la temperatura camerei, s-a diluat cu DCM şi s-a spălat cu $NaHCO_3$ saturat şi apă. Apoi faza organică s-a separat, s-a uscată pe sulfat de sodiu şi s-a evaporat in vid. Materialul brut s-a purificat prin triturare cu metanol pentru a obţine *terţ*-butil 4-[(2-oxo-2H-cromen4-il)amino]piperidin-1-carboxilat, compusul intermediar A2 (1,51 g, Y = 73%) . CL-SM ($M-H^+$): 345,2

Etapa 3

Compusul intermediar A2 (1 g) s-a dizolvat in DCM (10 mL), TFA (3 mL) s-a adăugat în picături la 0°C şi soluţia s-a lăsat sub agitare timp de 2 ore. Soluţia s-a concentrat apoi in vid, s-a spălat cu toluen şi eter dietilic pentru a obţine sarea acidului trifluoroacetic al compusului intermediar A3 4-(piperidin-4-ilamino)-2H-cromen-2-onă (1,2 g, Y = cant. ). CL-SM ($M-H^+$): 245,1

Etapa 4

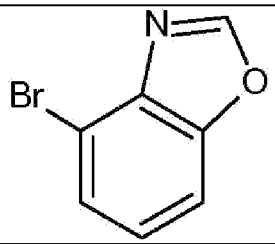
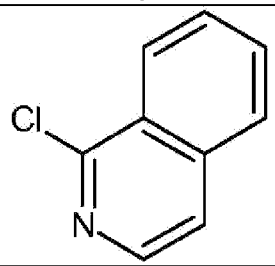
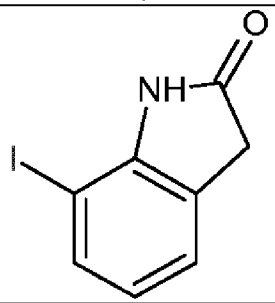
Compusul intermediar A3 (50 mg) şi carbonat de potasiu (38,7 mg) s-au amestecat in DMF (2 mL). 3-Bromoprop-1-in (20,8 mg) s-a adăugat ulterior la temperatura camerei şi reacţia s-a lăsat sub agitare peste noapte. Suspensia s-a filtrat şi filtratul s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin coloană Si, eluând cu EtOAc la EtOAc/Metanol 8:2 pentru a obţine A4 4-{[1(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il]amino}-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar (25,6 mg, Y = 76%). CL-SM ($M-H^+$): 283,1

Etapa 5

Compusul intermediar A4 (50 mg, 1 echiv.), compusul halogen-heteroaromatic dorit B-hal (1,1 echiv.) reprezentat in tabelul de mai jos şi iodură de cupru (CuI, 3,42 mg, 0,1 echiv.) s-au dizolvat

in DMF (1 mL). S-a adăugat DIPEA (0,125 mL, 4 echiv.). Amestecul s-a degazat prin aplicarea alternativă de vid şi azot, apoi s-a adăugat diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu (II) (12,6 mg, 0,1 echiv.) şi amestecul s-a încălzit la 60°C. După 3 ore, când reacţia s-a finisat, s-a adăugat apă şi amestecul s-a extras cu acetat de etil. Faza organică s-a spălat cu soluţie de săruri, s-a uscată pe $Na_2SO_4$, s-a filtrat şi s-a concentrat în vid pentru a obţine material brut. După purificare prin coloană Si eluând cu EtOAc la EtOAc/Metanol 8:2 s-au obţinut compuşii intermediari A5 corespunzători, descrişi în tabelul de mai jos:

**Tabel**

| **Compusul nr.** | **B-hal** | **Intermediarul A5** | **CL-SM** |
|---|---|---|---|
| 27 |  | 4-({1-[3-(1,3-benzoxazol-4-il)prop-2-in-1-il]piperidin-4-il}amino)-2H-cromen-2-onă | CL-SM ($M-H^+$): 400,1 |
| 29 |  | 4-({1-[3-(izochinolin-1-il)prop-2-in-1-il]piperidin-4-il}amino)-2H-cromen-2-onă | CL-SM ($M-H^+$): 410,3 |
| 40 |  | 7-(3-{4-[(2-oxo-2H-cromen-4-il)amino]piperidin-1il}prop-1-in-1-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-onă | CL-SM ($M-H^+$): 414,1 |

Etapa 6

Fiecare dintre compuşii intermediari A5 de mai sus (0,09 mmoli, 1 echiv.) s-au plasat in EtOAc (5 mL). La fiecare soluţie s-a adăugat Pd/C 10% (0,05 echiv.) şi amestecul s-a agitat sub hidrogen (3,5 atm) la temperatura camerei. După 3 ore s-a adăugat DCM, apoi amestecul s-a filtrat şi s-a concentrat in vid pentru a obţine materialul brut, care s-a purificat prin coloană Si eluând cu DCM la DCM/Metanol 8:2 pentru a obţine compusul corespunzător A6, descris mai jos:

| **Compusul nr.** | Denumirea IUPAC A6 | CL-SM |
|---|---|---|
| 27 | 4-({1-[3-(1,3-benzoxazol-4-il)propil]piperidin-4-il}amino)-2H-cromen-2-onă | CL-SM ($M-H^+$): 404,2 |
| 29 | 4-({1-[3-(izochinolin-1-il)propil]piperidin-4-il}amino)-2H-cromen-2-onă | CL-SM ($M-H^+$): 414,1 |
| 40 | 7-(3-{4-[(2-oxo-2H-cromen-4-il)amino]piperidin-1-il}propil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-onă | CL-SM ($M-H^+$): 418,1 |

Compusul 29 s-a dizolvat in DCM. HCl 1M in eter dietilic s-a adăugat în picături la 0°C şi soluţiile s-au lăsat sub agitare timp de 2 ore. Fiecare soluţie s-a concentrat apoi in vid pentru a obţine, după triturarea din eter dietilic, compusul final sub formă de sare clorhidrat:

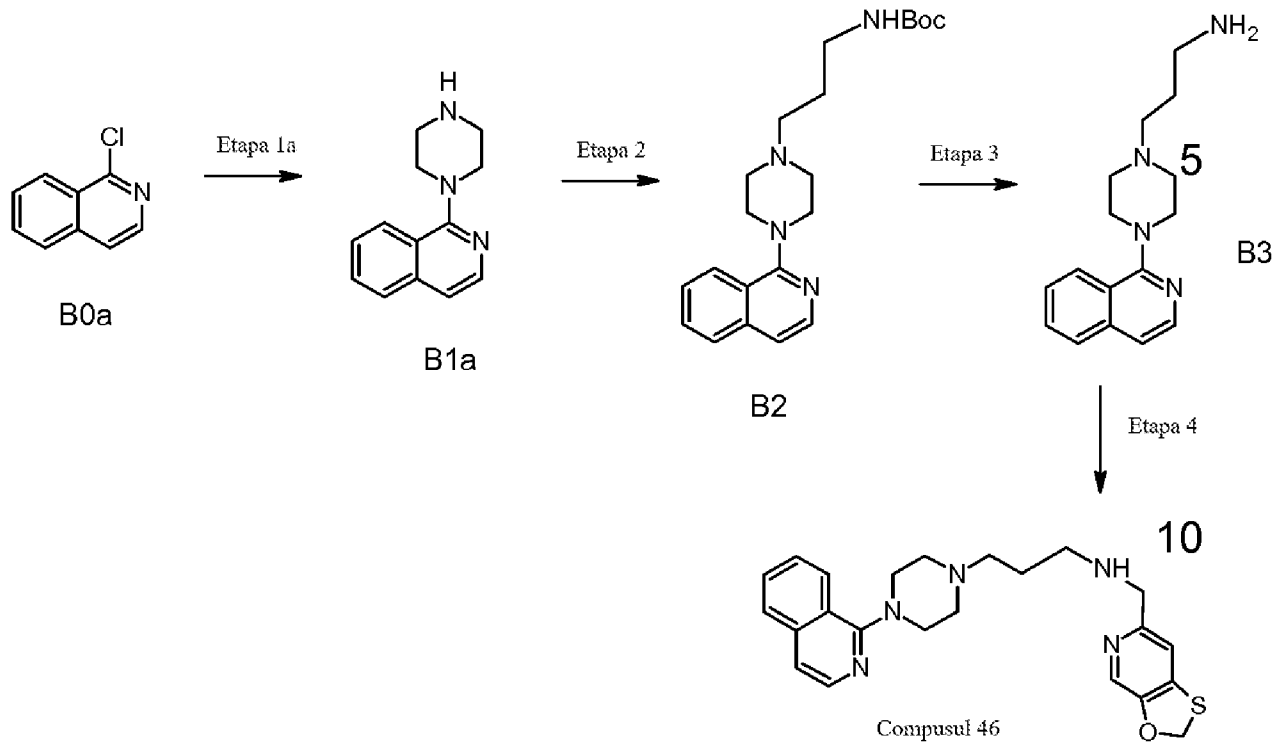
| **Compusul nr.** | Denumirea IUPAC | |
|---|---|---|
| 29 | Clorhidrat de 4-({1-[3-(izochinolin-1-il)propil]piperidin-4-il}amino) -2H-cromen-2-onă | CL-SM ($M-H^+$): 414,1 |

Compusul 29: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,62 (br. s., 1H), 8,62 (br. s., 1H), 8,55 (d, J = 6,3Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5Hz, 3H), 8,09 (br. s., 1H), 7,95 (br. s., 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,49 (br. s., 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,82 (br. s., 2H), 3,75-3,41 (m, 4H), 3,26 (br. s., 2H), 3,12 (br. s., 2H) ), 2,40-2,25 (m, 2H), 2,20-1,94 (m, 4H)

Compusul 40: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,67 (br. s., 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,47-5,32 (m, 2H), 3,63-3,52 (m, 3H), 3,07 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,31-2,13 (m, 4H), 2,06 1,93 (m, 2H), 1,87 (td, J = 6,1, 12,1 Hz, 2H)

**Obținerea compusului 46 (nu face parte din invenție)**

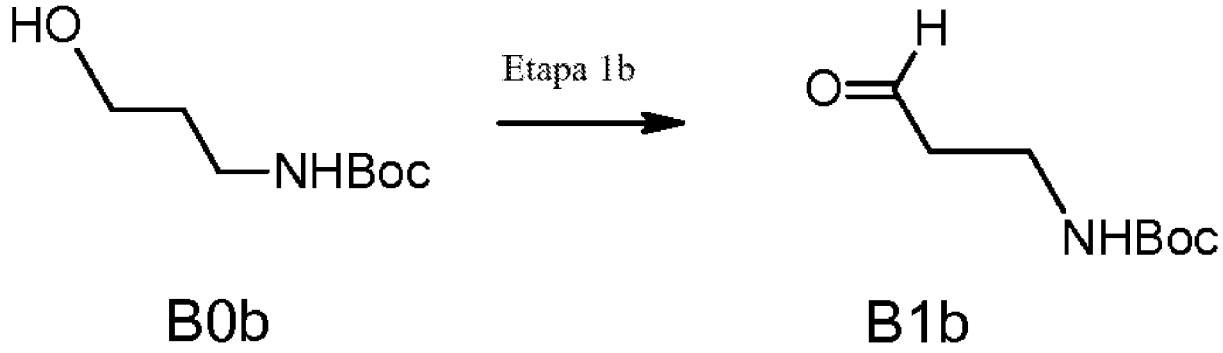
Compusul 46 a fost obținut astfel cum este descris în prezentul document mai jos, urmând calea de sinteză B.




Etapa 1a

2-Cloroizochinol B0a (3 g) s-a dizolvat in $CH_3CN$ (150 mL) cu piperazină (23,7 g) și carbonat de potasiu (3,8 g) și soluția s-a încălzit la reflux timp de 48 de ore. Soluția s-a concentrat, s-a diluat cu DCM și s-a spălat cu $NaHCO_3$ saturat și soluție de săruri. Apoi faza organică s-a separat, s-a uscat cu sulfat de sodiu și s-a evaporat in vid pentru a obține 1-(piperazin-1-il)izochinolină, compusul intermediar B1a (3,9 g, Y = 94%). CL-SM ($M-H^+$): 214,1

Etapa 1b




B0b B1b

La o soluţie de 3-(Boc-amino)-1-propanol cu formula B0b (3,9 mL) in DCM (140 mL) s-a adăugat periodinan Dess-Martin (12,4 g) şi amestecul rezultat s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul s-a diluat apoi cu eter dietilic şi s-a spălat cu o soluţie apoasă 1M de $Na_2S_2O_3$ şi $NaHCO_3$ saturat. Apoi faza organică s-a separat, s-a uscat cu sulfat de sodiu şi s-a evaporată în vid pentru a obţine B1b *terţ*-butil (3-oxopropil)carbamat, compusul intermediar (3,9 g, Y = cant.). CL-SM ($M-H^+$): 174,0

Etapa 2

Compusul intermediar B1a (4 g) s-a dizolvat in DCM (75 mL) şi compusul intermediar B1b (4,9 g) şi cinci picături de acid acetic s-au adăugat ulterior la temperatura camerei. După zece minute s-a adăugat de asemenea triacetoxiborohidrură de sodiu (6 g) şi soluţia s-a lăsat sub agitare peste noapte. Soluţia s-a diluat cu DCM şi s-a spălat cu 1M de hidroxid de sodiu, s-a uscat cu sulfat de sodiu, s-a filtrat şi s-a evaporat in vid.
Materialul brut s-a purificat mai întâi cu o coloană Si, eluând cu acetat de etil şi apoi o altă coloană Si eluand cu DCM/acetat de etil/MeOH 7/2,5/0,5, pentru a obţine *terţ*-butil-{3-[4-( izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}carbamat, compusul intermediar B2 (3,5 g, Y = 50%). CL-SM ($M-H^+$) = 371,2

Etapa 3

Compusul intermediar B2 (3,5 g) s-a dizolvat in DCM (25 mL), s-a adăugat TFA (10 mL) în picături la 0°C şi soluţia s-a lăsat sub agitare timp de 2 ore. Soluţia s-a concentrată în vid, s-a spălat cu toluen şi eter dietilic pentru a obţine compusul intermediar B3, 3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-1-amină sub formă de sare TFA (6,35 g, Y = 93%). CL-SM ($M-H^+$) = 271,2

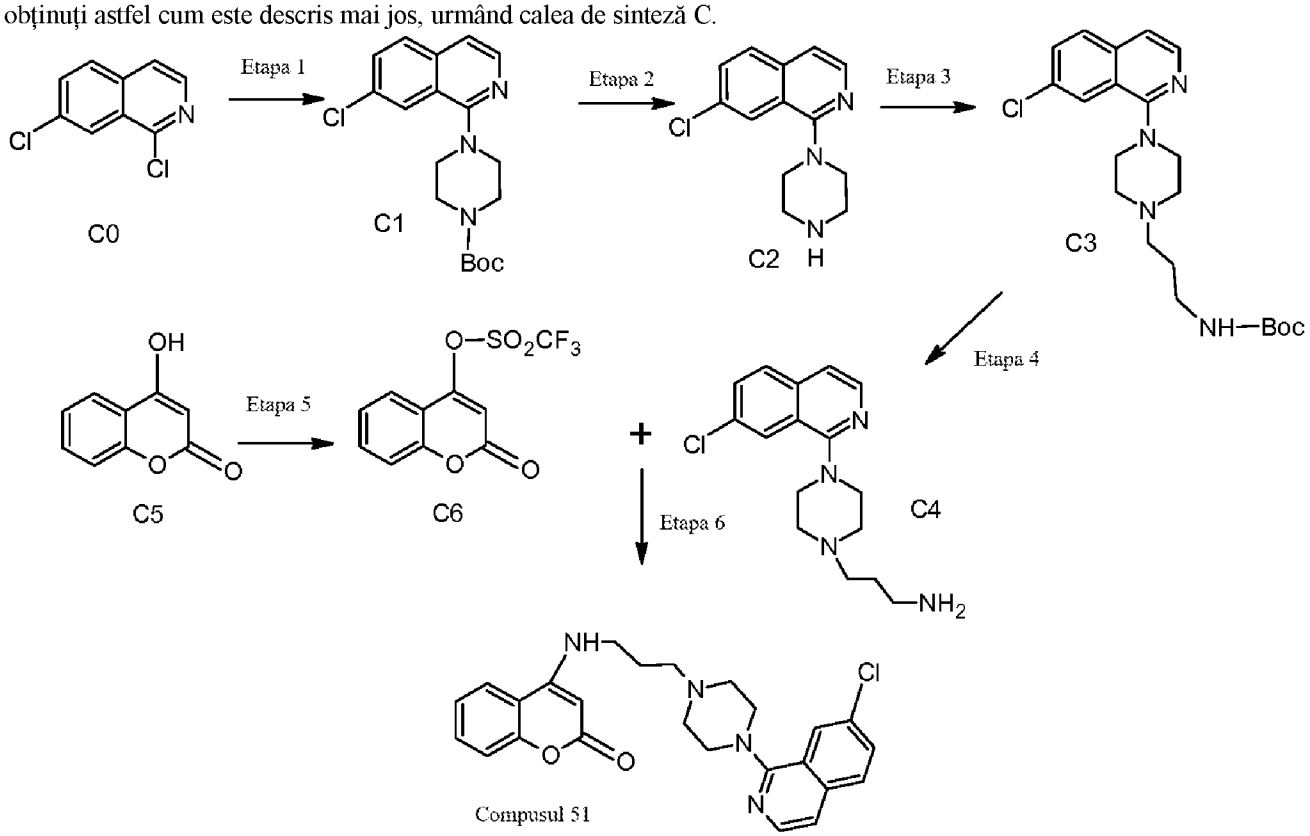
Etapa 4

Compusul intermediar B3 sub formă de sare TFA (1,3 g) s-a dizolvat in DCM (12 mL) şi TEA (1 mL), o picătură de acid acetic şi[1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehidă (150 mg), obţinută astfel cum este descris in Preparation of naphthyridine derivatives as antibacterial agents; Miller, William Henry; Rouse, Meagan B.; Seefeld, Mark Andrew, PCT Int. Appl., 2006014580, 09 Feb 2006), s-au adăugat ulterior la temperatura camerei. După zece minute s-a adăugat triacetoxiborohidrură de sodiu (382 mg) şi soluţia s-a lăsat sub agitare peste noapte. Soluţia s-a diluat cu DCM şi s-a spălat cu soluţie de săruri, s-a uscat cu sulfat de sodiu, s-a filtrat şi s-a evaporat in vid. Materialul brut s-a purificat mai întâi prin coloană Si (NH), eluând cu acetat de etil la acetat de etil/MeOH 9:1, apoi prin coloană Si eluând cu DCM la DCM/MeOH 7:3 pentru a obţine compusul dorit 46, 3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]-N-([1,3]oxatiol-[5,4-c]piridin-6-ilmetil)propan-1-amină (290 mg, Y = 28%). $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,15 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 1,3, 7,0, 8,1 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 1,3, 7,0, 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,22 ( s, 1H), 5,74 (s, 2H),

5,31 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,55-3,38 (m, 4H), 2,82-2,68 (m, 6H), 2,56 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,81 (quin, *J* = 7,1Hz, 2H)

**Obţinerea compuşilor 44, 51, 52, 56, 62, 66, 67, 69, 72, 73, 79, 80, 88, 91, 95, 98, 108 şi 124 şi 86 (nu face parte din invenţie)**

Compuşii 44, 51, 52, 56, 62, 66, 67, 69, 72, 73, 79, 80, 86, 88, 91, 95, 98, 108 şi 124 au fost obţinuţi astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză C.




Procedeul de sinteză utilizat pentru obţinerea compusului 51

Etapa 1

Un amestec de 1,7-dicloroizochinolină C0 (350 mg), $K_2CO_3$ (390 mg) şi *terţ*-butil piperazin-1-carboxilat (700 mg) s-au pus împreună într-un balon şi s-au efectuat trei cicluri de vid/$N_2$. S-a adăugat DMSO (10 mL) şi suspensia s-a încălzit la 120°C şi s-a agitat timp de 5,5 ore. Reacţia s-a lăsat apoi să se răcească, s-a diluat cu apă şi s-a extras cu EtOAc. Faza organică s-a separat şi s-a spălat cu soluţie de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu şi s-a evaporat sub presiune redusă pentru a obţine materialul brut sub formă de ulei maro. S-a purificat prin cartuş SNAP 50g Si, eluând amestecul cHex/EtOAc (10/0, 2 VC - de la 10/0 la 7/3, 8 VC - 7/3, 2 VC), pentru a obţine o gumă lipicioasă incoloră, compusul intermediar C1 *terţ*-butil 4-(7-cloroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilat. (Y = 73%). CL-SM ($M-H^+$) = 348,3

Etapa 2

TFA (1 mL) s-a adăugat la o soluţie de compus intermediar C1 (480 mg) în diclormetan (3 mL) la temperatura camerei şi amestecul rezultat s-a agitat timp de 60 de minute. Reacţia s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a dizolvat de două ori în diclormetan (10 mL) şi s-a evaporat sub presiune redusă, apoi reziduul s-a dizolvat in MeOH (4 mL) şi sa încărcat pe un cartuş SCX precondiţionat (5 g). SCX s-a eluat cu MeOH şi apoi o soluţie 2M de amoniac în metanol. Fracţiile bazice s-au evaporat sub presiune redusă pentru a furniza 330 mg de ulei gros incolor, compusul intermediar C2 7-cloro-1-(piperazin-1-il)izochinolină. (Y = cant.). CL-SM ($M-H^+$) = 248,2

Etapa 3

Un amestec de compus intermediar C2 (325 mg), *terţ*-butil N-(3-bromopropil)carbamat (297 mg), iodură de potasiu (109 mg) şi carbonat de potasiu (362 mg) în DMF (4 mL) s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Reacţia s-a împărţită între EtOAc (50 mL) şi soluţie de săruri semisaturată (50 mL). Faza organică s-a separat, apoi s-a spălat cu soluţie de săruri semisaturată (50 mL) şi soluţie de săruri (50 mL), s-a uscat pe sulfat de sodiu şi s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 25) eluand cu un gradient de 50-100% din amestecul A in ciclohexan, în care A este EtOAc/MeOH (97:3) pentru a furniza 465 mg de gumă lipicioasă incoloră, compusul intermediar C3 *terţ*-butil N-{3-[4-(7-cloroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}carbamat (Y = 92%). CL-SM ($M-H^+$) = 405,4

Etapa 4

TFA (2 mL) s-a adăugat la o soluţie de compus intermediar C3 (462 mg) în diclormetan (6 mL) la temperatura camerei şi amestecul rezultat s-a agitat timp de 60 de minute. Substanţele volatile s-au evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a dizolvat de două ori în diclormetan (10 mL) şi s-a evaporat sub presiune redusă, apoi reziduul s-a dizolvat in MeOH (4 mL) şi s-a încărcat pe un cartuş SCX precondiţionat (5 g). SCX s-a eluat cu MeOH şi apoi o soluţie 2M de amoniac în metanol. Fracţiile bazice s-au evaporat sub presiune redusă pentru a furniza 336 mg de gumă galbenă, compusul intermediar C4 3-[4-(7-cloroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-1-amină (Y = 96% ). CL-SM ($M-H^+$) = 305,3

Etapa 5

O soluţie de anhidridă trifluorometansulfonică (2,5 mL) în diclormetan (10 mL) s-a adăugat în picături la o soluţie agitată de compus intermediar C5 4-hidroxi-2H-cromen-2-onă (2,00 g) şi trietilamină (3,44 mL) în diclormetan (60 mL) la-10°C. Reacţia s-a agitat la -10°C timp de 2 ore, apoi s-a lăsat să se încălzească până la 0°C şi s-a diluat cu ciclohexan/eter dietilic (3:1, 100 mL). Amestecul s-a filtrat pe un dop de silicagel şi s-a spălat cu ciclohexan/eter dietilic suplimentar (3:1). Spălăturile care conţin produsul dorit s-au evaporat sub presiune redusă pentru a furniza 3,80 g de solid maro, compusul intermediar 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat C6 (Y = 97%). CL-SM ($M-H^+$) = 295,1

Etapa 6

O soluţie de compus intermediar C4 (114 mg), trietilamină (70 microL) şi compus intermediar C6 (100 mg) in acetonitril (4 mL) s-a încălzit la 70°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi reziduul s-a împărţit între diclormetan (15 mL) şi un amestec de soluţie de săruri/bicarbonat de sodiu (1:1, 15 mL). Amestecul s-a filtrat printr-o frită hidrofobă (separator de fază);i s-a spălat cu diclormetan (10 mL). Faza organică s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (2 x SNAP 10 in serie) eluand cu un gradient de 10-100% A in ciclohexan, in care A este MeOH/EtOAc (20:80), pentru a obţine 63 mg de 4-({3-[4-(7-cloroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă (Compusul 51) sub forma unei spume albe.

4-({3-[4-(7-Cloroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă (Compusul 51) (60 mg) s-a dizolvat in diclormetan (3 mL) şi s-a tratat cu soluţie de HCl 1M în eter dietilic (0,35 mL) provocand precipitaţie.

Amestecul rezultat s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a triturat cu eter dietilic. Substanţele solide s-au uscat pentru a obţine 69 mg de un solid alb murdar, clorhidrat de 4-({3-[4-(7-cloroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă ( Y = 35%). CL-SM ($M-H^+$) = 449,3

Compuşii 44, 52, 56, 66, 67, 72, 88, 91, 95, 98 şi 108 au fost obţinuţi în mod similar prin inlocuirea 1,7-dicloroizochinolinei (C0) din Etapa 1 cu următorii compuşi, respectiv.

| **Compusul** | **Intermediarul C0** | **CL-SM compusului final** |
|---|---|---|
| 44 | 1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 415,2 |
| 52 | 7-ciano-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H_+$) = 440,3 |
| 56 | 3-metil-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 429,4 |
| 66 | 1,3-dicloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 449,3 |
| 67 | 7-fluoro-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 433,3 |
| 72 | 7-metil-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 429,4 |

| | | |
|---|---|---|
| 73 | 3-metoxi-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 445,4 |
| 88 | 7-metoxi-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 445,4 |
| 91 | 3-fluoro-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 433,3 |
| 95 | 3-cian-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 440,3 |
| 98 | 7-dimetilamino-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 458,4 |
| 108 | 8-metil-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 429,4 |

Compusul 44: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,07 (br. s., 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 ( d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73-7,67 ( m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,23 (br. s., 2H ), 4,00 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 10,5 Hz, 4H), 3,50-3,34 (m, 4H), 3,30 (td, J = 4,8, 9,4 Hz, 2H), 2,14 (quin, J = 7,3Hz, 2H)

Compusul 51: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,72 (br. s., 1H), 8,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,15-8,09 ( m, 2H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H ), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 7,28 (m, 2H), 5,78 (br. s., 1H), 5,27 (s, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,62 ( d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,53-3,34 (m, 6H), 3,33-3,22 (m, 2H), 2,14 (quin, J = 7,0 Hz, 2H)

Compusul 52: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,73 (br. s., 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,5, 8,5Hz, 1H), 7,89 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,69-7,52 (m, 2H), 7,41-7,25 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 3,89 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,55-3,36 (m, 6H), 3,35-3,17 (m, 2H), 2,14 (quin, J = 7,0 Hz, 2H)

Compusul 56: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,06 (br. s., 2H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,41-7,27 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 3,88 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,75-3,17 (m, 13H), 2,21-2,02 (m, 2H)

Compusul 72: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ (CLOROFORM-d) 8,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,93 (br. s., 2H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H) , 7,34-7,28 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 3,70 (br. s., 4H), 3,49 (br. s., 2H), 3,04 (br. s., 4H), 2,92 (br .s., 2H), 2,59-2,49 (m, 3H), 2,18-2,04 (m, 2H)

Compusul 73: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,07 (br. s., 1H), 8,17 ( d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,97 (br. s., 2H), 7,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,59 (br. s., 2H), 7,32 (br. s., 2H) ), 6,77 (br. s., 1H), 5,26 (br. s., 1H), 3,90 (br. s., 6H), 3,70-3,05 (m, 10H), 2,15 (br. s., 2H)

Compusul 88: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,07 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,64 (br. s., 1H), 4,03-3,84 (m, 5H), 3,73-3,52 (m, 4H), 3,50-3,35 (m, 4H), 3,30 (br. s., 2H), 2,16 (quin, J = 7,2 Hz, 2H)

Compusul 91: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,52 (br. S ., 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,96 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,68 (br. s., 1H), 3,63 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,52-3,24 (m, 8H), 2,17-2,04 (m, 2H)

Compusul 95: $^1$H RMN (400 MHz , DMSO-$d_6$) δ 10,57 (br.s., 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 13,1 Hz, 2H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 3,98 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,44-3,24 (m, 6H), 2,12 (quin, J = 7,1 Hz, 2H)

Compusul 98: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 5 11,12 (br. s., 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68-7,49 (m, 3H) , 7,38-7,27 (m, 2H), 6,96 (br. s., 1H), 5,28 (s, 1H), 4,69-3,86 (m, 6H), 3,69 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,52 - 3,35 (m, 4H), 3,30 (br. s., 2H), 3,11 (s, 6H), 2,23-2,08 (m, 2H)

Compusul 108: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,90-2,27 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,06-4,06 (m, 12H), 5,27 (s, 1H), 7,18-8,01 (m, 8H), 8,03-8,19 (m, 2H), 10,59 (br. s., 1H)

Compusul 62 a fost obținut în același mod ca și compusul 44, dar utilizând *terț*-butil N-(3-bromoetil)carbamat in loc de terț-butil N-(3-bromopropil)carbamat in etapa 3. CL-SM ($M-H^+$) = 401,3

Compusul 62: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,28 (br. s., 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 3,99 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,87-3,73 (m, 4H), 3,64 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,51 (br. s., 4H)

Compusul 69 a fost obținut în același mod ca și compusul 44, dar utilizând 1*H*-inden-1,3(2*H*)-dionă în loc de 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat in etapa 6. CL-SM ($M-H^+$) = 399,3

Compusul 69: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,40 (t, J = 5,3Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 ( d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,39 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,36-3,25 (m, 6H), 2,67 (br. s., 4H), 1,87 (quin, J = 6,5 Hz, 2H)

Compusul 79 a fost obţinut în acelaşi mod ca şi compusul 44, dar utilizând 2-oxo-6-cloro-2H-cromen-4-itrifluorometansulfonat in loc de 2-oxo-2H-cromo-4-il-trifluorometansulfonat in etapa 6. CL-SM (M-H$^+$) = 449,3

Compusul 79: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,86 (br. S., 1H), 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, J = 5,0, 5,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,4 Hz, 1H ), 7,73-7,60 (m, 2H), 7,54 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,31 (br. s., 1H), 3,94 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,75-3,50 (m, 4H), 3,48-3,12 (m, 6H), 2,25-2,03 (m, 2H)

Compusul 80 a fost obţinut în acelaşi mod ca şi compusul 44, dar utilizând 2-oxo-6-fluoro-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat in loc de 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat in etapa 6. CL-SM (M-H$^+$) = 433,3

Compusul 80: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,07 (br. s., 1H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14-8,05 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 2,8, 8,5 Hz, 1H), 7,43 7,32 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,72 (br. s., 1H), 3,98 (d, J = 13,3 Hz, 2H) , 3,65 (d, J = 11,5 Hz, 4H), 3,48-3,35 (m, 4H), 3,30 (br. s., 2H), 2,24-2,06 (m, 2H)

Compusul 86 a fost obţinut în acelaşi mod ca şi compusul 44, dar utilizând 2-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromen-4-il-trifluorometan sulfonat in loc de 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat in etapa 6. CL-SM (M-H$^+$) = 419.4

Compusul 86: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,16 (br. S., 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94-7,79 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,80 (br. s., 1H), 4.92 (s, 1H), 4.01 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.06 (br. s., 3H), 3.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.62 (d , J = 12,0 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,30-3,12 (m, 4H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,03 (quin, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78-1,53 (m, 4H). 2-Oxo-6-cloro-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat, 2-oxo-6-fluoro-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat şi 2-oxo-5,6,7,8-tetrahidro2H-cromen-4-il-trifluorometan sunt obţinuţi prin procedura din etapa 5, utilizand 4-hidroxi-6-cloro-2H-cromen-2-onă, 4-hidroxi-6-fluoro-2H-cromen-2-onă şi respectiv 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2H-cromen-2-onă.

**Obţinerea compusului 124**

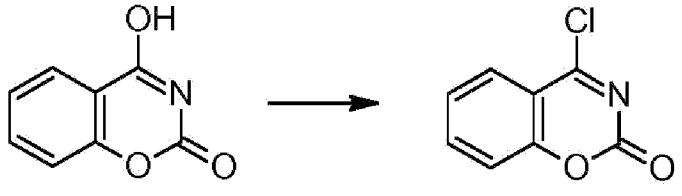
La o soluţie de 4-({3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă (compusul 44) (110 mg, 0,265 mmoli, 1 echiv.) in THF (5 mL), la 0°C, s-a adăugat $CH_3I$ (33 mL, 0,53 mmoli, 2 echiv.). Temperatura amestecului s-a ridicat spontan la t.c. şi apoi s-a încălzit până la 70°C timp de două zile. Solventul s-a îndepărtat prin vid şi materialul brut s-a purificat prin HPLC-SM pentru a obţine iodură de 4-(izochinolin-1-il)-1-metil-1-{3-[(2-oxo-2H-cromen-4-il)amino]propil}piperazin-1-iu (compusul 124) (52 mg, Y = 32%). CL-SM (M-H$^+$) = 429,2

$^1$H RMN (300 MHz, *DMSO-$d_6$* + *$D_2O$*) δ = 8,20-8,09 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,3, 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 3,87 3,58 (m, 10H), 3,42 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,26-2,05 (m, 2H).

**Obţinerea compusului 64**

Compusul 64 a fost obţinut în acelaşi mod ca şi compusul 44 prin înlocuirea 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonatului din etapa 6 cu compusul intermediar D14-cloro-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-2-onă, obţinut astfel cum este descris mai jos. CL-SM (M-H$^+$) = 416,3

Procedeul de sinteză utilizat pentru obţinerea compusului 64

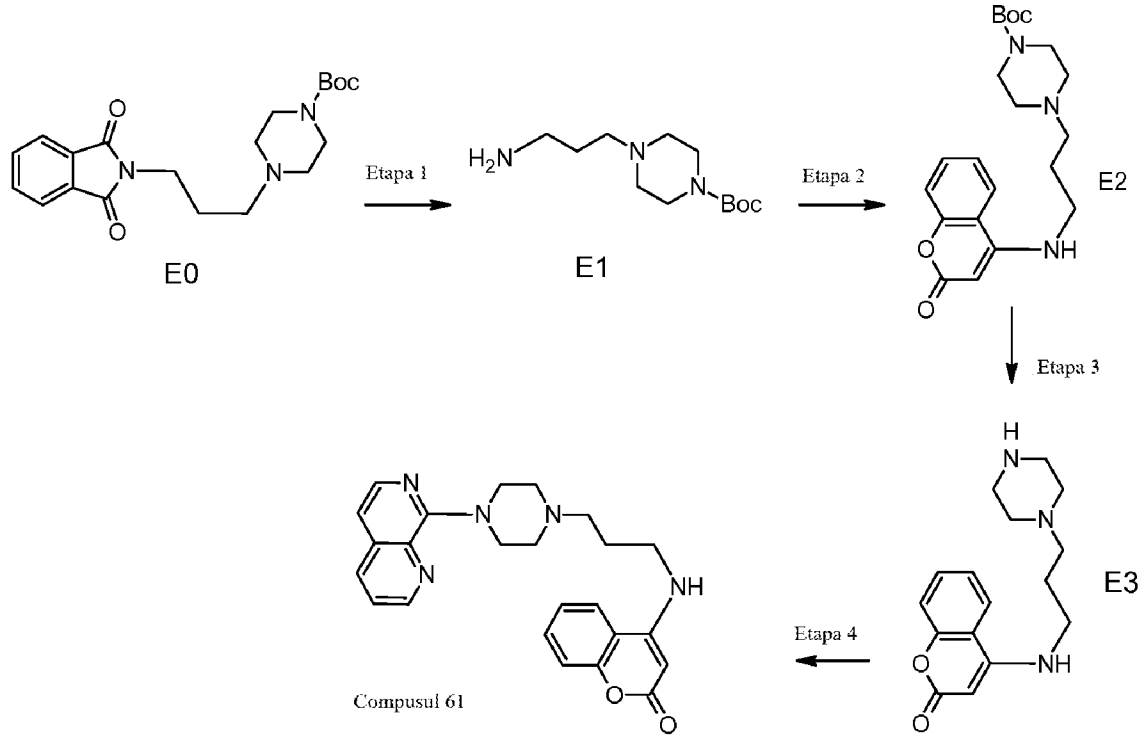


D0 D1

Pentaclorură de fosfor (293 mg) s-a adăugat la un amestec agitat de compus intermediar D0 4-hidroxi-1,3-benzoxazin-2-onă (100 mg) în oxiclorură de fosfor (V) (0,335 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacţie s-a încălzit la 110°C şi s-a agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacţie s-a răcit şi s-a evaporat sub presiune redusă. Apoi, de 3 ori, reziduul s-a dizolvat in toluen şi s-a concentrat sub presiune redusă pentru a îndepărta excesul de $POCl_3$. Produsul brut s-a cromatografiat pe un cartuş de silicagel eluând cu EtOAc pentru a obţine 108 mg de compus intermediar D1 4-cloro-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-2-onă (Y = 99%). Compusul 64: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,62 (br. s., 1H), 9,49 (br. s., 1H), 8,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,11 (br. s., 1H), 3,95 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,66 (q, J = 6,1 Hz, 4H), 3,56 (br. s., 2H), 3,41 (br. s., 2H), 3,31 (br. s., 2H), 2,16 (quin, J = 7,4 Hz, 2H)

**Obţinerea compuşilor 61, 65, 66, 67, 72, 88 şi 100 şi 63 (nu face parte din invenţie)**

Compuşii 61, 63, 65, 66, 67, 72, 88 şi 100 au fost obţinuţi astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză E.




Procedeul de sinteză utilizat pentru obţinerea compusului 61

Etapa 1

Compusul intermediar E0 *terţ*-butil-4-[3-(1,3-dioxoisoindol-2-il)propil]piperazin-1-carboxilat (1,9 g) s-a dizolvat în metilamină (33% în etanol absolut, 20 mL) şi s-a încălzit la 40°C timp de 4 ore. Solventul s-a evaporat şi reziduul s-a dizolvat in eter dietilic şi s-a filtrat. Filtratul s-a evaporat

pentru a obţine compusul intermediar E1 *terţ*-butil 4-(3-aminopropil)piperazin-1-carboxilat sub formă de ulei incolor (1,1 g, Y = 89%). CL-SM ($M-H^+$) = 244,3

Etapa 2

O soluţie de compus intermediar E1 (1,1 g), trietilamină (0,674 mL) şi 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat (1,2 g), obţinută astfel cum este descris în etapa 5 a obţinerii compusului 51, in acetonitril ( 20 mL) s-a încălzit la 70°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi reziduul s-a împărţit între diclormetan şi un amestec de soluţie de săruri/bicarbonat de sodiu (1:1). Amestecul s-a filtrat printr-o frită hidrofobă (separator de fază) spălându-se cu diclormetan. Faza organică s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP50) eluand cu un gradient de EtOAc in ciclohexan pentru a obţine 700 mg de compus intermediar E2 *terţ*-butil 4-{3-[(2-oxo-2H-cromen-4-il)amino]propil}piperazin-1-carboxilat (700 mg, Y = 44%). CL-SM ($M-H^+$) = 388,3

Etapa 3

TFA (2 mL) s-a adăugat la o soluţie de compus intermediar E2 (700 mg) în diclormetan (6 mL) la temperatura camerei şi amestecul rezultat s-a agitat timp de 20 de minute. Reziduul s-a evaporat sub presiune redusă, s-a dizolvat in MeOH şi s-a încărcat pe un cartuş SCX preconditionat. SCX s-a eluat cu MeOH şi apoi o soluţie 2M de amoniac în metanol. Fracţiile bazice s-au evaporat sub presiune redusă pentru a obţine compusul intermediar E3 4-{[3-(piperazin1-il) propil]amino}cromen-2-onă (456 mg) (Y = 88%). CL-SM ($M-H^+$) = 288,3

Etapa 4

Un amestec de compus intermediar E3 (40 mg), 8-cloro-1,7-naftiridină (19 mg) şi carbonat de potasiu (23 mg) in DMSO (1 mL) s-a agitat peste noapte la 110°C. Amestecul s-a diluat cu EtOAc. Faza organică s-a spălat cu soluţie de bicarbonat de sodiu, apă şi soluţie de săruri. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu şi s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP10) eluand cu un gradient de 0-100% A in EtOAc unde A este MeOH/EtOAc (10:90) pentru a obţine 20 mg de produs dorit 4-({3-[4]-(1,7-naftiridin-8-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă (compusul 61). CL-SM ($M-H^+$) = 416,3
4-({3-[4-(1,7-Naftiridin-8-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-ona s-a dizolvat in diclormetan (1,5 mL) şi s-a tratat cu soluţie de HCl 1M în eter dietilic(0,12 mL) provocând precipitaţie. Amestecul rezultat s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a triturat cu eter dietilic. Substanţele solidele s-au uscat pentru a obţine 14,8 mg de sare clorhidrat de 4-({3-[4-(1,7-naftiridin-8-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă sub forma unui solid galben. CL-SM ($M-H^+$) = 416,3
Compusul 61: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,56 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J = 1,8, 4,3 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 8,15-8,04 (m, 2H), 7,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 4,0, 8,3 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,43-7,25 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 5,04 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,71-3,48 (m, 6H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,34-3,16 (m, 4H), 2,11 (quin, J = 7,2 Hz, 2H)
Compuşii 63, 65, 66, 67, 72, 88 şi 100 au fost, de asemenea, obţinuţi în mod similar prin înlocuirea 8-cloro-1,7-naftiridină din etapa 4, respectiv cu următorii compuşi.

| **Compusul** | **Compusul de inlocuire** | **CL-SM** |
|---|---|---|
| 63 | 4-cloro-2H-cromen-2-onă | CL-SM ($M-H^+$) = 432,4 |
| 65 | 5-cloro-1,6-naftiridină | CL-SM ($M-H^+$) = 416,3 |
| 66 | 1,3-dicloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 449,3 |
| 67 | 7-fluoro-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 433,3 |
| 72 | 7-metil-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 429,4 |
| 88 | 7-metoxi-1-cloroizochinolină | CL-SM ($M-H^+$) = 445,4 |
| 100 | 1-cloro-7-fluoroizochinolin-2-iu-2-olat | CL-SM ($M-H^+$) = 449,3 |

Compusul 63: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,74 (br. s., 1H), 8,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 5,27 (s , 1H), 3,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,59 (br. s., 7H), 3,45-3,22 (m, 8H), 2,18-2,04 (m, 2H)
Compusul 65: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,10 (br. s., 1H), 9,06 (dd, J = 1,6, 4,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,5Hz, 1H),

7,68-7,57 (m, 2H), 7,53 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 3,92 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,37-3,18 (m, 8H), 2,18-2,01 (m, 2H)

Compusul 66: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,99 (br. s., 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85-7,72 (m, 2H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,41-7,28 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 3,96 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,48-3,34 (m, 8H), 2,16-2,01 (m, 2H)

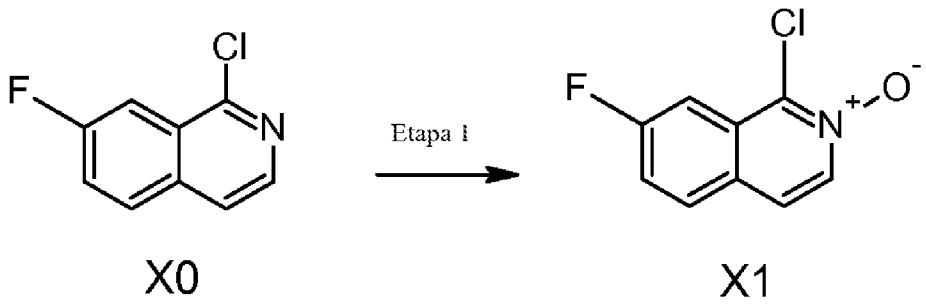
Compusul 67: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,27 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,88 7,80 (m, 2H), 7,70 (dt, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 3,81 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,68-3,58 ( m, 2H), 3,57-3,22 (m, 9H), 2,12 (quin, J = 7,6 Hz, 2H)

Compusul 72: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ (CLOROFORM-d) 8,14 (d, J = 5 5 Hz, 1H), 7,93 (br. s., 2H), 7.84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 3,70 (br. s., 4H), 3,49 (br. s., 2H), 3,04 (br. s., 4H), 2,92 (br. s., 2H), 2,59-2,49 (m, 3H), 2,18-2,04 (m, 2H)

Compusul 88: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d^6$) δ 11,07 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,64 ( br. s., 1H), 4,03-3,84 (m, 5H), 3,73-3,52 (m, 4H), 3,50-3,35 (m, 4H), 3,30 (br. s., 2H), 2,16 (quin, J = 7,2 Hz, 2H)

Compusul 100: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,97 (br. s., 1H), 8,12 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 5,6, 8,9 Hz, 1H), 8,00-7,81 (m, 3H), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,31-3,71 (m, 3H), 3,57 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,52-3,35 (m, 4H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,13 (br. s., 2H), 2,12 (quin, J = 7,3 Hz, 2H)

Sinteza 1-cloro-7-fluoroizochinolin-2-iu-2-olatului, intermediarul X0 utilizat in obținerea compusului 100, este descrisă mai jos.

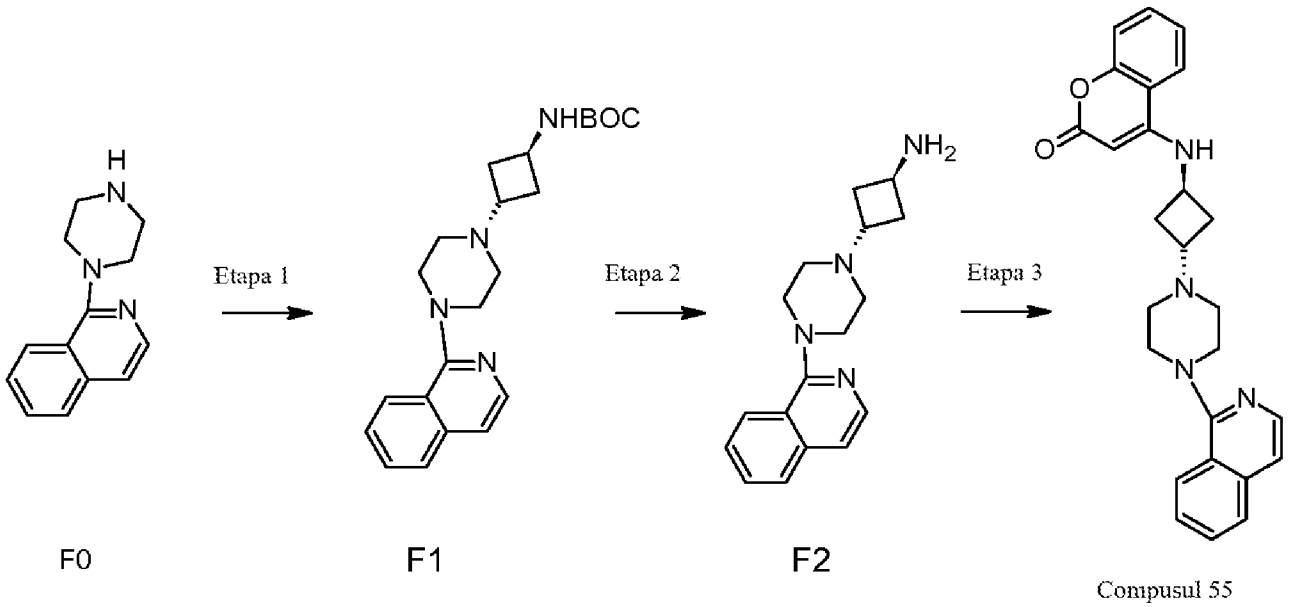



X0 X1

Acid 3-cloroperoxibenzoic (0,10 g) s-a adăugat la o soluție de 1-cloro-7-fluoroizochinolină X0 (50 mg) in diclormetan uscat (1,5 mL). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 zile. Amestecul s-a diluat apoi cu diclormetan și s-a spălat cu o soluție apoasă 1M NaOH (2x) și soluție de săruri. Faza organică s-a uscat pe $Na_2SO_4$, s-a filtrat și s-a concentrat in vid pentru a obține 1-cloro-7-fluoroizochinolin-2-iu-2-olat brut sub forma unui solid alb (0,049 g, Y = 80%). Acest produs s-a utilizat fără purificare suplimentară. CL-SM ($M-H^+$) = 198,0

**Obținerea compușilor 54, 55, 77, 78 și 99**

Compușii 54, 55, 77, 78 și 99 au fost obținuți astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză F.




Procedeul de sinteză utilizat pentru obţinerea compuşilor 54 şi 55

Etapa 1

Triacetoxiborohidrură de sodiu (597 mg) s-a adăugat la o soluţie agitată a compusului intermediar 1-(piperazin-1-il)izochinolină F0 (200 mg), obţinută astfel cum este descris în etapa 1 de obţinere a compusului 46, şi terţ-butil N-(3-oxociclobutil)carbamat (174 mg) in diclormetan (5 mL) la temperatura camerei. Reacţia s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacţia s-a diluat cu diclormetan (15 mL) şi s-a stins cu apă (20 mL). Amestecul s-a filtrat printr-o frită hidrofobă (separator de faze) şi faza organică s-a spălat cu un amestec de soluţie de săruri şi soluţie de bicarbonat de sodiu (1:1, 20 mL), apoi s-a filtrat printr-o frită hidrofobă (separator de fază). Faza organică s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 25) eluand cu un gradient de A in ciclohexan, unde A este MeOH/EtOAc (3:97), pentru a obţine 84 mg de cis-*terţ*-butil {3-[4-( izochinolin-1-il)piperazin-1-il]ciclobutil}-carbamat sub forma unei gume galbene (Y = 23%) şi 175 mg de trans-*terţ*-butil-{3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]ciclobutil}-carbamat (compusul intermediar F1) sub forma unei spume albe (Y = 49%) ambele avand CL-SM ($M-H^+$) = 383,3. Etapele următoare au fost efectuate cu utilizarea compusului intermediar trans F1 pentru a obţine compusul 55. Aceleaşi etape pot fi repetate cu utilizarea compusului intermediar cis F1 pentru a obţine compusul 54.

Etapa 2

TFA (1 mL) s-a adăugat la o soluţie de compus intermediar trans F1 (175 mg) in diclormetan (3 mL) la temperatura camerei şi amestecul rezultat s-a agitat timp de 60 minute. Substanţele volatile s-au evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a dizolvat de două ori în diclormetan (5 mL) şi s-a evaporat sub presiune redusă. Apoi reziduul s-a dizolvat in MeOH (2 mL) şi s-a încărcat pe un cartuş SCX precondiţionat (1 g). SCX s-a eluat cu MeOH şi apoi cu o soluţie 2M de amoniac în metanol. Fracţiile bazice s-au evaporat sub presiune redusă pentru a obţine 127 mg de compus intermediar F2 trans-3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]ciclobutanamină sub formă de ulei lipicios incolor (Y = 98%). CL-SM ($M-H^+$) = 283,2

Etapa 3

O soluţie de compus intermediar trans F2 (120 mg), trietilamină (81 microL) şi 2-oxo-2H-cromen4-il-trifluorometansulfonat (114 mg), obţinută astfel cum este descris în etapa 5 de bţinere a compusului 51, in acetonitril ( 4 mL) s-a încălzit la 70°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie s-a răcit şi s-a filtrat, spălându-se solidul cu acetonitril (2x 1 mL). Solidul s-a purificat in continuare

prin cromatografie pe silicagel (2 x SNAP 10 in serie) eluand cu un gradient de 1-10% MeOH in diclormetan pentru a obține 148 mg de trans-4-({3-[4-(izochinolin-1)-il)piperazin-1-il]ciclobutil}amino)-2H-cromen-2-onă (compusul 55) sub forma unei spume albe (Y = 79%). CL-SM ($M-H^+$) = 427,4. Trans-4-({3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]ciclobutil}amino)-2H-cromen-2-ona s-a dizolvat in diclormetan (5 mL) şi o cantitate minimă de MeOH şi s-a tratat cu soluție de HCl 1M în eter dietilic (0,87 mL) provocand precipitație. Amestecul rezultat s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a triturat cu eter dietilic. Solidul s-a uscat pentru a obține 152 mg de sare clorhidrat de trans-4-({3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]ciclobutil}amino)-2H-chromen-2-onă sub forma unui solid alb (Y = 79%). CL-SM ($M-H^+$) = 427,4.

Compusul 55

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,55-2,69 (m, 2H), 2,89-3,05 (m, 2H), 3,19-3,37 (m, 2H), 3,58 3,79 (m, 4H), 3,94-4,10 (m, 3H), 4,31 (br. s., 1H), 4,98 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,72 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,94 (br. s., 1H), 8,01 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,06-8,13 (m, 1H), 8,17-8,27 (m, 2H), 11,84 (br. s., 1H).

Compusul 54

CL-SM ($M-H^+$) = 427,4.
$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,60-2,70 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 3,56 (d, J = 11,74 Hz, 2H), 3,60-3,75 (m, 3H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,04 (d, J = 12,23 Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,30-7,38 ( m, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,72 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H ), 8,08 (d, J = 6,36 Hz, 1H), 8,17-8,27 (m, 2H), 11,85 (br. s., 1H).
Compusul 99 a fost obținut în mod similar prin înlocuirea 1-(piperazin-1-il)izochinolinei din etapa 1 cu 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină (Y = 50%) CL-SM ( $M-H^+$) = 401,3.
Compusul 99: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,82 (br. s., 1H), 9,37 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,18 ( d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,8, 9,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,5, 10,3 Hz, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,58 (d , J = 5,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,96 (br. s., 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,47-3,17 (m, 4H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,74-2,57 (m, 2H)

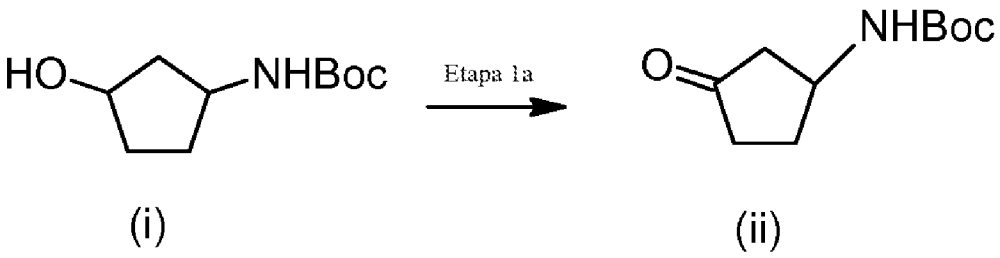
**Obținerea compușilor 77 şi 78**

Compușii 77 şi 78 au fost obținuți într-un mod similar compușilor 55 şi 54, dar în etapa 1 s-a utilizat *terț*-butil N-(3oxociclooentil)carbamat având următoarea formulă (ii) în locul terț-butil N-(3-oxociclobutil)carbamatului. Ambii compuși având CL-SM ($M-H^+$) = 441,4.

Compusul 77: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,51 (br. s., 1H), 8,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 ( d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,65-7,51 (m, 2H ), 7,37-7,26 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,68 (br. s., 1H), 4,17-4,05 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,81-3,65 (m, 3H), 3,65-3,51 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,27-2,08 (m, 3H), 2,06-1,91 (m, 2H)
Compusul 78: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11,27 (br. s., 1H), 8,19 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,55 (d, J = 6,0 Hz , 1H), 7,47 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,84 (br. s., 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,58 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,49-3,32 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,37-2,14 (m, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H)

*Terț*-butil N-(3-oxociclooentil)carbamatul cu formula (ii) a fost obținut după cum urmează.

Etapa 1a

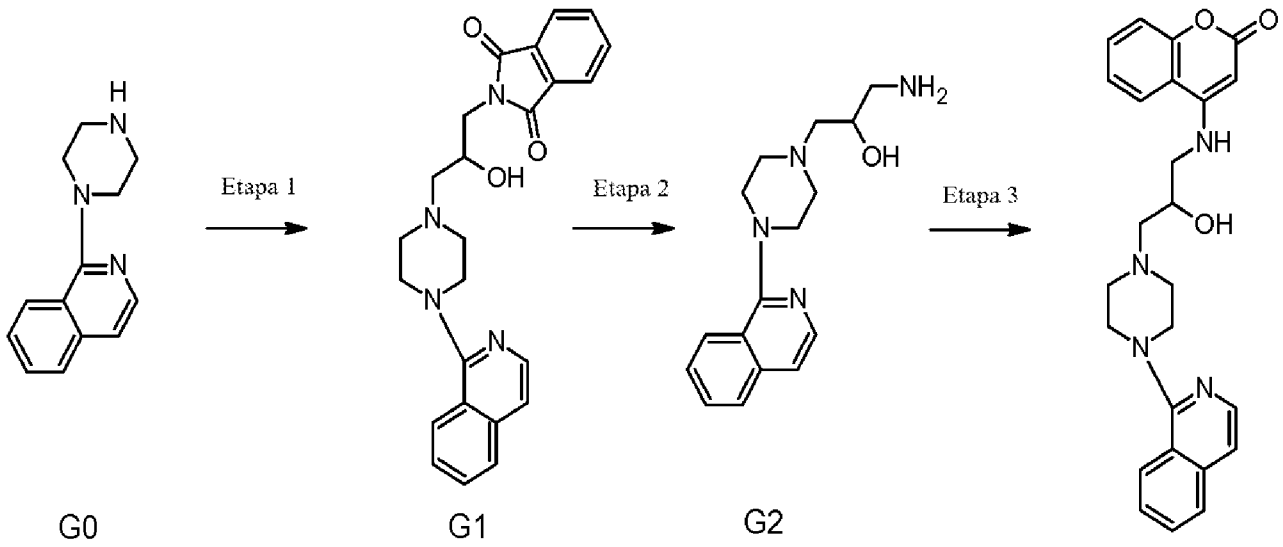



(i) (ii)

Periodinan Dess-Martin (2,53 g) s-a adăugat porţionat la o soluţie de *terţ*-butil (3-hidroxiciclopentil)carbamat (1 g) cu formula (I) in diclormetan (26 mL) la 0°C. După adăugarea completă, amestecul de reacţie s-a agitat timp de 1 oră la 0°C, apoi s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei şi s-a agitat timp de 18 ore. Amestecul de reacţie s-a stins cu o soluţie apoasă saturată 50/50 de bicarbonat de sodiu şi o soluţie apoasă saturată de tiosulfat de sodiu. Stratul apos s-a extras de 3 ori cu diclormetan. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluţie de săruri, s-au uscat pe sulfat de magneziu şi s-au concentrat in vid. Reziduul s-a purificat pe silicagel prin cromatografie flash în coloană eluând cu cHex la cHex/acetat de etil 1:1 pentru a obţine 980 mg de compus intermediar *terţ*-butil (3-oxociclopentil)carbamat cu formula (ii). (Y = 99%). CL-SM (M-$H^+$) = 200,1.

**Obţinerea compuşilor 59, 93, 94, 102, 103, 104, 106**

Compuşii 59, 93, 94, 102, 103, 104, 106 au fost obţinuţi astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză G.




G0 G1 G2

Compusul 59

Procedeul de sinteză utilizat pentru obţinerea compusului 59

Etapa 1

Un amestec de 1-(piperazin-1-il)izochinolină, compusul intermediar G0 (150 mg), obţinut astfel cum este descris in etapa 1 de obţinere a compusului 61 şi 2-(oxiran-2-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1,3-dionă (136 mg) în $CH_3CN$ (3 mL) s-a încălzit cu agitare la 60°C timp de două zile. Amestecul de reacţie s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 25) eluand cu un gradient de 50-100% EtOAc in ciclohexan pentru a obţine 203 mg de compus intermediar 2-{2-hidroxi-3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}-2,3-dihidro-1H-

izoindol-1,3-dionă, compusul intermediar G1 sub formă de spumă albă lipicioasă (Y = 73%). CL-SM ($M-H^+$) = 417,3

Etapa 2

Compusul intermediar G1 (202 mg) s-a dizolvat in soluţie de etanol metilamină (5 mL, soluţie 33% in EtOH) şi s-a încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi reziduul s-a triturat cu eter dietilic /EtOAc (1:1,-10 mL). Amestecul s-a filtrat, spălându-se solidul cu o cantitate mică din acelaşi amestec de solvenţi. Reziduul s-a încărcat pe un cartuş SCX (1g) şi s-a eluat cu MeOH şi apoi cu o soluţie 2M de $NH_3$ in MeOH. Fracţiile bazice s-au colectat pentru a obţine 125 mg de 1-amino-3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-ol, compusul intermediar G2 sub formă de gumă lipicioasă incoloră (Y = 90% ). CL-SM ($M-H^+$) = 287,2

Etapa 3

O soluţie de compus intermediar G2 (123 mg), trietilamină (82 microL) şi 2-oxo-2H-cromen-4-ill-trifluorometansulfonat (115 mg), obţinută astfel cum este descris în etapa 1 de obţinere a compusului 27, in acetonitril (4 mL) s-a încălzit la 60°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi reziduul s-a împărţit între diclormetan (20 mL) şi un amestec de soluţie de săruri/bicarbonat de sodiu (1:1, 20 mL). Amestecul s-a filtrat printr-o frită hidrofobă (separator de fază) spălându-l cu diclormetan (10 mL). Faza organică s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 25) eluand cu un gradient de 1-10% MeOH in diclormetan pentru a obţine 113 mg din amestecul racemic al produsului dorit 4-({2-hidroxi3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă (compusul 59) sub formă de spumă incoloră. CL-SM ($M-H^+$) = 431,3. Compusul 59 s-a dizolvat in diclormetan (3 mL) şi cantitatea minimă de MeOH şi s-a tratat cu soluţie de HCl 1M în eter dietilic (0,66 mL) provocand precipitaţie. Amestecul rezultat s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a triturat cu eter dietilic. Substanţele solide s-au uscat pentru a obţine 117 mg de sare clorhidrat de 4-({2-hidroxi3-[4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă sub forma unui solid alb murdar (Y = 60%). CL-SM ($M-H^+$) = 431,3

Compusul 59: $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,23 (br. s., 1H), 8,28-8,04 (m, 3H), 8,03-7,75 (m, 3H), 7,74-7,45 (m, 3H), 7,40-7,26 (m, 2H), 6,06 (br. s., 1H), 5,36 (s, 1H), 4,76 (br. s., 1H), 4,39 (br. s., 1H), 3,95 (br. s., 2H), 3,82-3,42 (m, 7H), 3,40-3,17 (m, 3H)

Compuşii 93 şi 94, adică, stereoizomerii R şi S ai compusului 59 s-au dizolvat utilizand o HPLC-SM preparativă chirală. Ambii având CL-SM ($M-H^+$) = 431,3.

Compusul 93: $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,89 (br. s., 1H), 8,18-8,06 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,49 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 6,01 (br. s., 1H), 5,38 (s, 1H), 4,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,19-3,77 (m, 4H), 3,70 (br. s., 1H), 3,61 (d , J = 10,3 Hz, 1H), 3,54-3,31 (m, 6H), 3,30-3,19 (m, 1H)

Compusul 94: $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,89 (br. s., 1H), 8,19-8,06 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,49 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 6,01 (br. s., 1H), 5,38 (s, 1H), 4,43-4,24 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,64 (br. s., 3H), 3,52-3,16 (m, 8H)

Compuşii 102 şi 103 s-au obţinut în mod similar prin înlocuirea 1-(piperazin-1-il) izochinolinei din etapa 1 cu 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină. Ambii având CL-SM ($M-H^+$) = 449,1.

Compusul 102: $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,23 (br. s., 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 ( dd, J = 5,8, 9,0 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,3, 10,3 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H ), 7,65-7,52 (m, 2H), 7,40-7,26 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 4,65-3,17 (m, 15H)

Compusul 103: $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 10,17 ( br. s., 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 5,6, 8,9 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,56 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,51-3,93 (m, 3H), 3,82 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 3,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,55-3,19 (m, 8H).

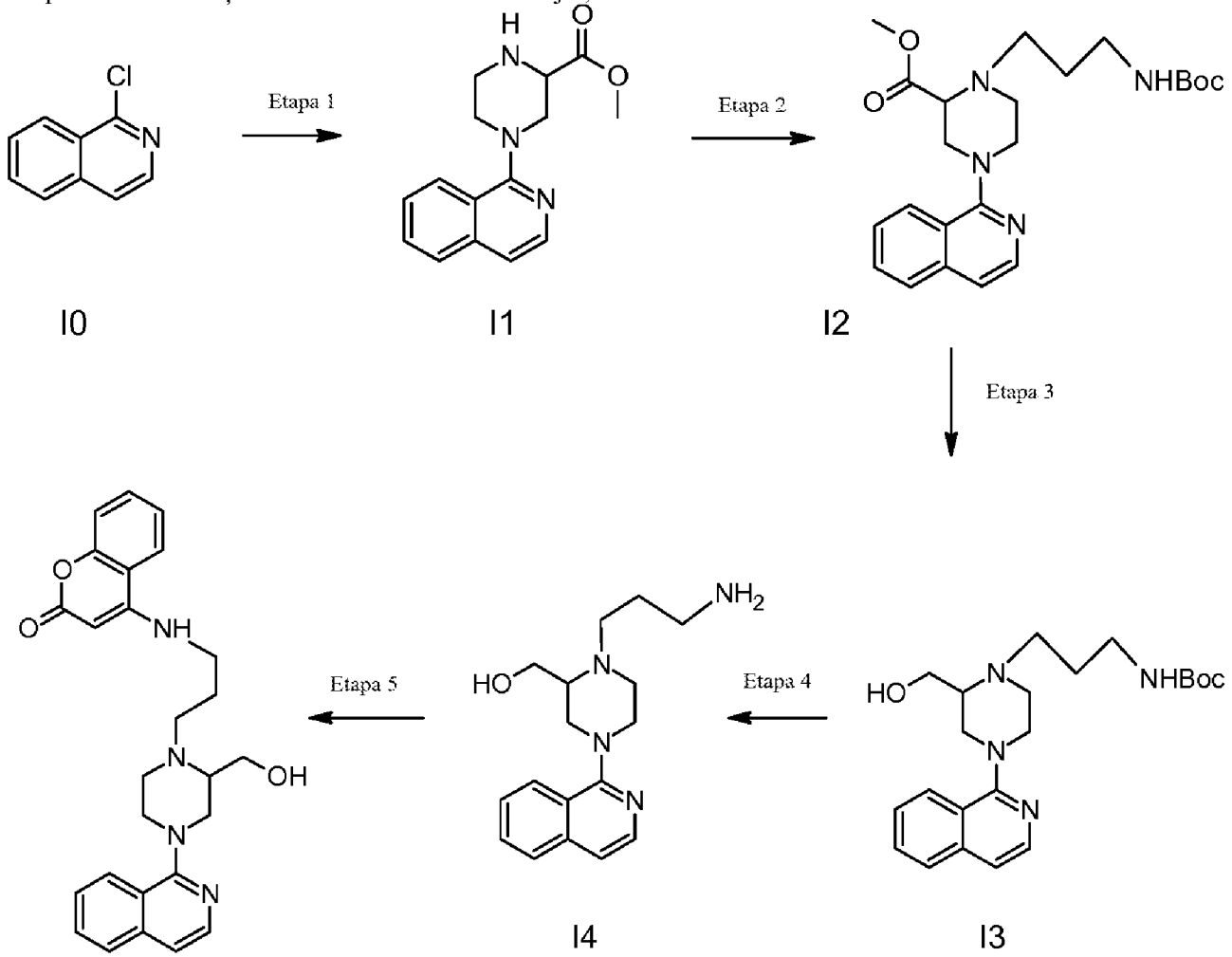
Compuşii 104 şi 106 s-au obţinut în mod similar compuşilor 103 şi 102 prin înlocuirea 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonatului din etapa 3 cu 4-cloro-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-2-onă, obţinută astfel cum este descris în etapa de obţinere a compusului 64. Ambii având CL-SM ($M-H^+$) = 450,3

Compusul 104: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,05 (br. s., 1H), 9,41 (br. s., 1H), 8,27 (br. s., 1H ), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,6, 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,43-7,25 (m, 2H), 4,51-4,31 (m, 1H), 4,07-3,31 (m, 13H), 3,29-3,17 (m, 1H)

Compusul 106: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,94 (br. s., 1H), 9,38 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 5,6, 8,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,1, 10,2 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,69 (dt, J = 2,8 , 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,45-4,35 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 3,87-3,67 (m, 5H), 3,66-3,57 (m, 3H), 3,55-3,31 (m, 5H), 3,24 (t, J = 11,4 Hz, 1H)

**Obținerea compusului 90**

Compusul 90 a fost obținut astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză I.




Compusul 90

Etapa 1

1-Cloroizochinolină, compusul intermediar I0 (905 mg) s-a dizolvat in $CH_3CN$ (72 mL). S-a adăugat carbonat de potasiu (796 mg) urmat de ester metilic diclorhidrat al acidului piperazin-2-carboxilic (1,8 g). Amestecul s-a agitat la 100°C timp de 7 zile. S-a adăugat DCM și amestecul s-a spălat cu apă. Faza organică s-a separat, s-a uscat și s-a evaporat prin vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană Si eluând cu cHex/acetat de etil 3:7 la acetat de etil/MeOH 9:1 pentru a obține 570 mg de compus intermediar I1 4-(izochinolin-1-il)piperazin-2-carboxilat (Y = 38%). CL-SM ($M-H^+$) = 272,2.

Etapa 2

Un amestec de compus intermediar I1 (570 mg), *terț*-butil N-(3-bromopropil)carbamat (475 mg), iodură de potasiu (174 mg) și carbonat de potasiu (579 mg) în DMF (20 mL) s-a agitat la 60°C peste noapte. Reacția s-a împărțit între EtOAc și soluție de săruri semisaturată. Faza organică s-a separat, apoi s-a spălat cu soluție de săruri semisaturată și soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 50) eluand cu un gradient de 30-100% EtOAc in ciclohexan pentru a obține 470 mg de compus intermediar I2 metil 1-{3-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]propil}-4-(izochinolin)-1-il)piperazin-2-carboxilat (Y = 52%). CL-SM ($M-H^+$) = 429,4.

Etapa 3

Compusul intermediar I2 (200 mg) s-a dizolvat in THF (2 mL), amestecul s-a răcit până la 0°C și soluție 2M de borohidrură de litiu în THF (0,259 mL) s-a adăugat în picături sub atmosferă de N2. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 7 ore, s-a răcit până la 0°C și s-a stins cu apă. S-a adăugat acetat de etil și faza organică s-a spălat cu soluție de săruri. Solventul s-a evaporat sub vid pentru a obține materialul brut purificat prin coloană Si (NH) eluând cu ciclohexan la acetat de etil pentru a obține 102 mg de compus intermediar I3 *terț*-butil N-{3-[2-(hidroximetil)-4-(izochinolin)-1-il)piperazin-1-il]propil}carbamat (Y = 54%). CL-SM ($M-H^+$) = 401,4

Etapa 4

Compusul intermediar I3 (100 mg) s-a dizolvat in DCM (5 mL), s-a răcit până la 0°C și TFA (1 mL) s-a adăugat prin picurare. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul s-a îndepărtat sub vid și produsul brut s-a purificat prin coloană SCX pentru a obține 70 mg de compus intermediar I4 1-(3-aminopropil)-4-(izochinolin-1-il)piperazin-2-carboxamidă (Y = 93%) . CL-SM ($M-H^+$) = 301,3

Etapa 5

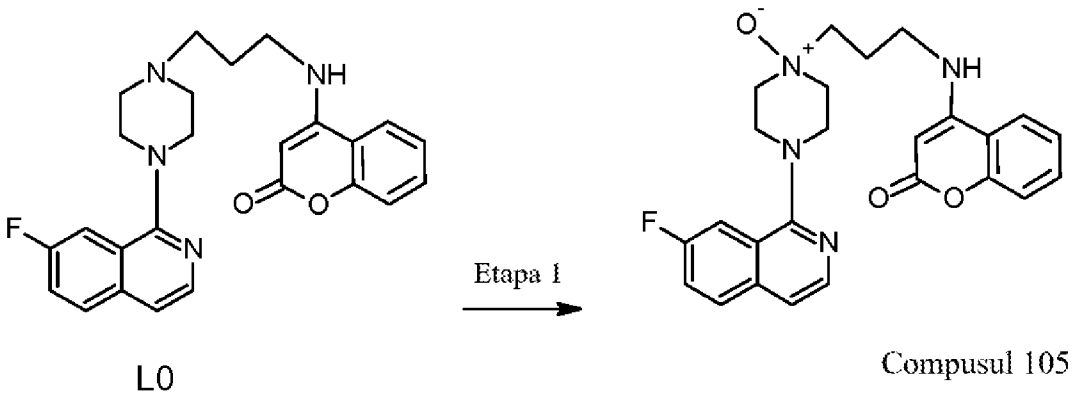
O soluție de compus intermediar I4 (70 mg), trietilamină (0,726 mL) și 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat (62 mg) in acetonitril (2 mL) s-a încălzit la 70°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin coloană Si (NH) eluând cu ciclohexan la acetat de etil pentru a obține 40 mg de produs dorit 4-({3-[2-(hidroximetil)-4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]-propil}amino)-2H-cromen-2onă (compusul 90). CL-SM ($M-H^+$) = 445,4

Acest produs s-a dizolvat in DCM, s-a răcit până la 0°C și s-a adăugat HCl 1M în Et20 (3 echiv.). După 30 de minute, soluția s-a evaporat in vid și s-a triturat cu $Et_2O$ pentru a obține 28 mg de sare clorhidrat de 4-({3-[2-(hidroximetil)-4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă. CL-SM ($M-H^+$) = 445,4

Compusul 90: $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) 5,92 (br. s., 1H), 8,21-8,04 (m, 3H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69-7,57 (m, 2H), 7,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,12 (br. s., 2H), 3,98-3,83 (m, 3H), 3,77 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,67 (br , 1H), 3,56 (br. s., 3H), 3,49-3,36 (m, 4H), 3,31 (br. s., 1H), 2,22-2,00 (m, 2H)

**Obținerea compusului 105**

Compusul 105 a fost obținut astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză L.




L0

Compusul 67

Compusul 105

Etapa 1

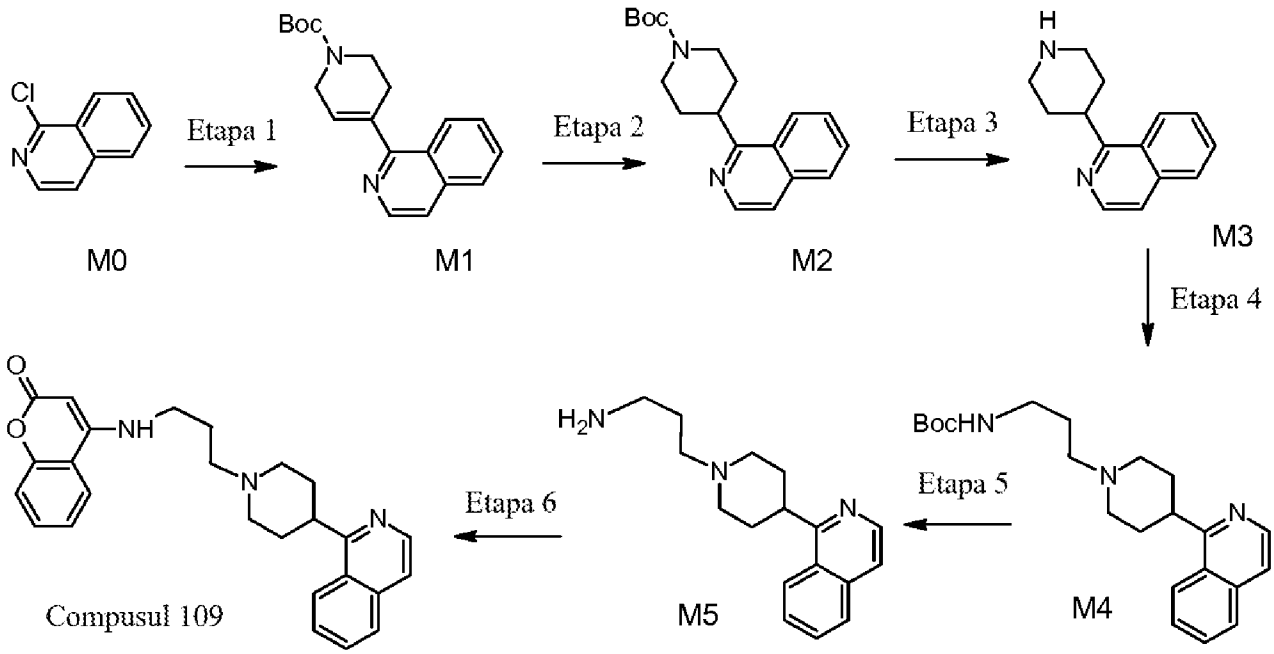
Acid 3-cloroperoxibenzoic (26 mg) s-a adăugat la 0°C la o soluție de 4-({3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}amino)cromen-2-onă L0 (compusul 67) (60 mg) în diclormetan uscat (3 mL). Amestecul s-a agitat la 0°C. Amestecul s-a diluat apoi cu diclormetan şi s-a spălat cu o soluție apoasă 1M de NaOH (2x) şi soluție de săruri. Faza organică s-a uscat pe $Na_2SO_4$, s-a filtrat şi s-a concentrat in vid. Reziduul (59 mg) s-a purificat prin cromatografie flash (cartuş SNAP Biotage KP-Sil 10g, eluent A:diclormetan, eluent B:diclormetan/MeOH 80/20, gradient A/B de la 90/10 la 0/100 in 15VC, apoi 5VC la 0/100, dimensiunea fracției 9 mL) pentru a obține (0,054 g) de produs dorit 4-({3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)-1-oxidopipera-zin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă (compusul 105). CL-SM ($M-H^+$) = 449,3.

Acest compus (29,5 mg) s-a dizolvat in diclormetan şi s-a adăugat o soluție de HCl 1M in eter dietilic(0,14 mL, 2 echiv.) la temperatura camerei. Amestecul astfel obținut s-a concentrat sub azot şi reziduul s-a triturat cu eter dietilic (2x) pentru a obține sarea clorhidrat de 4-({3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)-1-oxidopiperazin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă sub forma unui solid galben (0,028 g, Y = 52%). CL-SM ($M-H^+$) = 449,3

Compusul 105: $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,44 (br. s., 1H), 8,17 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 5,8, 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,71 (dt, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,18-3,73 (m, 8H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,45 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,26 (quin, J = 7,0 Hz, 2H)

**Obținerea compusului 109**

Compusul 109 a fost obținut astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză M.




Etapa 1

Un balon încărcat cu 1-cloroizochinolină, compus intermediar M0 (2,2 g) şi ester pinacol al acidului N-Boc-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-boronic (4 g) s-a plasat sub azot. S-au adăugat DME (80 mL) şi EtOH (24 mL) pentru a obţine o soluţie. S-a adăugat o soluţie de fosfat de potasiu monobazic (1,2 g) şi fosfat de potasiu tribazic (1,9 mg) în apă (40 mL). Amestecul s-a dezoxigenat prin mai multe cicluri de vid/$N_2$ înainte de adăugarea a $PdCl_2$(dbpf) (548 mg). Amestecul de reacţie rezultat s-a agitat apoi la 60°C peste noapte. Amestecul de reacţie s-a evaporat parţial sub presiune redusă pentru a îndepărta substanţele volatile, apoi reziduul s-a împărţit între soluţie de bicarbonat de sodiu semisaturată şi EtOAc. Faza apoasă s-a extras in continuare cu EtOAc. Fazele organice combinate s-au spălat cu soluţie de săruri, s-au uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-au evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 100) eluand cu un gradient de 20-80% EtOAc in ciclohexan pentru a obţine 2,8 g de compus intermediar M1 *terţ*-butil 4-(izochinolin1-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilat (Y = 67%). CL-SM ($M-H^+$) = 311,5.

Etapa 2

La o soluţie de compus intermediar M1 (2,8 g) în EtOH (90 mL) s-au adăugat formiat de amoniu (3,9 g) şi $Pd(OH)_2$/C (644 mg) la temperatura camerei. Amestecul s-a încălzit la 80°C şi s-a lasat să se agite la temperatura respectivă timp de 1 oră, apoi s-a răcit până la temperatura camerei şi s-a filtrat peste un strat de celită, spăland cu EtOH. Solventul s-a eliminat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 100) eluand cu un gradient de 10-80% EtOAc in ciclohexan pentru a obţine 1,66 g de compus intermediar M2 *terţ*-butil 4-(izochinolin-1-il)piperidin-1-carboxilat (Y = 59%). CL-SM (M-H+) = 313,3

Etapa 3

TFA (2 mL) s-a adăugat la o soluţie de compus intermediar M2 (658 mg) în diclormetan (6 mL) la temperatura camerei şi amestecul rezultat s-a agitat timp de 20 minute. Reziduul s-a evaporat sub presiune redusă, s-a dizolvat in MeOH şi s-a încărcat pe un cartuş SCX precondiţionat. SCX s-a eluat cu MeOH şi apoi cu o soluţie 2M de amoniac în metanol. Fracţiile bazice s-au evaporat sub presiune redusă pentru a obţine 1-(piperidin-4-il)izochinolină, compusul intermediar M3 (447 mg, Y = cant.). CL-SM ($M-H^+$) = 213,2

Etapa 4

Un amestec de compus intermediar M3 (447 mg), *terț*-butil N-(3-bromopropil)carbamat (476 mg), iodură de potasiu (174 mg) și carbonat de potasiu (580 mg) în DMF (10 mL) s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Reacția s-a împărțit între EtOAc și soluție de săruri semisaturată. Faza organică s-a separat, apoi s-a spălat cu soluție de săruri semisaturată și soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel (SNAP 25) eluand cu un gradient de 30-100% A in EtOAc, unde A este MeOH/EtOAc (20:80) pentru a obține 665 mg de *terț*-butil {3-[4-(izochinolin-1-il)piperidin-1-il]propil}carbamat, compusul intermediar M4 (Y = 85%). CL-SM ($M-H^+$) = 370,4

Etapa 5

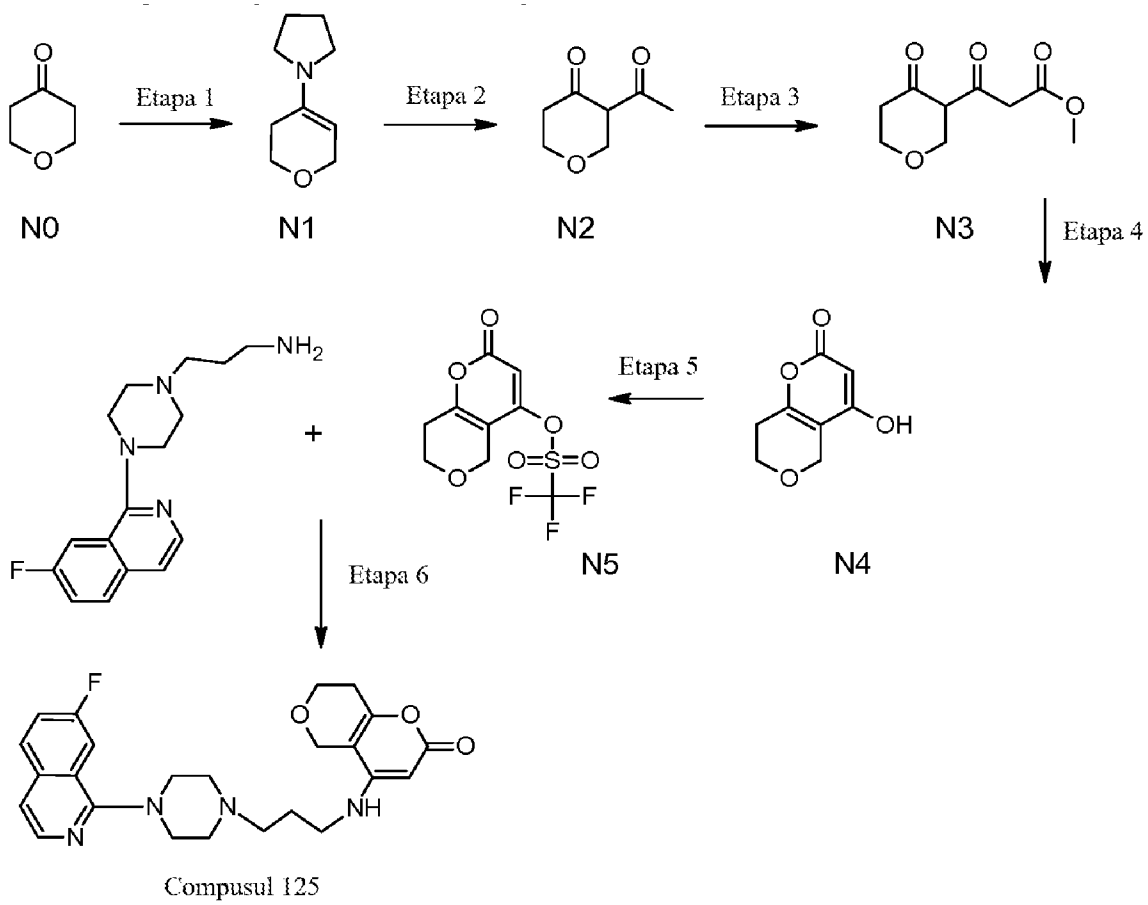
Compusul intermediar M4 (665 mg) s-a dizolvat in DCM (100 mL) și s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat TFA (18 mL) și reacția s-a agitat la t.c. peste noapte. Soluția s-a concentrată sub vid și reziduul s-a încărcat pe 5g SCX și s-a eluat cu MeOH/$NH_3$ 1M in MeOH. Fracțiunile din MeOH s-au încărcat din nou pe 5g SCX și s-au eluat cu MeOH/NH3 1M in MeOH. Fracțiunile din $NH_3$ s-au combinat pentru a obține compusul intermediar M5 3-[4-(izochinolin-1-il)piperidin-1-il]propan-1-amină (410 mg), sub forma unui ulei galben-deschis (Y = 85%). CL-SM ($M-H^+$) = 270,4

Etapa 6

O soluție de compus intermediar M5 (167 mg), TEA (130 mL) și 4-cloro-2H-cromen-2-onă (100 mg) in $CH_3CN$ (5 mL) s-a agitat la t.c. timp de 2 ore. Soluția s-a încălzit la 40°C, s-a agitat timp de 1,5 ore, apoi s-a răcit până la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. A doua zi, soluția s-a încălzit la 60°C și s-a agitat timp de 2 ore, apoi reacția s-a stopat. Soluția de reacție s-a concentrată și reziduul s-a dizolvat in EtOAc, s-a spălat cu $NaHCO_3$ și soluție de săruri, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ și s-a concentrat pentru a obține un produs brut (237 mg), sub formă de spumă galbenă. Un astfel de produs brut s-a purificat prin cartuș Si de 25 g, eluând cu un amestec DCM/MeOH (de la 10/0 la 9/1) pentru a obține produsul dorit 4-({3-[4-(izochinolin-1-il)piperidin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă 110 mg (Compusul 109), sub forma unei spume albe. CL-SM ($M-H^+$) = 414,4
83 mg de compus 109 s-a dizolvat in DCM, s-a răcit până la 0°C și apoi s-a adăugat HCl 1M în $Et_2O$ (0,6 mmol, 600 microL). După 15 minute, soluția s-a evaporat cu $N_2$ și s-a triturat cu $Et_2O$ pentru a obține sarea clorhidrat de 4-({3-[4-(izochinolin1-il) piperidin-1-il]propil}amino)-2H-cromen-2-onă, sub forma unui solid galben-deschis (123 mg, Y = 44%). CL-SM ($M-H^+$) = 414,4
$^1H$ RMN (500 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,65 (br. s., 2H), 1,92-2,15 (m, 4H), 2,31 (br. s., 2H), 2,45 (d, J = 12,23 Hz, 2H), 2,76 (br. s., 2H), 3,27-3,50 (m, 4H), 3,62-3,78 (m, 1H), 5,22 ( s, 1H), 7,32 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,46-7,56 (m, 2H), 7,59 (d, J = 5,38 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,30 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,91 8,01 (m, 1H), 8,22 (d, J = 7,83 Hz, 2H), 8,54-8,72 (m, 2H).

**Obținerea compușilor 125, 126 și 127 (nu face parte din invenție)**

Compușii 125, 126 și 127 au fost obținuți astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză N.




Procedeul de sinteză utilizat pentru obţinerea compusului 125

Etapa 1

Pirolidină (22 mL) s-a adăugat la o soluţie de tetrahidro-4H-piran-4-onă, compusul intermediar N0 (10 g) in toluen (120 mL). Amestecul s-a încălzit la reflux cu un aparat Dean-Stark (temperatura băii 120-130°C). După 1 oră şi 30 de minute reacţia s-a finisat, deoarece s-a observat formarea cantităţii stoichiometrice de apă. Amestecul s-a concentrat apoi in vid pentru a obţine un ulei maro 1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirolidină, compusul intermediar N1 (17,5 g). Compusul s-a utilizat în următoarea sinteză fără purificare suplimentară.

Etapa 2

La o soluţie de compus intermediar N1 (9,16 g) in 1,4-dioxan (60 mL) la 0°C s-a adăugat anhidridă acetică (12,4 mL) şi amestecul rezultat s-a lăsat să se agite la temperatura camerei sub azot peste noapte. S-a adăugat apă (15 mL), amestecul rezultat s-a refluxat timp de 1 oră, apoi s-a răcit până la temperatura camerei şi s-a concentrat sub vid. S-a adăugat apă (60 mL) şi faza apoasă s-a extras de două ori cu EtOAc (60 mL). Extractele organice combinate s-au spălat cu o soluţie apoasă de HCl 5% g/g (60 mL), s-au uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-au concentrat sub vid pentru a obţine 7,6 g de material brut. Acest material brut s-a purificat prin cromatografie flash (cartuş SNAP Biotage KP-Sil 340g, gradient ciclohexan/acetat de etil de la 90/10 la 20/80 in 10 VC, dimensiune fracţie 100 mL) pentru a obţine compusul intermediar N2 2-acetiloxan-4-onă sub forma unui ulei incolor (1,34 g, Y = 16%). CL-SM ($M-H^+$) = 143,0

Etapa 3

Compusul intermediar N2 (1,34 g), in THF (47 mL) s-a răcit până la -78°C şi LiHMDS (28,2 mL) s-a adăugat în picături. După agitare timp de 1 oră la aceeaşi temperatură, s-a adăugat carbonat de dimetil. Amestecul rezultat s-a lăsat să se încălzească încet până la -10°C şi s-a agitat la această temperatură. După 5 ore, amestecul de reacţie s-a stins la 0°C cu HCl 1M apos la un pH 6. S-a adăugat acetat de etil şi faza organică s-a separat. Faza apoasă s-a extras din nou cu acetat de etil. Fazele organice mixte s-au spălat cu soluţie de săruri, s-au uscat pe $Na_2SO_4$, s-au filtrat şi s-au evaporat in vid pentru a obţine 1,7 g de compus intermediar N3 brut metil 3-oxo-3-(4-oxotetrahidro-2H-piran-3-il)propanoat, care s-a utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM ($M-H^+$) = 183,1

Etapa 4

Compusul intermediar N3 (1,7 g) s-a dizolvat in toluen. S-a adăugat DBU (1,4 mL) şi amestecul s-a agitat la reflux. Reacţia s-a răcit până la 0°C şi s-a stins cu HCl 1M apos. S-a adăugat acetat de etil şi s-a separat faza organică. Faza apoasă s-a extras din nou cu acetat de etil. Fazele organice mixte s-au spălat cu soluţie de săruri, s-au uscat pe $Na_2SO_4$, s-au filtrat şi s-au evaporat in vid pentru a obţine 1,2 g de material brut. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie flash (cartuş SNAP Biotage KP-Sil 50g, eluent A:diclormetan, eluent B:diclormetan/MeOH 9/1, gradient A/B de la 70/30 la 0/100 in 10VC, dimensiunea fracţiei 9 mL) pentru a obţine compusul intermediar N4 4-hidroxi2,5,7,8-tetrahidropiran[3,2-c]piran-2-ona sub forma unei spume galbene (553 mg, Y = 35%). CL-SM ($M-H^+$) = 169,0

Etapa 5

O soluţie de anhidridă trifluorometansulfonică (0,664 mL) în diclormetan (5 mL) s-a adăugat în picături la o soluţie agitată de compus intermediar N4 (553 mg) şi trietilamină (0,915 mL) în diclormetan (10 mL) la -10°C . Reacţia s-a agitat la -10°C timp de 1 oră, apoi s-a lăsat să se încălzească până la 0°C şi s-a diluat cu ciclohexan/eter dietilic (3:1, 60 mL). Amestecul s-a filtrat pe un dop de silicagel spălându-l cu ciclohexan/eter dietilic suplimentar (3:1). Spălăturile care conţin produsul dorit s-au evaporat sub presiune redusă pentru a obţine 425 mg de compus intermediar N5 2-oxo2,5,7,8-tetrahidropiran[3,2-c]piran-4-il-trifluorometansulfonat, sub forma unui ulei galben (Y = 43%). CL-SM ($M+H^+$) = 301,1

Etapa 6

O soluţie de 3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il) piperazin-1-il]propan-1-amină (compusul intermediar C4 în sinteza compusului 67) (164 mg), trietilamină (0.145 mL) şi compus intermediar N5 (150 mg) in acetonitril (4 mL) s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. S-a adăugat DCM şi faza organică s-a spălat cu soluţie de săruri. Solventul s-a îndepărtat în vid pentru a obţine 130 mg de material brut. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin coloană Si eluând cu acetat de etil la acetat de etil/metanol 8:2 şi apoi cu DCM la DCM/metanol 9:1 pentru a obţine 58 mg de produs dorit 4-({3-[4-(7)-fluoroizochinolin-1-il)piperazin1-il]propil}amino)-7,8-dihidro-2H, 5H-pirano[4,3-b]piran-2-onă (compusul 125) (Y = 25%). CL-SM ($M-H^+$) = 439,3

Compusul 125: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,07 (br. s., 1H), 8,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 5,8, 9,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,91-3,75 (m, 5H), 3,46-3,28 (m, 5H), 3,27-3,14 (m, 5H), 2,07-1,92 (m, 2H)

Acest produs s-a dizolvat in DCM la 0°C şi s-a adăugat HCl 2N în eter dietilic (3 echiv.). După 10 minute solventul s-a evaporat in vid şi solidul s-a triturat cu eter dietilic pentru a obţine 20 mg de sare clorhidrat de 4-({3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il) piperazin-1-il]propil}amino)-7, 8-dihidro-2H,5H-pirano[4,3-b]piran-2-onă (Y = 7,5%). CL-SM ($M-H^+$) = 439,3

Compuşii 126 şi 127 s-au obţinut în mod similar prin înlocuirea tetrahidro-4H-piran-4-onei (N0) din etapa 1 cu următorii compuşii, respectiv.

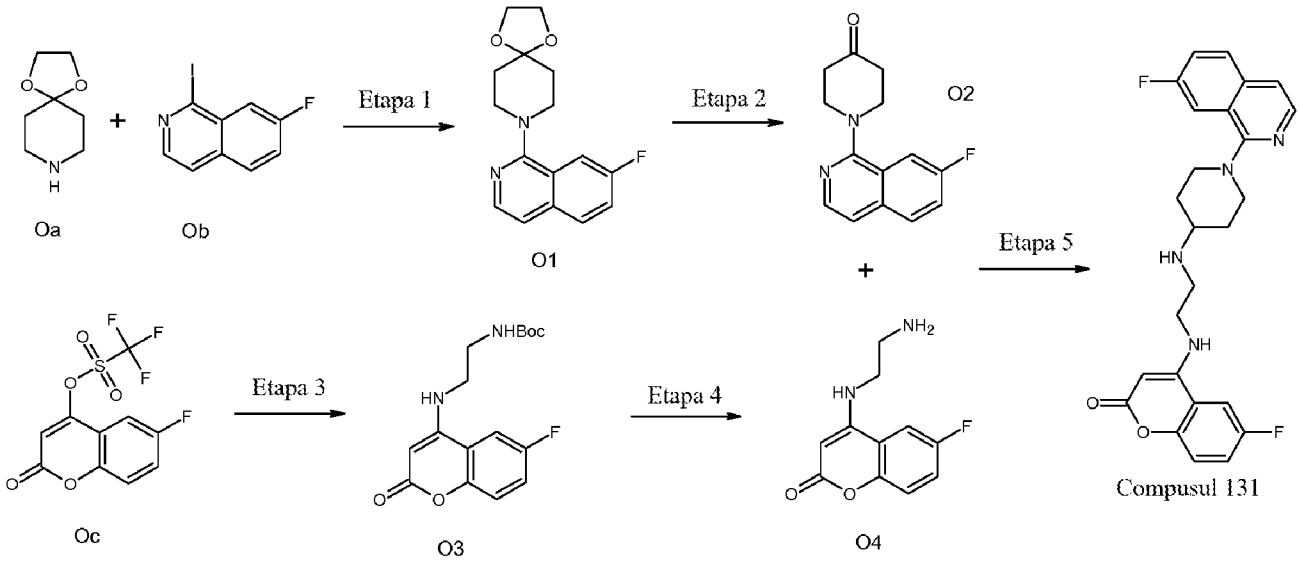
| Compusul | Intermediarul N0 | CL-SM |
|---|---|---|
| 126 | Tetrahidro-4H-tiopiran-4-onă | CL-SM ($M-H^+$) = 455,3 |
| 127 | 1,1-Dioxid de tetrahidro-4H-tiopiran-4-onă | CL-SM ($M-H^+$) = 487,3 |

Compusul 126: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,30 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 5,9, 9,2 Hz, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,71 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97-6,84 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,81 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,48-3,31 (m, 6H), 3,26 (d, J = 6,0 Hz, 4H) , 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 2H)

Compusul 127: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,49 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 5,6, 8,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,1, 10,2 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 2,5, 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,16 (br. s., 1H), 4,07 (s, 2H), 3,82 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46-3,32 (m, 4H) , 3,24 (q, J = 6,4 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,02 (quin, J = 7,0 Hz, 2H)

**Obținerea compusului 131**

Compusul 131 a fost obținut astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză O.




Etapa 1

Un amestec de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan, compusul intermediar Oa (723 mg), 7-fluoro-1-iodoizochinolină, compusul intermediar Ob (1,15 g) și carbonat de potasiu (872 mg) în DMSO (13) mL) s-a agitat peste noapte la 110°C. Amestecul s-a diluat cu EtOAc. Faza organică s-a spălat cu soluție de bicarbonat de sodiu și soluție de săruri. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a evaporat sub presiune redusă pentru a obține 1,3 g de 1-(1,4dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-7-fluoroizochinolină, compusul intermediar O1 sub forma unui ulei galben (Y = 92%). CL-SM (M-H$^+$) = 289,1

Etapa 2

La o soluție de 1-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)-7-fluoroizochinolină, compusul intermediar O1 (1,1 g) in THF (3 mL) s-a adăugat 2N HCl (5 mL) la t.c. și s-a lăsat să se agite peste noapte. Soluția roșie obținută s-a încălzit apoi până la 60°C timp de 8 ore și peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a făcut bazic cu o soluție de NaOH 10% și s-a extras cu EtOAc. Faza organică s-a spălat cu soluție de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat și s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel eluand $CHCl_3$ până la $CHCl_3$/MeOH (99:1) pentru a obține compusul intermediar 02 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-ona, (Y = 78%). CL-SM (M-H$^+$) = 245,1

Etapa 3

*Terț*-butil {2-[(6-fluoro-2-oxo-2H-cromen-4-il)amino]etil}carbamat, compusul intermediar 03, a fost obținut astfel cum este descris în etapa 6 de obținere a compusului 51, utilizand *terț*-butil (2-

aminoetil)carbamat şi 6-fluoro-2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat in calitate de reactivi de pornire (Y = 50%). CL-SM ($M-H^+$) = 323,1

Etapa 4

4-[(2-Aminoetil)amino]-6-fluoro-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar 04, a fost obţinut astfel cum este descris în Etapa 4 de obţinere a compusului 51, utilizând *terţ*-butil {2-[( 6-fluoro-2-oxo-2H-cromen-4-il)amino]etil}carbamat in calitate de reactiv (Y = 90%). CL-SM ($M-H^+$) = 223,1

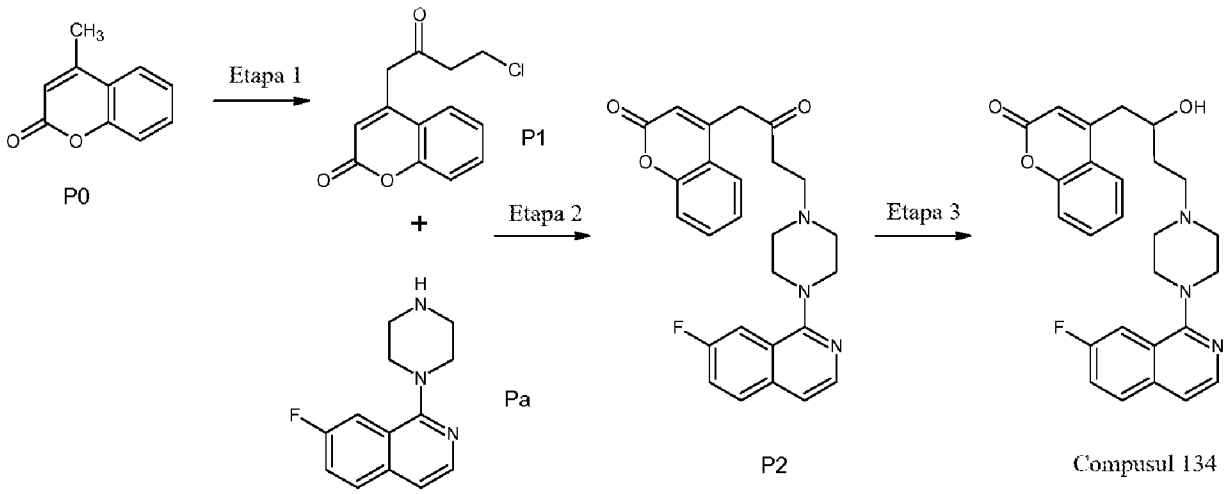
Etapa 5

La o suspensie de 4-[(2-aminoetil)amino]-6-fluoro-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar 04 (300 mg) in $CHCl_3$ (35 mL), o soluţie de 1-(7-fluoroizochinolin)-1-il)piperidin-4-onă 02 (213 mg) in CHCl3 (15 mL) s-a adăugat la t.c. Două picături de acid acetic şi, după zece minute, triacetoxiborohidrură de sodiu (210 mg) s-au adăugat la amestec. Acesta s-a lăsat sub agitare timp de două zile la temperatura camerei. Suspensia s-a diluat cu DCM şi s-a spălat cu soluţie de bicarbonat de sodiu. Fazele s-au separat şi faza organică s-a spălat cu soluţie de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat şi s-a evaporat sub presiune redusă. Reziduul s-a cromatografiat pe silicagel eluand cu $CHCl_3$ la $CHCl_3$/MeOH (9:1) pentru a obţine 6-fluoro-4-[(2-{[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]amino}etil)amino]-2H-cromen-2-onă (compusul 131) (35 mg, Y = 10%). CL-SM ($M-H^+$) = 451,19

$^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ = 8,09 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,70-7,54 (m, 3H), 7,48 (ddd, J = 3,0, 8,0, 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,9, 9,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,66 ( td, J = 3,0, 13,1 Hz, 2H), 3,42-3,22 (m, 2H), 3,03-2,83 (m, 4H), 2,79-2,66 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 2,4 , 12,6 Hz, 2H), 1,59 (dq, J = 3,4, 11,3 Hz, 2H).

**Obţinerea compusului 134**

Compusul 134 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză P.




Etapa 1

4-Metil-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar P0 (300 mg) s-a dizolvat in THF uscat (4 mL) sub $N_2$ şi s-a răcit până la -30°C. S-a adăugat soluţie 1M de litiu bis(trimetilsilil)amidă (1,87 mL) în picături şi soluţia roşie s-a agitat 30 min la -30°C. Temperatura s-a redus până la -78°C şi s-a adăugat în picături clorură de clorpropionil (0,35 mL). Temperatura s-a lăsat să atingă t.c. După 2 ore, reacţia s-a împărţit între EtOAc şi $NH_4Cl$ şi faza organică s-a evaporat prin vid. Materialul brut rezidual s-a triturat intr-un amestec de pentan/$Et_2O$ pentru a obţine 4-(4-cloro-2-oxobutil)-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar P1 (200 mg) utilizat pentru reacţia suplimentară fără purificare suplimentară.

Etapa 2

4-(4-Cloro-2-oxobutil)-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar P1 (200 mg) şi 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină, compusul intermediar Pa (184mg) s-au dizolvat in $CH_3CN$ uscat (10mL). S-a adăugat $K_2CO_3$ (330 mg) şi amestecul s-a agitat la 45°C timp de 1 oră. După răcire, sărurile anorganice s-au filtrat şi filtratul s-a evaporat prin vid. Produsul brut s-a purificat preliminar prin cromatografie flash (eluent cHex:EtOAc:MeOH = 6:3:1) pentru a obţine 4-{4-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-oxobutil}-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar P2 (135 mg) sub formă de pulbere galben pală. CL-SM ($M-H^+$) = 446,4

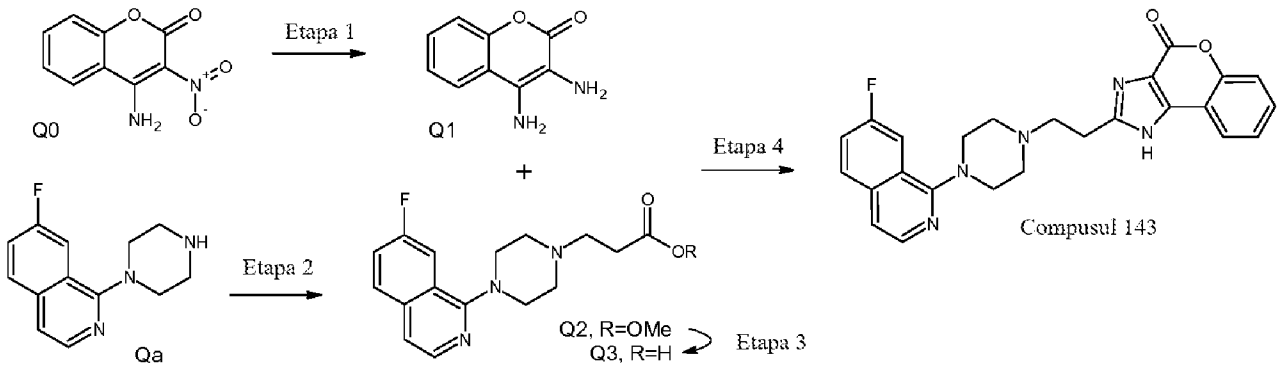
Etapa 3

La o soluţie de 4-{4-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-oxobutil}-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar P2 (50 mg) in MeOH (4 mL), s-a adăugat $NaBH_4$ (9 mg) şi amestecul s-a agitat la temperatura camerei peste noapte. Substanţele volatile s-au evaporat in vid şi produsul brut s-a purificat prin cromatografie în fază inversă C-18 utilizand amestecul de $H_2O$/MeCN + 1% HCOOH in calitate de eluent. 4-{4-[4-(7-Fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-hidroxibutil}-2H-cromen-2-ona (compusul 134) (26 mg, Y = 37%) s-a obţinut sub formă de sare de formiat. CL-SM ($M-H^+$) = 448,4

$^1$H-RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,67-1,81 (m, 2H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,59-2,82 (m, 6H), 3,09 (dd, J = 13,45, 3,18 Hz, 1H), 3,30 (br. s., 4H), 3,85-4,03 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,80, 5,87 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,38 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

**Obţinerea compusului 143**

Compusul 143 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză Q




Etapa 1

La o suspensie de 4-amino-3-nitro-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar Q0 (100 mg) în alcool izopropilic (6 mL) s-au adăugat pulbere de zinc (1,2 g) şi soluţie apoasă de HCl 3M (6,4 mL). Amestecul s-a agitat timp de 40 min la t.c. şi apoi s-a turnat in soluţie apoasă saturată de $Na_2CO_3$. Produsul s-a extras de două ori cu $Et_2O$, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ uscat, s-a filtrat şi s-a evaporat pentru a recupera 55 mg de 3,4-diamino-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar Q1, utilizat fără purificare suplimentară pentru etapa următoare. CL-SM ($M-H^+$) = 177,1

Etapa 2

7-Fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină, compusul intermediar Qa (400 mg) s-a dizolvat in MeOH uscat (20 mL), s-a adăugat N,N-diizopropiletilamină (0,82 mL) urmată de acrilat de metil (0,356 mL) ). Amestecul s-a agitat la 60-70°C timp de 1 oră. Solvenţii s-au evaporaţi sub presiune redusă şi produsul s-a izolat prin cromatografie in coloană (gradient de 20 până la 80% acetat de etil în ciclohexan), pentru a obţine 3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propanoat de metil, compusul intermediar Q2 (410 mg, Y = 75%). CL-SM ($M-H^+$) = 318,3

Etapa 3

O soluţie de metil 3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propanoat, compusul intermediar Q2 (300 mg) s-a dizolvat în THF/apă (1:1) şi s-a adăugat LiOH (68 mg), amestecul s-a agitat la t.c. timp de 2 ore. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă, reziduul obţinut s-a purificat prin cartuş SCX (eluând produsul dorit cu soluţie 3M de TEA în MeOH), pentru a obţine acid 3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propanoic, compusul intermediar Q3 sub formă de sare de trietilamină (330 mg, Y = 65%). CL-SM ($M-H^+$) = 304,2

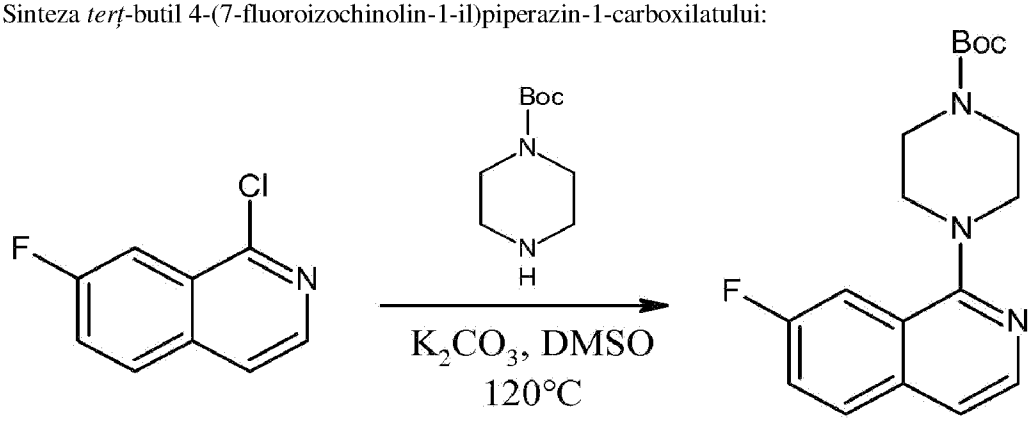
Etapa 4

3,4-Diamino-2H-cromen-2-onă, compusul intermediar Q1 (50 mg) şi acid 3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propanoic, compusul intermediar Q3 in calitate de sare de trietilamină (50 mg) s-au suspendat in acid polifosforic (1,5 mL) şi amestecul s-a încălzit la 140°C timp de 4 ore. Amestecul de reacţie s-a turnat in soluţie apoasă saturată de $Na_2CO_3$ şi produsul s-a extras de două ori cu EtOAc. Faza organică s-a purificată prin cromatografie flash utilizând un amestec de cHex/EtOAc/MeOH (6:3:1) in calitate de eluent. 30 mg de compus recuperat s-a dizolvat in DCM (1 mL) şi s-a tratat cu un exces de 1M HCl in $Et_2O$ (1 mL). Amestecul tulbure s-a concentrat şi s-a uscat in cuptor (50°C) timp de 1 oră pentru a obţine 2-{2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}cromeno[3,4-d ]imidazol-4(1H)-onă (compusul 143) sub formă de sare clorhidrat. CL-SM ($M-H^+$) = 444,4

$^1$H RMN (500 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 3,63 (t, J = 6,85 Hz, 2H), 3,92 (br. s., 4H), 3,93-3,98 ( m, 2H), 4,20 (br. s., 4H), 7,45 (t, J = 7,34 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,82 (d, J = 6,36 Hz, 1H), 7,89-7,95 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 2H), 8,08 (d, J = 9,29 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,29, 5,38 Hz, 1H).

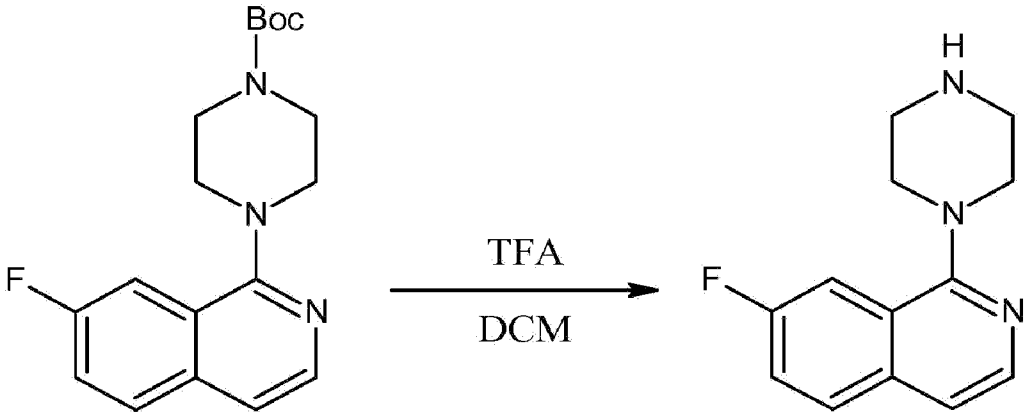
**Obţinerea compusului 144**

Compusul 144 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.
Etapa 1 – Sinteza *terţ*-butil 4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilatului:



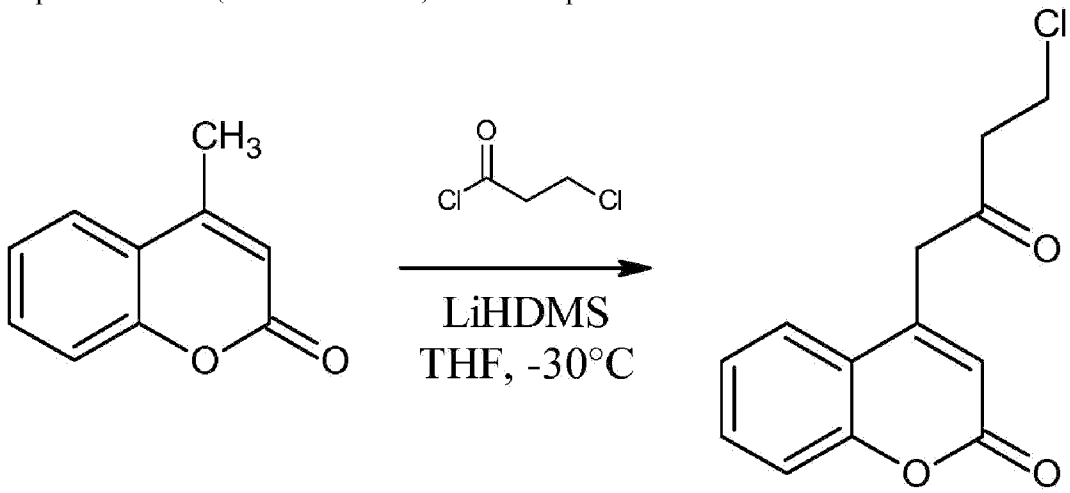

Carbonat de potasiu (2,9 g, 21 mmol) s-a adăugat la o soluţie agitată de 1-cloro-7-fluoroizochinolină (2,6, 14 mmol) şi *terţ*-butil piperazin-1-carboxilat (5,2 g, 28 mmol) in DMSO (20 mL ) la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a încălzit la 120°C peste noapte. Verificarea UPLC a arătat că reacţia s-a finisat. Amestecul s-a lăsat apoi să se răcească la temperatura camerei şi s-a împărţit între EtOAc (300 mL) şi apă (300 mL). Faza organică s-a separat, s-a spălat cu soluţie 1M de acid citric (100 mL) şi soluţie de săruri (70 mL) şi s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solvenţii s-au evaporat sub presiune redusă şi reziduul rezultat s-a purificat prin cromatografie flash pe silicagel (SNAP 100, de la ciclohexan până la ciclohexan/acetat de etil 8:2) pentru a obţine *terţ*-butil 4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilat (4,3 g, 13 mmol, randament 93%). CL-SM ($M-H^+$) = 332,3

Etapa 2 – Sinteza 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolinei:



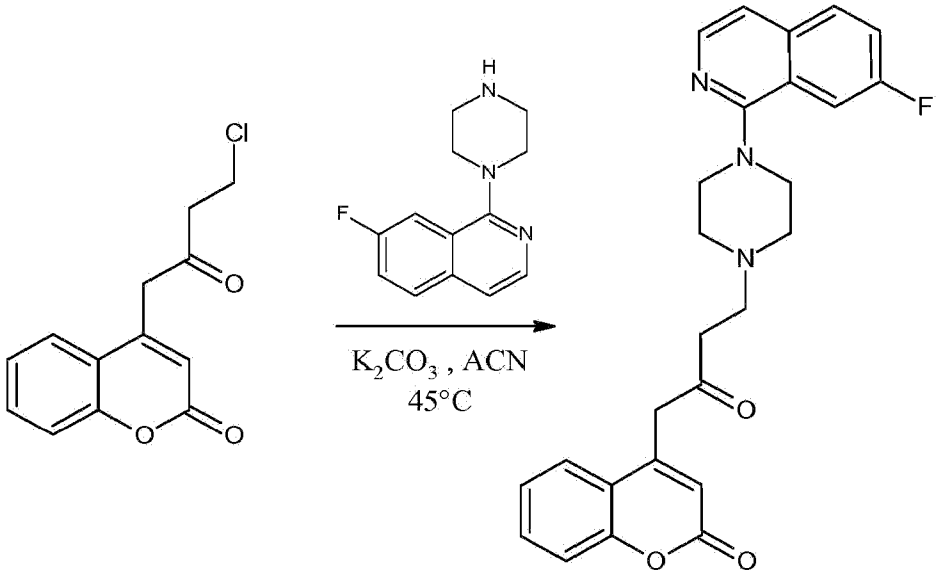

TFA (10 mL) s-a adăugat la o soluţie de *terţ*-butil 4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilat (4,3 g, 13 mmol) in diclormetan (30 mL) şi amestecul rezultat s-a agitat peste noapte la temperatura camerei. Verificarea UPLC a arătat că reacţia s-a finisat. Substanţele volatile s-au evaporat sub presiune redusă, reziduul s-a dizolvat in diclormetan (20 mL) şi s-a evaporat la presiune redusă de două ori. Reziduul rezultat s-a dizolvat in MeOH şi s-a încărcat pe un cartuş SCX precondiţionat (50g). SCX s-a eluat cu MeOH şi apoi o soluţie 2M de amoniac în metanol. În final, fracţia bazică s-a evaporat sub presiune redusă pentru a obţine 3,1 g (Y = cant.) de 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină sub forma unei gume galbene lipicioase. CL-SM ($M-H^+$) = 232,2

Etapa 3 – Sinteza 4-(4-cloro-2-oxobutil)-2H-1-benzopiran-2-onei:



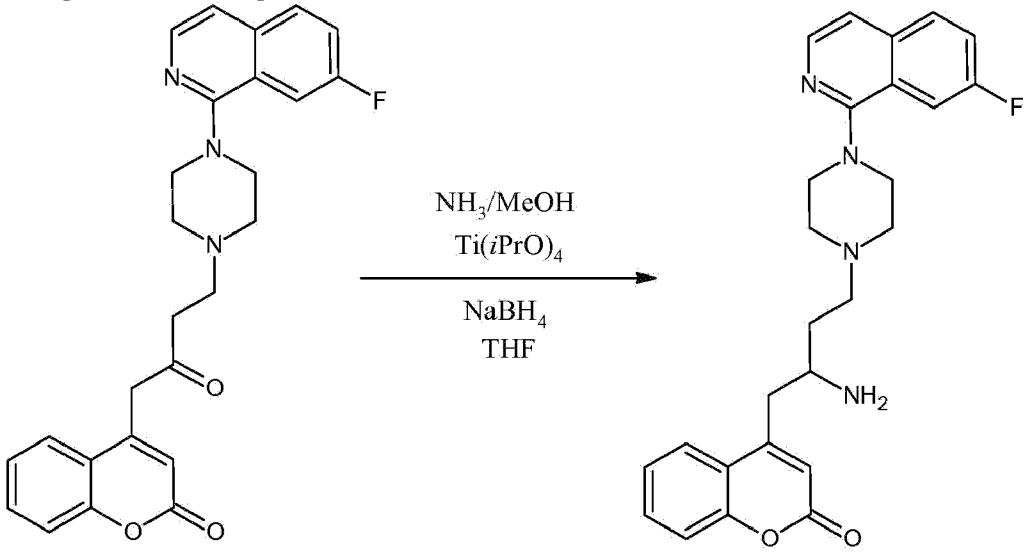

4-Metil-2H-1-benzopiran-2-onă (200 mg, 1,25 mmol) s-a dizolvat in THF uscat (4 mL) sub $N_2$ şi s-a răcit până la -30°C. LiHDMS (soluţie 1M în THF, 1,25 mL, 1,25 mmol) s-a adăugat prin picurare şi soluţia roşie s-a agitat 30 min la -30°C. Apoi temperatura s-a redus până la -78°C şi s-a adăugat prin picurare clorură de cloropropionil (0,24 mL, 2,5 mmoli). Amestecul de reacţie s-a lăsat să atingă temperatura camerei, apoi s-a împărţit între EtOAc şi NH4CI. Faza organică s-a evaporat in vid şi materialul brut rezidual s-a tratat cu un amestec de pentan/$Et_2O$ pentru a obţine 270 mg (1,1 mmol, randament 88%) de 4-(4-cloro-2-oxobutil)-2H-1-benzopiran-2-onă. CL-SM ($M-H^+$) = 251,2

Etapa 4 – Sinteza 4-{4-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-oxobutil}-2H-1-benzopiran-2-onei:




4-(4-Cloro-2-oxobutil)-2H-1-benzopiran-2-onă (270 mg, 1,1 mmol) şi 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină (244 mg, 1,1 mmol) s-au dizolvat in MeCN uscat (10 mL). S-a adăugat $K_2CO_3$ (434 mg, 2,4 mmol) şi amestecul s-a agitat la 45°C timp de 1 oră. După răcire, sărurile anorganice s-au filtrat şi filtratul s-a evaporat in vid. Produsul brut s-a purificat prin CF (Ciclohexan:EtOAc:MeOH 6:3:1) pentru a recupera 188 mg (0,42 mmol, randament 38%) de 4-{4-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-oxobutil}-2H-1-benzopiran-2-onă sub formă de pulbere de culoare galben-pal (Y = 39%). CL-SM ($M-H^+$) = 446,4

Etapa 5 – Sinteza 4-{4-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-hidroxibutil}-2H-1-benzopiran-2-onei (compusul 144):

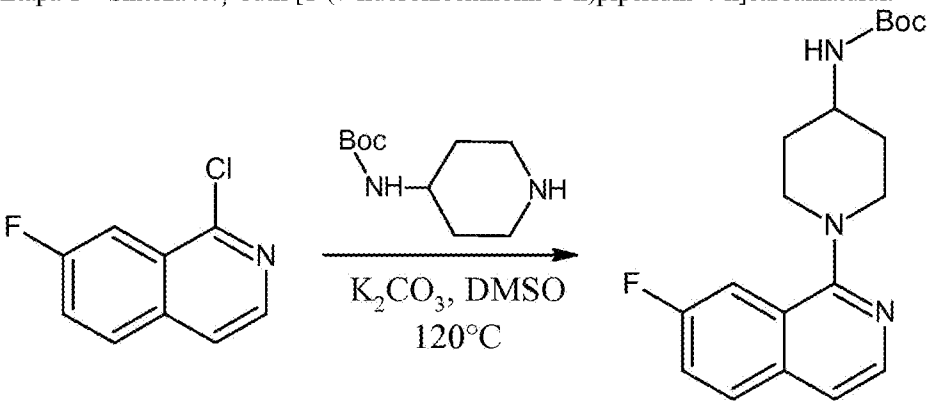



4-{4-[4-(7-Fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-oxobutil}-2H-1-benzopiran-2-onă (80 mg, 0,18 mmol) s-a dizolvat in THF uscat ( 0,5 mL). S-a adăugat $NH_3$ 2M in MeOH (0,9 mL, 1,8 mmol) urmat de $Ti(iPrO)_4$ (212 mL, 0,72 mmol). Amestecul de reacţie s-a încălzit la 50°C într-un flacon inchis timp de 3 ore şi apoi s-a lăsat să atingă temperatura camerei peste noapte. Substanţele volatile s-au evaporat in vid, reziduul s-a dizolvat in THF/MeOH şi s-a răcit într-o baie de gheaţă. S-a adăugat rapid $NaBH_4$ (127 mg). După 10 minute, reacţia s-a stins cu HCl 4M in dioxan pentru a atinge pH 4, solventul s-a evaporat in vid şi materialul brut s-a purificat prin HPLC preparativă in condiţii de bază pentru a obţine 25 mg (Y = 31%) de 4-{4-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-hidroxibutil}-2H-1-benzopiran-2-onă. CL-SM ($M-H^+$) = 447,2. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,67-1,88 (m, 2H) 2,50 (dt, J = 3,70, 1,79 Hz, 7H) 3,09-3,95 (m, 6H) 6,44 (s, 1H ) 7,35-7,44 (m, 2H) 7,46 (d, J = 5,77 Hz, 1H) 7,61-7,76 (m, 3H) 7,97-8,04 (m, 2H) 8,13 (d, J = 5,77 Hz, 1H).

**Obţinerea compusului 145**

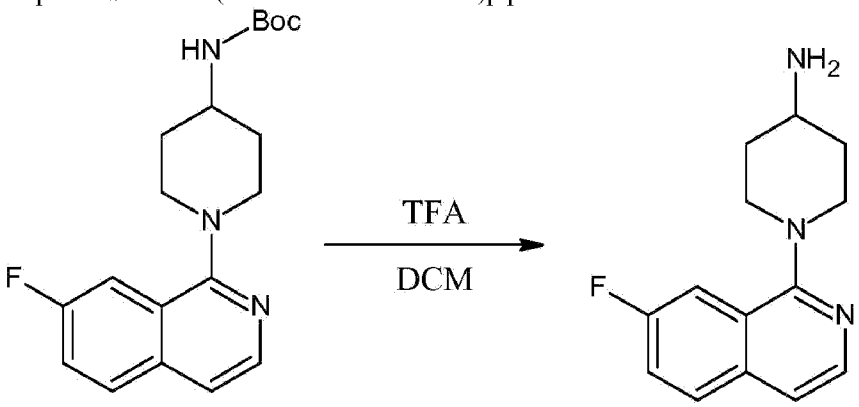
Compusul 145 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza *terţ*-butil [1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]carbamatului:



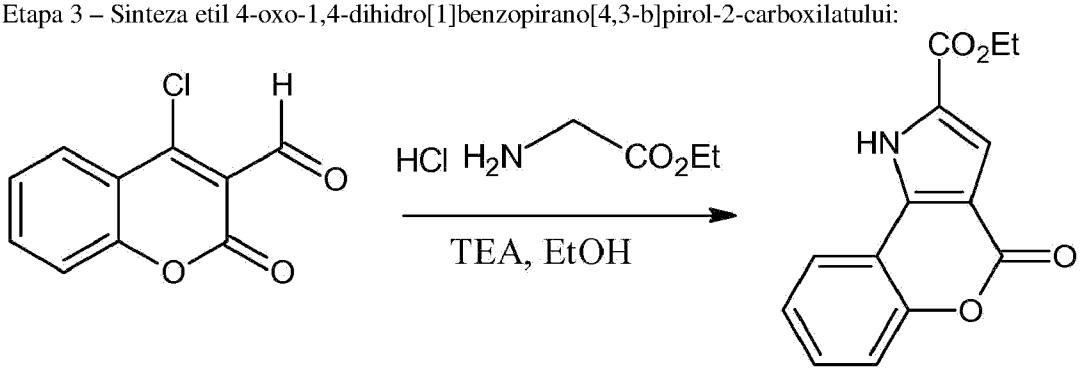

Intermediarul *terţ*-butil [1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]carbamat a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza *terţ*-butil 4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilatului (vezi compusul 144) utilizand *terţ*-butil piperidin-4-ilcarbamat. Y = 71%. CL-SM ($M-H^+$) = 346,5

Etapa 2 – Sinteza 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-aminei:



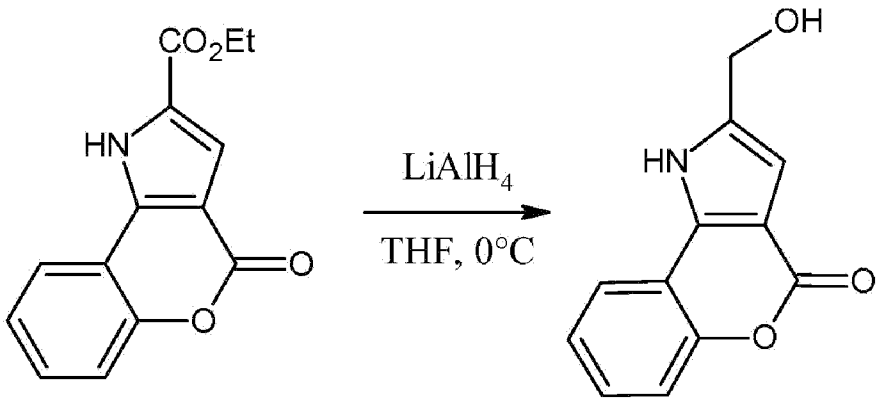

Intermediarul 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-amină a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolinei (vezi compusul 144) utilizand *terţ*-butil[1-(7-fluoroizochinolin1-il)piperidin-4-il]carbamat. Y = cant. CL-SM ($M-H^+$) = 246,3

Etapa 3 – Sinteza etil 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilatului:



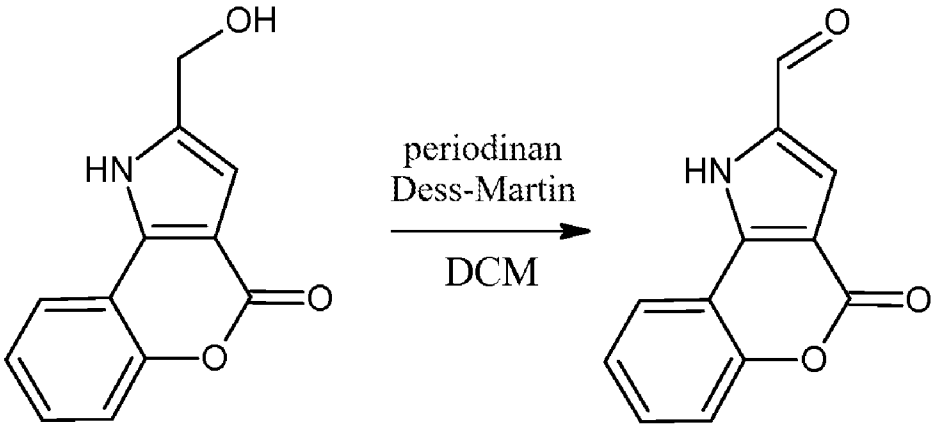

4-Cloro-3-formilcumarină (0,5 g, 2,4 mmol) şi clorhidrat de etil glicinat (353 mg, 2,5 mmol) s-au suspendat in etanol absolut. Amestecul s-a răcit până la 0°C apoi s-a adăugat TEA (1,1 mL, 7,2 mmol). Amestecul s-a agitat timp de 2 ore la 0°C şi apoi s-a încălzit până la 80°C timp de 12 ore. Amestecul brut s-a încărcat pe un cartuş C-18 şi s-a eluat cu $H_2O$/MeCN (+ 0,1% HCOOH) de la 100/0 până la 0/100 pentru a recupera 400 mg de etil 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3b]pirol-2-carboxilat (400 mg, 1,5 mmol, randament 64%). CL-SM ($M-H^+$) = 258,2

Etapa 4 – Sinteza 2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onei:



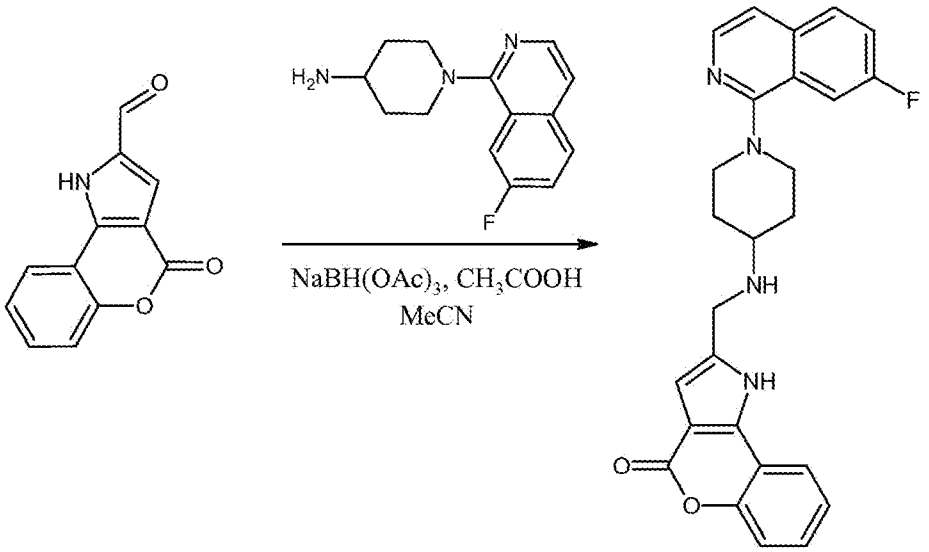

Etil 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilat (170 mg, 0,66 mmol) s-a dizolvat in THF uscat (6 mL). S-a adăugat $LiAlH_4$ 1M in THF (1,33 mL, 1,33 mmol) prin picurare la 0°C. Soluţia s-a agitat 4H la 0°C apoi s-a stins prin adăugarea de $Na_2SO_4*10H_2O$. Sărurile anorganice s-au filtrat şi solvenţii s-au evaporat. Reziduul brut s-a purificat prin cromatografie flash (Ciclohexan:EtOAc:MeOH 6:3:1) pentru a obţine 2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onă (80 mg, 0,37 mmol, randament 56%). CL-SM ($M-H^+$) = 216,2

Etapa 5 – Sinteza 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopiran[4,3-b]pirol-2-carbaldehidei:




2-(Hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4 (1H)-onă (80 mg, 0,37 mmol) s-a suspendat in DCM uscat (15 mL) şi s-a tratat cu Periodinan Dess-Martin (100 mg, 0,44 mmol). Amestecul de reacţie s-a agitat 45 min la temperatura camerei, apoi suspensia s-a împărţit între DCM şi o soluţie apoasă de $NaHCO_3$ sat./10% $Na_2S_2O_3$ 1:1. Faza organică s-a uscat pe $Na_2SO_4$, s-a filtrat şi s-a evaporat pentru a recupera 40 mg (0,19 mmol, Y = 51%) de 4-oxo-1,4dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidă, care s-a utilizat în etapa următoare fără nicio purificare. CLSM ($M-H^+$) = 214,2

Etapa 6 – Sinteza 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il) piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopiran[4,3-b]pirol-4(1H)-onei (sare de formiat, compusul 145):



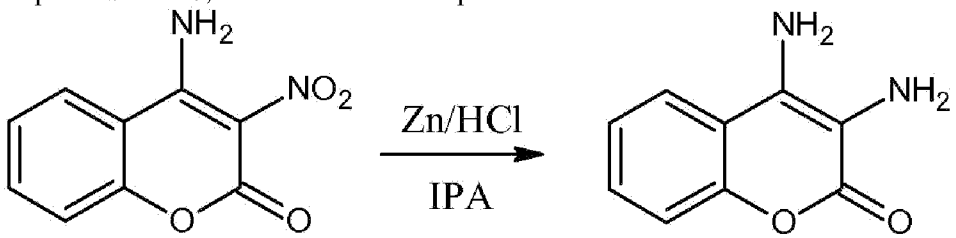

La o suspensie de 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidă (40 mg, 0,19 mmol) in MeCN uscat (40 mL) s-a adăugat 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-amină (60 mg, 0,24 mmol) urmată de 3 picături de acid acetic. Amestecul tulbure s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei apoi s-a adăugat NaBH (OAc) 3 (100 mg, 0,47 mmol) într-o singură porţie. Amestecul eterogen s-a agitat peste noapte, apoi substanţele volatile s-au evaporat in vid. Reziduul s-a încărcat pe o coloană cu fază inversată C-18 şi s-a eluat cu $H_2O$/MeOH + 1% HCOOH (de la 95/5 la 70/30) pentru a obţine 32 mg (0,066 mmol, randament 34%) de 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onă sub formă de sare de formiat. CL-SM ($M-H^+$) = 443,4.

$^1$H RMN (500 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 1,99 (qd, J = 12,06, 3,42 Hz, 2H), 2,31 (d, J = 10,76 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 12,23 Hz, 2H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,84 (d, J = 13,21 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H ), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 10,03, 2,20 Hz, 1H), 7,91-7,99 (m, 2H), 8,07 (d, J = 5,87 Hz, 1H).

**Obţinerea compusului 146**

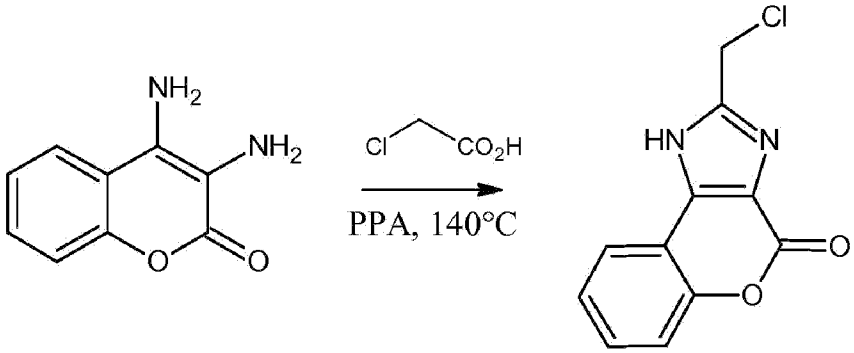
Compusul 146 a fost obţinut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 3,4-diamino-2H-1-benzopiran-2-onei:



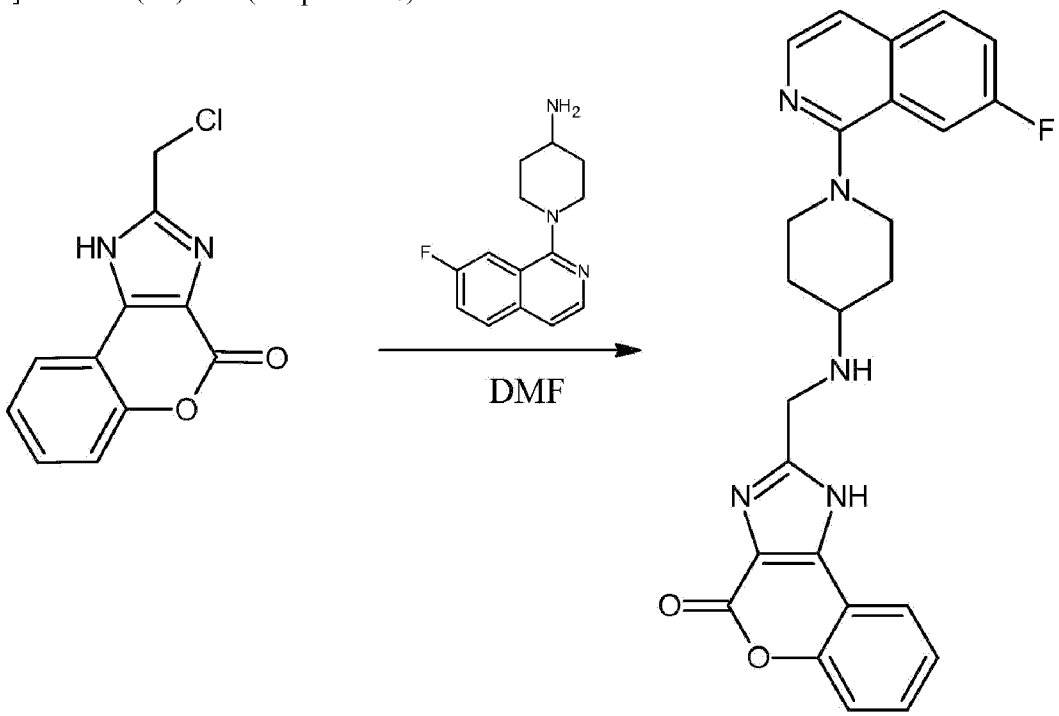

4-Amino-3-nitro-2H-1-benzopiran-2-onă (500 mg, 2,4 mmol) s-a suspendat in IPA (30 mL). S-a adăugat pulbere de zinc (6g, 92 mmol) urmată de soluţie de HCl 3M (32mL, 96 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 40 min, apoi s-a turnat in $Na_2CO_3$ sat. Produsul s-a extras de două ori cu $Et_2O$, fazele organice s-au uscat pe $Na_2SO_4$, s-au filtrat şi s-au concentrat până la uscare pentru a obţine 330 mg de 3,4-diamino-2H-1-benzopiran-2-onă (330 mg, randament 78%), care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CL-SM ($M-H^+$) = 177,2

Etapa 2 – Sinteza 2-(clorometil)[1]benzopiran[3,4-d]imidazol-4 (1H)-onei:




La o suspensie de 3,4-diamino-2H-1-benzopiran-2-onă (120 mg, 0,68 mmol) în acid polifosforic (2,5 mL) s-a adăugat acid cloroacetic (96 mg, 1 mmol). Suspensia s-a încălzit la 140°C timp de 45 de minute, apoi s-a răcit şi produsul brut s-a repartizat intre $H_2O$ şi $Et_2O$. Faza organică s-a uscat pe $Na_2SO_4$, s-a filtrat şi s-a concentrat pentru a obţine 90 mg (0,38 mmol, randament 56%) de 2-(clorometil)[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă. CL-SM ($M-H^+$) = 235,1

Etapa 3 – Sinteza 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il) piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[3,4-d]imidazol4 (1H)-onei (compusul 146):



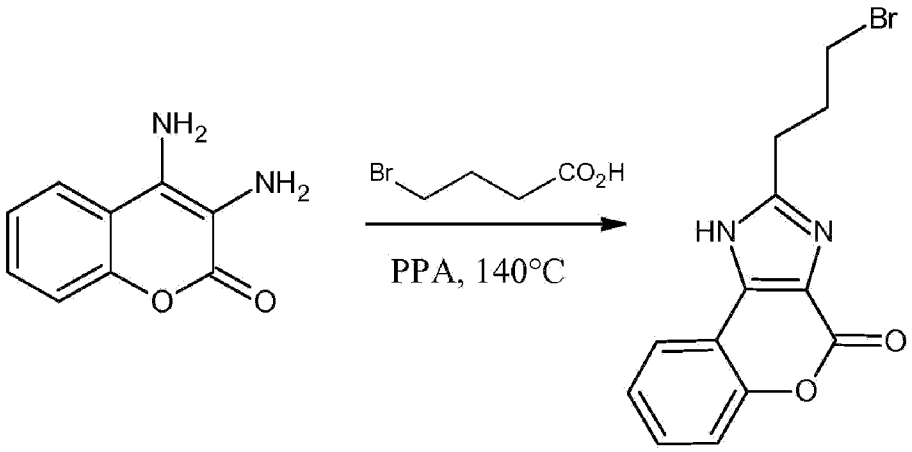

1-(7-Fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-amină (370 mg, 1,5 mmol, vezi compusul 145) s-a dizolvat in DMF uscat (2 mL) şi s-a răcit într-o baie de gheaţă. 2-(Clorometil)[1]benzopiran[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă solidă (90 mg, 0,38 mmol) s-a adăugat porţionat şi amestecul s-a agitat timp de 10 min. Reacţia brută s-a încărcat direct pe o cromatografie în fază inversă C-18 şi s-a eluat cu $H_2O$/MeCN + 1% HCOOH (de la 100/0 până la 85/15) pentru a recupera 38 mg (0,09 mmol, randament 23%) de 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[3,4-d]imidazol4 (1H)-onă. CL-SM ($M-H^+$) = 444,4.

$^1$H RMN (500 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 1,84-1,97 (m, 2H), 2,25 (d, J = 11,74 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 11,74 Hz, 2H), 3,11-3,21 (m, 1H), 3,80 (d, J = 12,72 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,40 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,58 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,75 (dd, J = 10,03, 2,20 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,05 , 5,62 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,83, 1,47 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H).

**Obţinerea compusului 147**

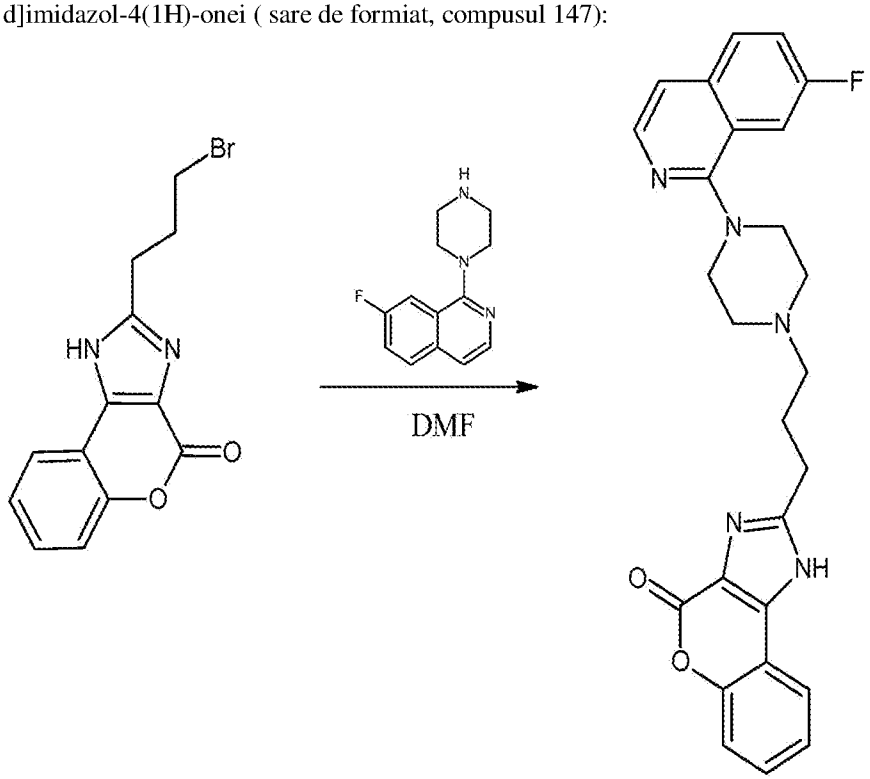
Compusul 147 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 2-(3-bromopropil)[1]benzopiran[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:




Intermediarul 2-(3-bromopropil)[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 2-(clorometil)[1]benzopirano[3, 4-d]imidazol-4(1H)-onei (vezi compusul 146) utilizand acid 4-bromobutanoic. CL-SM ($M-H^+$) = 307,1

Etapa 2 – Sinteza 2-{3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei ( sare de formiat, compusul 147):



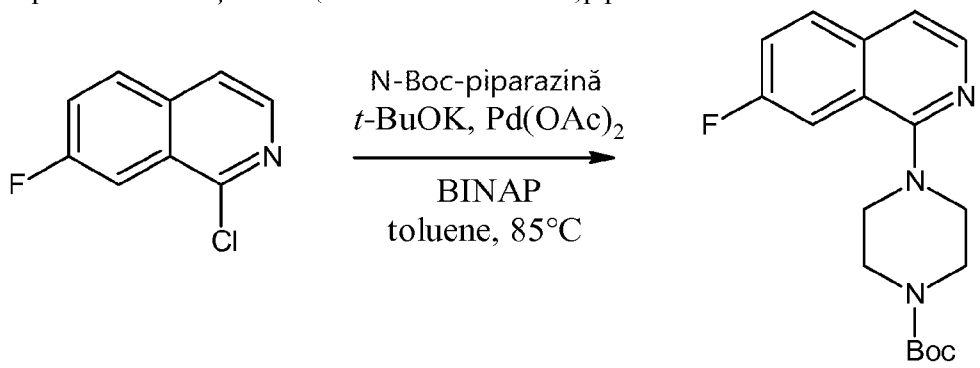

La o suspensie de 2-(3-bromopropil)[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (160 mg, 0,7 mmol) in DMF uscat (2 mL) s-a adăugat porţionat 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină solidă (70 mg, 0,30 mmol, vezi compusul 144). Amestecul s-a agitat timp de 2 ore, apoi s-a adăugat HCl 1M 1 (8 mL). Faza apoasă s-a spălat cu DCM de două ori, apoi s-a încărcat pe o cromatografie în fază inversă C-18 şi s-a eluat cu $H_2O$/MeCN + 1% HCOOH (de la 100/0 până la 75/25) pentru a obţine 39 mg (0,09 mmol, randament 30% ) de 2-{3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4 (1H)-onă sub formă de sare de formiat. CL-SM ($M-H^+$) = 458,4.

$^1$H RMN (500 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 2,29 (quin, J = 7,09 Hz, 2H), 3,02-3,17 (m, 4H), 3,28 (s, 4H), 3,61 (br. s., 4H), 7,36-7,50 (m, 3H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 9,78, 2,45 Hz, 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 8,11 (d, J = 5,38 Hz, 1H).

**Obţinerea compusului 148**

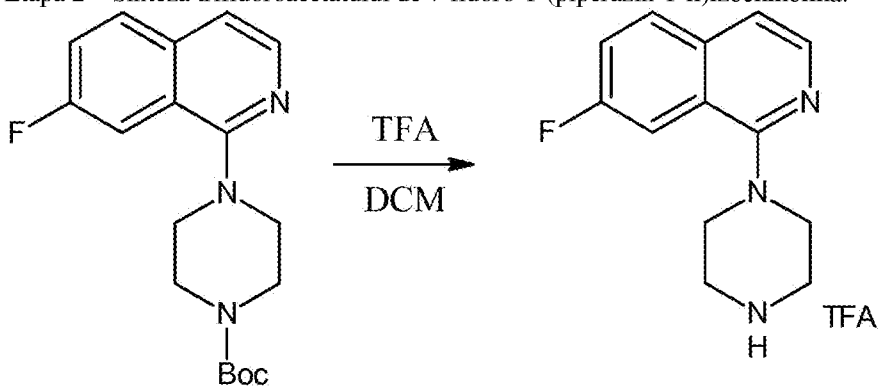
Compusul 148 a fost obţinut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza *terț*-butil 4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilatului:



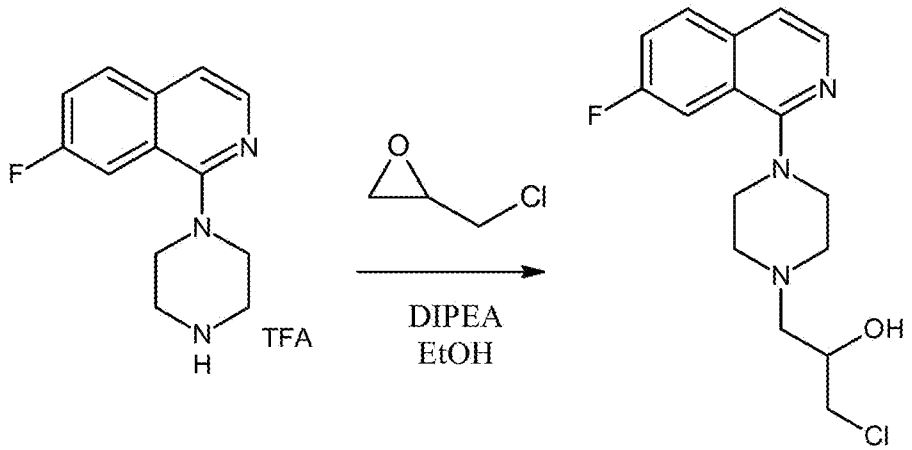

O soluție de 1-cloro-7-fluoroizochinolină (0,5 g, 2,76 mmol) și *N*-Boc-piparazină (1,54 g, 8,3 mmol) in toluen s-a degazat timp de 10 min. Apoi s-au adăugat *terț*-Butoxid de potasiu (626 mg, 5,6 mmol), BINAP (174 mg, 0,28 mmol) și acetat de paladiu (61 mg 0,28 mmol) la temperatura camerei. Amestecul s-a agitat la 85°C timp de 4 ore monitorizand reacția prin CLSM. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu EtOAc, s-a spălat cu apă și soluție de săruri și s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solventul s-a concentrat sub presiune redusă și produsul brut rezultat s-a purificat pe cromatografie în coloană pe silicagel (60-120 ochiuri) (0-20% acetat de etil in hexan) pentru a obține *terț*-butil 4-(7fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilat (310 mg, 34%) sub forma unui solid de culoare galben-pal. CL-SM m/z: 331,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 1,44 (s, 9H), 3,21-3,24 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 8,13-8,14 (m, 1H).

Etapa 2 – Sinteza trifluoroacetatului de 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină:



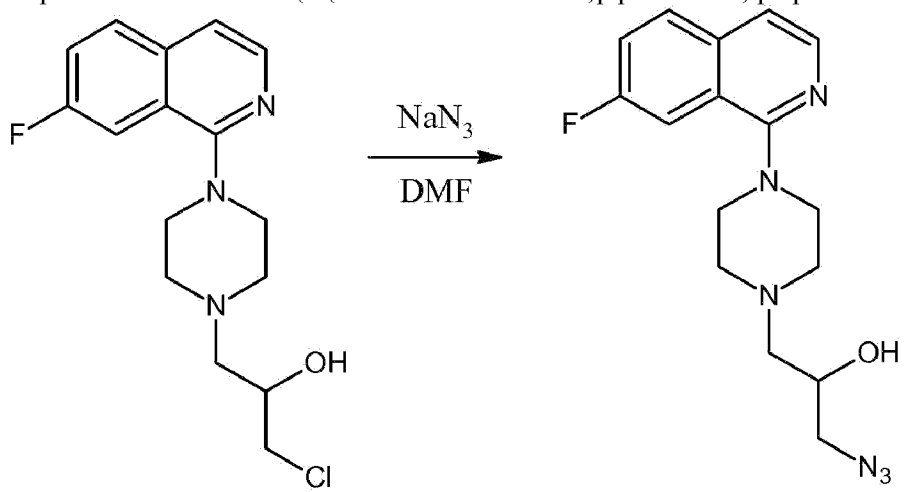

La o soluție de *terț*-butil 4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilat (300 mg, 0,9 mmol) in DCM (5 mL) TFA (5 mL) s-a adăugat încet la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 4 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă și produsul brut rezultat (lichid maro) s-a utilizat ca atare în etapa următoare (310 mg, cant.). CL-SM m/z: 231,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 3,38 (m, 4H), 3,46-3,47 (m, 4H), 7,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 8,15 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,83 (br. s, 1H).

Etapa 3 – Sinteza 1-cloro-3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-olului:



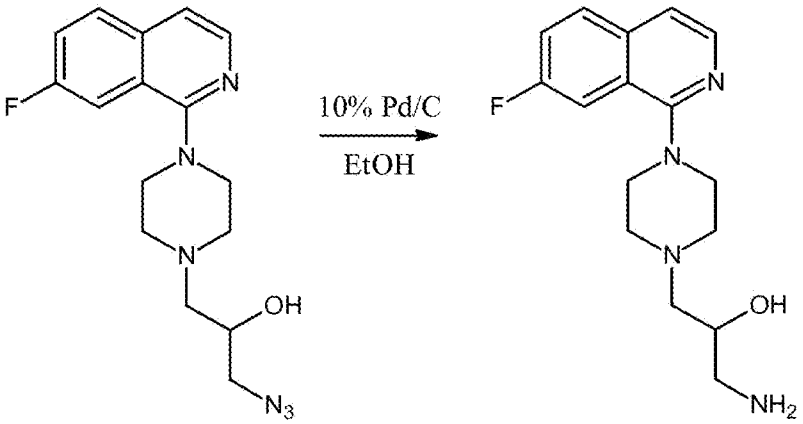

O soluţie de trifluoroacetat de 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină (200 mg, 0,87 mmol), DIPEA (398 mg, 43 mmol) şi epiclorohidrină (398 mg, 4,8 mmol) în etanol (5 mL) s-a agitat timp de 5 ore la temperatura camerei. Reacţia s-a monitorizat prin CLSM. După finalizarea reacţiei, amestecul s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut rezultat s-a dizolvat in EtOAc (50 mL) şi s-a spălat cu apă şi soluţie de săruri. Stratul organic s-a uscat şi s-a concentrat pentru a obţine 1-cloro-3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-ol (220 mg, 79%) sub formă de lichid gumos care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM m/z: 324,2 (M+1).

Etapa 4 – Sinteza 1-azid-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il) propan-2-olului:



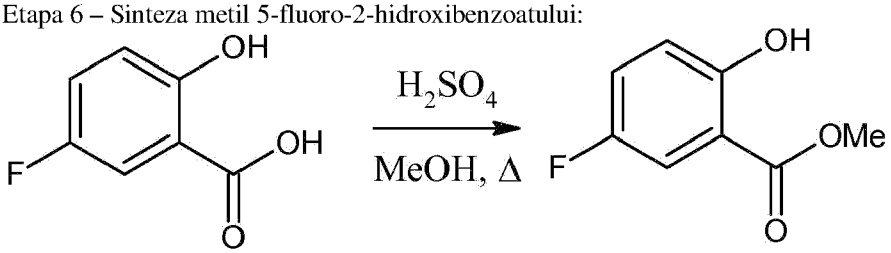

La o soluţie de 1-cloro-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il) propan-2-ol (210 mg, 0,65 mmol) in DMF (4 mL) s-a adăugat azidă de sodiu (65 mg, 1 mmol). Suspensia s-a agitat la 85°C timp de 5 ore, apoi s-a răcit până la temperatura camerei şi s-a împărţit între apă şi EtOAc. Stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu şi s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut rezultat s-a purificat pe silicagel (60-120 ochiuri, 0-10% MeOH în DCM) pe cromatografie în coloană pentru a obţine 1-azid-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il)propan-2-ol (160 mg, 74%) sub forma unei gume de culoare galben-pal. CL-SM m/z: 331,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 2,49-2,52 (m, 2H), 2,50-2,71 (m, 4H), 2,86-2,87 (m, 2H), 3,19-3,20 (m, 4H), 3,88-3,89 (m, 1H), 5,14 (br. s, 1H), 7,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

Etapa 5 – Sinteza 1-amino-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il)popan-2-olului:



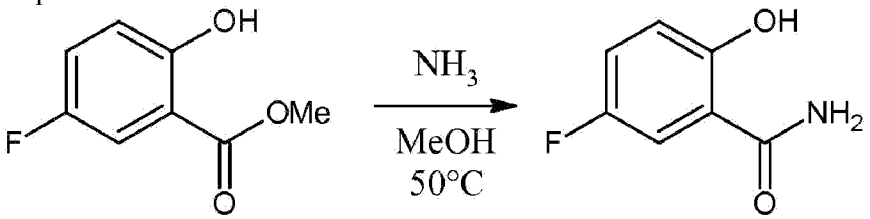

La o soluţie de 1-azid-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il)propan-2-ol (160 mg) in etanol (5 mL) s-a adăugat 10% Pd/C (10 mg). Amestecul s-a agitat sub atmosferă de hidrogen la temperatura camerei timp de 3 ore. După finalizarea reacţiei, amestecul s-a filtrat pe un strat de celită şi filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obţine 1-amino-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il)popan-2-ol (125 mg, 85%) sub forma unui solid de culoare galben-pal. CL-SM m/z: 305,2 (M+1). $^1$H RMN (CDCl3): δ ppm 2,27-2,28 (m, 2H), 2,45-2,57 (m, 2H), 2,70-2,91 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,81 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 2H), 7,56-8,12 (m, 2H), 8,42-8,44 (m, 1H).

Etapa 6 – Sinteza metil 5-fluoro-2-hidroxibenzoatului:



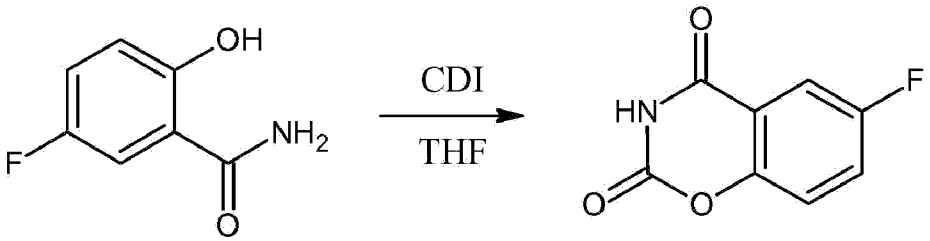

La o soluţie agitată de acid 5-fluoro salicilic (25 g, 160 mmol) in MeOH (250 mL) s-a adăugat lent acid sulfuric conc. (20 mL) la 0°C. Amestecul de reacţie rezultat s-a refluxat timp de 48 de ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă şi produsul brut rezultat s-a alcalinizat la pH 8,0 cu $NaHCO_3$ sat. Apoi s-a neutralizat cu soluţie de HCl 1,5 N şi s-a extras cu EtOAc. Stratul organic s-a uscat pe $Na_2SO_4$ anhidru şi s-a concentrat pentru a obţine metil 5-fluoro-2-hidroxibenzoat sub forma unui lichid maro deschis (22,8 g, 83%). CGSM:( MetodaAcq HP-1MS.M) 170,1 (M). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 10,29 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 57,03-7,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

Etapa 7 – Sinteza 5-fluoro-2-hidroxibenzamidei:



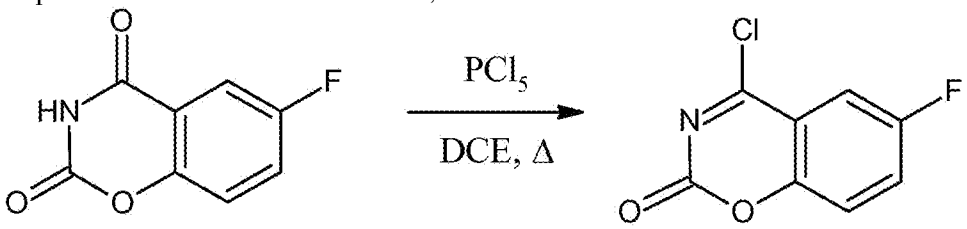

Un amestec de metil 5-fluoro-2-hidroxibenzoat (22 g, 129 mmol) şi amoniac metanolic (250 mL) s-a încălzit la 50°C într-o autoclavă timp de 10 ore. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă, produsul brut rezultat s-a codistilat cu toluen şi s-a uscat pentru a obţine 5-fluoro-2-hidroxibenzamidă sub forma unui solid maro (18,5 g, 92%). CL-SM m/z: 154,0 (M-H). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 12,74 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H ), 6,91-6,90 (m, 1H).

Etapa 8 – Sinteza 6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionei:



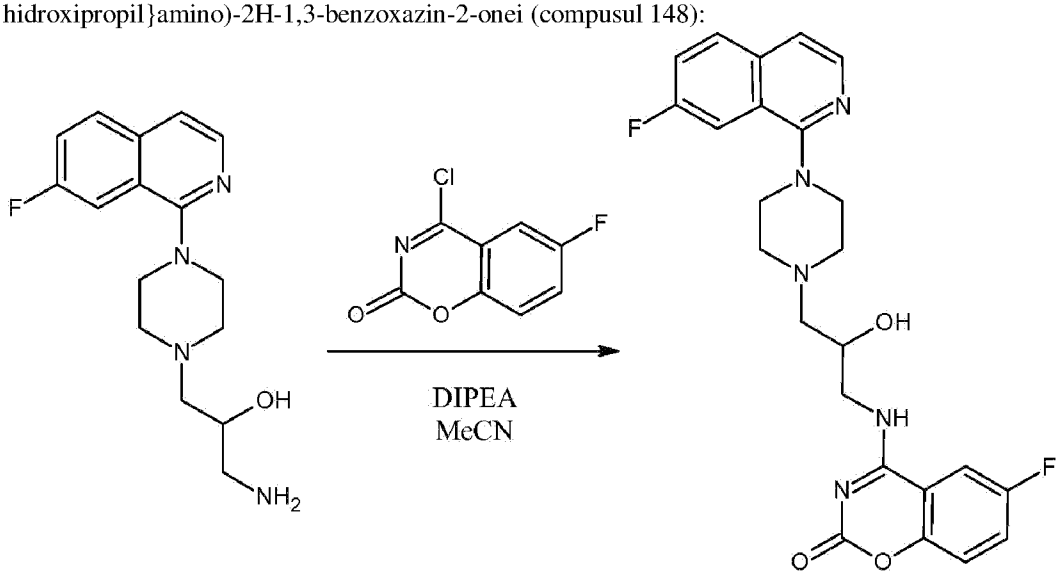

La o soluţie agitată de 5-fluoro-2-hidroxibenzamidă (8,0 g, 51,6 mmol) in THF uscat (80 mL) s-a adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (10,9 g, 67,09 mmol) la 0°C. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 14 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut rezultat s-a tratat cu MeOH şi s-a spălat cu eter dietilic. Solidul alb rezultat s-a uscat şi s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară (5,1 g, 55% solid alb). CL-SM m/z: 180,0 (M-H): $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 5 ppm 12,19 (s, 1H), 7,68-7,67 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H).

Etapa 9 – Sinteza 4-cloro-6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2-onei:




La o soluţie agitată de 6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2,4 (3H)-dionă (0,5 g, 2,76 mmol) în 1,2-dicloroetan uscat (2,5 mL) s-a adăugat pentaclorură de fosfor (0,69 g, 3,31 mmol) la 0°C. Amestecul rezultat s-a refluxat timp de 6 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. S-a adăugat DCM (15 mL) la produsul brut rezultat, s-a spălat cu apă (2 mL) şi s-a uscat pe $Na_2SO_4$ anhidru. Solventul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obţine 4-cloro-6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2-onă sub forma unui solid alb murdar (0,46 g, 84%). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 5 ppm 7,69-7,67 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 1H).

Etapa 10 – Sinteza 6-fluoro-4-({3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}amino)-2H-1,3-benzoxazin-2-onei (compusul 148):



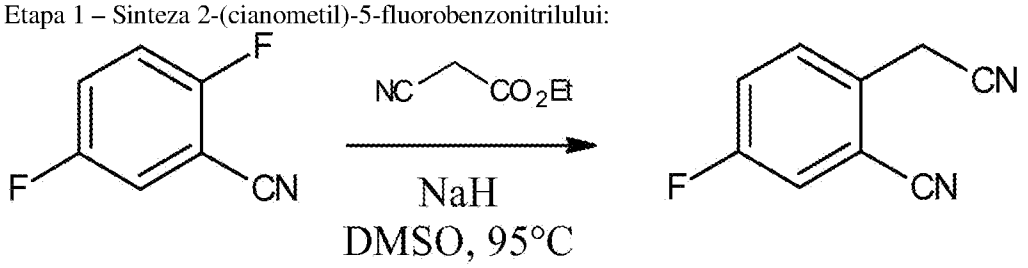

La o suspensie de 4-cloro-6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2-onă (235 mg, 1,2 mmol) în acetonitril (5 mL) s-au adăugat la 0°C DIPEA (402 mg, 3,1 mmol) şi 1-amino-3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-ol (120 mg, 0,39 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 15 ore, apoi solidul rezultat s-a filtrat, s-a spălat cu apă şi s-a uscat. Produsul brut s-a purificat pe cromatografie în coloană pe silicagel eluând cu (0-20% MeOH in DCM) pentru a obţine 6-fluoro-4-({3-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il ]-2-hidroxipropil}amino)-2H-1,3-benzoxazin-2onă (90 mg, 74%) sub forma unui solid alb murdar. CLSM m/z: 468,2 (M+1).
$^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 2,48-2,49 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 1H), 4,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H) 7,35-7,39 (m,

1H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,98 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 9,11-9,14 (m, 1H).

**Obţinerea compusului 149**

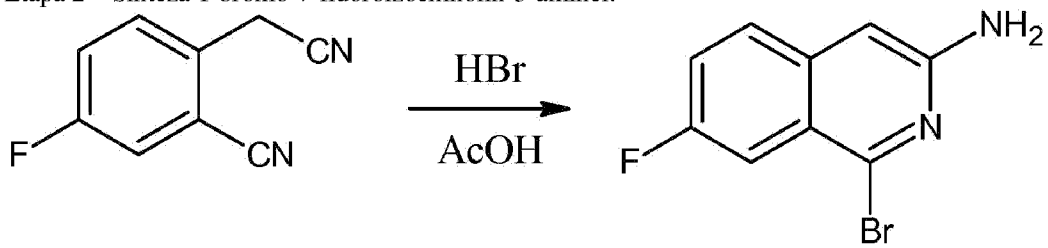
Compusul 149 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 2-(cianometil)-5-fluorobenzonitrilului:



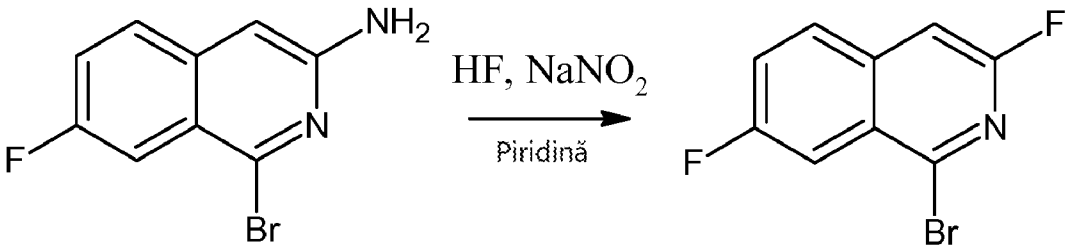

La o soluţie agitată de NaH (2,58 g, 60% în ulei mineral, 64,74 mmol) în DMSO (30 mL) cianoacetat de etil (7,3 g, 64,7 mmol) s-a adăugat incet la 0°C şi s-a agitat la aceeaşi temperatură timp de 20 min. Apoi s-a adăugat 2,5-difluoro benzonitril (3 g, 21,5 mmol) in DMSO (10 mL). Amestecul s-a încălzit la 95°C peste noapte, apoi s-a adăugat apă (20 mL) şi soluţia s-a încălzit la 120°C timp de 12 ore. Finalizarea reacţiei s-a monitorizată prin CLSM. S-a adăugat HCl 0,1 N (30 mL) la amestecul de reacţie la 0°C, după agitare timp de10 min solidul s-a filtrat şi s-a spălat cu apă şi eter de petrol. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie flash (24% EtOAc in eter de petrol) pentru a obţine compusul din titlu (1,8 g, 53,0%) sub forma unui solid alb murdar. CLSM m/z: 159,2 (M-1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): 5 ppm 4,2 (s, 2H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H).

Etapa 2 – Sinteza 1-bromo-7-fluoroizochinolin-3-aminei:




La o soluţie agitată de HBr în AcOH (14 mL, 33%) s-a adăugat încet 2-(cianometil)-5-fluorobenzonitril (1,4 g, 87,5 mmol) la 0°C. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi s-a diluat cu apă (15 mL) şi s-a alcalinizat utilizand $Na_2CO_3$ sat. Soluţia s-a extras cu EtOAc, stratul organic s-a spălat cu soluţie de săruri şi s-a uscat pe sulfat de sodiu. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă pentru a obţine 1-bromo-7-fluoroizochinolin-3amină sub forma unui solid galben (1,5 g, 75%). CLSM m/z: 241,0 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): 5 ppm 6,30 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 9,1, 5,5 Hz, 1H).

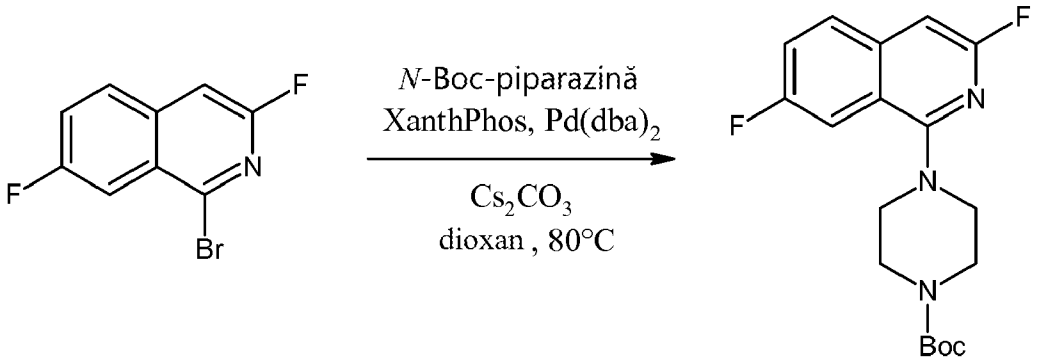
Etapa 3 – Sinteza 1-bromo-3,7-difluoroizochinolinei:




La o soluţie agitată de 1-bromo-7-fluoroizochinolin-3-amină (0,5 g, 20,7 mmol) în piridină (2 mL) HF de piridină (2 mL) s-a adăugat încet la 0°C urmată de nitrit de sodiu (0,171 g, 24 mmol). Amestecul de reacţie s-a agitat timp de 3 zile la temperatura camerei, apoi s-a turnat incet intr-o soluţie saturată de carbonat de sodiu pentru a regla pH-ul la 8 şi s-a extras cu EtOAc. Straturile organice combinate s-au spălat cu soluţie de săruri şi s-au uscat pe sulfat de sodiu. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă şi produsul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie flash (25% EtOAc în eter de petrol) pentru a obţine 1-bromo-3,7-difluoroizochinolină sub forma unui solid

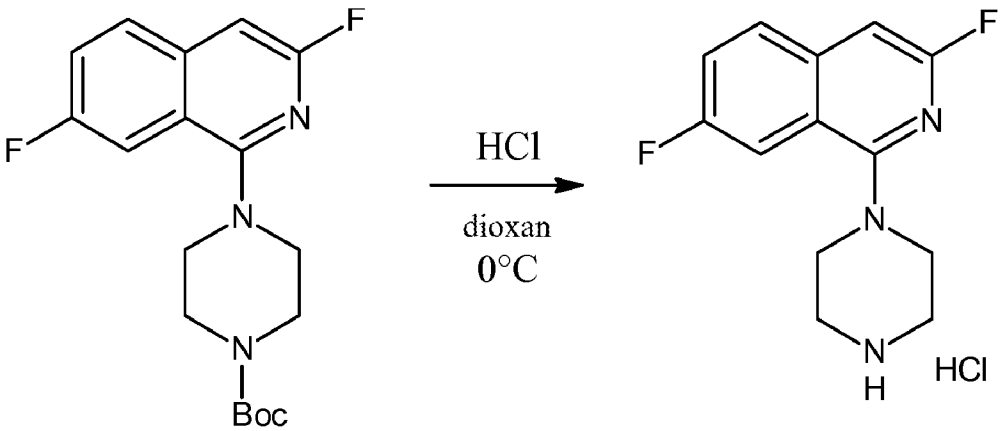
galben (0,250 g, 50%). CLSM m/z: 244,0 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): 5 ppm 7,83 (s, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 9,1, 5,5 Hz, 1H).

Etapa 4 – Sinteza *terț*-butil 4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilatului:



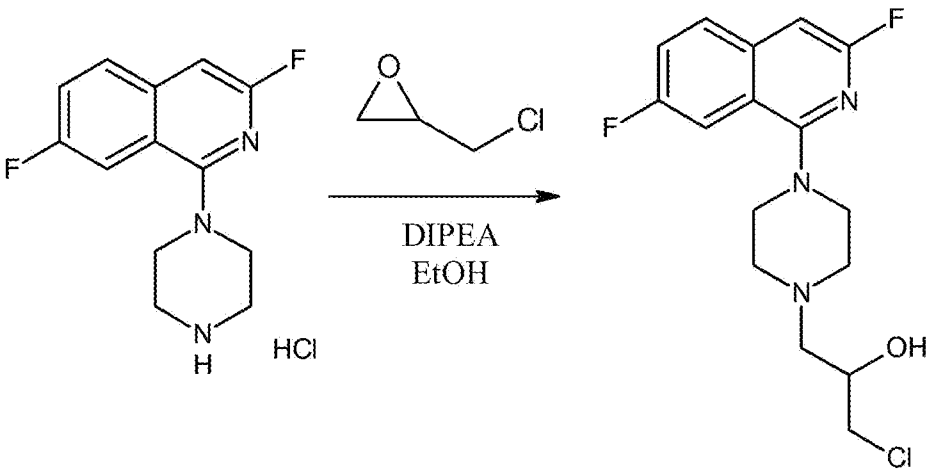

O soluție de 1-bromo-3,7-difluoroizochinolină (400 mg, 1,6 mmol) și *N*-Boc-piparazină (610 mg, 3,2 mmol) in dioxan (10 mL) s-a degazat timp de 10 minute. Apoi s-au adăugat $Cs_2CO_3$ (1,04 g, 3,2 mmol), XanthPhos (138 mg, 0,24 mmol) și $Pd(dba)_2$ (61 mg, 0,28 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție s-a agitat la 80°C peste noapte, apoi s-a filtrat pe un strat de celită și s-a spălat cu DCM. Straturile organice combinate s-au concentrat
sub presiune redusă și produsul brut rezultat s-a purificat pe cromatografie în coloană pe silicagel (60-120 ochiuri) (25-20% acetat de etil in hexan) pentru a obține *terț*-butil 4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilat (200 mg, 35%) sub forma unui solid de culoare galben-pal. EP-SM m/z: 294,2 (-tBu+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 1,43 (s, 9H), 2,27-2,49 (m, 4H), 3,58-3,59 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,65-7,77 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 1H).

Etapa 5 – Sinteza clorhidratului de 3,7-difluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină:



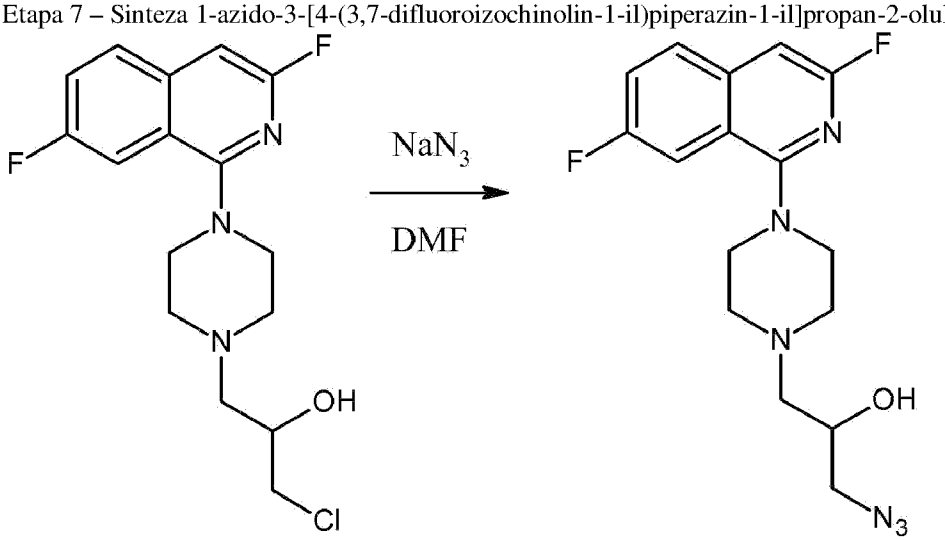

La o soluție de *terț*-butil 4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-carboxilat (280 mg, 0,8 mmol) in dioxan (1 mL), HCl de dioxan (5 mL, 4,5 M) s-a adăugat încet la 0°C. După agitare timp de 2 ore la 0°C, amestecul de reacție s-a concentrat sub presiune redusă și lichidul gros de culoare maro rezultat (160 mg) s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. EP-SM m/z: 250,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 3,32-3,38 (m, 4H), 3,53-3,54 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 9,09 (br.s, 1H).

Etapa 6 – Sinteza 1-cloro-3-[4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-olului:



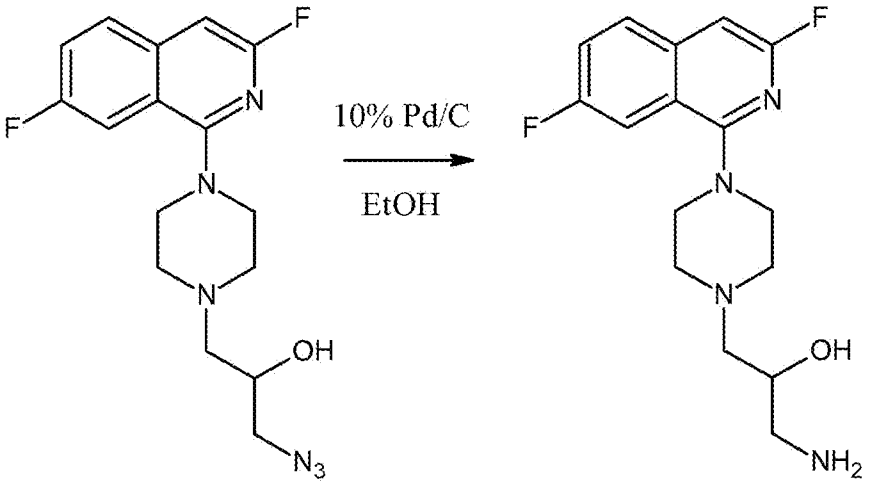

Intermediarul din titlu a fost obţinut urmând procedura descrisă pentru sinteza 1-cloro-3-[4-(7fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-olului (vezi compusul 148) utilizand clorhidrat de 3,7-difluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină (randament 99%). EP-SM m/z: 342,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 2,68-2,71 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,55-3,77 (m, 6H), 4,07-4,09 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,7, 2,1 Hz, 1H), 7,60-7,72 (m, 1H).

Etapa 7 – Sinteza 1-azido-3-[4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-olului:



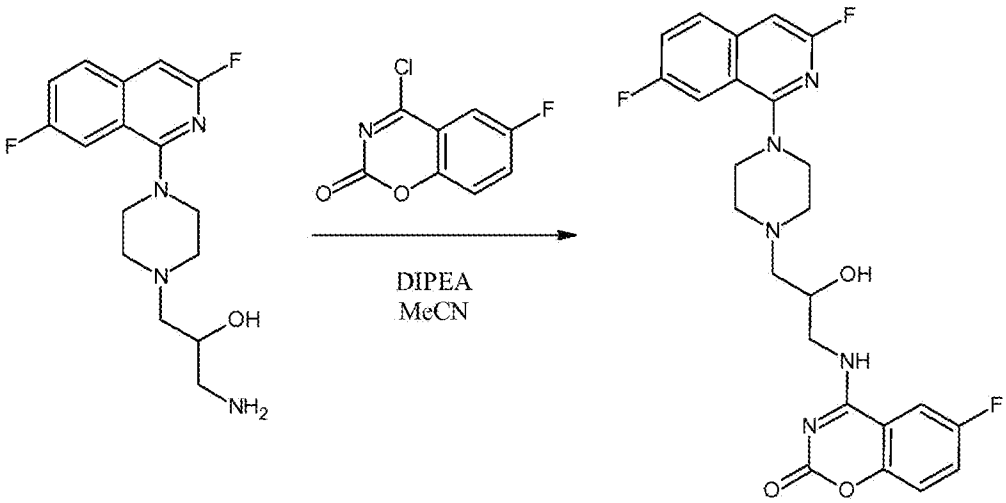

Intermediarul din titlu a fost obţinut urmând procedura descrisă pentru 1-azid-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il)propan-2-ol (vezi compusul 148) utilizand 1-cloro-3-[ 4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-ol (randament 89%). EP-SM m/z: 349,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 2,64-2,69 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 4H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,31-3,36 (m, 4H), 3,82-3,89 (m, 1H), 5,10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,65-7,90 (m, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H).

Etapa 8 – Sinteza 1-amino-3-[4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-olului:




Intermediarul din titlu a fost obținut urmând procedura descrisă pentru 1-amino-3-(4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il)popan-2-ol (vezi compusul 148) utilizand 1-azido-3-[4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-ol (randament 99%). EP-SM m/z: 323,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 1,90 (br. s, 2H), 2,33-2,48 (m, 4H), 2,51-2,68 (m, 4H), 3,17-3,33 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1H).

Etapa 9 – Sinteza 4-({3-[4-(3,7-difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}amino)-6-fluoro-2H-1,3-benzoxazin-2-onei (compusul 149):

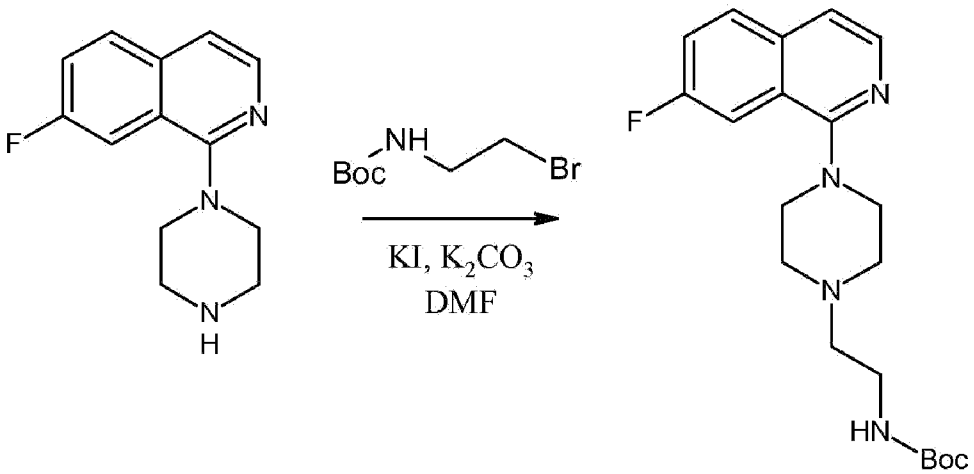



Compusul din titlu a fost obținut urmând procedura descrisă pentru compusul 148 utilizând 1-amino-3-[4-(3,7difluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]propan-2-ol (randament 23%). EP-SM m/z: 486,2 (M+1). $^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 2,69-2,75 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 4H), 3,71-3,72 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H) 7,38 (s, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H).

**Obținerea compusului 150 (nu face parte din invenție)**

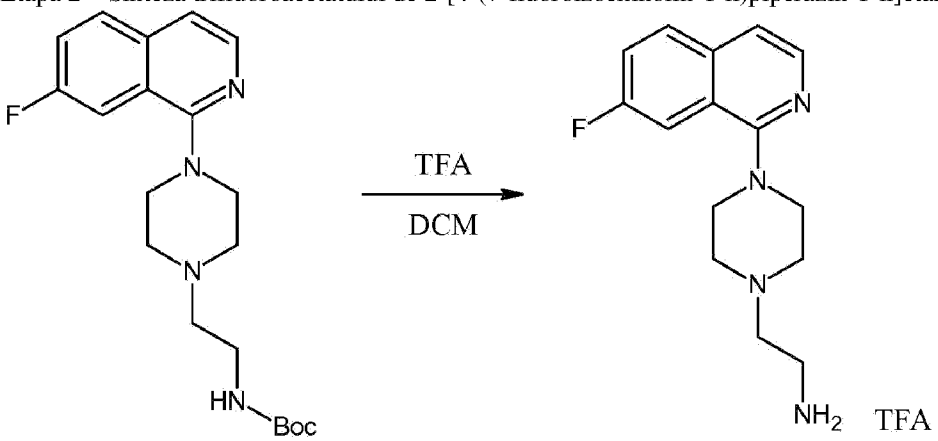
Compusul 150 a fost obținut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza *N*-boc-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etanaminei:



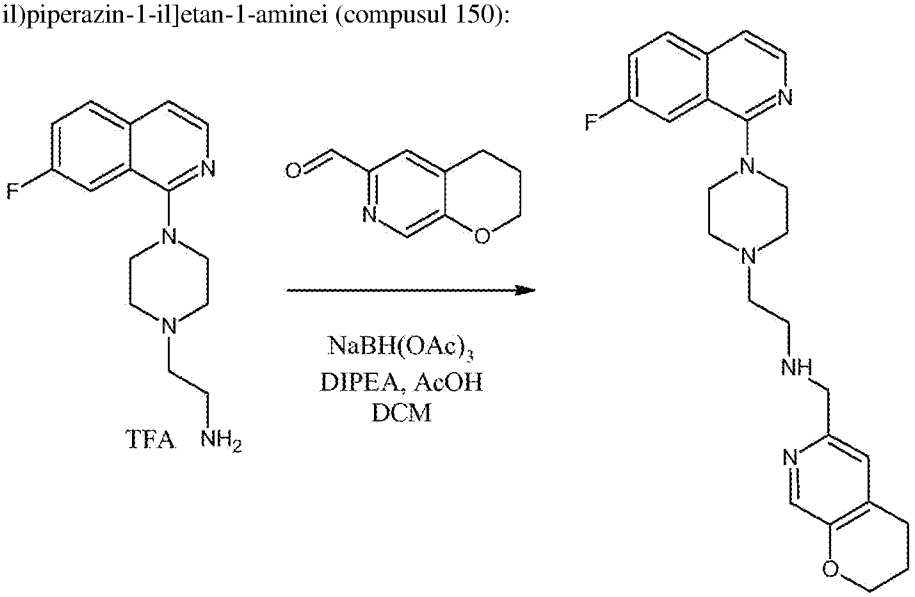

Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza intermediarului C3 (compusul 51) utilizand 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină şi *terţ*-butil-(2-bromoetil)carbamat (randament 82%). CL-SM (M-H+) = 375,2

Etapa 2 – Sinteza trifluoroacetatului de 2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etan-1-amină:




Intermediarul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolinei (vezi compusul 144) utilizand *N*-boc-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etanamină (randament 91%). CL-SM (M-H+) = 275,2

Etapa 3 – Sinteza *N*-[(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)metil]-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etan-1-aminei (compusul 150):



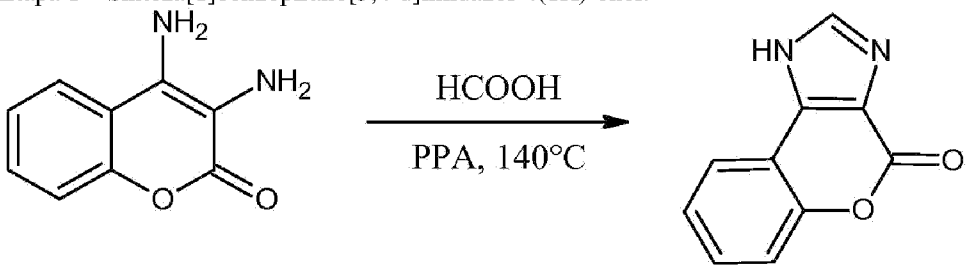

La o soluţie de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-carbaldehidă (obţinută astfel cum este descris in WO2012012391, 218 mg, 1,33 mmol) şi DIPEA (0,25 mL) în DCM (3 mL) s-au

adăugat trifluoroacetat de 2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etan-1-amină (1,6 g, 5,8 mmol) in DCM (5 mL) şi 2 picături de AcOH. După agitare timp de10 min s-a adăugat $NaBH(OAc)_3$ (446 mg, 2 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore, apoi s-au adăugat DCM (35 mL) şi $NaHCO_3$ sat. (25 mL). Faza organică s-a separat, s-a spălat cu NaCl sat., s-a uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-a concentrat. Reziduul s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, DCM/MeOH 9/1) pentru a obţine *N*-[(3,4-dihidro2H-pirano[2,3-c]piridin-6-il)metil]-2-[4-(7-fluoro izochinolin-1-il)piperazin-1-il]etan-1-amină (139 mg, 0,33 mmol, randament 25%). CL-SM (M-H+) = 422,2. $^1$H RMN (300MHz, CLOROFORM-d) δ = 8,13 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 5,6, 9,0 Hz, 1H), 7,69 (dd , J = 2,6, 10,2 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,21 ( t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,80-2,64 (m , 8 H), 2,55 (br. s., 1H), 2,08-1,95 (m, 2H).

**Obţinerea compusului 152**

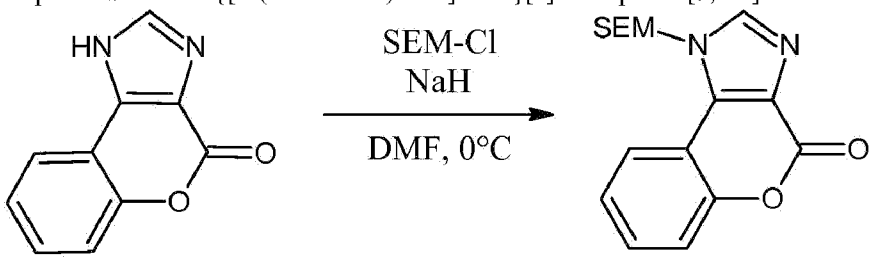
Compusul 152 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:



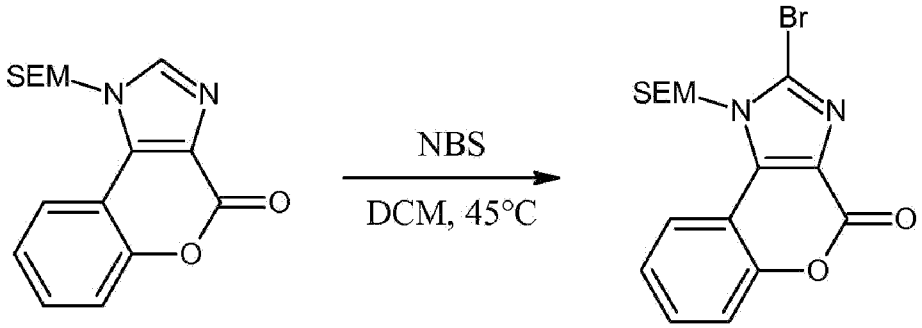

Iintermediarul [1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 2-(clorometil)[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei (vezi compusul 146) utilizand acid formic. Y = 67%. CL-SM (M-H+) = 187,1

Etapa 2 – Sinteza 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:



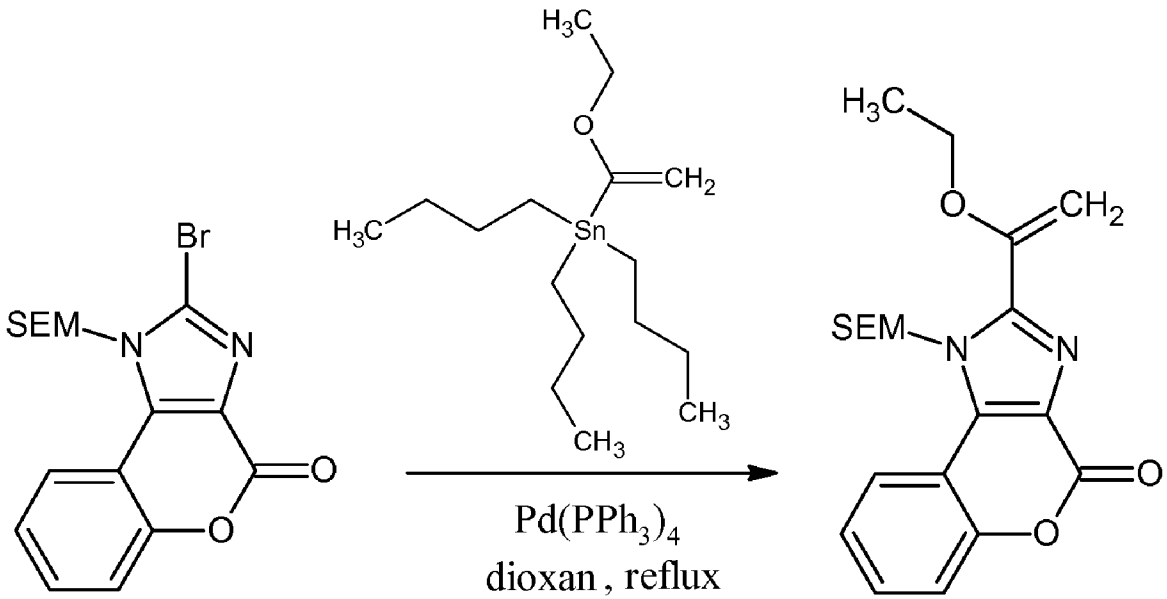

O soluţie de[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (274 mg, 1,5 mmol) în DMF uscat (10 mL) s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat NaH (60% dispersie în ulei mineral, 117 mg, 2,9 mmol) şi amestecul s-a agitat timp de 15 min la 0°C. S-a adăugat SEM-Cl (294 mg, 1,8 mmol) şi amestecul s-a agitat timp de încă 2 ore. Analiza UPLC a arătat că reacţia s-a finalizat, astfel incat s-a adăugat apă la 0°C urmată de acetat de etil. Faza organică s-a separat şi s-a spălat cu soluţie de săruri, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-a evaporat in vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană Si eluând cu Ciclohexan la Ciclohexan/acetat de etil 1:1 pentru a obţine 265 mg de 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă sub forma unui amestec de regioizomeri. CL-SM (M-H+) = 317,3

Etapa 3 – Sinteza 2-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:



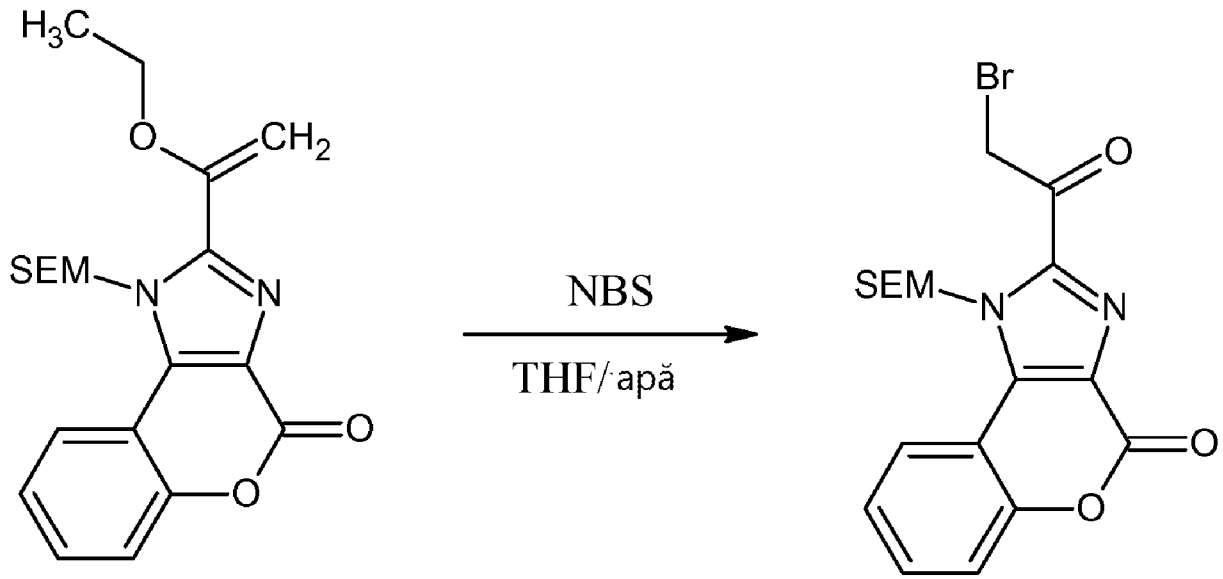

1-{[2-(Trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (150 mg, 0,47 mmol) s-a dizolvat in DCM. *N*-bromosuccinimidă (88 mg, 0,5 mmol) şi AIBN cat. s-au adăugat şi amestecul s-a agitat la 45°C timp de 4 ore. Analiza UPLC a arătat că reacţia s-a finalizat, astfel incat s-a adăugat apă şi faza organică s-a separat şi s-a evaporat in vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană Si eluând cu Ciclohexan la Ciclohexan/acetat de etil 85:15 pentru a obţine 104 mg (Y = 56%) de 2-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4 (1H)-onă sub forma unui amestec de regioizomeri. CL-SM (M-H+) = 396,2

Etapa 4 – Sinteza 2-(1-etoxietenil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:



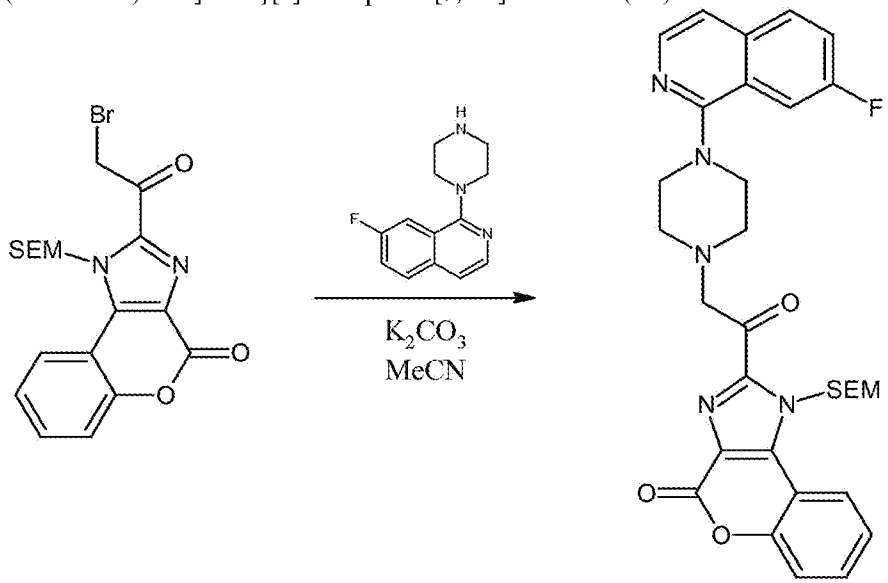

2-Bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (104 mg, 0,26 mmol) s-a dizolvat in dioxan (2 mL), s-a adăugat tributil (1-etoxivinil)staniu (140 mg, 0,39 mmol) şi amestecul s-a purjat cu $N_2$ timp de 20 de minute. S-a adăugat tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (30 mg, 0,026 mmol) şi amestecul s-a agitat la reflux timp de 6 ore, apoi s-a răcit la 0°C, s-a diluat cu apă şi s-a extras cu acetat de etil. Faza organică s-a spălat cu soluţie apoasă de KF, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-a concentrat in vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană $NH_2$ eluand cu Ciclohexan la Ciclohexan/acetat de etil 8:2 pentru a obţine 100 mg (0,25 mmol) de 2-(1-etoxietenil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM (M-H+) = 387,4

Etapa 5 – Sinteza 2-(bromoacetil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:



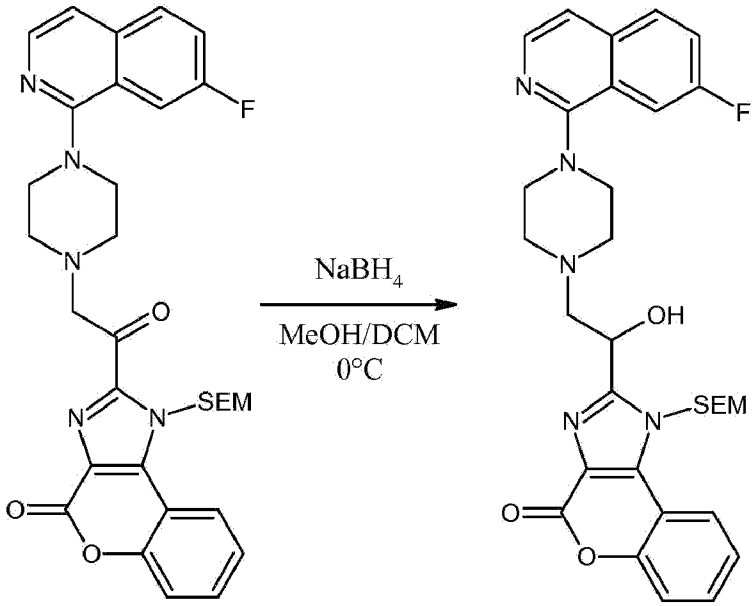

O soluţie de 2-(1-etoxietenil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (100 mg, 0,25 mmol) în THF/apă (10 mL) s-a răcit la 0°C. S-a adăugat *N*-bromosuccinimidă (76 mg, 0,43 mmol) şi amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Analiza UPLC a arătat finalizarea reacţiei. S-a adăugat DCM urmat de apă. Faza organică s-a separat, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-a concentrat in vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană Si eluand cu Ciclohexan la Ciclohexan/acetat de etil 9:1 pentru a obţine 70 mg (0,16 mmol, randament 64%) de 2-(bromoacetil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă, care s-a utilizat fără purificare şi caracterizare suplimentară.

Etapa 6 – Sinteza 2-{[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]acetil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:



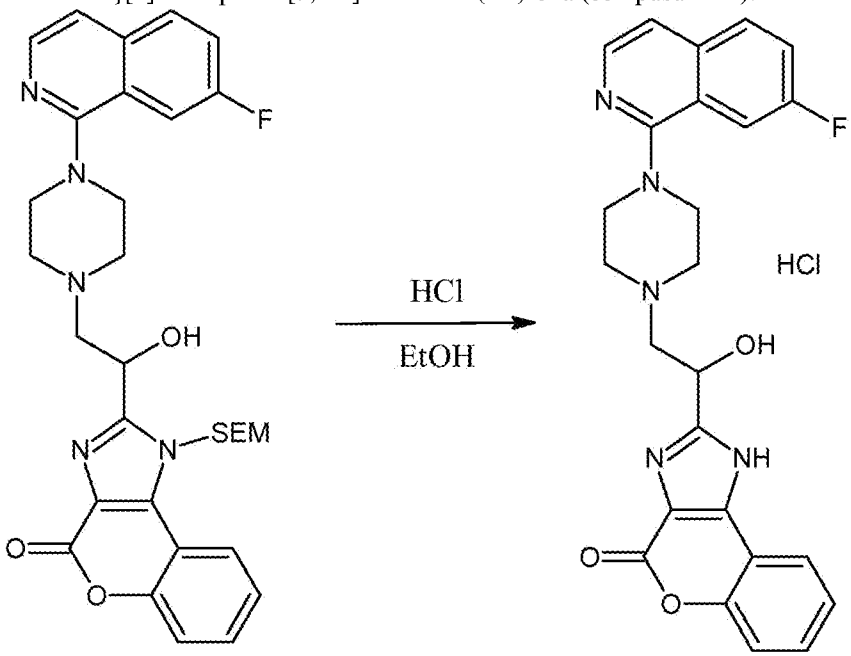

2-(Bromoacetil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (70 mg, 0,16 mmol), 7-fluoro-1-(piperazin-1-il)izochinolină (37 mg, 0,16 mmol, vezi compusul 144) şi carbonat de potasiu (33 mg, 0,24 mmol) s-au dizolvat in MeCN. Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 30 min, apoi s-a adăugat acetat de etil urmat de apă. Faza organică s-a separat, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-a concentrat in vid. Materialul brut rezultat s-a purificat prin coloană Si eluând cu Ciclohexan la Ciclohexan/acetat de etil 1:1 pentru a obţine 61 mg (0,1 mmol, randament 65%) de 2-{[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]acetil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă. CL-SM (M-H+) = 588,4

Etapa 7 – Sinteza 2-{2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-1-hidroxietil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:




O soluţie de 2-{[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]acetil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d ]imidazol-4(1H)-onă (61 mg, 0,1 mmol) în metanol/DCM 10:1 (11 mL) s-a răcit la 0°C, apoi s-a adăugat $NaBH_4$ (19 mg, 0,5 mmol). Amestecul s-a agitat timp de 30 min la 0°C, apoi solventul s-a evaporat in vid, s-a adăugat acetat de etil şi faza organică s-a spălat cu apă, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ şi s-a concentrat in vid pentru a obţine 51 mg (0,086 mmol, randament 86% ) de 2-{2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il) piperazin-1-il]-1-hidroxietil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM (M-H+) = 590,4

Etapa 8 – Sinteza clorhidratului de 2-{2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-1-hidroxietil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (compusul 152):



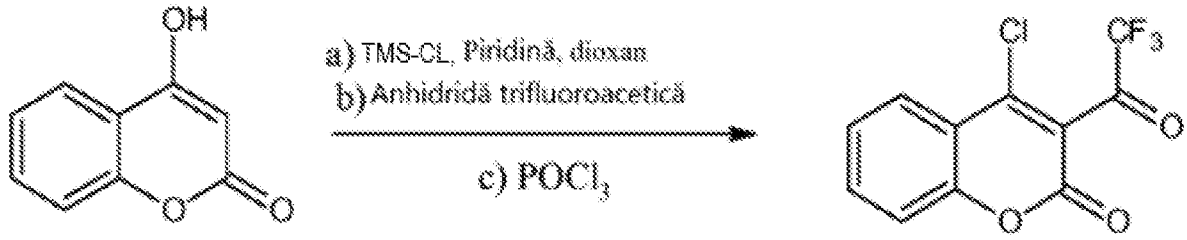

2-{2-[4-(7-Fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-1-hidroxietil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H,4H-chromeno[3,4-d]imidazol-4-onă (51 mg, 0,086 mmol) s-a dizolvat in etanol (8 mL), s-a adăugat HCl 1M în etanol (10 mL, 10 mmoli) şi amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. După îndepărtarea solventului în vid, produsul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie inv. C18 eluând cu apă/acetonitril 95:5 până la acetonitril 100% pentru a obţine 60 mg de produs. Compusul s-a dizolvat in DCM şi soluţia s-a răcit până la 0°C. S-a adăugat HCl 1M in eter dietilic (5 mL), amestecul s-a concentrat in vid şi solidul brut s-a tratat cu eter dietilic pentru a obţine 30 mg de 2-{2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-1-hidroxietil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol4 (1H)-onă sub formă de sare clorhidrat. CL-SM (M-

H+) = 460,4. $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 3,42-3,90 (m, 8 H), 5,51 (dd, J = 10,03, 2,69 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,73 (td, J = 8,68, 2,69 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 10,03, 2,20 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 9,05, 5,62 Hz, 1H), 8,14-8,28 (m, 2H), 10,55 (br. s., 1H).

**Obținerea compusului 153**

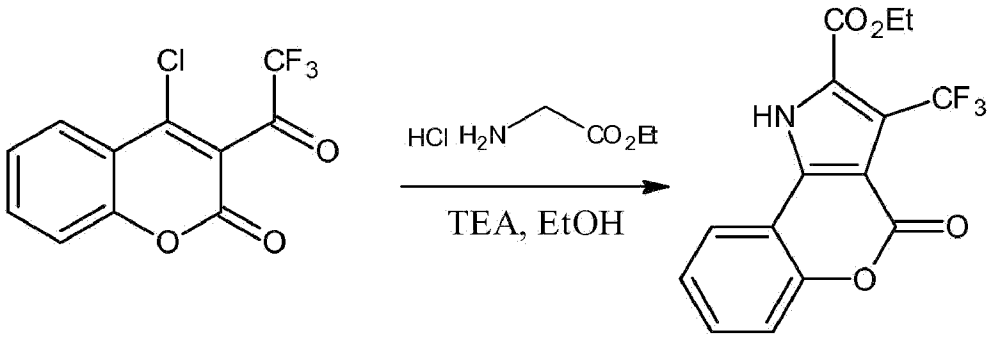
Compusul 153 a fost obținut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 4-cloro-3-(trifluoroacetil)-2H-1-benzopiran-2-onei:



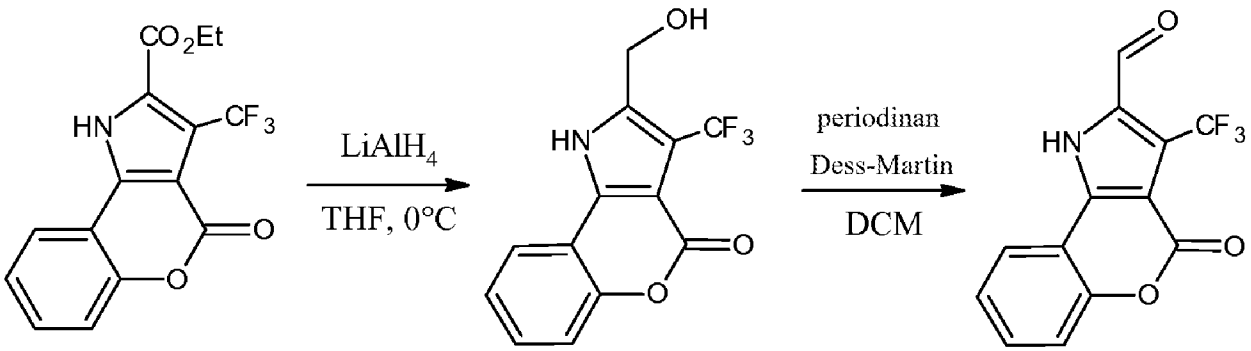

Reacția s-a condus intr-un tub de presiune. La o suspensie de 4-hidroxicumarină (2,5 g, 15,4 mmol) in 1,4-dioxan uscat s-a adăugat piridină uscată 2,56 g (2,6 mL, 32,4 mmol). Când amestecul a devenit complet omogen, s-a adăugat clorură de trimetilsilil (2 g, 18,5 mmol). Amestecul de reacție s-a agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. S-a adăugat apoi anhidridă trifluoroacetică (2,8 mL, 20 mmol) și amestecul s-a agitat timp de 2 ore la 90°C. La masa de reacție răcită s-a adăugat oxiclorură de fosfor (1,4 mL, 15,4 mmoli) și amestecul s-a agitat la 60°C timp de 2 ore, apoi s-a diluat cu apă cu gheață și s-a extras cu DCM (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au concentrat pentru a obține 4-cloro-3-(trifluoroacetil)-2H-1-benzopiran-2-onă (3,1 g, randament 73%). Compusul s-a utilizat fără purificare și caracterizare suplimentară.

Etapa 2 – Sinteza etil 4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilatului:



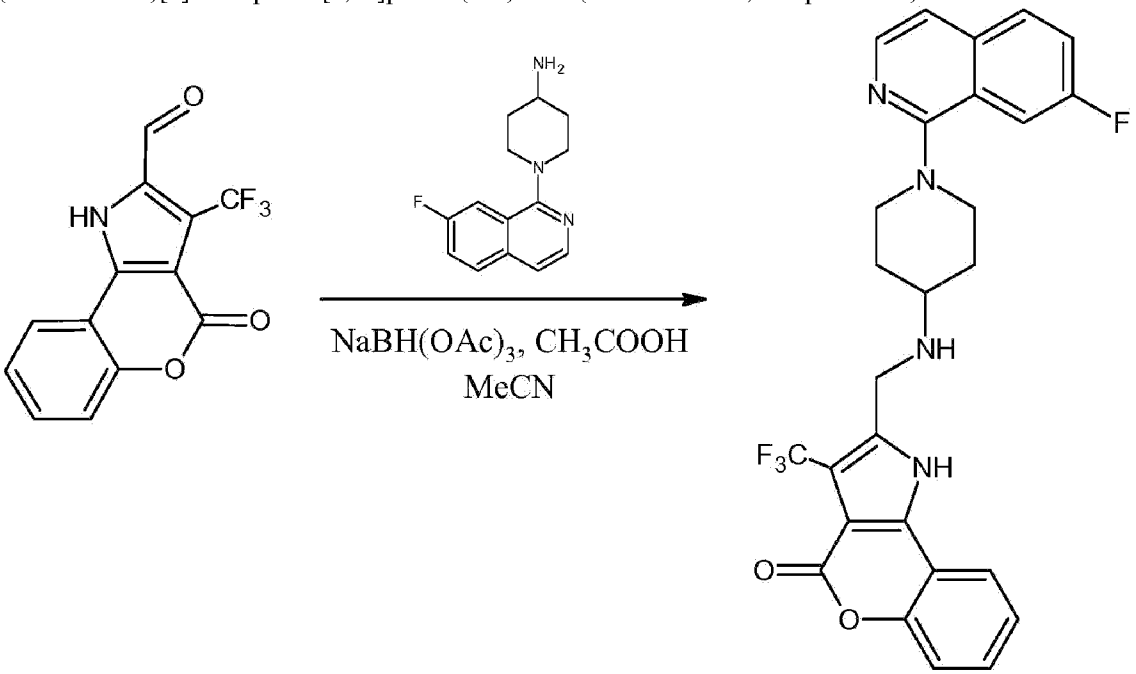

Intermediarul din titlu a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza etil 4-oxo-1,4dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilatului (vezi compusul 145) utilizand 4-cloro-3-(trifluoroacetil)-2H-1-benzopiran-2-onă (Y = 74%). CL-SM (M-H+) = 326,1

Etapa 3-4 – Sinteza 4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidei:



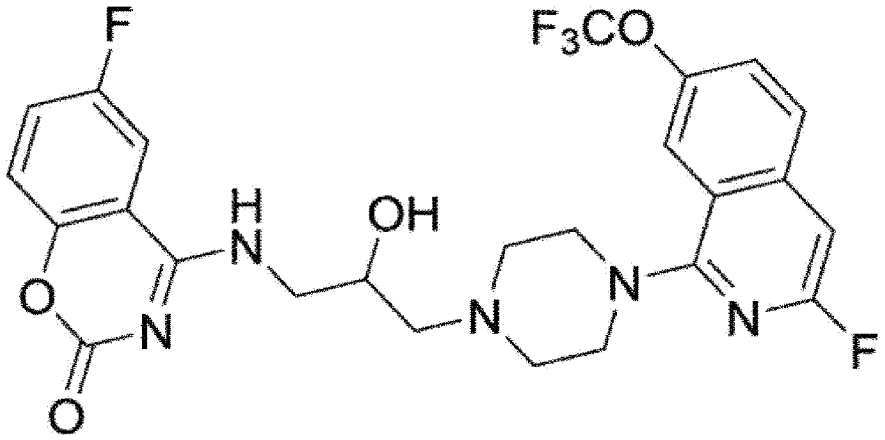

Intermediarul din titlu a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidei (vezi compusul 145) utilizand etil 4-oxo- 3-(trifluorometil)-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilat (Y = 35% în două etape), care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM (M-H+) = 282,1

Etapa 5 – Sinteza 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]amino}metil)-3-(trifluorometil)[1]benzopirano[4,3b]pirol-4( 1H)-onei (sare de formiat, compusul 153):




Compusul 153 a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 145 utilizand 4-oxo-3-(trifluorometil)-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidă (Y = 8%). CL-SM (M-H+) = 511,3. $^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,60-1,73 (m, 2H), 1,98-2,08 (m, 2H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,93 (t, J = 11,60 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 11,60 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,49-7,56 ( m, 1H), 7,60 7,69 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 8,80, 5,87 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,83, 0,98 Hz, 1H).

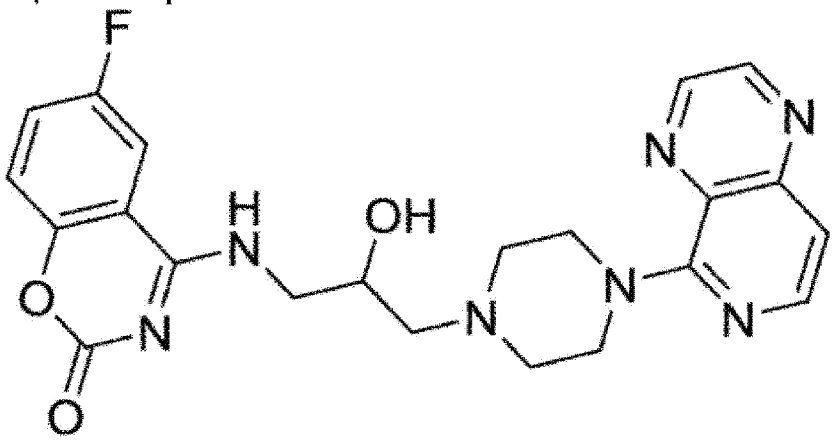
**Obținerea compusului 155**



Compusul 155 6-fluoro-4-[(3-{4-[3-fluoro-7-(trifluorometoxi)izochinolin-1-il]piperazin-1-il}-2-hidroxipropil)amino]-2H-1,3-benzoxazin-2-onă a fost obţinut urmând procedura descrisă pentru sinteza compusului 149 pornind de la 2-fluoro-5-triflurometoxibenzonitril. CLSM m/z: 552,2 (M+1).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$+MeOH-$d_4$): δ ppm 2,48-2,54 (m, 1H), 2,62-2,65 (m, 1H), 2,74-2,75 (m, 2H), 2,87-2,89 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,45-3,55 (m, 4H), 3,88 (dd, J = 14,0, 3,6 Hz, 1H), 4,05-4,06 (m, 1H), 6,78 (s, 1H) 7,23-7,27 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H).

**Obţinerea compusului 156**



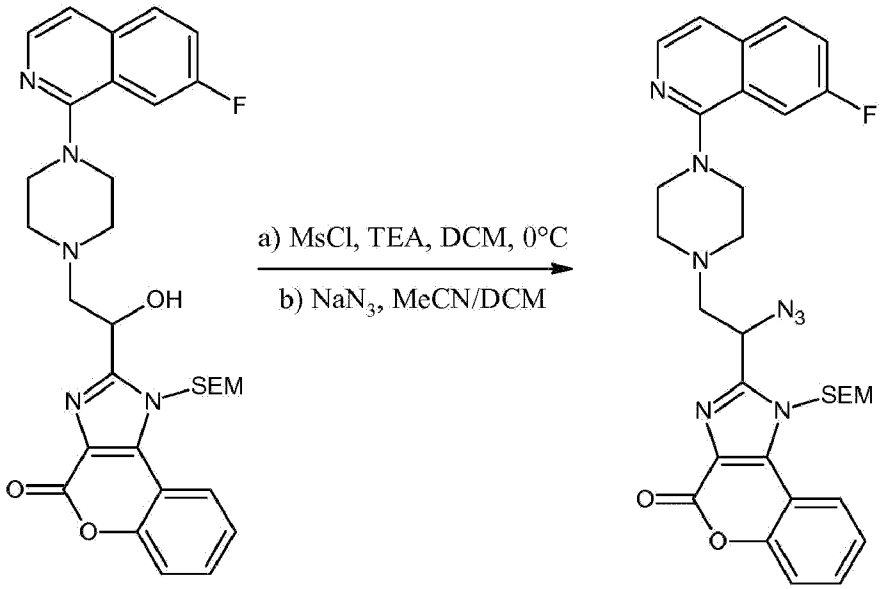
Compusul 156 6-fluoro-4-((2-hidroxi-3-(4-(pirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperazin-1-il)propil)amino)-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-onă a fost obţinut în conformitate cu sinteza compusului 149 utilizând 5-cloropirido[3,4-b]pirazină, obţinută astfel cum este descris pentru compusul 196. CLSM m/z: 452,2 (M+1).

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$): δ ppm 2,49-2,50 (m, 4H), 3,31-3,34 (m, 3H), 3,37-3,75 (m, 1H), 3,98-3,99 (m, 4H), 4,08-4,09 (m, 1H), 5,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,13-9,14 (m, 1H).

**Obţinerea compusului 158 şi 159**

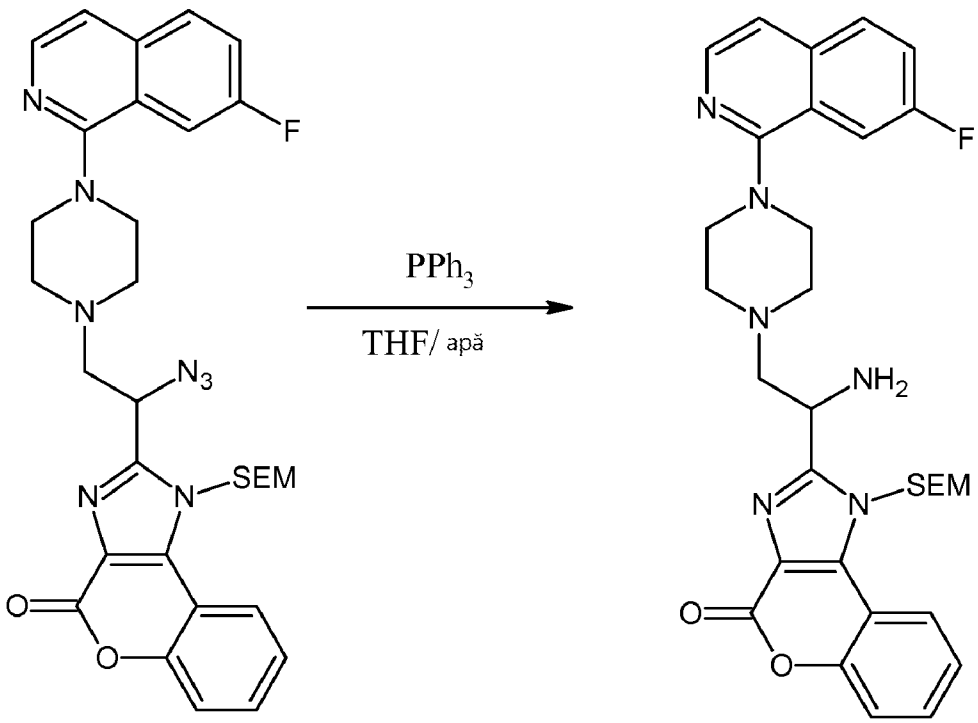
Compusul 158 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 2-{1-azido-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1 ]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:




2-{2-[4-(7-Fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-1-hidroxietil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (279 mg, 0,47 mmol, vezi compusul 152) s-a dizolvat in DCM uscat (30 mL), s-a adăugat TEA (98 mL, 0,7 mmol) şi amestecul s-a răcit la 0°C. S-a adăugat MsCl (40 mL, 0,52 mmol) şi amestecul s-a agitat timp de 1 oră la 0°C. S-au adăugat apoi azidă de sodiu (244 mg, 3,8 mmol) şi MeCN (16 mL). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei peste noapte, apoi s-a diluat cu DCM. Faza organică s-a spălat cu apă şi s-a concentrat in vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană Si (de la 100% Ciclohexan la ciclohexan/acetat de etil 6:4) pentru a obţine 134 mg (0,22 mmol, randament 46%) de 2-{1-azido-2-[4-(7)-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă. CL-SM (M-H+) = 615,3

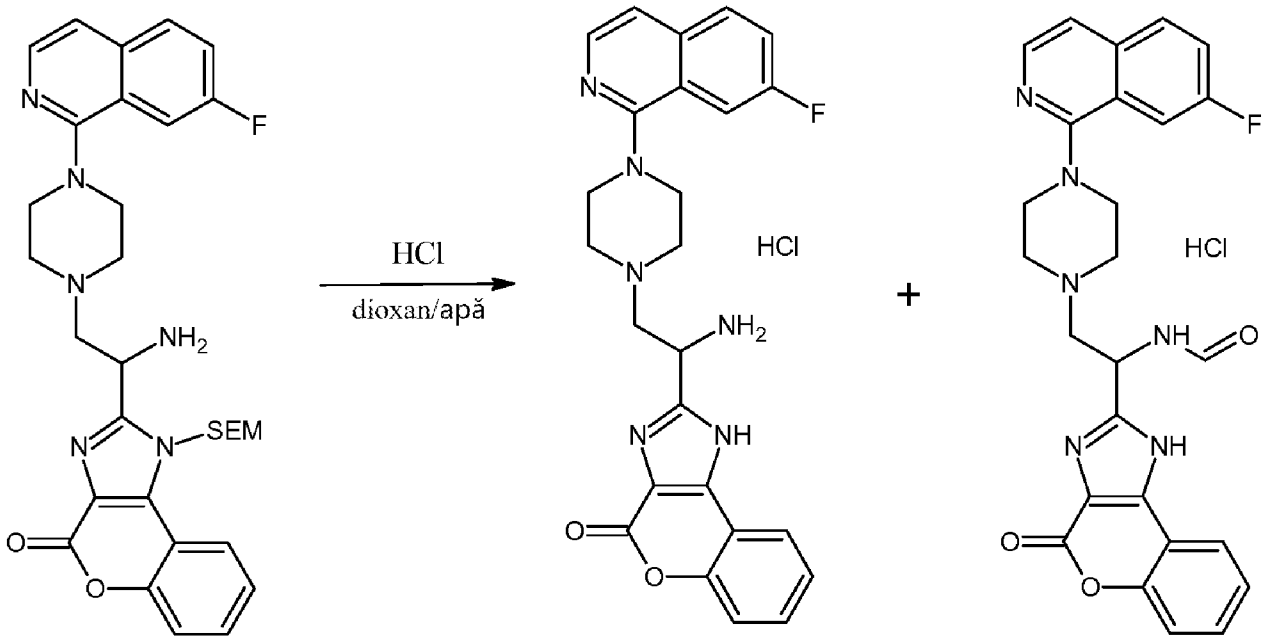
Etapa 2 – Sinteza 2-{1-amino-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onei:




La o soluţie de 2-{1-azido-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (134 mg, 0,22 mmol) în THF/$H_2O$ 3:1 (44 mL) s-a adăugat trifenilfosfină (69 mg, 0,26 mmol). Amestecul s-a agitat la

temperatura camerei peste noapte, apoi s-a adăugat DCM urmat de apă. Faza organică s-a separat şi s-a evaporat in vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană Si (DCM/metanol 98:2) pentru a obţine 124 mg (0,21 mmol, randament 96%) de 2-{1-amino-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă.
CL-SM (M-H+) = 589,5

Etapa 3 – Sinteza clorhidratului de 2-{1-amino-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-4(1H)-onă (compusul 158) şi a clorhidratului de N-{2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-1-(4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[3, 4-d]imidazol-2-il)etil}formamidă (compusul 159):




2-{1-Amino-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}[1]benzopirano[3, 4-d]imidazol-4(1H)-onă (124 mg, 0,21 mmol) s-a dizolvat in HCl 4M in dioxan (10 mL). S-a adăugat apă (1 mL) şi amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul s-a îndepărtat în vid, solidul rezultat s-a purificat prin cromatografie inversă C-18 eluând cu (apă + 0,1% acid formic/metanol + 0,1% acid formic). Atat 2-{1-amino-2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]etil}[1]benzopiran[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (compusul 158), cat şi *N*-{2-[4-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-1-(4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[3,4-d]imidazol-2-il)etil}formamida corespunzătoare (compusul 159) au fost recuperate.

Compusul 158: produsul s-a dizolvat in DCM şi s-a adăugat HCl 1M în eter dietilic pentru a obţine 39 mg de compus din titlu sub formă de sare clorhidrat. CL-SM (M-H+) = 459,3.

$^1$H RMN. (500 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 2,87-2,98 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,20 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 3,83 4,03 (m, 4H), 4,88-4,99 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,66 ( d, J = 6,85 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 8,80, 2,00 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 9,78, 1,96 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 8,80, 5,38 Hz, 1H).

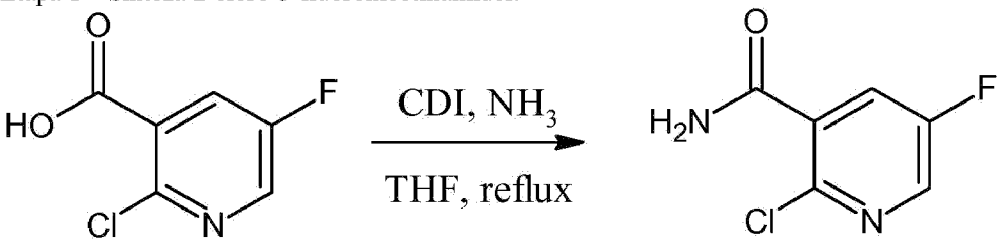
Compusul 159: produsul s-a dizolvat in DCM şi s-a adăugat HCl 1M în eter dietilic pentru a obţine 3,3 mg de compus din titlu sub formă de sare clorhidrat. CL-SM (M-H+) = 487,3.

$^1$H RMN (500 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 3,70-4,01 (m, 9H), 4,14 (dd, J = 13,30, 6,02 Hz, 1H), 5,98 (t, J = 6,90 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,53 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,66 (d, J = 6,27 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 8,66, 2,30 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,79, 2,26 Hz, 1H), 8,01-8,15 (m, 3H), 8,38 (s, 1H).

**Obţinerea compusului 162**

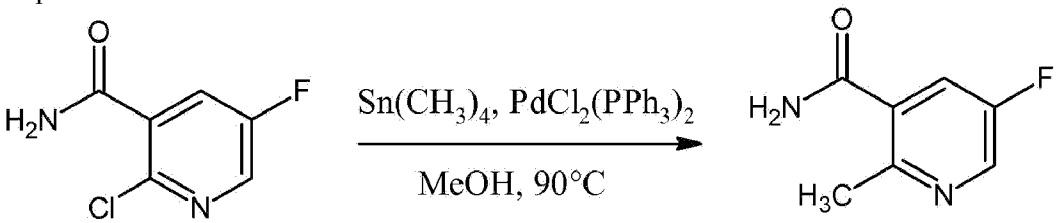
Compusul 162 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 2-cloro-5-fluoronicotinamidei:



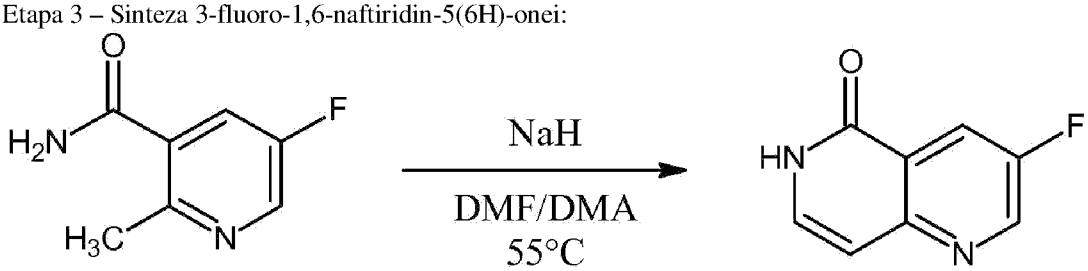

La o soluţie de acid 2-cloro-5-fluoro nicotinic (5,0 g, 28,5 mmol) in THF (50 mL) s-a adăugat 1,1'-carbonil diimidazol (5,38 g, 39 mmol) la 0°C. Amestecul s-a refluxat timp de 3 ore, apoi s-a răcit la 0°C şi s-a adăugat THF*amoniac (60 mL). După agitare timp de 12 ore la temperatura camerei, amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi produsul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie flash (5% MeOH în DCM) pentru a obţine 2-cloro-5-fluoronicotinamidă (4,4 g, 88%) sub forma unui solid alb. CL-SM m/z: 175,2 (M+1). $^1$H RMN (300MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 7,87 (br. s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (br. s, 1H), 8,53 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

Etapa 2 – Sinteza 5-fluoro-2-metilnicotinamidei:



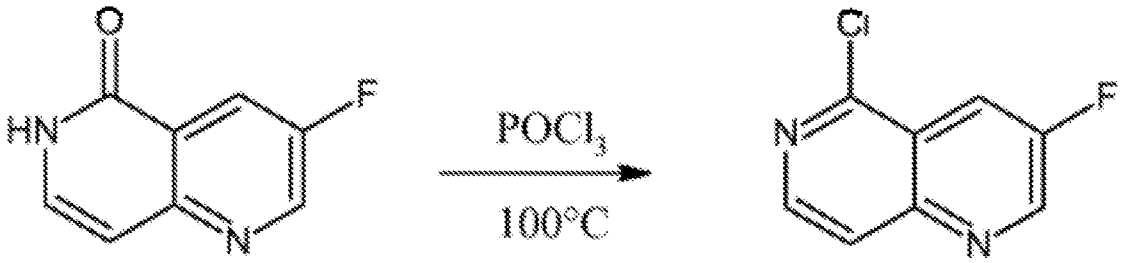

O soluţie de 2-cloro-5-fluoronicotinamidă (4,2 g, 24,0 mmol) în DMF (42 mL) s-a purjat timp de 15 minute sub argon. S-au adăugat tetrametil de staniu (8,58 g, 48 mmol) şi diclorură de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (0,84 g, 1,2 mmol) şi amestecul rezultat s-a agitat la 90°C timp de 6 ore şi apoi s-a filtrat printr-un strat de celită. Filtratul s-a concentrat sub presiune redusă şi produsul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie flash (5% MeOH în DCM) pentru a obţine 5-fluoro-2-metilnicotinamidă (2,15 g, 58%) sub forma unui solid maro pal. CL-SM m/z: 155,2 (M+1). $^1$H RMN (400MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 2,53 (s, 3H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,9 Hz, 1H).

Etapa 3 – Sinteza 3-fluoro-1,6-naftiridin-5(6H)-onei:



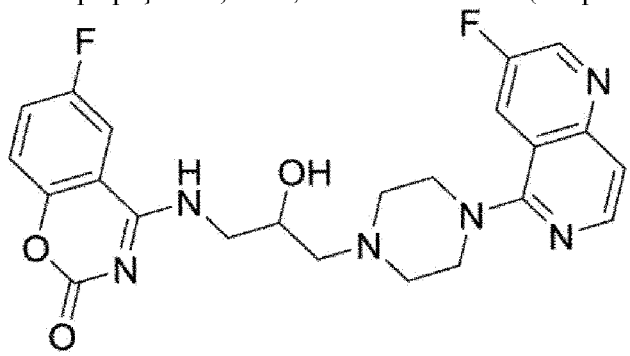

Un amestec de 5-fluoro-2-metilnicotinamidă (1,6 g, 10 mmol) în DMF/DMA anhidru (3,2 mL) s-a încălzit la 55°C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi s-a adăugat DMF anhidru (10 mL) la produsul brut obţinut. Apoi s-a adăugat NaH (60% în ulei mineral, 620 mg, 15,5 mmol) la 0°C şi amestecul s-a încălzit la 85°C timp de 3 ore, s-a răcit, s-a diluat cu apă şi s-a neutralizat utilizand HCl conc. Masa de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi produsul brut obţinut s-a purificat prin cromatografie flash (5% MeOH.$NH_3$ in DCM) pentru a obţine 3-fluoro-1,6-naftiridin-5(6H)-onă sub forma unui solid alb murdar (150 mg, 9%). CLSM m/z: 165,2 (M+1). $^1$H RMN (300MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 6,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 8,96 (d, J = 3Hz, 1H), 11,7 (br.s, 1H).

Etapa 4 – Sinteza 5-cloro-3-fluoro-1,6-naftiridinei:




Un amestec de 3-fluoro-1,6-naftiridin-5(6H)-onă (150 mg, 0,9 mmol) şi oxiclorură de fosfor (3,48 g, 23 mmol) s-a încălzit la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacţie s-a răcit la temperatura camerei şi s-a concentrat sub presiune redusă pentru a îndepărta excesul de $POCl_3$. Produsul brut rezultat s-a dizolvat in EtOAc şi s-a spălat cu $NaHCO_3$ sat. şi apă. Stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu şi s-a concentrat pentru a obţine 5-cloro-3-fluoro-1,6-naftiridină (152 mg, 91,5%) sub forma unui solid maro pal. Acesta s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM m/z: 183,2 (M+1).

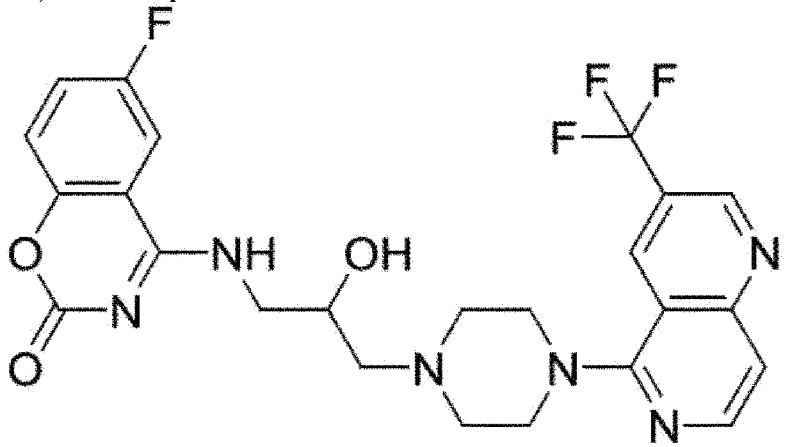
Etapa 5 – Sinteza 6-fluoro-4-({3-[4-(3-fluoro-1,6-naftiridin-5-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}amino)-2H-1,3-benzoxazin-2-onei (compusul 162):




Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu sinteza descrisă pentru compusul 149 utilizând 5-cloro-3fluoro-1,6-naftiridină. CLSM m/z: 469,2 (M+1).

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 2,78-2,58 (m, 6H), 3,44-3,34 (m, 5H), 3,73-3,71 (m, 1H), 4,08-4,06 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 8,18-8,11 (m, 2H), 8,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,17-9,10 (m, 2H).

**Obţinerea compusului 163**



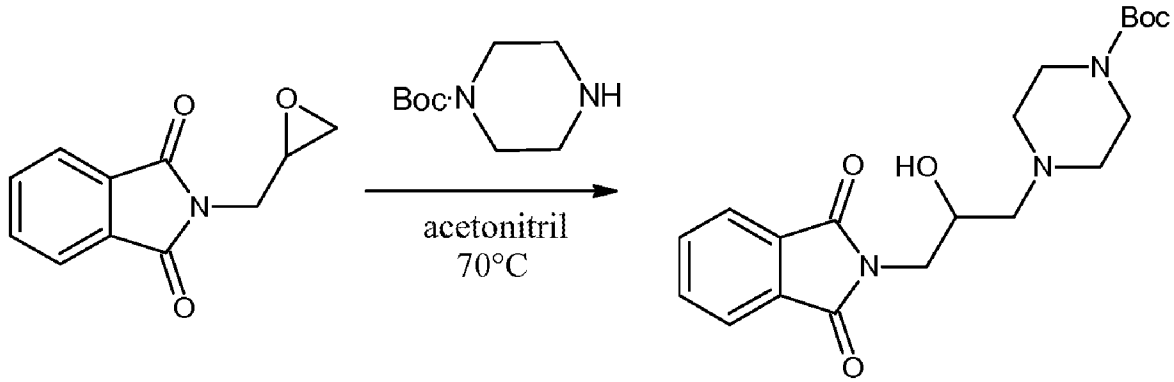

Compusul 163 6-fluoro-4-[(2-hidroxi-3-{4-[3-(trifluorometil)-1,6-naftiridin-5-il]piperazin-1-il}propil)amino]-2H-1,3-benzoxazin-2-onă a fost obţinut în conformitate cu sinteza descrisă pentru compusul 162 pornind de la acidul 2-cloro-5-(triflurometil)piridin-3-carboxilic. CLSM m/z: 519,2 (M+1).

$^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 2,26-2,18 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 8H), 4,24 (br. s, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 2H), 7,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74-7,75 (m, 1H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).

**Obţinerea compusului 166**

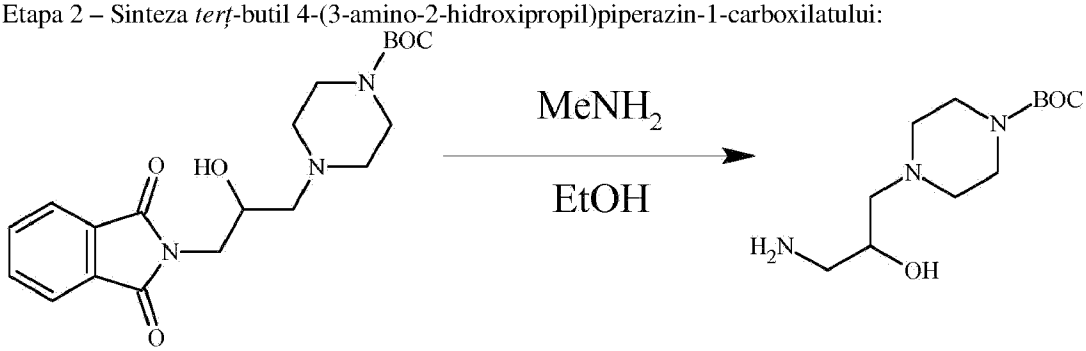
Compusul 166 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza *terţ*-butil 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-hidroxipropil]piperazin-1-carboxilatului:



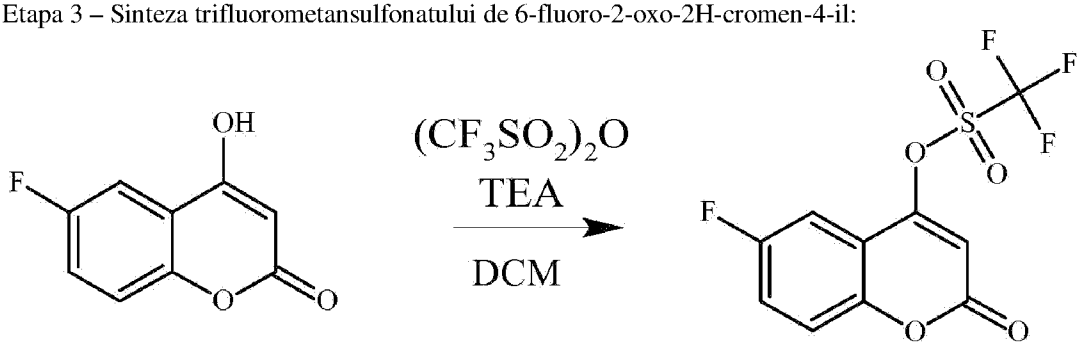

Un amestec de *N*-Boc-piperazină (15 g, 81 mmol) şi *N*-(2,3-epoxipropil)ftalimidă (16,4 g, 81 mmol) in acetonitril (100 mL) s-a încălzit la 70°C timp de 6 ore. Amestecul de reacţie s-a răcit la T camerei, s-a concentrat sub vid şi reziduul s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, $CHCl_3$/MeOH 9/1) pentru a obţine 20,4 g de un solid maro (52 mmol, Y = 64%). CL-SM (M-H+) = 390,1

Etapa 2 – Sinteza *terţ*-butil 4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilatului:



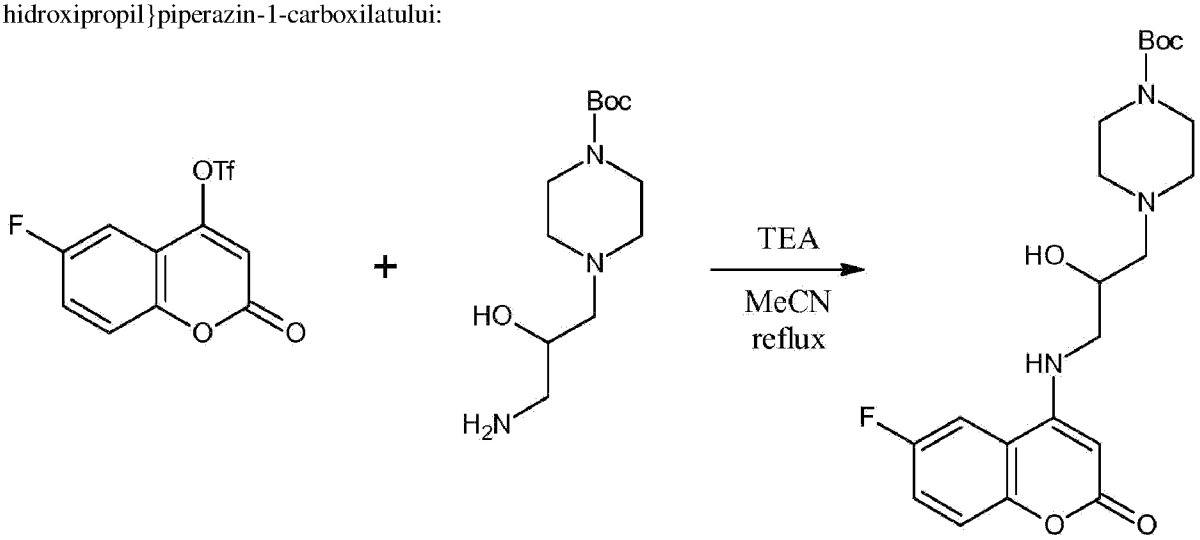

O soluţie de *terţ*-butil 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-2-hidroxipropil]piperazin-1-carboxilat (20,4 g, 52 mmol) şi 30% metilamină în EtOH (215 mL) s-a încălzit la 50°C într-un tub sigilat peste noapte. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei şi s-a filtrat. Filtratul s-a concentrat sub vid şi s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, $CHCl_3$/MeOH 9/1) pentru a obţine *terţ*-butil 4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilat (6,2 g, 24 mmol, Y = 46%). CL-SM (M-H+) = 260,1

Etapa 3 – Sinteza trifluorometansulfonatului de 6-fluoro-2-oxo-2H-cromen-4-il:



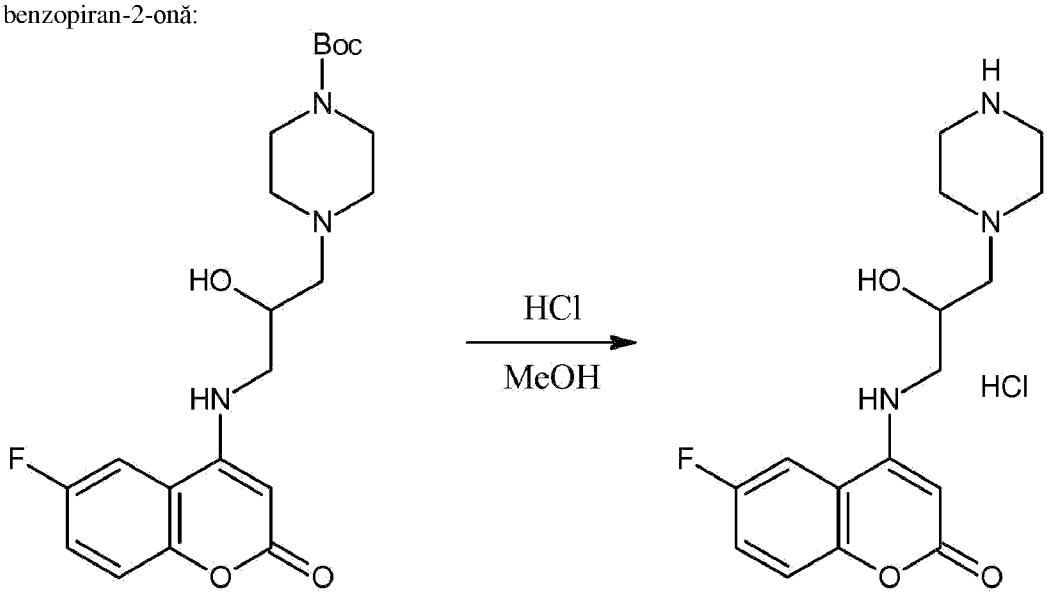

O soluţie de 6-fluoro-4-hidroxi-2*H*-cromen-2-onă (10 g, 55,5 mmol) şi TEA (15,5 mL, 111 mmol) in DCM (150 mL) s-a răcit până la -10°C. S-a adăugat anhidridă trifluorometansulfonică (10,3 mL, 61,1) in DCM (10 mL). Amestecul s-a agitat la -10°C timp de 2 ore şi la temperatura camerei peste noapte. Amestecul s-a diluat cu hexan/eter dietilic 1/1, solidul s-a filtrat printr-un strat de silice şi s-a concentrat pentru a obţine un solid (11,2 g, 35 mmol, Y = 63%) care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CG-SM = 312,0

Etapa 4 – Sinteza *terț*-butil 4-{3-[(7-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il)amino]-2-hidroxipropil}piperazin-1-carboxilatului:



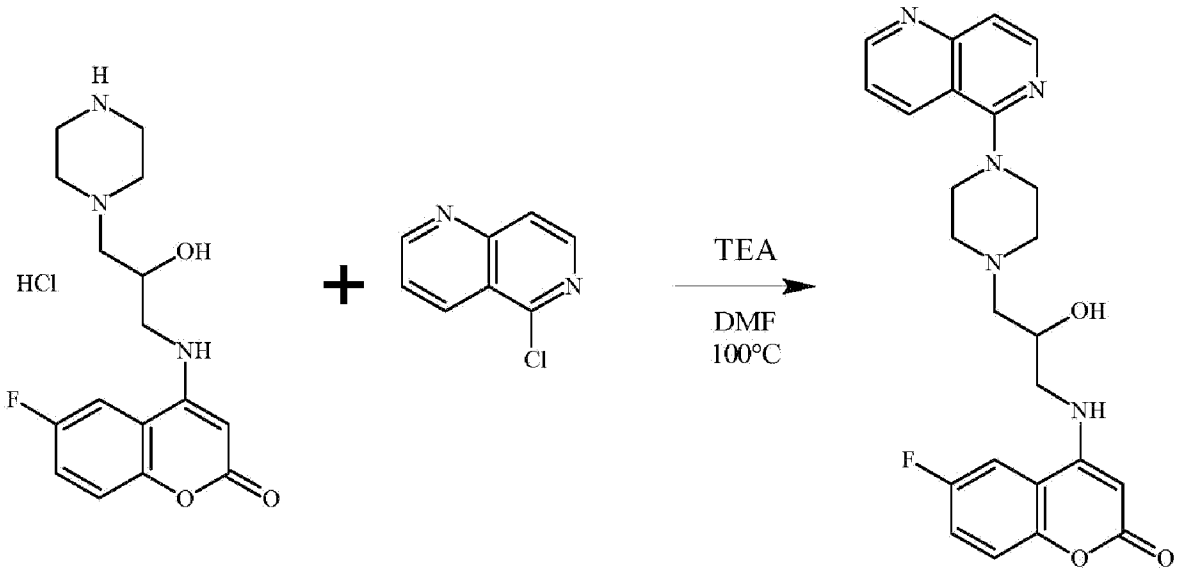

Trietilamină (4 mL, 28,7 mmol) în acetonitril (20 mL) s-a adăugat la o soluție agitată de 6-fluoro-2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat (7,5 g, 23,9 mmol) și *terț*-butil 4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazin-1-carboxilat (6,2 g, 23,9 mmol) în acetonitril uscat (50 mL). După finalizarea adăugării, soluția s-a încălzit la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu DCM și s-a spălat cu $NaHCO_3$ saturat și apă. Apoi faza organică s-a separat, s-a uscat pe sulfat de sodiu și s-a evaporat in vid. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, de la 100% $CHCl_3$ la $CHCl_3$/MeOH 85/15) pentru a obține *terț*-butil 4-{3-[(7-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il)amino]-2-hidroxipropil}piperazin-1-carboxilat (4,2 g, 10 mmol, Y = 42%). CL-SM (M-H+): 422,2

Etapa 5 – Sinteza clorhidratului de 7-fluoro-4-{[2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propil]amino}-2H-1-benzopiran-2-onă:




*Terț*-butil-4-{3-[(7-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-4-il)amino]-2-hidroxipropil}piperazin-1-carboxilat (4 g, 9,5 mmol) s-a dizolvat in MeOH (30 mL), s-a adăugat HCl 1,25 M în MeOH (4,5 mL) și amestecul s-a refluxat timp de 2 ore. După răcire solidul alb s-a filtrat și s-a uscat pentru a obține clorhidratul de 7-fluoro-4-{[2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propil]amino}-2H-1-benzopiran-2-onă (3,4 g, Y = cant.) care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CL-SM ($M-H^+$): 322,2

Etapa 6 – Sinteza 6-fluoro-4-({2-hidroxi-3-[4-(1,6-naftiridin-5-il)piperazin-1-il]propil}amino)-2H-1-benzopiran2-onei (compusul 166):

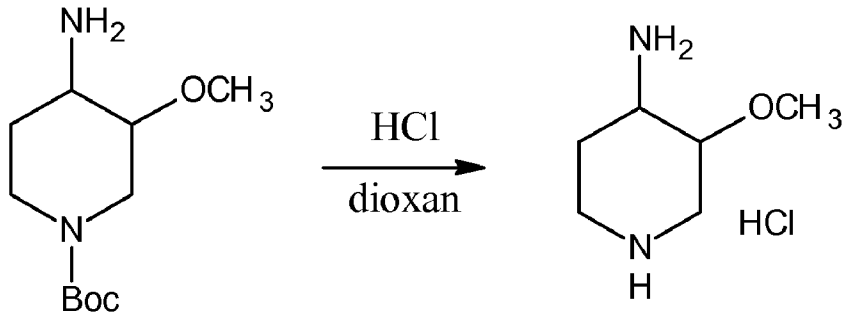



La o soluţie de clorhidrat de 7-fluoro-4-{[2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propil]amino}-2H-1-benzopiran-2-onă (261 mg, 0,73 mmol) şi TEA (0,2 mL, 1,46 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat 5-cloro-1,6-naftiridină (80 mg, 0,49 mmol). Amestecul s-a agitat la 100°C timp de 18 ore, apoi s-a răcit, s-a diluat cu apă şi s-a extras cu EtOAc. Stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a concentrat sub vid şi reziduul brut s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, CHCl3/MeOH 95/5) pentru a obţine 95 mg (0,21 mmol, Y = 29%) de compus din titlu. CL-SM ($M-H^+$): 450,2. $^1$H RMN (300MHz, CLOROFORM-d) δ = 9,01 (dd, J = 1,2, 4,3 Hz, 1H), 8,42-8,33 (m, 2H), 7,53 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 4,3, 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,19 (m, 4H), 5,78 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 3,50 (s, 6H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,62 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

**Obţinerea compusului 171**

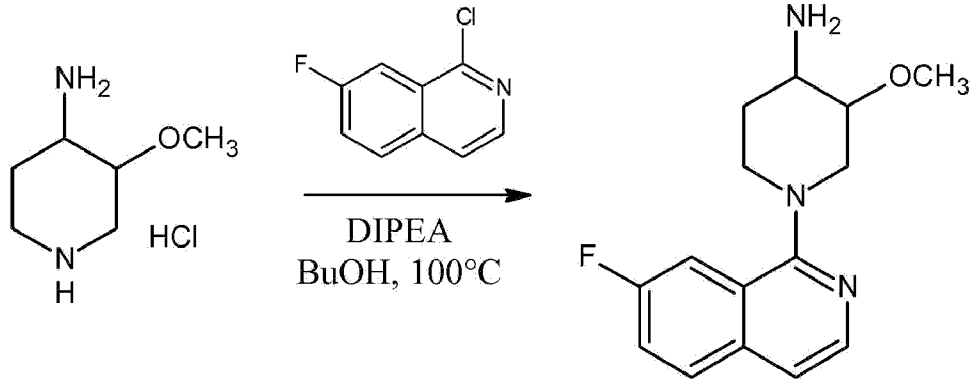
Compusul 171 a fost obţinut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza dihidroclorourii de 3-metoxipiperidin-4-amină:



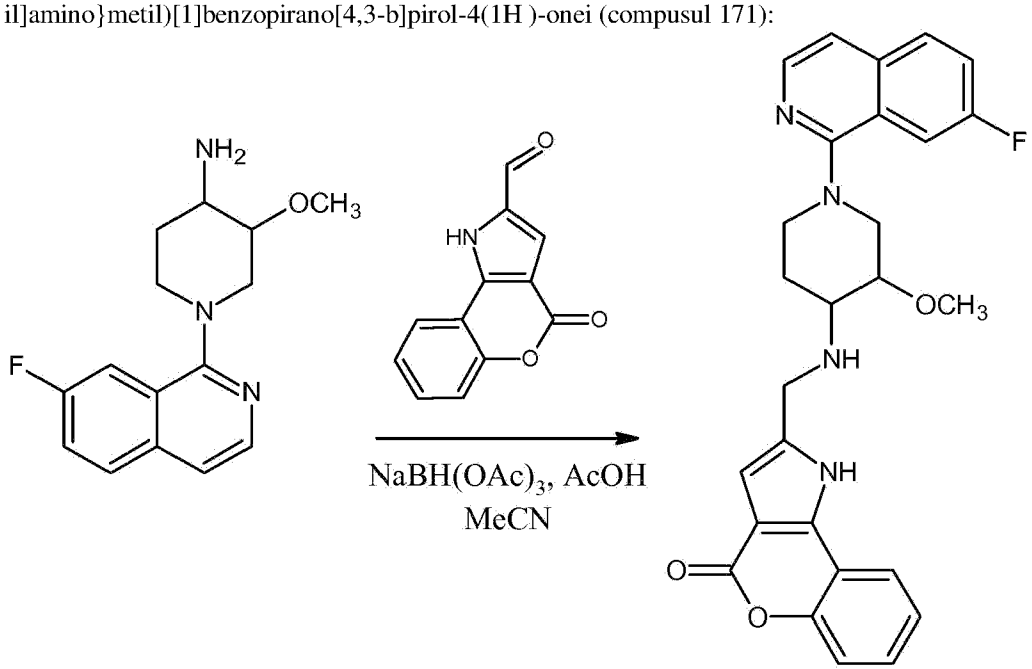

O soluţie de *terţ*-butil 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilat (900 mg, 3,9 mmol) in 1,4-dioxan (10 mL) s-a răcit până la 0-5°C. S-a adăugat HCl 4M în dioxan (9 mL). După agitarea timp de 2 ore la temperatura camerei, amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă. Produsul brut rezultat s-a triturat cu eter de petrol (3 x 25 mL), s-a filtrat şi s-a uscat sub presiune redusă pentru a obţine dihidroclorouă de 3-metoxipiperidin-4-amină (700 mg, brut) sub forma unui solid alb murdar. CL-SM (ELSD) m/z: 131,2 (M+H).

Etapa 2 – Sinteza 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-metoxipiperidin-4-aminei:



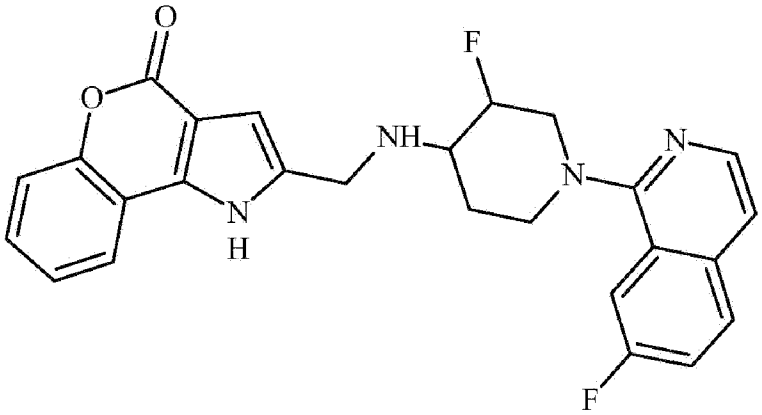

La o soluţie agitată de clorhidrat de 3-metoxipiperidin-4-amină (700 mg, 3,4 mmol) in 1-butanol (3 mL) s-a adăugat DIPEA (1,07 g, 8,28 mmol). După agitare timp de 15 min la temperatura camerei s-a adăugat 1-cloro-7-fluoroizochinolină (300 mg, 1,6 mmol). Amestecul s-a agitat la 100°C timp de 48 de ore, apoi s-a răcit şi s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a diluat cu apă (25 mL) şi s-a extras cu EtOAc (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluţie de săruri (20 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu şi s-au evaporat sub vid. Produsul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, 8-10% MeOH în DCM) pentru a obţine 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-metoxipiperidin-4-amină (150 mg, 32,9%) sub forma unui solid galben pal. CL-SM m/z: 276,1 (M+H).

Etapa 3 – Sinteza 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-metoxipiperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H )-onei (compusul 171):




Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 145 utilizand 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-metoxipiperidin-4-amină. O purificare prin cromatografie flash (silicagel, 5% MeOH în DCM) urmată de separarea SFC chirală a oferit 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-metoxipiperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4 (1H)-ona (stereoizomer neatribuit, Y = 11%). CL-SM ($M-H^+$) = 473,2.
$^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 12,60 (brs, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 3,92-3,91 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 3H), 3,33-3,29 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H).

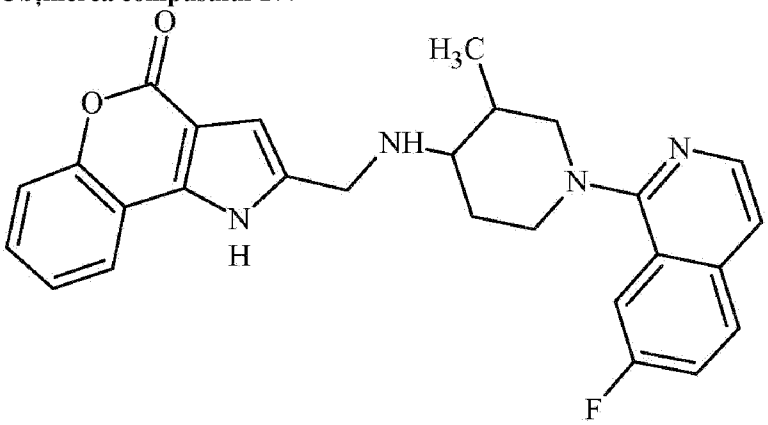
**Obţinerea compusului 172**



Compusul 172 a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 171 utilizand *terț*-butil 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat. O purificare prin cromatografie flash (silicagel, 5% MeOH în DCM) urmată de separarea CFS chirală a oferit 2-({[3-fluoro-1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]amino}metil )[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4 (1H)-ona (stereoizomer neatribuit, Y = 7%). CL-SM m/z: 461,2 (M+1).

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 12,56 (brs, 1H), 8,11-8,08 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 5,07-4,95 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 3H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,22-2,99 (m, 1H), 2,97-2,78 (m, 2H), 1,98-1,97 (m, 2H).

**Obținerea compusului 177**



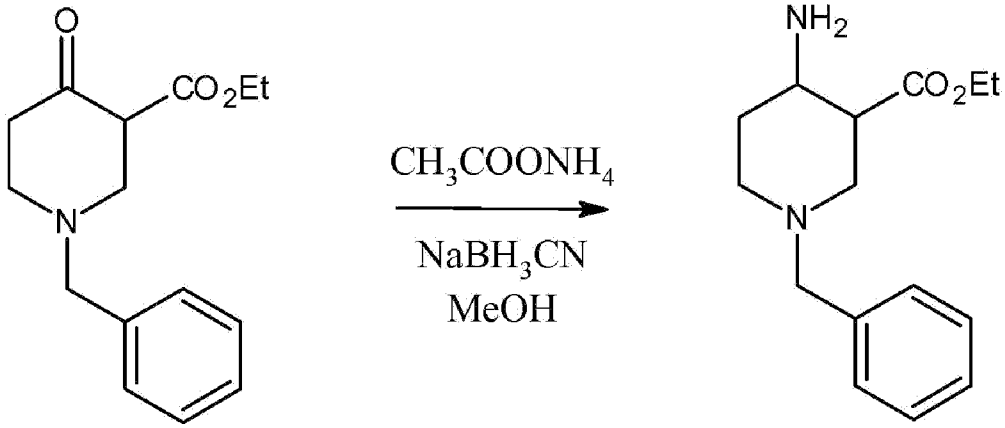
2-({[1-(7-Fluoroizochinolin-1-il)-3-metilpiperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-ona a fost obținută în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 171 utilizand *terț*-butil 4-amino-3-metilpiperidin-1-carboxilat. O purificare prin cromatografie flash (silicagel, 0-6% MeOH în DCM) urmată de separarea CFS chirală a oferit compusul din titlu (stereoizomer neatribuit, Y = 7%). CL-SM m/z: 457,2 (M+H).

$^1$H RMN (DMSO $d_6$): δ ppm 12,55 (brs, 1H), 8,09-8,06 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 4H) , 6,59 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,89 (t, J = 12 Hz, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

**Obținerea compusului 184**

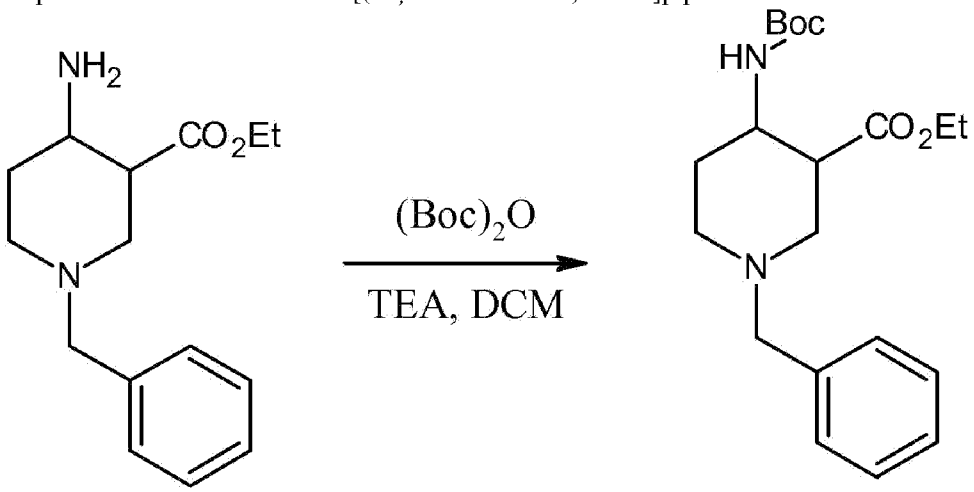
Compusul 184 a fost obținut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza etil 4-amino-1-benzilpiperidin-3-carboxilatului:



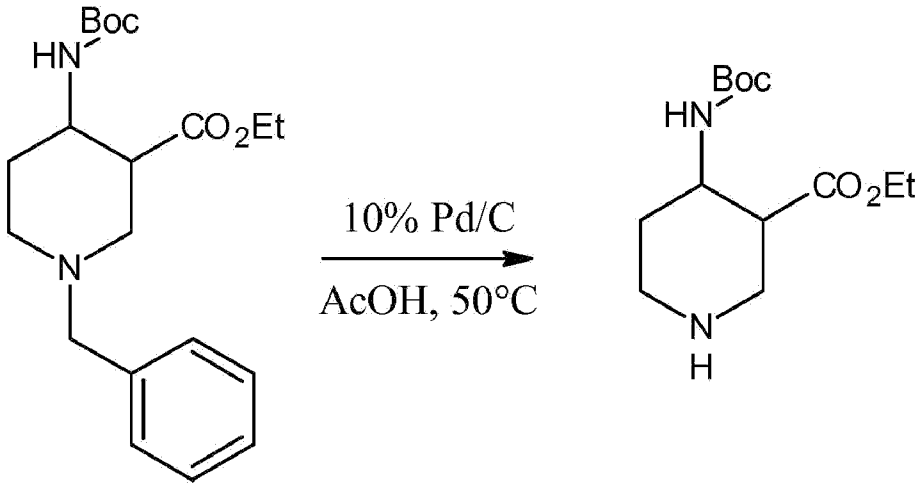

Compusul din titlu sub formă de amestec *sin/anti* racemic a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru intermediarul *terț*-butil 4-amino-3-(benziloxi)piperidin-1-carboxilat (vezi compusul 186) utilizand etil 1-benzil-4-oxopiperidin-3-carboxilat (Y = 65%). CL-SM m/z: 263,2 (M+H).

Etapa 2 – Sinteza etil 1-benzil-4-[(*terț*-butoxicarbonil) amino]piperidin-3-carboxilatului:



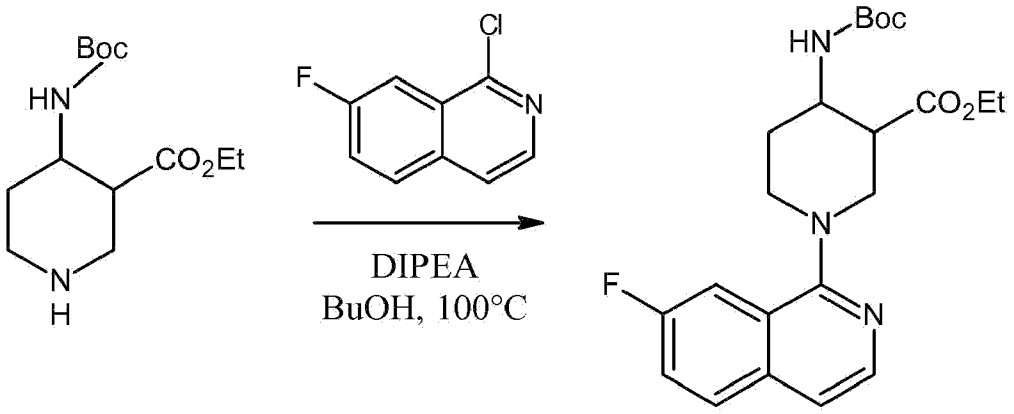

La o soluție rece (0-5°C) de etil 4-amino-1-benzilpiperidin-3-carboxilat (6 g, 22,87 mmol) in DCM (20 mL) s-au adăugat încet TEA (9,5 mL, 68,61 mmol) și anhidridă Boc (5,98 g, 27,4 mmol). După agitare timp de 4 ore la temperatura camerei amestecul s-a diluat cu apă (25 mL) și s-a extras cu DCM (3 x 30 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu apă (25 mL) și soluție de soluție de săruri (25 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu și s-au concentrat sub vid. Produsul brut rezultat s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, 30-35% EtOAc in eter de petrol) pentru a obține compusul din titlu sub forma unui amestec *sin/anti* racemic (1,4 g). CL-SM m/z: 363,2 (M+H). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,31-7,28 (m, 5H), 5,32 (brs, 1H), 4,17-4,12 (m, 3H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,60-3,31 (m, 2H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,22-1,18 (m, 2H).

Etapa 3 – Sinteza etil 4-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]piperidin-3-carboxilatului:



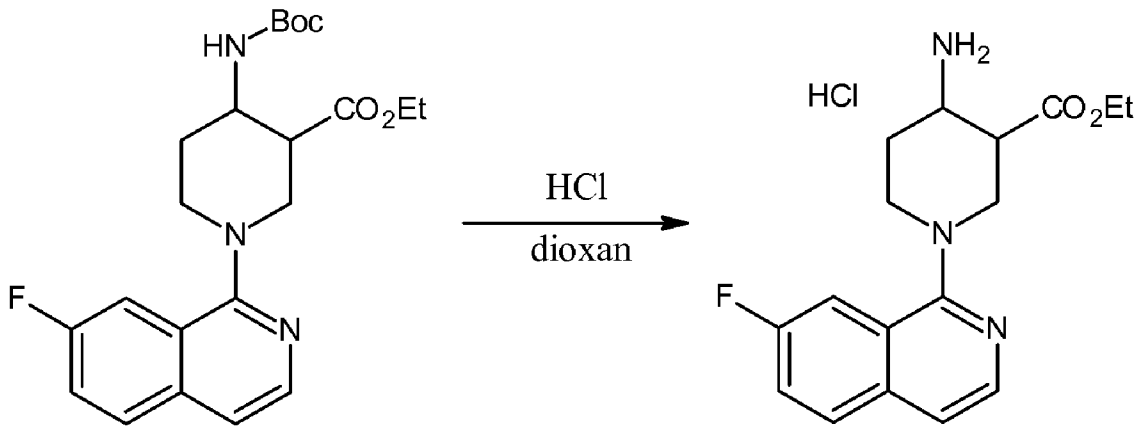

La o soluție agitată de etil 1-benzil-4-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]piperidin-3-carboxilat (1,4 g, 3,86 mmol) in AcOH (30 mL) 10% Pd/C (140 mg, 50% umed) ) s-a adăugat la temperatura camerei sub atmosferă de azot. Amestecul de reacție s-a hidrogenat la 50°C timp de 24 de ore, apoi s-a filtrat pe un strat de celită și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă pentru a obține etil 4-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]piperidin-3-carboxilat (900 mg, randament 85%) sub forma unui amestec *sin/anti* racemic. CL-SM (ELSD) m/z: 273,2 (M+H). $^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,56-5,45 (m, 1H), 4,33-4,12 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,86-2,68 (m, 3H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,23 (m, 3H).

Etapa 4 – Sinteza etil 4-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]-1-(7-fluoroizochinolin-1-il) piperidin-3-carboxilatului:



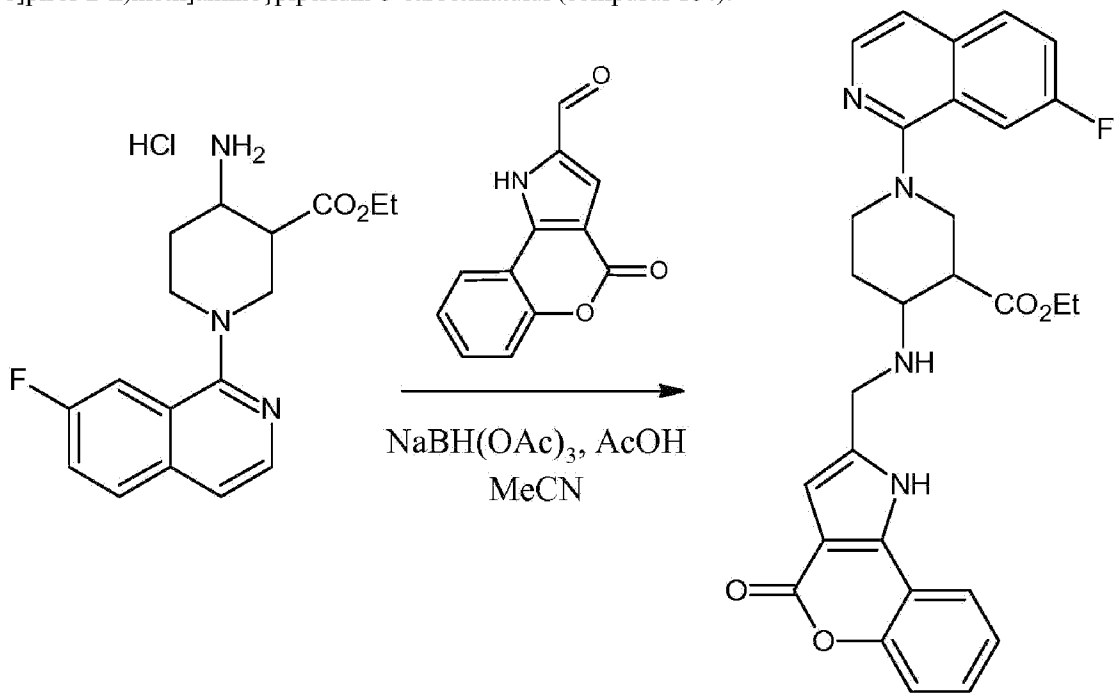

Compusul din titlu sub formă de amestec *sin/anti* racemic a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru intermediarul 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-metoxipiperidin-4-amină (vezi compusul 171) utilizand etil 4-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]piperidin-3-carboxilat (Y = 24%). CL-SM m/z: 418,2 (M+H). $^1$H RMN ($CDCl_3$): δ ppm 8,18-8,16 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 5,67 (brs, 1H), 4,29-4,01 (m, 4H), 3,35-3,33 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,17 (m, 3H).

Etapa 5 – Sinteza clorhidratului de etil 4-amino-1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-3-carboxilat:




Compusul din titlu sub formă de amestec *sin/anti* racemic a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru intermediarul dihidrocloroura de 3-metoxipiperidin-4-amină (a se vedea compusul 171) utilizand etil 4-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-3-carboxilat (Y = 88%). CL-SM m/z: 318,1 (M+H).

Etapa 6 – Sinteza etil 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-4-{[(4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-il)metil]amino}piperidin-3-carboxilatului (compusul 184):

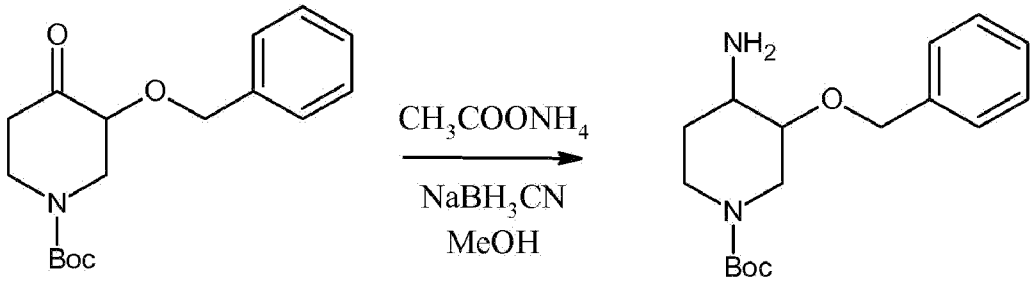



Compusul din titlu sub formă de amestec *sin/anti* racemic a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 145 utilizând clorhidrat de etil 4-amino-1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-3-carboxilat (Y = 9%) ). CL-SM m/z: 515,2 (M+H). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ ppm 12,48 (brs, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,46-7,24 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 4,07-3,84 (m, 5H), 3,59-3,11 (m, 5H), 2,08-1,92 ( m, 2H), 1,04-1,03 (m, 3H).

**Obținerea compusului 186**

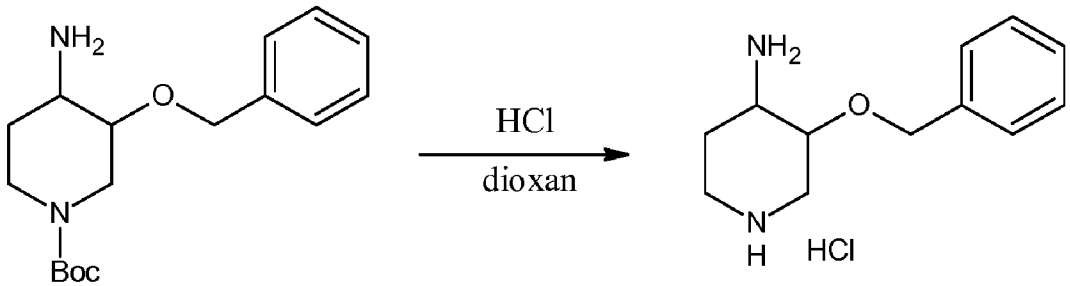
Compusul 186 a fost obținut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza *terț*-butil 4-amino-3-(benziloxi)piperidin-1-carboxilatului:



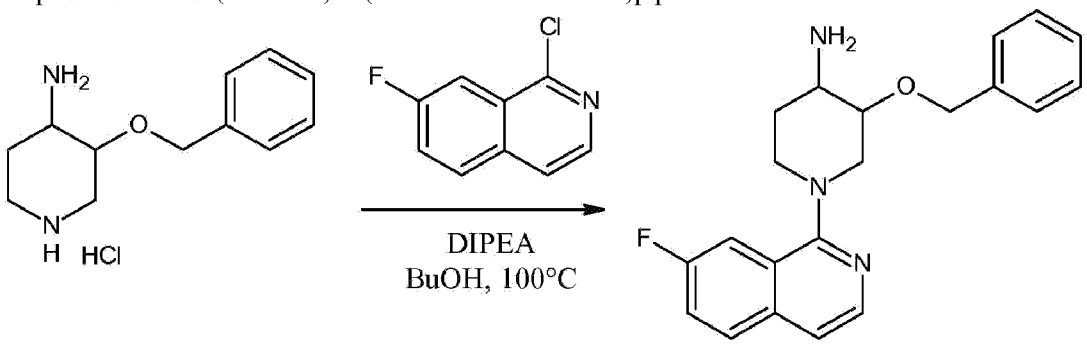

O soluţie de *terţ*-butil 3-(benziloxi)-4-oxopiperidin-1-carboxilat (1,9 g, 6,2 mmol) şi acetat de amoniu (3,35 g, 43,5 mmol) in metanol (100 mL) s-a agitat timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi s-a răcit la 10°C. S-a adăugat cianoborohidrură de sodiu (580 mg, 9,3 mmol) şi amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub vid, s-a diluat cu apă (20 mL) şi s-a extras cu EtOAc (3 x 50 mL). Straturile organice combinate s-au spălat cu soluţie de săruri (40 mL), s-au uscat pe sulfat de sodiu şi s-au concentrat in vid pentru a obţine *terţ*-butil 4-amino-3-(benziloxi)piperidin-1-carboxilat brut (1,6 g) sub forma unei gume de culoare verde pal. Acest produs brut s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM m/z: 307,1 (M+H).

Etapa 2 – Sinteza dihidroclorourii de 3 3-(benziloxi)piperidin-4-amină:



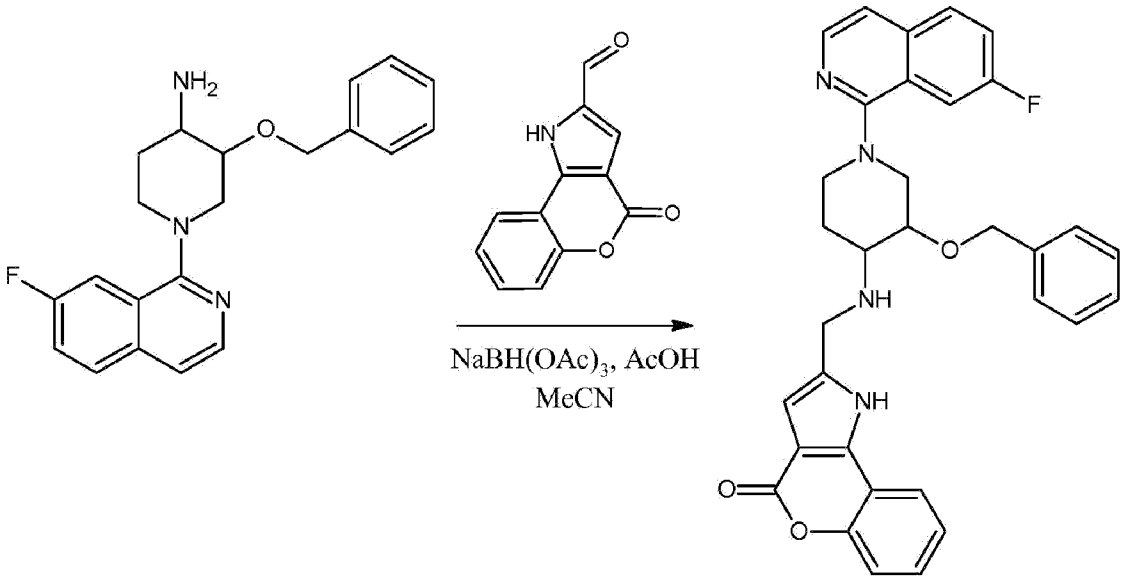

O soluţie agitată de *terţ*-butil 4-amino-3-(benziloxi)piperidin-1-carboxilat (1,6 g, 5,2 mmol) in 1,4 dioxan (5 mL) s-a răcit până la 0-5°C. S-a adăugat HCl (4 M în 1,4 dioxan, 16 mL) şi amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul s-a îndepărtat sub presiune redusă, produsul brut rezultat s-a triturat cu eter de petrol (3 x 25 mL) şi s-a filtrat. Solidul alb murdar s-a uscat sub presiune redusă pentru a obţine dihidroclorouă de 3-(benziloxi)piperidin-4-amină (1,5 g, brută), care s-a utilizat ca atare în etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM m/z: 207,1 (M+H-2HCl).

Etapa 3 – Sinteza 3-(benziloxi)-1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-aminei:



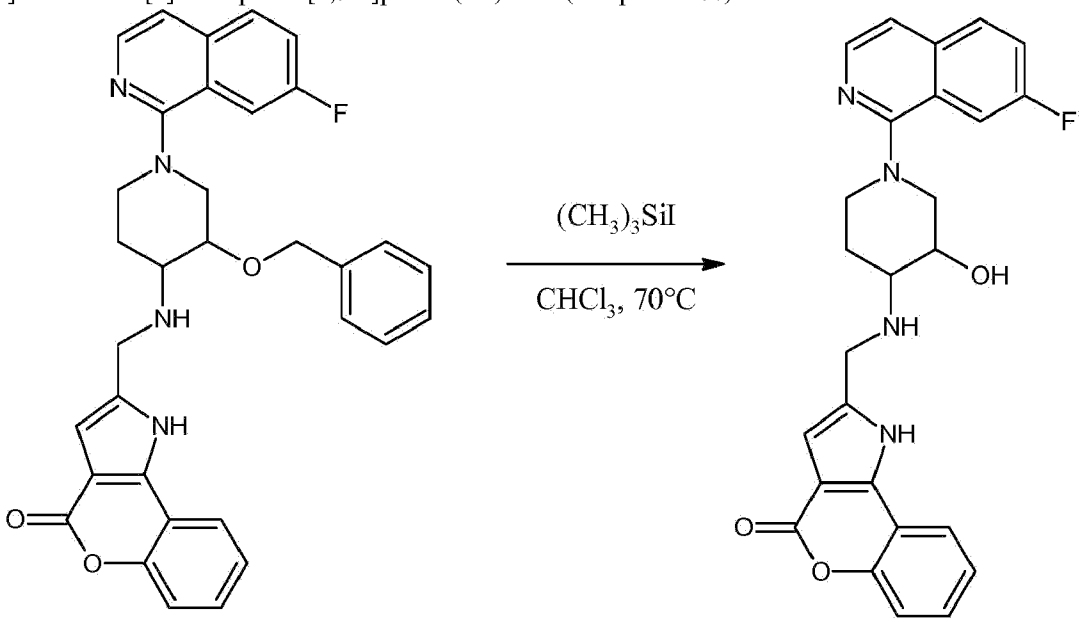

Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru intermediarul 1-(7-fluoroizochinolin1-il)-3-metoxipiperidin-4-amină (vezi compusul 171) utilizând dihidroclorură de 3-(benziloxi)piperidin-4-amină (Y = 35 %). CL-SM m/z: 352,1 (M+H).

Etapa 4 – Sinteza 2-({[3-(benziloxi)-1-(7-fluoroizochinolin-1-il) piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[4,3b]pirol-4(1H)-onei:




Compusul din titlu sub forma unui amestec de stereoizomeri a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 145 utilizand 3-(benziloxi)-1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-amină (Y = 45%). CL-SM m/z 549,1 (M+H).

Etapa 5 – Sinteza 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-hidroxipiperidin-4-l]aminomethl[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onei (compusul 186):



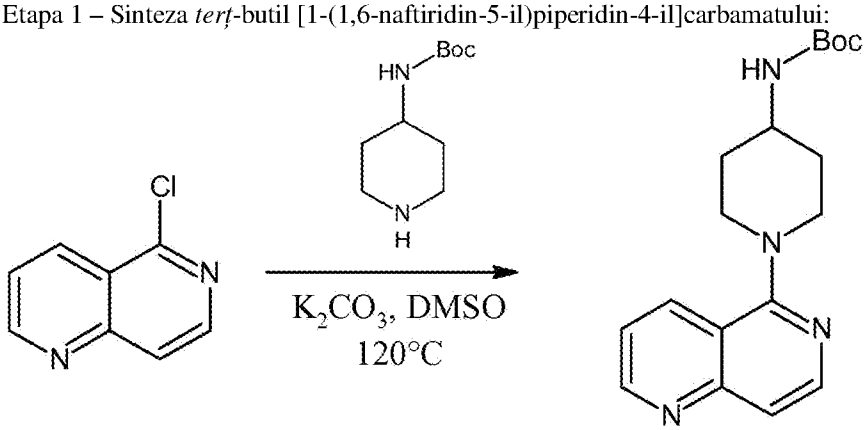

La o soluţie agitată de 2-({[3-(benziloxi)-1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[4,3-b ]pirol-4(1H)-onă (amestec de stereoizomeri, 200 mg, 0,36 mmol) in cloroform (20 mL) s-a adăugat încet la 0-5°C intr-un tub de protecţie iodură de trimetilsilil (0,729 g, 3,6 mmol). Amestecul s-a agitat timp de 4 ore la 70°C, apoi s-a diluat cu o soluţie de tiosulfat de sodiu (30 mL) şi s-a filtrat. Reziduul s-a spălat cu cloroform (3 x 15 mL) şi eter de petrol (2 x 20 mL). O purificare prin cromatografie flash (silicagel, 8-10% MeOH in DCM) urmată de separarea HPLC preparativă a oferit 2-({[1-(7-fluoroizochinolin-1-il)-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopiran[4,3-b]pirol-4(1H)-onă (stereoizomer neatribuit, 18 mg, randament 11%) sub forma unui solid alb murdar. CL-SM m/z: 459,2 (M+H).

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO $d_6$): δ ppm 12,35 (brs, 1H), 8,09-7,95 (m, 4H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 6,57 (s, 1H), 5,03-5,02 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,91-3,72 (m, 2H), 3,69-3,33 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H).

**Obţinerea compusului 187**

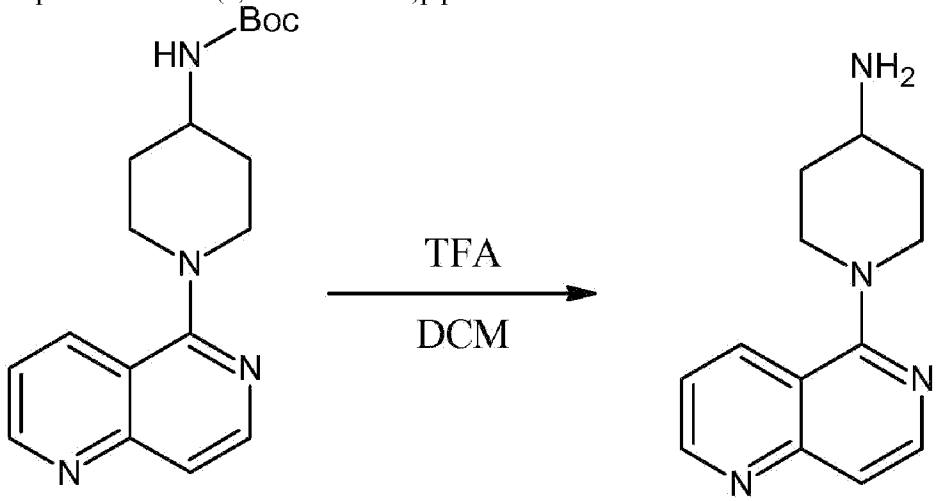
Compusul 187 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza *terț*-butil [1-(1,6-naftiridin-5-il)piperidin-4-il]carbamatului:



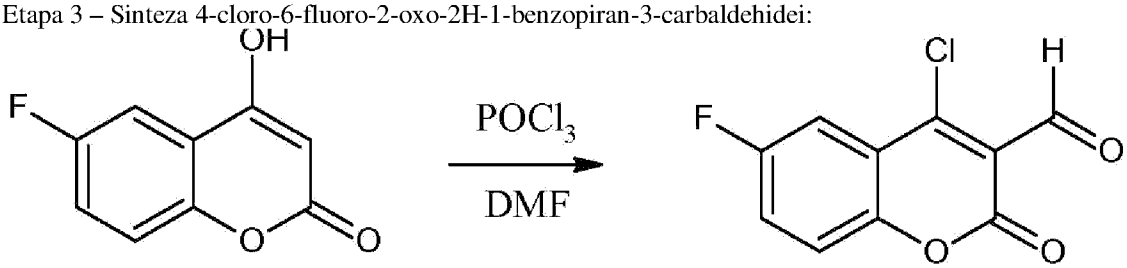

Intermediarul *terț*-butil [1-(1,6-naftiridin-5-il)piperidin-4-il]carbamat a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza *terț*-butil 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]carbamatului (vezi compusul 145) utilizand 5-cloro-1,6-naftiridină. Y = 82%. CL-SM ($M-H^+$) = 329,3

Etapa 2 – Sinteza 1-(1,6-naftiridin-5-il)piperidin-4-aminei:



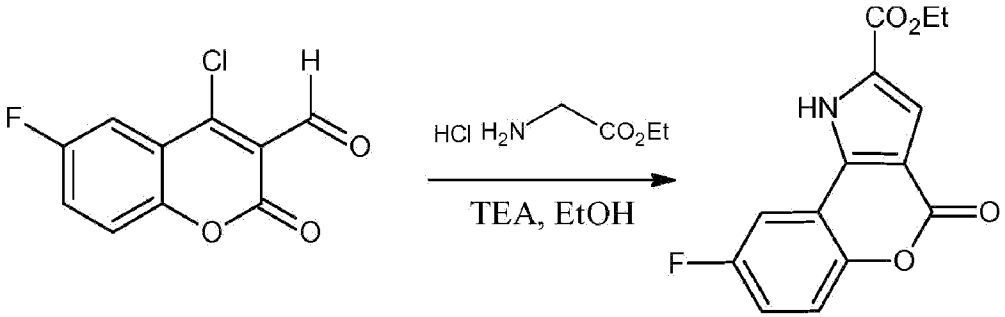

Intermediarul 1-(1,6-naftiridin-5-il)piperidin-4-amină a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-aminei (vezi compusul 145 ) utilizand *terț*-butil [1-(1,6-naftiridin-5-il)piperidin-4-il]carbamat. Y = 98%. Compusul s-a utilizat fără nicio caracterizare.

Etapa 3 – Sinteza 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-carbaldehidei:



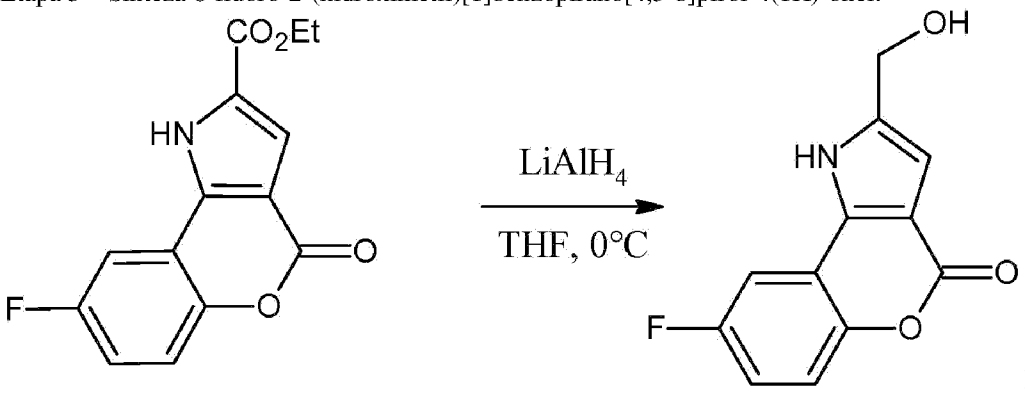

La un volum agitat (25 mL) de DMF s-a adăugat $POCl_3$ (25 mL) intr-o singură porție la 0°C. Soluția rezultată s-a încălzit la 50°C timp de 0,5 ore, apoi s-a adăugat o soluție de 6-fluoro-4-hidroxicumarină (5 g, 27,7 mmol) în DMF (50 mL). Amestecul s-a agitat la 60°C timp de 3 ore, apoi s-a turnat in gheață. După agitare timp de 20 min s-a adăugat DCM (50 mL) și faza organică s-a separat, s-a uscat pe $Na_2SO_4$ și s-a concentrat in vid pentru a obține 6,2 g de 4-cloro-6-fluoro-2oxo-2H-1-benzopiran-3-carbaldehidă, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 4 – Sinteza etil 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilatului:



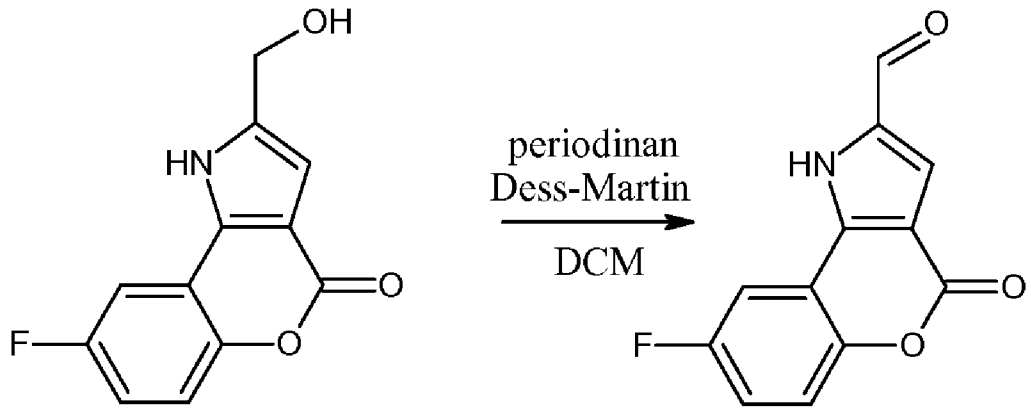

Intermediarul etil 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilat a fost obținut in conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilatului (vezi compusul 145) utilizand 4-cloro-6-fluoro-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-carbaldehidă (Y = 50% ). CL-SM (M-H$^+$) = 276,1

Etapa 5 – Sinteza 8-fluoro-2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onei:



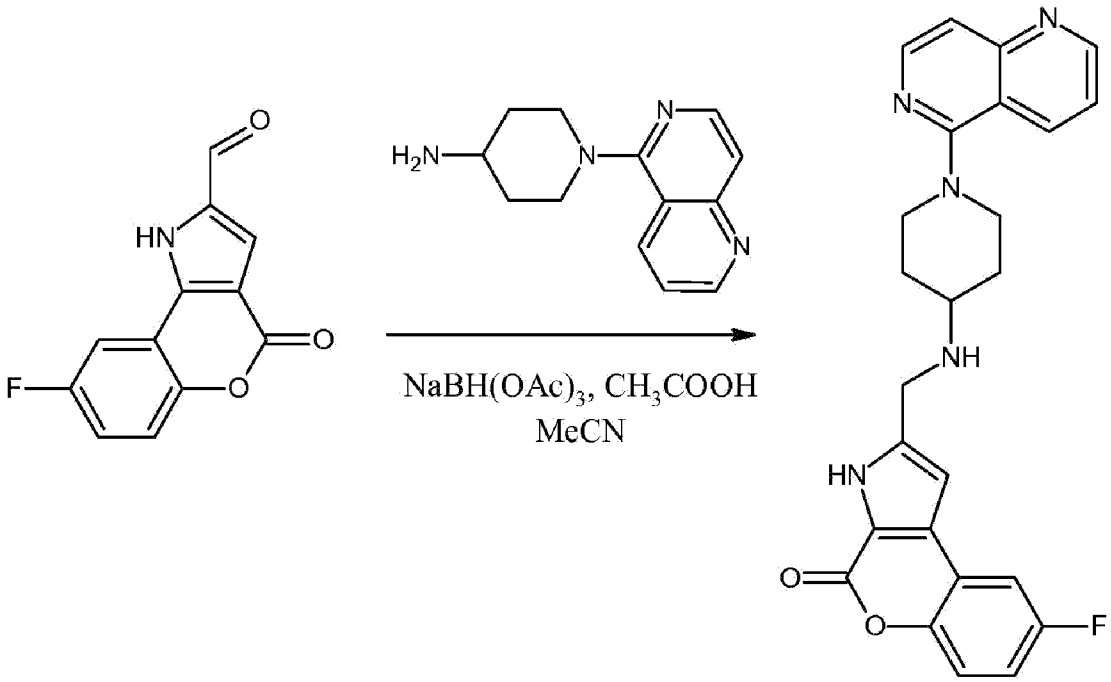

Intermediarul 8-fluoro-2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onă a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onei (vezi compusul 145) utilizand 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carboxilat. Compusul s-a utilizat în etapa următoare fără caracterizare suplimentară. CL-SM (M-H$^+$) = 234,2

Etapa 6 – Sinteza 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidei:




Intermediarul 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidă a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidei (vezi compusul 145) utilizand 8-fluoro-2-(hidroximetil)[1]benzopirano[4,3-b]pirol-4(1H)-onă. Compusul s-a utilizat în etapa următoare fără caracterizare suplimentară. CL-SM (M-H$^+$) = 232,2

Etapa 7 – Sinteza 8-fluoro-2-({[1-(1,6-naftiridin-5-il)piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[3,4-b]pirol-4( 3H)-onei (compusul 187):



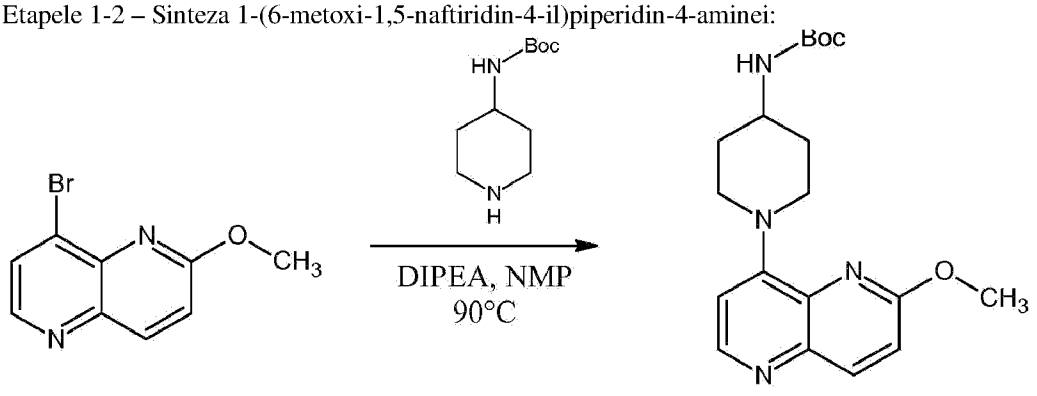

Compusul din titlu a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 145 utilizand 8-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro[1]benzopirano[4,3-b]pirol-2-carbaldehidă și 1-( 1,6-naftiridin-5-il)piperidin-4-amină (Y = 41%). CL-SM ($M-H^+$) = 444,3.

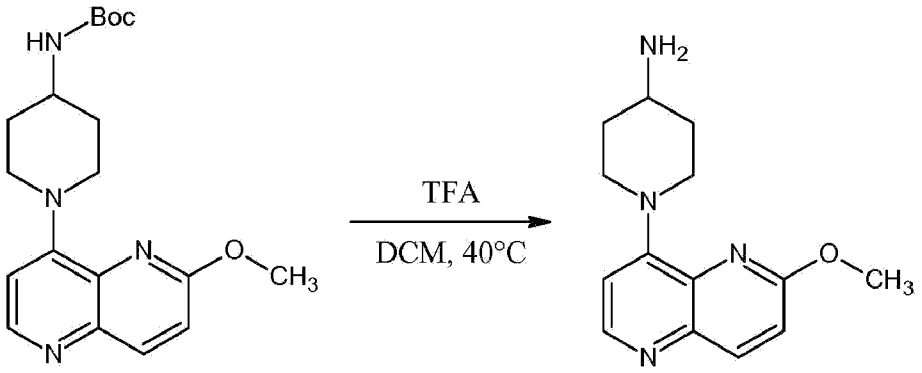
$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,55-1,69 (m, 2H), 2,03 (d, J = 10,15 Hz, 2H), 2,67-2,76 (m, 1H), 3,01 (t, J = 11,12 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 12,90 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,29 (td, J = 8,65, 3,02 Hz, 1H ), 7,37 (d, J = 6,04 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,06, 4,67 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,37, 4,25 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,06, 3,02 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 8,99 (dd, J = 4,39, 1,65 Hz, 1H), 11,96-13,07 (m, 1H).

**Obținerea compusului 188**

Compusul 188 a fost obținut astfel cum este descris aici mai jos.

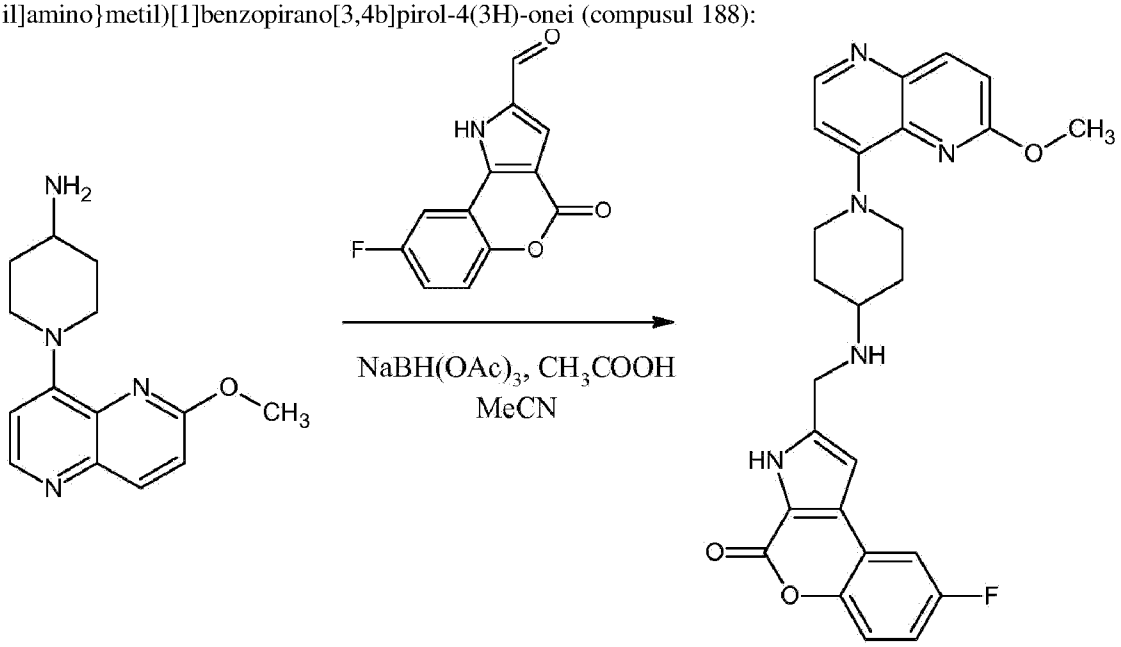
Etapele 1-2 – Sinteza 1-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-aminei:



Un amestec de 8-bromo-2-metoxi-1,5-naftiridină (250 mg, 1 mmol), 4-(*N*-Boc-amino)piperidină (600 mg, 3 mmol) şi DIPEA (44 mL, 0,25 mmol) in NMP (4 mL) s-a agitat la 90°C peste noapte. S-a adăugat DCM (20 mL) şi amestecul s-a spălat cu $NaHCO_3$ sat. Solventul s-a îndepărtat în vid şi materialul brut s-a purificat prin coloană Si eluând cu Ciclohexan la acetat de etil 100%. Produsul s-a dizolvat in DCM (20 mL), s-a adăugat TFA (4 mL) şi amestecul s-a agitat la 40°C timp de 1 oră. Solventul s-a evaporat in vid şi reziduul s-a purificat prin coloană SCX pentru a obţine 265 mg de 1-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-amină. CL-SM ($M-H^+$) = 259,2

Etapa 3 – Sinteza 8-fluoro-2-({[1-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il) piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[3,4b]pirol-4(3H)-onei (compusul 188):



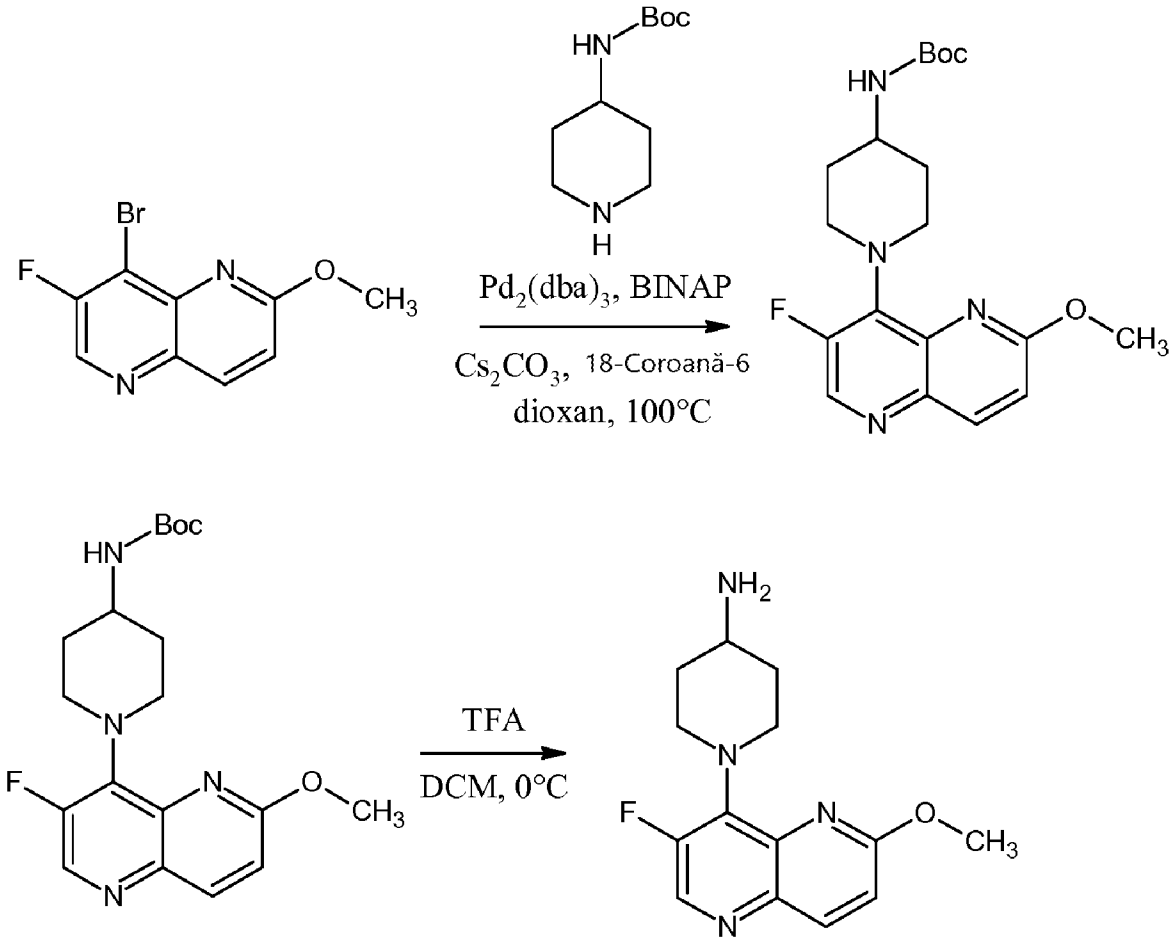

Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 187 utilizand 1-(6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-amină (Y = 23%). CL-SM ($M-H^+$) = 474,3.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,48-1,65 (m, 2H), 2,04 (d, J = 10,15 Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 1H), 3,00 (t, J = 10,84 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 4,26 (d, J = 12,35 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,49 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,65, 3,02 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,06, 4,67 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,06, 3,02 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,21 Hz, 1H), 11,53-13,13 (m, 1H).

**Obţinerea compusului 192**

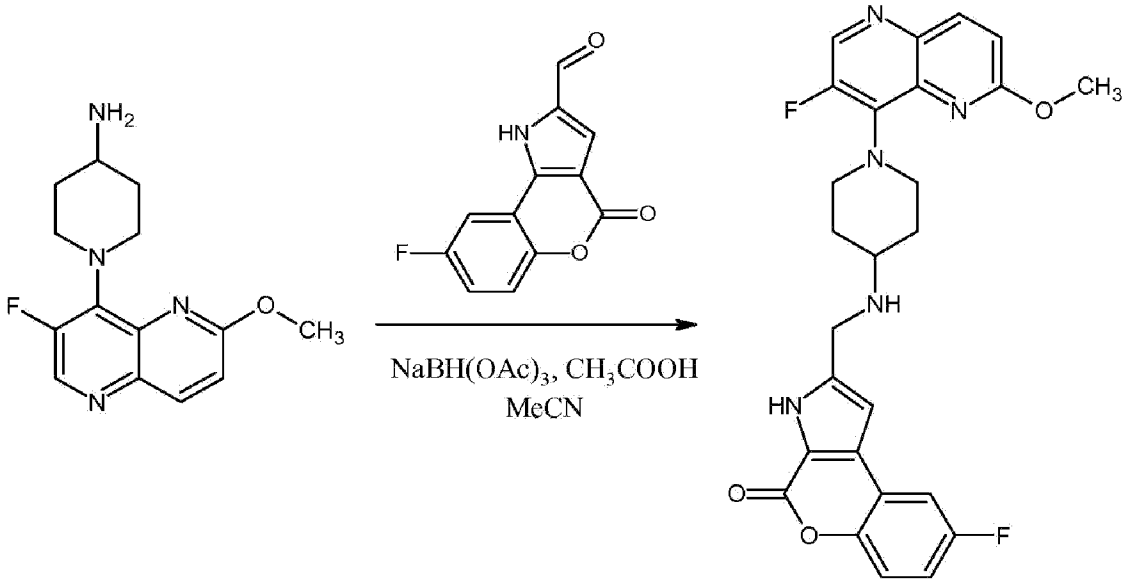
Compusul 192 a fost obţinut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapele 1-2 – Sinteza 1-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-aminei:




Intr-o fiolă, 8-bromo-7-fluoro-2-metoxi-1,5-naftiridină (250 mg, 0,97 mmol), *terț*-butil N-(piperidin-4-il)carbamat (194 mg, 0,97 mmol), tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (0) (53 mg, 0,06 mmol), rac-BINAP (37 mg, 0,06 mmol), $Cs_2CO_3$ (664 mg, 2,04 mmol) şi 18-Coroană-6 (26 mg, 0,097 mmol) in dioxan (10 mL) s-au combinat şi s-au spălat cu $N_2$. Flaconul s-a încălzit la 100°C în timp ce se agita rapid. După 12 ore soluţia s-a filtrat, s-a concentrat şi reziduul s-a purificat prin cromatografie flash (silicagel, MeOH 1% in DCM) obţinându-se *terț*-butil [1-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-il]carbamat (309 mg, 0,82 mmol, randament 82%) sub forma unui solid portocaliu, care s-a utilizat fără caracterizăre suplimentară. Compusul s-a dizolvat in DCM (20 mL) şi s-a răcit la 0°C. S-a adăugat TFA (3 mL) şi amestecul s-a agitat timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat şi reziduul s-a dizolvat in diclormetan/MeOH şi s-a încărcat pe un cartuş SCX care s-a eluat cu MeOH şi apoi o soluţie 2M de amoniac în MeOH. Fracţiile bazice s-a evaporat pentru a obţine 1-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-amină (180 mg, 0,66 mmol, randament 80%. CL-SM ($M-H^+$) = 277,3

Etapa 3 – Sinteza 8-fluoro-2-({[1-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[ 3,4-b]pirol-4 (3H)-onei (compusul 192):



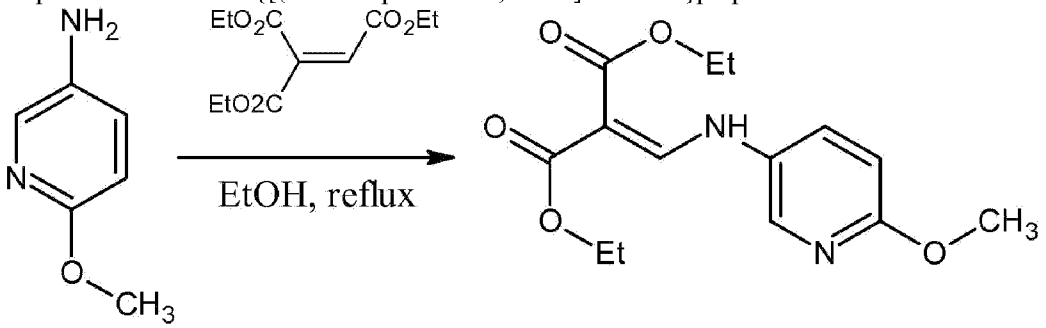

Compusul din titlu a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 187 utilizand 1-(3-fluoro-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-amină (Y = 16%). CL-SM ($M-H^+$) = 492,1.

$^1$H RMN (400 MHz, METANOL-$d_4$) δ ppm 1,68-1,82 (m, 2H), 2,12 (d, J = 9,29 Hz, 2H), 2,81-2,92 (m, 1H), 3,37 (t, J = 12,42 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,04-4,08 (m, 3H), 4,15 (d, J = 11,80 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,10 (d , J = 9,03 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 8,72, 2,89 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,70, 4,52 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,70, 2,90 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 4,77 Hz, 1H).

**Obținerea compusului 195**

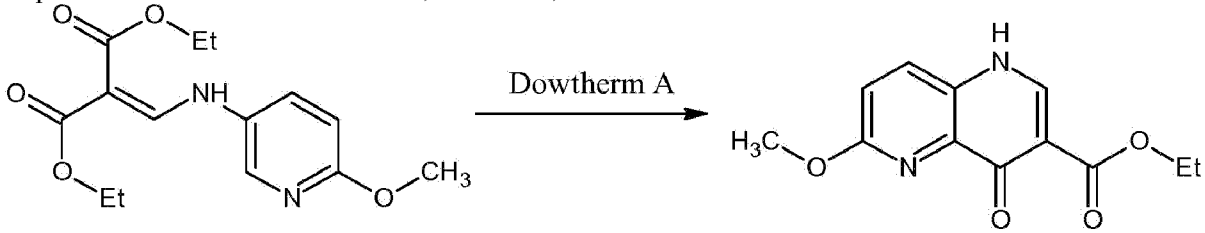
Compusul 195 a fost obținut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza dietil {[(6-metoxipiridin-3-il)amino]metiliden}propandioatului:




O soluție de 6-metoxipiridin-3-amină (5 g, 40,3 mmol) și trietil eten-1,1,2-tricarboxilat (8,13 mL, 40,3 mmol) in EtOH (50 mL) s-a refluxat timp de 3 ore. După răcire, amestecul s-a concentrat sub vid pentru a obține dietil {[(6-metoxipiridin-3-il)amino]metiliden}propandioat sub forma unui ulei de culoare roșu-inchis (12 g, cant.), care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CL-SM ($M-H^+$) = 295,3

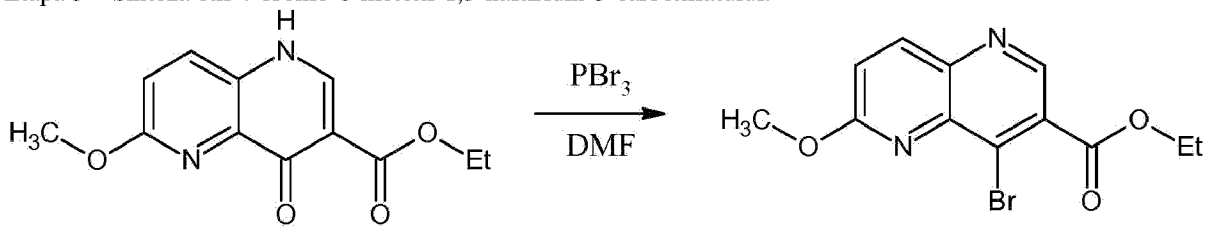
Etapa 2 – Sinteza etil 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilatului:




Dowtherm® A (10 mL) s-a adus la fierbere (250°C) intr-un balon de 50 mL cu 3 gaturi echipat cu un cap de distilare și un condensator de reflux. Dietil {[(6-metoxipiridin-3-

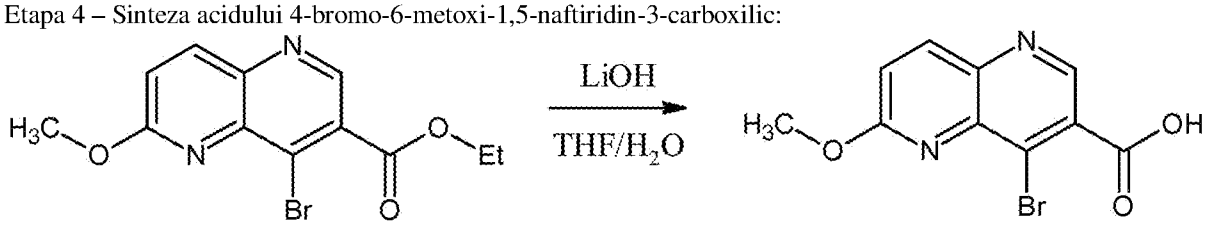
il)amino]metiliden}propandioat (2,1 g, 7,2 mmol) s-a adăugat porţionat. Amestecul s-a fiert timp de 15 min, apoi s-a răcit la temperatura camerei, s-a diluat cu Ciclohexan (15 mL) şi s-a răcit la-20°C peste noapte. Precipitatul maro s-a filtrat şi s-a spălat cu Ciclohexan pentru a obţine un solid maro care s-a triturat cu EtOAc. Suspensia s-a filtrat pentru a obţine etil 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilat sub forma unui solid gri (1.04 g, 4,2 mmol, randament 58%). CL-SM ($M-H^+$) = 249,2

Etapa 3 – Sinteza etil 4-bromo-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxilatului:



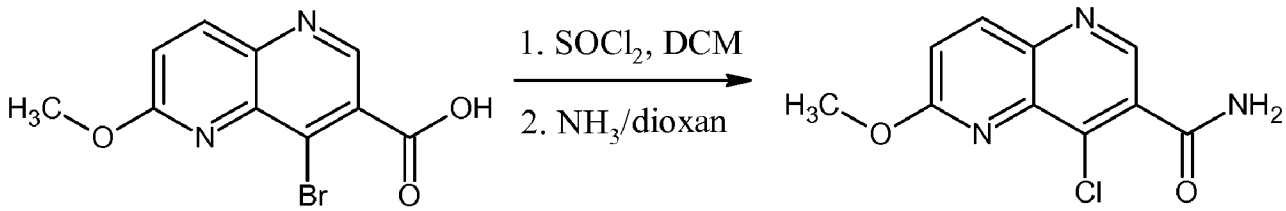

O suspensie de etil 6-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilat (6,3 g, 25,4 mmol) in DMF (20 mL) s-a agitat sub $N_2$ la temperatura camerei. S-a adăugat prin picurare tribromură de fosfor (2,5 mL, 26,7 mmoli) şi amestecul de reacţie s-a agitat suplimentar timp de 30 min. Amestecul s-a plasat intr-o baie de gheaţă şi s-a adăugat apă (120 mL), urmată de $Na_2CO_3$ sat. la pH 7. Solidul s-a filtrat sub vid, s-a spălat cu apă şi s-a uscat sub vid. Produsul brut s-a purificat cu cartuş NH (eluent de la Ciclohexan 100% la Ciclohexan/EtOAc 95/5%) pentru a obţine etil 4-bromo-6-metoxi1,5-naftiridin-3-carboxilat (6,6 g, 21 mmol, randament 83%). CL-SM ($M-H^+$) = 311,1

Etapa 4 – Sinteza acidului 4-bromo-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxilic:



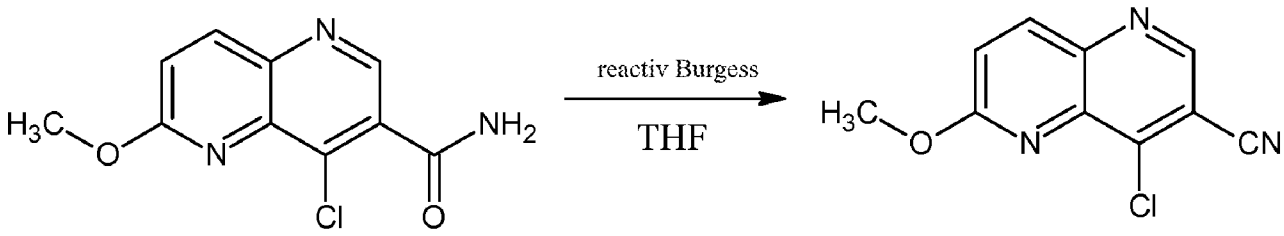

O soluţie de etil 4-bromo-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxilat (500 mg, 1,6 mmol) in THF (4,5 mL) şi apă (1,5 mL) s-a tratat cu $LiOH.H_2O$ (201 mg, 4,8 mmol). Amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 4 ore, apoi s-a concentrat. Reziduul s-a dizolvat în apă (5 mL) şi s-a ajustat la pH 4 cu HCl 1N pentru a furniza un precipitat, care s-a filtrat şi s-a spălat cu apă rece pentru a obţine acid 4-bromo-6-metoxi-1,5-naftiridină-3-carboxilic (409 mg, 1,45 mmol, randament 90%) sub forma unui solid alb. CL-SM ($M-H^+$) = 283,1

Etapa 5 – Sinteza 4-cloro-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxamidei:



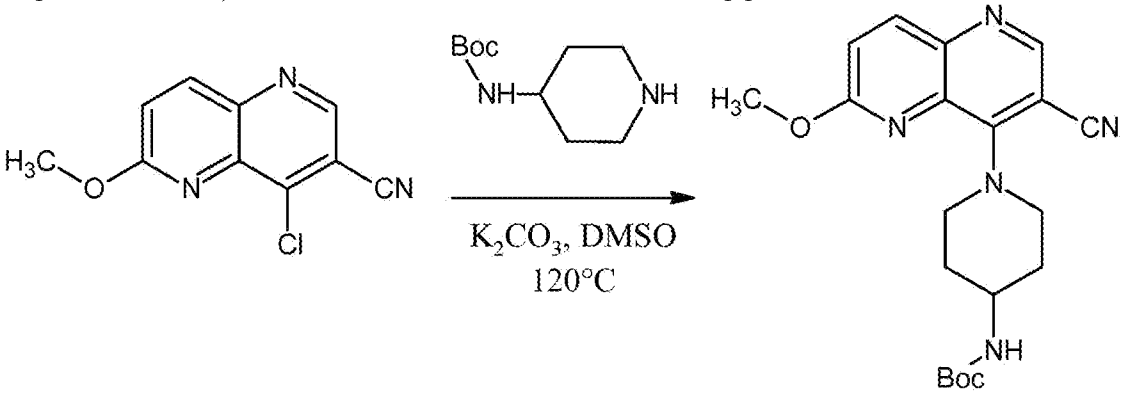

La o soluţie de acid 4-bromo-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxilic (350 mg, 1,24 mmol) in DCM uscat (5 mL) s-a adăugat $SOCl_2$ (136 mL, 1,86 mmol) şi amestecul de reacţie s-a agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul s-a concentrat şi reziduul s-a dizolvat in soluţie de amoniac 0,5 M in dioxan (7,4 mL, 3,7 mmoli). Amestecul de reacţie s-a agitat timp de 1 oră, apoi s-a concentrat şi 4-cloro-6-metoxi-1,5-naftiridina-3-carboxamida brută (0,6 g) s-a utilizat in etapa următoare fără purificare suplimentară. CL-SM ($M-H^+$) = 238,2

Etapa 6 – Sinteza 4-cloro-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carbonitrilului:



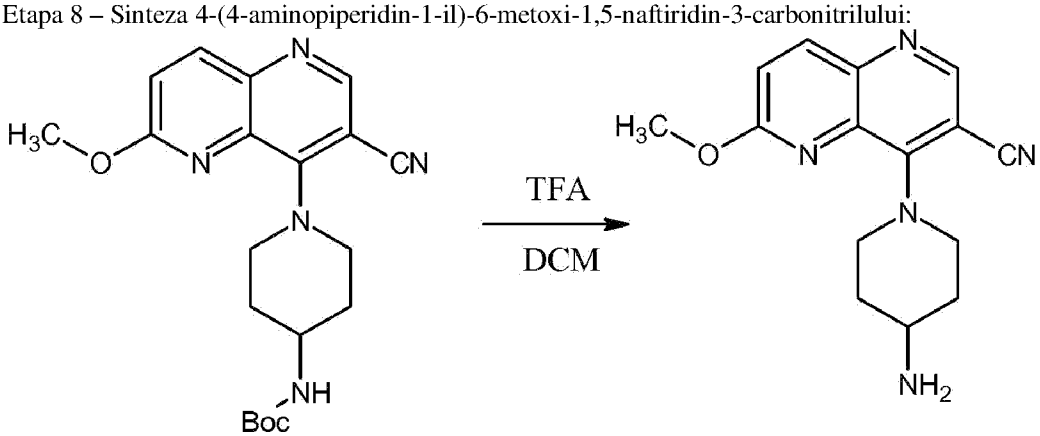

La o suspensie de 4-cloro-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carboxamidă (brută 0,6 g, 2,5 mmol) în THF (15 mL) s-a adăugat reactiv Burgess (1,2 g, 5,0 mmol) şi amestecul s-a agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul s-a îndepărtat sub vid şi reziduul s-a purificat prin coloană de cromatografie SNAP-25 eluând cu DCM pentru a obţine 190 mg (0,87 mmol, randament 35%) de 4-cloro-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carbonitril . CL-SM ($M-H^+$) = 220,2

Etapa 7 – Sinteza *terţ*-butil [1-(3-ciano-6-metoxi-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-il]carbamatului:



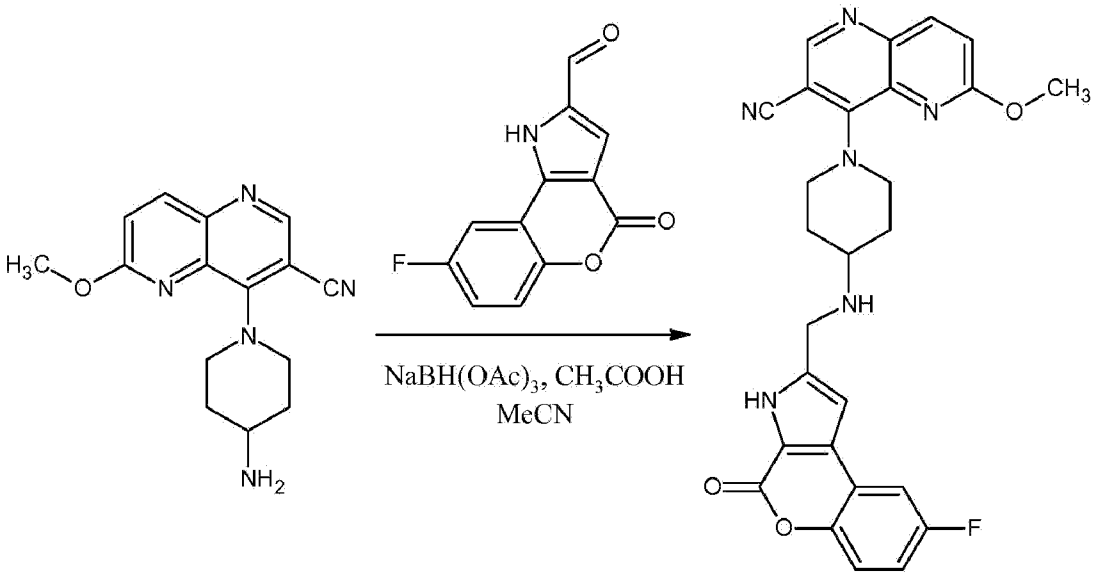

Intermediarul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza *terţ*-butil [1-(7fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]carbamatului (vezi compusul 145) utilizand 4-cloro-6-metoxi-1, 5-naftiridin-3-carbonitril. Y = 92%. CL-SM ($M-H^+$) = 384,4

Etapa 8 – Sinteza 4-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carbonitrilului:




Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-aminei (vezi compusul 145) utilizand *terţ*-butil [1-(3-ciano-6-metoxi)-1,5-naftiridin-4-il)piperidin-4-il]carbamat. Y = 88%. CL-SM ($M-H^+$) = 284,3

Etapa 9 – Sinteza 4-(4-{[(8-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro[1]benzopirano[3,4-b]pirol-2-il)metil]amino}piperidin-1-il)-6metoxi-1,5-naftiridin-3-carbonitrilului (compusul 195):



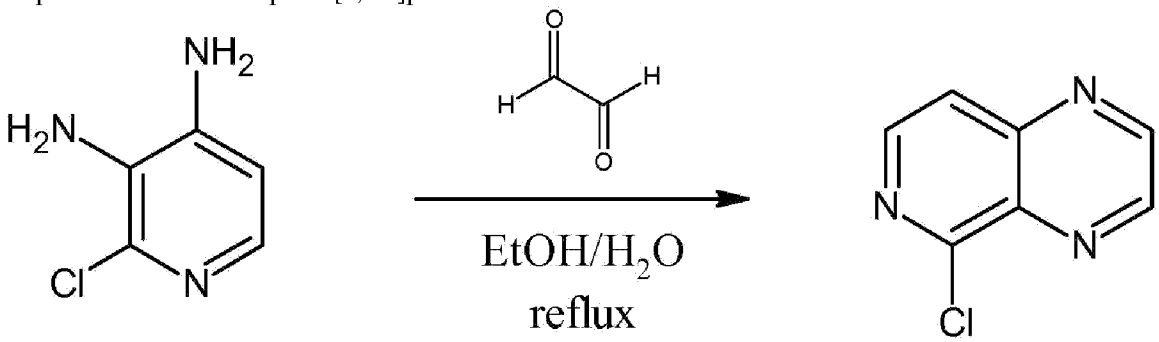

Compusul din titlu a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 187 utilizand 4-(4-aminopiperidin-1-il)-6-metoxi-1,5-naftiridin-3-carbonitril (Y = 35%). CL-SM ($M-H^+$) = 499,4.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,54-1,72 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,63 (br. s., 1H), 2,75-2,87 (m, 1H), 3,52 (t, J = 11,07 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,32 (d, J = 11,10 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 9,15, 4,66 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,10, 2,96 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,99 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 12,50 (br. s., 1H).

**Obținerea compusului 196**

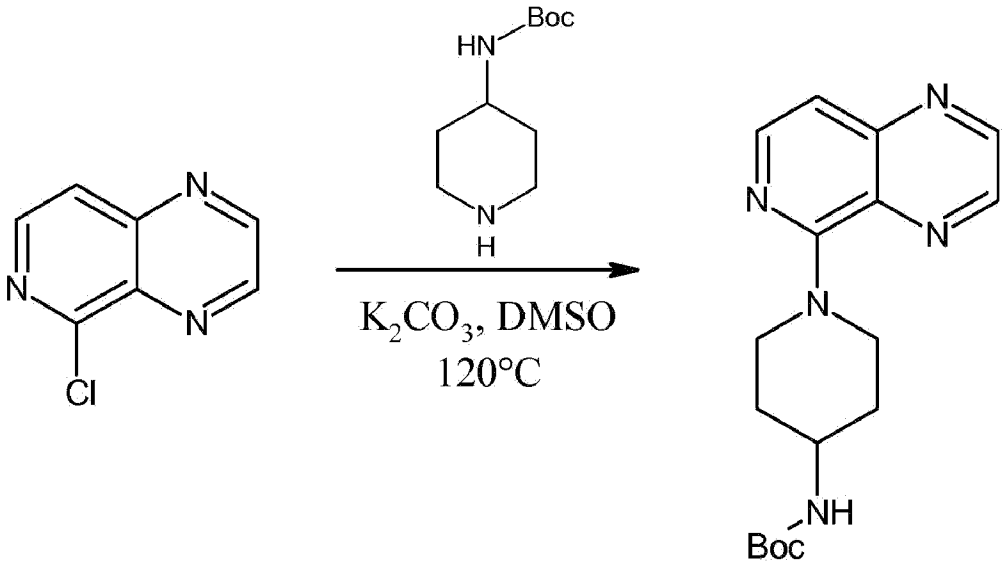
Compusul 196 a fost obținut astfel cum este descris mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 5-cloropirido[3,4-b]pirazinei:



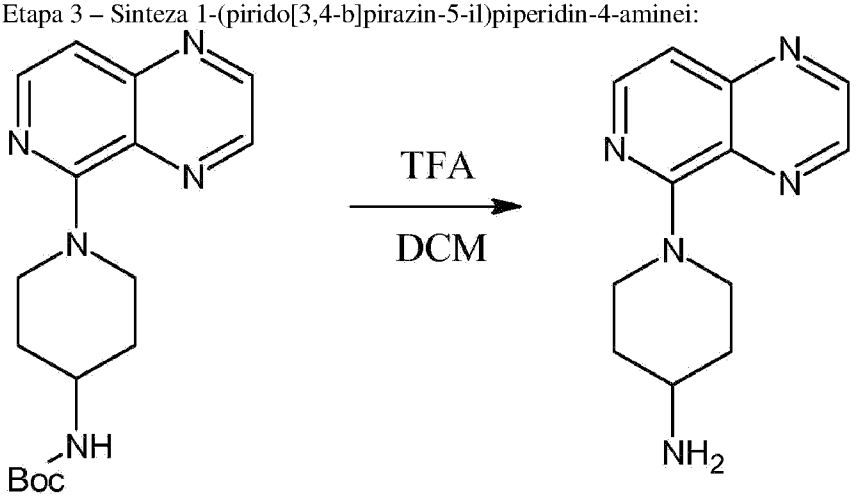

Un amestec de 2-cloropiridin-3,4-diamină (1 g, 6,96 mmol) și soluție etandială (40% de masă în apă, 3,2 mL, 27,84 mmol) in etanol (20 mL) s-a refluxat timp de 2 ore, apoi s-a răcit la temperatura camerei. Precipitatul s-a filtrat, s-a spălat cu EtOH și s-a uscat sub vid pentru a obține 5-cloropirido[3,4-b]pirazină (0,3 g, 1,8 mmol, randament 26%), care s-a utilizat fără purificare suplimentară. CL-SM ($M-H^+$) = 166,1

Etapa 2 – Sinteza *terț*-butil [1-(pirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-il]carbamatului:



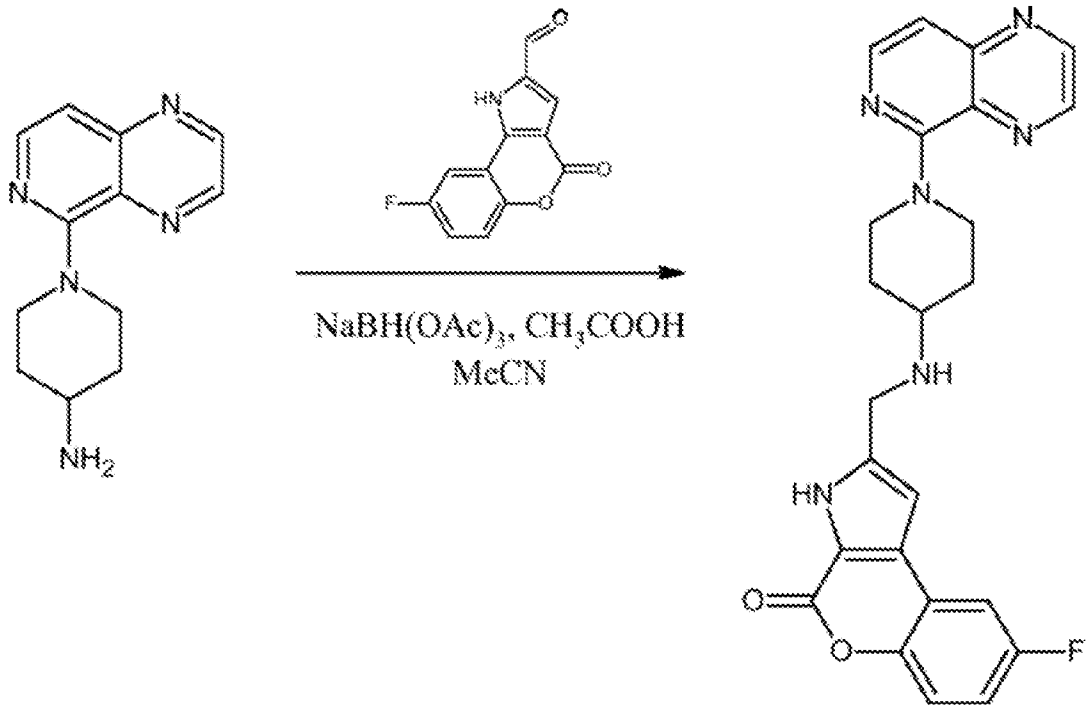

Intermediarul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza *terţ*-butil [1-(7fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-il]carbamatului (vezi compusul 145) utilizand 5-cloropirido[3,4-b]pirazină. Y = 69%. CLSM ($M-H^+$) = 330,4

Etapa 3 – Sinteza 1-(pirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-aminei:




Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-aminei (vezi compusul 145) utilizand *terţ*-butil [1-(pirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-il]carbamat. Y = 98%. CL-SM ($M-H^+$) = 230,3

Etapa 4 – Sinteza 8-fluoro-2-({[1-(pirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[3,4-b]pirol-4(3H)-onei (sare de formiat, compusul 196):

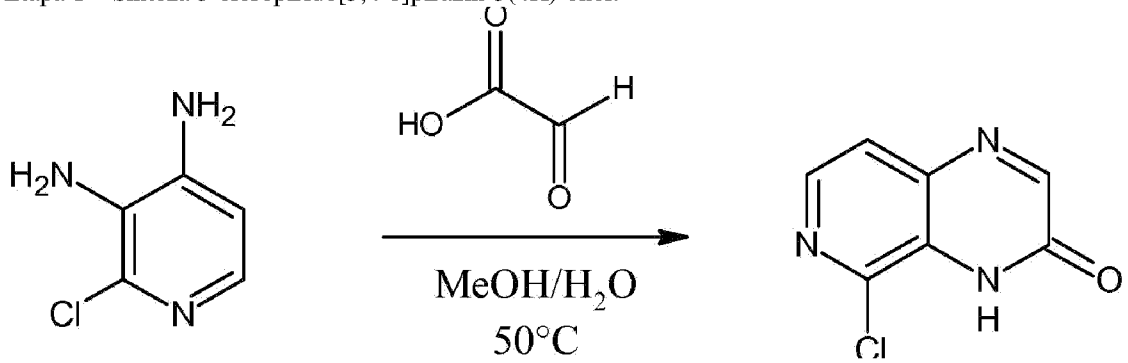



Compusul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 187 utilizand 1-(pirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-amină (Y = 37%). CL-SM ($M-H^+$) = 445,4. $^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,42-1,61 (m, 2H), 2,02 (d, J = 10,30 Hz, 2H), 2,76-2,91 (m, 1H), 3,22 (t, J = 11,46 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,80 (d, J = 11,50 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 8,74, 3,01 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,10, 4,60 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,10, 2,96 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,70 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 1,75 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 1,75 Hz, 1H).

**Obţinerea compusului 199**

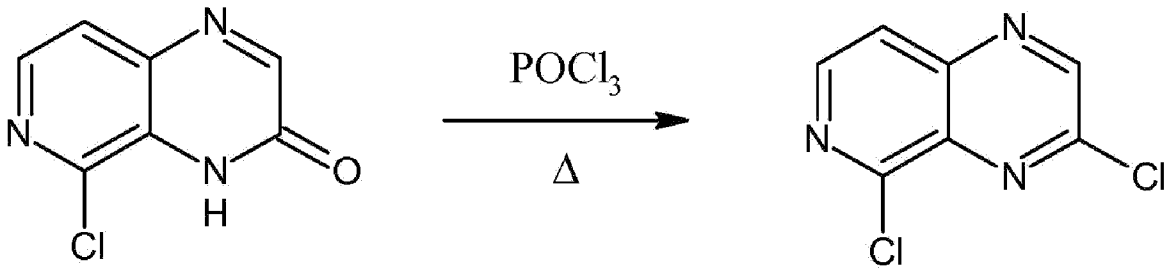
Compusul 199 a fost obţinut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 5-cloropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-onei:



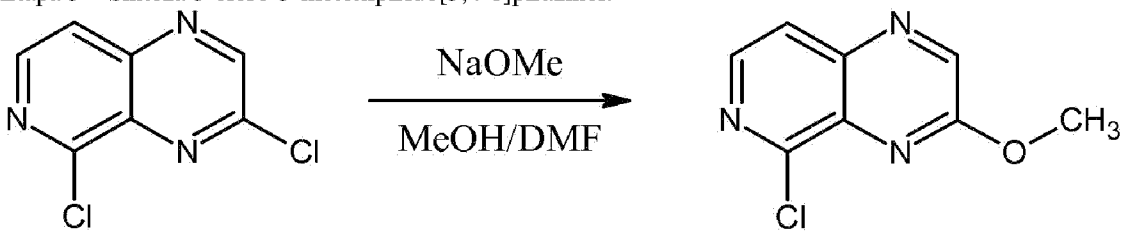

Un amestec de 2-cloropiridin-3,4-diamină (1 g, 6,96 mmol) şi soluţie de acid glioxilic (50% de masă în $H_2O$, 0,92 mL, 8,35 mmol) in MeOH (20 mL) s-a încălzit într-un flacon la 50°C peste noapte. Amestecul s-a răcit la temperatura camerei şi solventul s-a îndepărtat în vid. Reziduul s-a triturat cu $Et_2O$ şi suspensia s-a filtrat. Produsul brut s-a purificat prin cromatografie C-18 (de la 100% apă + 0,1% acid formic la 80/20 apă + 0,1% acid formic/MeCN + 0,1% acid formic) pentru a obţine 5-cloropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-onă (255 mg, 1,4 mmol, randament 20%). CL-SM ($M-H^+$) = 182,1

Etapa 2 – Sinteza 3,5-dicloropirido[3,4-b]pirazinei:



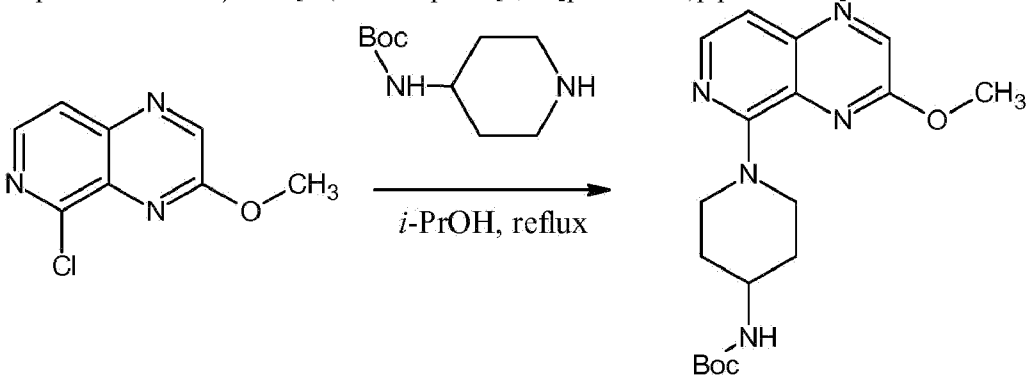

Un amestec de 5-cloropirido[3,4-b]pirazin-3(4H)-onă (200 mg, 1,1 mmol) şi oxiclorură de fosfor (6 mL) s-a refluxat timp de 2 ore. După răcire, solventul s-a redus sub vid. Amestecul de reacţie s-a turnat lent pe gheaţă şi s-a neutralizat cu o soluţie saturată de $Na_2CO_3$. S-a adăugat DCM, faza organică s-a spălat cu soluţie de săruri, s-a uscat pe sulfat de sodiu şi s-a concentrat. Materialul brut s-a purificat prin cromatografie NH (de la 100% DCM la 80/20 DCM/EtOAc) pentru a obţine 3,5-dicloropirido[3,4-b]pirazină (200 mg, 1 mmol, randament 91%). CL-SM ($M-H^+$) = 200,1

Etapa 3 – Sinteza 5-cloro-3-metoxipirido[3,4-b]pirazinei:



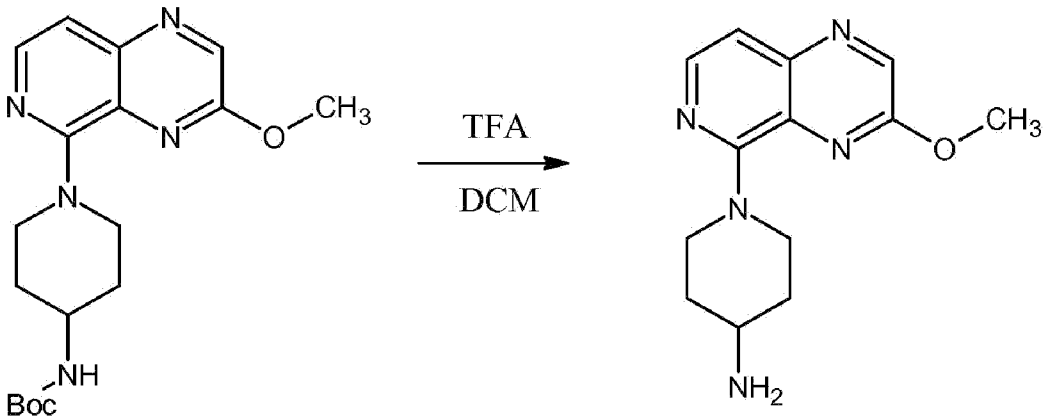

La o soluţie de 3,5-dicloropirido[3,4-b]pirazină (200 mg, 1 mmol) în DMF (3 mL) s-a adăugat metoxid de sodiu (soluţie 0,5 M în MeOH, 2,2 mL, 1,1 mmol) şi reacţia s-a agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. Soluţia s-a diluat cu apă şi s-a extras cu EtOAc. Stratul organic s-a uscat pe sulfat de sodiu, s-a filtrat şi s-a concentrat pentru a obţine 5-cloro-3-metoxipirido[3,4-b]pirazină (150 mg, 0,77 mmol, randament 77%). CL-SM ($M-H^+$) = 196,1

Etapa 4 – Sinteza *terţ*-butil [1-(3-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-il]carbamatului:



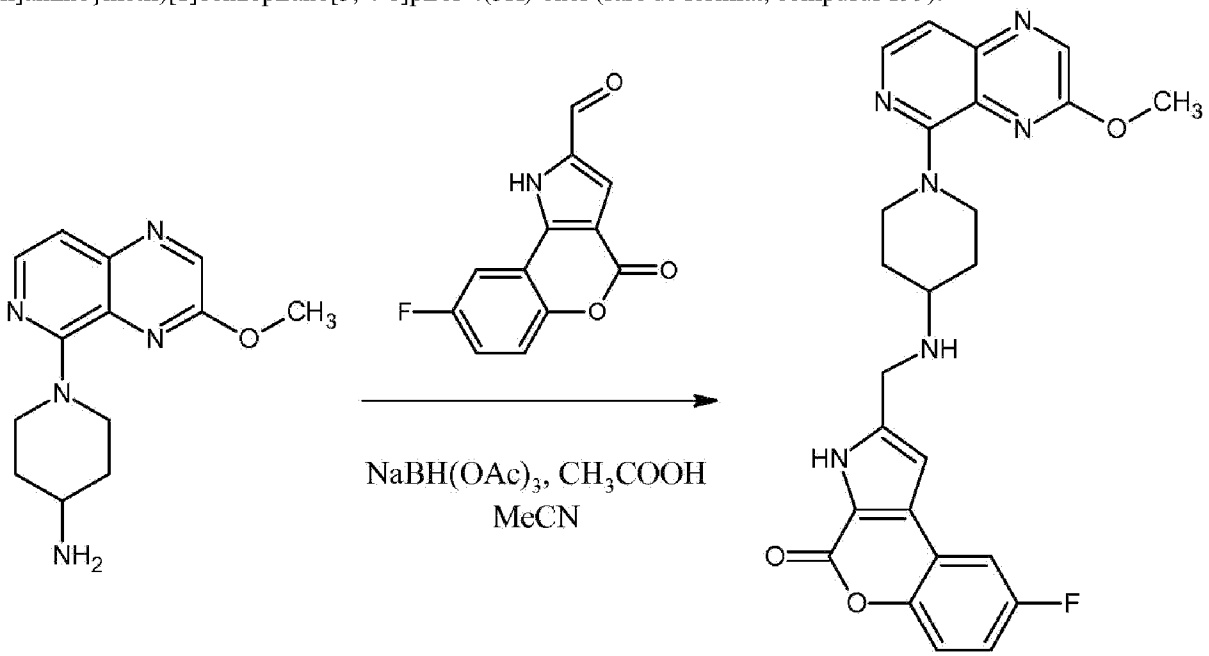

5-Cloro-3-metoxipirido[3,4-b]pirazină (100 mg, 0,55 mmol) şi 4-(*N*-Boc-amino)piperidină (332 mg, 1,66 mmol) s-au suspendat in izopropanol (5 mL) şi s-au agitat sub reflux timp de 2 ore. Soluţia de reacţie s-a concentrat şi s-a purificat prin cromatografie NH (de la 100% DCM la 95/5 DCM/MeOH) pentru a obţine *terţ*-butil [1-(3-metoxipirido[3,4b]pirazin-5-il)piperidin-4-il]carbamat (170 mg, 0,47 mmol, randament 85%). CL-SM ($M-H^+$) = 360,4

Etapa 5 – Sinteza 1-(3-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-aminei:




Compusul din titlu a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 1-(7-fluoroizochinolin-1-il)piperidin-4-aminei (vezi compusul 145) utilizand *terț*-butil [1-(3-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-il]carbamat. Y = 91%. CL-SM ($M-H^+$) = 260,3

Etapa 6 – Sinteza 8-fluoro-2-({[1-(3-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il) piperidin-4-il]amino}metil)[1]benzopirano[3, 4-b]pirol-4(3H)-onei (sare de formiat, compusul 199):



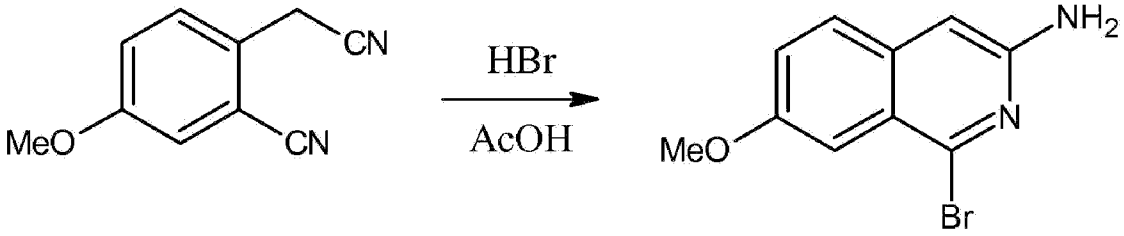

Compusul din titlu a fost obținut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza compusului 187 utilizand 1-(3-metoxipirido[3,4-b]pirazin-5-il)piperidin-4-amină (Y = 44%). CL-SM ($M-H^+$) = 475,2.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,35-1,53 (m, 2H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,69-2,84 (m, 1H), 3,11 (t, J = 11,35 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,60-4,71 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,98 (d, J = 5,67 Hz, 1H ), 7,26 (td, J = 8,75, 3,03 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,10, 4,60 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,10, 3,03 Hz, 1H), 8,13 (d , J = 5,48 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,68 (br. s., 1H).

**Obținerea compusului 203**

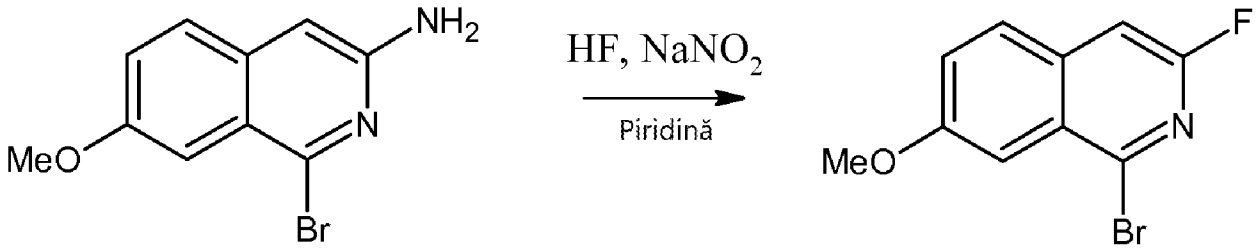
Compusul 203 a fost obținut astfel cum este descris aici mai jos.

Etapa 1 – Sinteza 1-bromo-7-metoxiizochinolin-3-aminei:



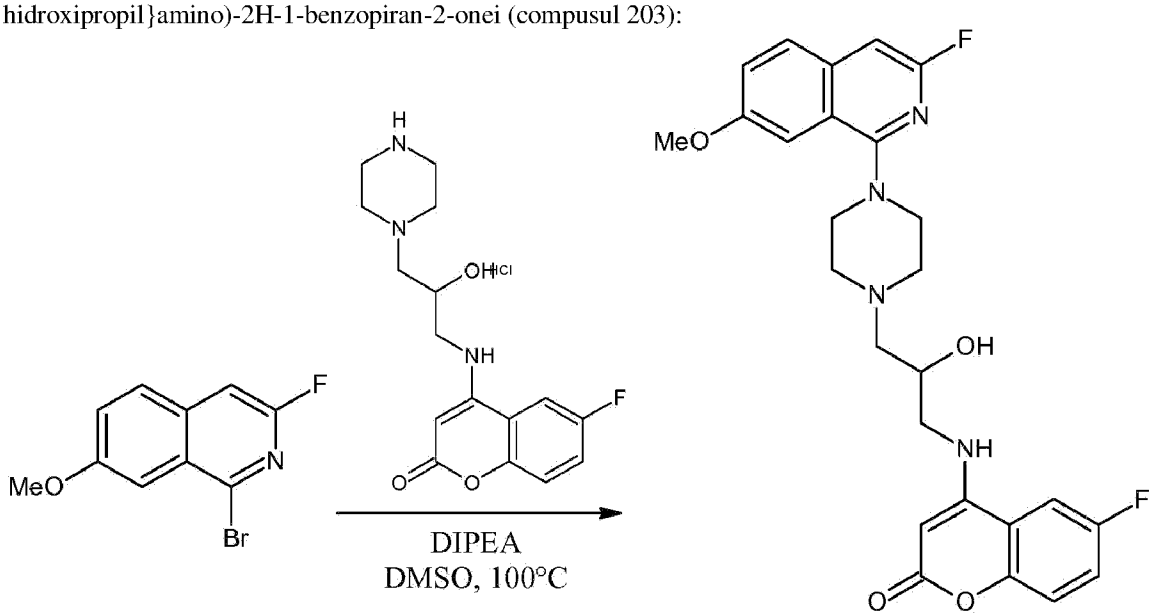

Intermediarul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 2-(cianometil)-5-fluorobenzonitrilului (vezi compusul 149) utilizand 2-(cianometil)-5-metoxibenzonitril (Y = 17%). CLSM m/z: 253,0 (M+1). $^1$H RMN (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 7,55 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Etapa 2 – Sinteza 1-bromo-3-fluoro-7-metoxiizochinolinei:




Intermediarul din titlu a fost obţinut în conformitate cu procedura descrisă pentru sinteza 1-bromo-3,7difluoroizochinolinei (vezi compusul 149) utilizand 1-bromo-7-metoxiizochinolin-3-amină (Y = 66%). CLSM m/z: 256,0 (M+1). $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Etapa 3 – Sinteza 6-fluoro-4-({3-[4-(3-fluoro-7-metoxiizochinolin-1-il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}amino)-2H-1-benzopiran-2-onei (compusul 203):

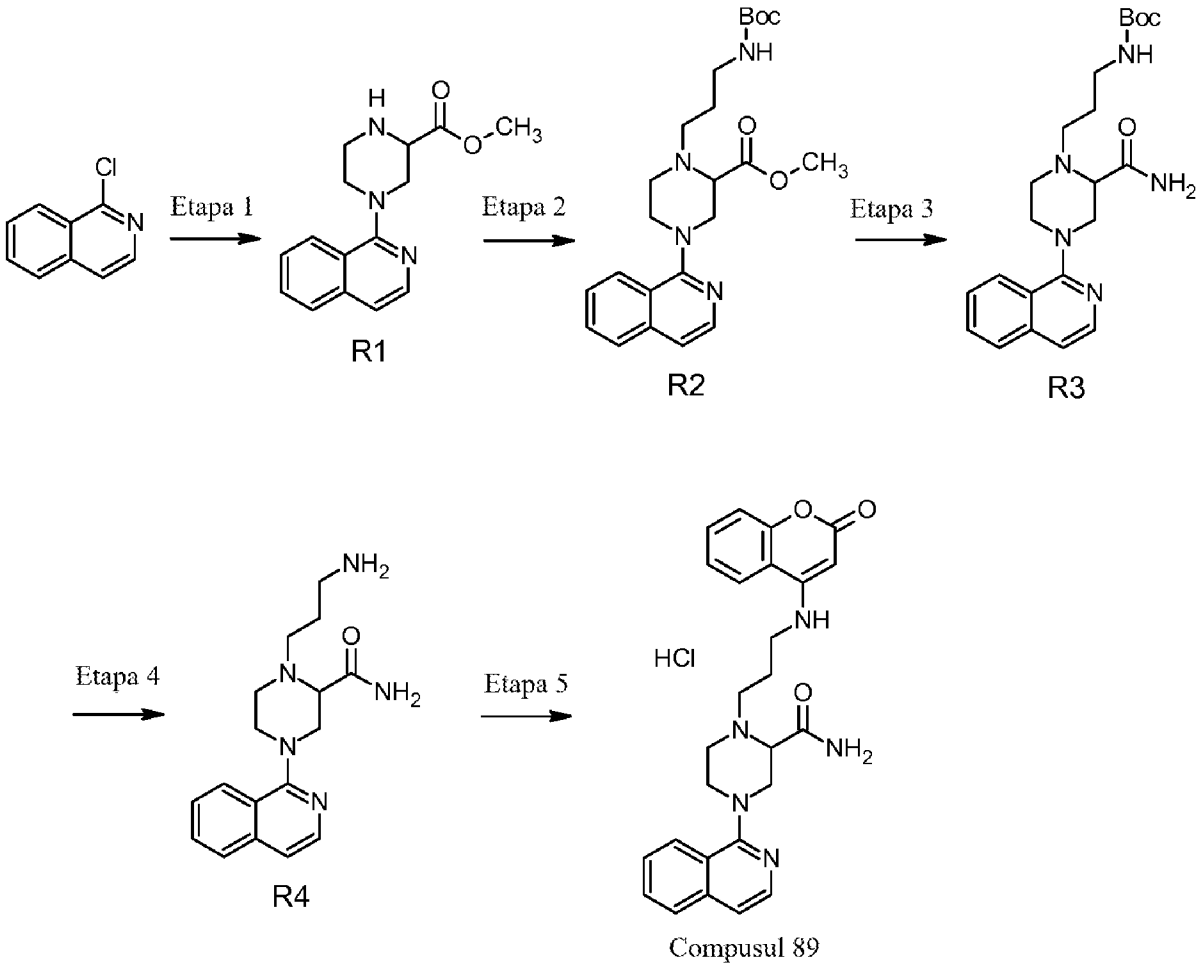



*N,N*-diizopropiletilamină (1,7 mL, 9,57 mmol) s-a adăugat la o suspensie agitată de 1-bromo-3-fluoro-7-metoxiizochinolină (490 mg, 1,91 mmol) şi clorhidrat de 6-fluoro-4-{[2-hidroxi-3-(piperazin-1-il)propil]amino}-2H-1-benzopiran-2-onă (obţinut astfel cum este descris în sinteza compusului 166, 754 mg, 1,91 mmol) in DMSO (15 mL). Amestecul rezultat s-a agitat la 100°C timp de 18 ore, apoi s-a răcit, s-a turnat în apă (25 mL) şi s-a extras cu eter dietilic (3 x 25 mL) şi cu DCM (20 mL). Straturile organice combinate s-au uscat pe sulfat de magneziu, s-au filtrat şi s-au concentrat. Produsul brut s-a absorbit pe silicagel şi s-a purificat prin cromatografie flash (DCM/MeOH/NH3) pentru a obţine 6-fluoro-4-({3-[4-(3-fluoro-7-metoxiizochinolin-1-

il)piperazin-1-il]-2-hidroxipropil}amino)-2H-1-benzopiran-2-onă (375 mg, randament 39%) sub forma unui solid bej. CLSM m/z: 497,1 (M+1).
$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 8,02 (dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,99 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48-3,35 (m, 5H), 3,29-3,18 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 4H).

**Obţinerea compusului 89**

Compusul 89 a fost obţinut astfel cum este descris mai jos, urmând calea de sinteză R.




Etapa 1

Un amestec de carbonat de potasiu (634 mg, 4,6 mmoli, 1,5 echiv.), 1-cloroizochinolină (500 mg, 3,1 mmoli, 1 echiv.) şi metil piperazin-2-carboxilat (880 mg, 6,1 mmoli, 2 echiv.) in DMSO (4 mL) s-a încălzit la 120°C sub iradiere cu microunde timp de 5 ore. Reacţia s-a lăsat să se răcească la temperatura camerei. Solidul s-a filtrat, s-a spălat cu apă, apoi s-a uscat sub presiune redusă pentru a obţine metil 4-(izochinolin-1-il)piperazin-2-carboxilat, compusul intermediar R1 (Y = 81%).

Etapa 2

NaH (dispersie 60% în ulei mineral, 81 mg, 2 mmoli, 1,1 echiv.) şi *terţ*-butil N-(3-bromopropil)carbamat (330 mg, 1,4 mmoli, 0,75 echiv.) s-au adăugat la o soluţie agitată de compus intermediar R1 (488 mg, 1,8 mmoli, 1 echiv.) in DMF anhidru (6 mL). Amestecul s-a agitat timp de 4 ore, apoi s-a stins cu apă şi s-a extras cu acetat de etil. Faza organică s-a uscat pe sulfat de sodiu şi cromatografiată pe silice eluând cu un gradient de 50-100% EtOAc in eter de

petrol pentru a obţine metil 1-{3-[(terţ-butoxicarbonil)amino]propil}-4-(izochinolin-1-il)piperazin-2-carboxilat, compusul intermediar R2 (Y = 51%).

Etapa 3

La o soluţie de compus intermediar R2 (130 mg, 0,3 mmoli, 1 echiv.) în THF/apă 9:1 (10 mL) s-a adăugat LiOH (13 mg, 0,33 mmoli, 1,1 echiv.). Amestecul s-a agitat la 60°C timp de 5 ore, apoi s-a concentrat sub presiune redusă. Materialul brut s-a dizolvat in DMF (2 mL), s-a adăugat TEA (62 mL, 0,45 mmoli, 1,5 echiv.) urmat de hexametildisilazan (72,4 mg, 0,45 mmoli, 1,5 echiv.). Amestecul s-a răcit la 0°C şi s-a adăugat HATU (137 mg, 0,36 mmoli, 1,2 echiv.). După agitare timp de 3 ore la t.c. solventul s-a evaporat in vid, reziduul s-a dizolvat in acetat de etil şi s-a spălat cu soluţie de săruri. Faza organică s-a separat, s-a uscat şi s-a evaporat prin vid. Materialul brut s-a purificat prin coloană Si eluând cu acetat de etil la acetat de etil/MeOH 95:5 pentru a obţine 90 mg de *terţ*-butil {3-[2carbamoil-4-(izochinolin-1-il)piperazin-1-il]propil}carbamat, compusul intermediar R3 (Y = 58%). CL-SM ($M-H^+$) = 414,4

Etapa 4

TFA (1 mL) s-a adăugat la o soluţie de compus intermediar R3 (78 mg, 0,2 mmoli, 1 echiv.) în diclormetan (3 mL) la temperatura camerei şi amestecul rezultat s-a agitat timp de 60 minute. Substanţele volatile s-au evaporat sub presiune redusă, apoi reziduul s-a dizolvat in MeOH (2 mL) şi s-a încărcat pe un cartuş SCX precondiţionat (1 g). SCX s-a eluat cu MeOH şi apoi o soluţie 2M de amoniac in metanol. Fracţiile bazice s-a evaporat sub presiune redusă pentru a obţine 56 mg de 1-(3-aminopropil)-4-(izochinolin-1-il)piperazin-2-carboxamidă, compusul intermediar R4 (Y = cant.). CL-SM ($M-H^+$) = 314,2

Etapa 5

O soluţie de compus intermediar R4 (56 mg, 0,2 mmoli, 1,1 echiv.), trietilamină (37 mL, 0,27 mmoli, 1,5 echiv.) şi 2-oxo-2H-cromen-4-il-trifluorometansulfonat, compusul intermediar A1 (53 mg , 0,18 mmoli, 1 echiv.) in acetonitril (2 mL) s-a încălzit la 70°C timp de 1 oră. Amestecul de reacţie s-a concentrat sub presiune redusă şi reziduul s-a împărţit între diclormetan (10 mL) şi un amestec de soluţie de săruri/bicarbonat de sodiu (1:1, 10 mL). Amestecul s-a filtrat printr-o frită hidrofobă (separator de fază) spălându-se cu diclormetan (10 mL). Faza organică s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a cromatografiat pe silicagel modificat cu NH (2x SNAP 11 in serie) eluand cu un gradient de 20-100% EtOAc în ciclohexan pentru a obţine 79 mg de o gumă lipicioasă incoloră. Produsul s-a dizolvat in diclormetan (3 mL) şi s-a tratat cu soluţie de HCl 1M in eter dietilic (0,46 mL) provocand precipitaţie. Amestecul rezultat s-a evaporat sub presiune redusă şi reziduul s-a triturat cu eter dietilic. Solidele s-au uscat pentru a obţine clorhidrat de 4-(izochinolin-1-il)-1-{3-[(2-oxo-2H-cromen-4-il)amino]propil}piperazin-2-carboxamidă (compusul 89) (Y = 25%). CL-SM ($M-H^+$) = 458,4

Compusul 89: $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,23 (br. s., 1H), 8,38 (br. s., 1H), 8,19 (d , J = 8,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,54 (d , J = 5,8 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,49 3,82 (m, 4H), 3,75-3,53 (m, 2H), 3,48-3,19 (m, 6H), 2,24-1,93 (m, 2H)

ANALIZE BIOLOGICE

Exemplul 1

Inhibarea ADN-girazei şi Topo IV în *E.coli* şi *S. aureus*

Compuşii de mai sus au fost testaţi pentru inhibarea enzimei ADN giraza într-o analiză de supraspiralizare a girazei şi pentru inhibarea enzimei topoizomeraza IV într-o analiză de decatenare, atat in bacteriile gram-pozitive, cat şi în cele gram-negative, conform metodelor care urmează.

Ambele analize au fost efectuate conform unei metode de configurare modificate din articol la Blanche F., et al. „Differential Behaviors of Staphylococcus aureus and Escherichia coli Type II DNA Topoisomerases", Antimicrob. Agents Chemother., 1996, Vol. 40, No. 12 p. 2714-2720.

Compuşii au fost analizaţi la o concentraţie unică (200, 100 sau 50 mM), în două exemplare.

Ciprofloxacina şi novobiocina au fost utilizate în calitate de compuşi de referinţă, la o concentraţie unică de 200 şi respectiv 50 μM.

Analiza de supraspiralizare a ADN girazei.

Seturi de reactivi pentru analiza de supraspiralizare a girazei S.Aureus şi E.coli (Inspiralis, Marea Britanie) au fost utilizat. Un amestec principal cu un volum total suficient pentru numărul de reacţii efectuate a fost obţinut cu următorii reactivi: tampon de testare 5x, substrat pBR322 relaxat (0,5 μg/reacţie), apă fără RNază-DNază. Alicvote ale acestui amestec au fost distribuite în fiecare tub, apoi s-au adăugat 10x soluţii stoc de compus sau control vehicul (DMSO) la fiecare tub de reacţie.
Reacţia a început cu adiţia enzimei giraza *E.Coli* (2 U/reacţie) sau *S.aureus* (1 U/reacţie).
O probă adăugată cu un volum egal de tampon de diluţie s-a utilizat in calitate de control negativ (fără enzimă).
Tuburile de reacţie s-au turbionat uşor şi incubat timp de 30 minute la temperatura de 37°C. Fiecare reacţie s-a stopat prin adăugarea a 30 μl de soluţie-tampon de stopare şi 30 μl de cloroform/alcool izoamilic (24/1), s-a turbionat puţin timp de 5-10 secunde şi s-a centrifugat la 20000xg timp de 2 minute. Probele s-au încărcat pe 1% gel de agaroză şi s-au supus electroforezei timp de 1 oră la 80V tensiune constantă în TAE (40 mM Tris-acetat, 2 mM EDTA).
Achiziţionarea şi analiza datelor. Tratamentul pBR322 relaxat cu ADN girază a transformat topoizomerii relaxaţi (ADN-uri cu număr de legătură diferit) în forma supraspiralizată a plasmidei, care migrează mai rapid pe un gel de agaroză. O bandă superioară ar putea fi, de asemenea, vizibilă, care constă din ADN circular-deschis (crestat), care este prezent in substratul relaxat, dar co-migrează cu unii dintre topoizomerii relaxaţi.
Benzile au fost vizualizate prin colorare cu bromură de etidiu (diluţie 1:20000) timp de 30 de minute, urmată de decolorare în apă distilată timp de 10 minute.
Pentru a evalua activitatea compuşilor pe enzimă, benzile de ADN-uri supraspiralizate din gel au fost fotografiate printr-un sistem de imagini digitale ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare), conform instrucţiunilor producătorului.
Intensitatea fluorescentă a fiecărei benzi a fost analizată prin intermediul software-ului ImageQuant TL şi a fost exprimată ca volum (volumul cantităţii necalibrate de material din elementul imaginii după scăderea intensităţii fondului prin utilizarea metodei bilei rulante).
Fiecare intensitate a benzii a fost comparată, procentual, cu intensitatea benzii de probă a vehiculului, care a servit drept control pozitiv, pe acelaşi gel.
Activitatea inhibitoare a fost exprimată ca procent de inhibiţie comparativ cu controlul pozitiv.
Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 2 care urmează.

Analiza de decatenare a topoizomerazei IV

Seturi de decatenare a Topoizomerazei IV *S.aureus* şi *E.coli* (Inspiralis, Marea Britanie) au fost utilizate. Un amestec principal cu un volum total suficient pentru numărul de reacţii efectuate a fost obţinut cu următorii reactivi: 5x tampon de testare (50 mM HEPES-KOH (pH 7,6), 100 mM glutamat de potasiu, 10 mM acetat de magneziu, 10 mM DTT, 1 mM ATP, 50 mg/mL albumină), substrat kDNA (200 ng/reacţie), apă fără RNază-DNază. Alicvote din acest amestec au fost distribuite in fiecare tub, apoi s-au adăugat 10x soluţii stoc de compus sau control vehicul (DMSO) in fiecare tub de reacţie.
Reacţia a început cu adăugarea enzimei Topoizomeraza IV (0,5 U/reacţie).
O probă adăugată cu un volum egal de tampon de diluţie a fost utilizată în calitate de control negativ (fără enzimă).
Tuburile de reacţie s-au turbionat uşor şi s-au incubat timp de 30 minute la temperatura de 37°C. Fiecare reacţie s-a stopat prin adăugarea a 30 μl de soluţie-tampon de stopare şi 30 μl de cloroform/alcool izoamilic (24/1), s-a turbionat uşor timp de 5-10 secunde şi s-a centrifugat la 20000xg timp de 2 minute. Probele prelevate din faza superioară s-au încărcat în 1% gel de agaroză şi s-au supus electroforezei timp de 1 oră la 80V tensiune constantă în TAE (40 mM Tris-acetat, 2 mM EDTA).
Achiziţionarea şi analiza datelor. Datorită masei moleculare ridicate, kDNA nu a putut intra intr-un gel de agaroză în condiţii normale de electroforeză, dar a rămas în godeuri. În prezenţa topoizomerazei Topo IV, mini-cercuri (2,5 Kb) au fost eliberate de către kDNA prin decatenare şi au fost dizolvate rapid şi uşor în gel la tensiuni relativ mari.

Benzile au fost vizualizate prin colorare cu bromură de etidiu (dil 1: 20000) timp de 30 de minute, urmată de decolorare în apă distilată timp de 10 minute.
Pentru o singură analiză a concentrației, pentru a evalua activitatea compușilor pe enzime, benzile de ADN-uri decatenate din gel au fost fotografiate printr-un sistem de imagistică digitală ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare), conform instrucțiunilor producătorului. Intensitatea fluorescentă a fiecărei benzi a fost analizată prin intermediul software-ului ImageQuant TL și a fost exprimată ca volum (volumul cantității necalibrate de material din elementul imaginii după scăderea intensității fondului prin utilizarea metodei bilei rulante). Fiecare intensitate a benzii a fost comparată, procentual, cu intensitatea benzii de probă a vehiculului, care a servit drept control pozitiv, pe același gel.
Activitatea inhibitoare a fost exprimată ca procent de inhibiție față de controlul pozitiv.
Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 2 care urmează mai jos, in care compușii marcați cu un asterisc nu fac parte din invenție.

**Tabelul 2**

| **Compusul nr.** | **conc. (μM)** | ***E. coli*** | | ***S. aureus*** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **% de inhibare a ADN girazei** | **% de inhibare a Topo IV** | **% de inhibare a ADN girazei** | **% de inhibare a Topo IV** |
| 27* | 200 | 61 | 53 | n/a | n/a |
| 29* | 200 | 92 | 100 | 86 | n/a |
| 40* | 200 | 54 | 78 | n/a | n/a |
| 44 | 200 | 100 | 100 | 100 | 65 |
| 46* | 200 | 57 | 94 | 100 | n/a |
| 51 | 100 | 100 | 88 | 91 | n/a |

| **Compusul nr.** | **conc. (μM)** | ***E. coli*** | | ***S. aureus*** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **% de inhibare a ADN girazei** | **% de inhibare a Topo IV** | **% de inhibare a ADN girazei** | **% de inhibare a Topo IV** |
| 52 | 100 | 100 | 96 | 81 | n/a |
| 54 | 100 | 89 | 52 | n/a | n/a |
| 55 | 100 | 94 | 95 | 86 | n/a |
| 56 | 100 | 96 | 79 | 70 | n/a |
| 59 | 100 | 81 | 100 | 90 | 77 |
| 61 | 100 | 92 | 92 | 88 | n/a |
| 62 | 100 | 96 | 71 | 86 | n/a |
| 63* | 100 | 98 | 51 | n/a | n/a |
| 64 | 100 | 93 | 94 | 93 | n/a |
| 65 | 100 | 94 | 80 | 80 | n/a |
| 66 | 100 | 100 | 58 | 87 | n/a |
| 67 | 100 | 89 | 100 | 97 | 100 |
| 69 | 100 | 94 | 51 | 88 | n/a |
| 72 | 100 | 98 | 91 | 97 | 76 |
| 73 | 100 | 85 | n/a | 93 | 49 |
| 77 | 50 | 93 | 73 | 85 | n/a |
| 78 | 50 | 89 | 65 | 81 | n/a |
| 79 | 50 | 100 | 100 | 87 | 92 |
| 80 | 50 | 100 | 100 | 92 | 89 |
| 86* | 50 | 96 | 64 | 95 | 53 |
| 88 | 50 | 100 | 100 | 100 | 88 |
| 89 | 50 | 87 | 51 | n/a | n/a |
| 90 | 50 | 93 | 81 | 89 | n/a |
| 91 | 50 | 99 | 95 | 95 | 67 |
| 93 | 50 | 100 | 100 | 95 | 63 |
| 94 | 50 | 100 | 91 | 100 | 88 |
| 95 | 50 | 92 | 53 | 81 | n/a |
| 98 | 50 | 93 | 90 | 90 | n/a |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 99 | 50 | 98 | 100 | 94 | 92 |
| 100 | 50 | 95 | 76 | 91 | n/a |
| 102 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 103 | 50 | 98 | 100 | 100 | 100 |
| 104 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 105 | 50 | 91 | 66 | 100 | n/a |
| 106 | 50 | 100 | 100 | 100 | 68 |
| 108 | 50 | 100 | 76 | 100 | n/a |
| 109 | 50 | 100 | 72 | 100 | n/a |
| 124 | 50 | 79 | 62 | 75 | n/a |
| 125* | 50 | 86 | 68 | 89 | n/a |
| 126* | 50 | 96 | 100 | 95 | 86 |
| 127* | 50 | 89 | 70 | 76 | n/a |
| 131 | 50 | 100 | 100 | 81 | 78 |
| 134 | 50 | 87 | 78 | 71 | n/a |
| 143 | 50 | 96 | 91 | 89 | n/a |
| 144 | 50 | 72 | 85 | 65 | n/a |
| 145 | 50 | 99 | 100 | 97 | n/a |
| 146 | 50 | 91 | 100 | 93 | n/a |
| 147 | 50 | 84 | 74 | 85 | n/a |
| 148 | 50 | 96 | 100 | 100 | 100 |
| 149 | 50 | 90 | 90 | 100 | 100 |
| 150* | 50 | 50 | 50 | 100 | 50 |
| 152 | 50 | 88 | 100 | 100 | 88 |
| 153 | 50 | 72 | 50 | 100 | 61 |
| 155 | 50 | 60 | 0 | 50 | 50 |
| 156 | 50 | 78 | 91 | 89 | 86 |
| 158 | 50 | 95 | 97 | 100 | 100 |
| 159 | 50 | 94 | 98 | 100 | 100 |
| 162 | 50 | 95 | 100 | 100 | 100 |
| 163 | 50 | 80 | 90 | 30 | 100 |
| 166 | 50 | 80 | 90 | 70 | 97 |
| 171 | 50 | 93 | 97 | 100 | 72 |
| 172 | 50 | 94 | 89 | 64 | 39 |
| 177 | 50 | 77 | 74 | 98 | 14 |
| 184 | 50 | 68 | 58 | 83 | 69 |
| 186 | 50 | 70 | 54 | 100 | 87 |
| 187 | 50 | 79 | 82 | 95 | 95 |
| 188 | 50 | 100 | 92 | 97 | 98 |
| 192 | 50 | 70 | 37 | 88 | 76 |
| 195 | 50 | 99 | 100 | 100 | 100 |
| 196 | 50 | 85 | 100 | 83 | 89 |
| 199 | 50 | 90 | 100 | 92 | 100 |
| 203 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| n/a = neactiv | | | | | |

Rezultatele de mai sus au demonstrat că compușii exemplificați au inhibat eficient atât ADN giraza, cat și Topo IV a *E.coli*, care este o bacterie gram-pozitivă și/sau *S.aureus*, care este o bacterie gram-negativă.

Exemplul 2

Determinarea $CI_{50}$

Compușii care în Exemplul 1 de mai sus au arătat o activitate inhibitoare s-au analizat suplimentar in curba răspuns-concentrație (opt concentrații semilogaritmice cuprinse între 0,1 și 300 μM) pentru a determina $CI_{50}$.

Benzile de ADN supraspiralizat sau decatenat obținute astfel cum este descris în Exemplul 1 au fost analizate după cum urmează.

Benzile au fost analizate prin echipamente de documentare cu gel (Syngene, Cambridge, Marea Britanie) şi cuantificate cu utilizarea software-ul Syngene Gene Tools. Datele privind gelul neprelucrate (volumele benzilor fluorescente) colectate de la Syngene, software-ul de analiză a gelului GeneTools au fost transformate intr-un procent din controlul de 100% (banda ADN-lui complet supraspiralizat sau decatenat). Aceste date au fost analizate cu utilizarea versiunii SigmaPlot 12.3 (2013). Datele $CI_{50}$ s-au calculat utilizand instrumentul de regresie neliniară pentru ajustarea curbei globale, selectand funcţia unică de ajustare cu 2 parametri din categoria ecuaţiei de decădere exponenţială.

Rezultatele sunt raportate în Tabelul 3 care urmează mai jos, în care compuşii marcaţi cu un asterisc nu fac parte din invenţie.

**Tabelul 3**

| **Compusul nr,** | ***E, coli*** | | ***S, aureus*** | |
|---|---|---|---|---|
| | **$CI_{50}$ a ADN girazei** | **$CI_{50}$ a Topo IV** | **$CI_{50}$ a ADN girazei** | **$CI_{50}$ a Topo IV** |
| 29* | 6 | 10 | 20 | - |
| 44 | 0,5 | 10 | 14 | 90 |
| 51 | 0,9 | 2,4 | 4,5 | - |
| 52 | 2,3 | 1,7 | 6,8 | - |
| 55 | 2,1 | 2,6 | 5,6 | - |
| 56 | 4,8 | 13,1 | 33,1 | - |
| 59 | 1,2 | 16,1 | 4,4 | 18,5 |
| 61 | 3,3 | 20,2 | 8,7 | - |
| 62 | 22,3 | 6,7 | 6,9 | - |
| 64 | 20,4 | 16,5 | 5,2 | - |
| 65 | 40,6 | 29,3 | 26,8 | - |
| 66 | 2,3 | 3,2 | 12,1 | - |
| 67 | 0,8 | 1,7 | 2,8 | 11,8 |
| 69 | 12 | 51 | 300 | - |
| 72 | 2,6 | 3,8 | 9,6 | 52 |
| 73 | 66 | - | 43,3 | 136,9 |
| 77 | 6,8 | 3,8 | 13,9 | - |
| 78 | 19,5 | 6,8 | 6,3 | - |
| 79 | 0,6 | 1,2 | 5,2 | 5,5 |
| 80 | 1,2 | 1,3 | 3,9 | 3,1 |
| 86* | 7,6 | 7,8 | 3,7 | 52,8 |
| 88 | 3,2 | 0,9 | 1,1 | 6,7 |
| 89 | 28 | 54 | 33 | - |
| 90 | 8,3 | 15,5 | 9,3 | - |
| 91 | 0,9 | 1,9 | 2,6 | 7,1 |
| 93 | 2,2 | 3,8 | 5,2 | 6,9 |
| 94 | 4,8 | 3,0 | 4,2 | 13,8 |
| 95 | 5,6 | 3,9 | - | - |
| 98 | 5,6 | 8,8 | 4,6 | - |
| 99 | 2,1 | 1,5 | 0,4 | 3,5 |
| 100 | 4,5 | 10,2 | 4,7 | - |
| 102 | 1,8 | 1,1 | 1,5 | 1,7 |
| 103 | 1,1 | 1,3 | 1,6 | 3,0 |
| 104 | 1,5 | 0,4 | 0,6 | 0,3 |
| 105 | 11,4 | 5,6 | 6,6 | - |
| 106 | 2,7 | 2,2 | 1 | 0,6 |
| 108 | 1,0 | 1,8 | 4,8 | - |
| 109 | 5,1 | 5,6 | 20,7 | - |
| 124 | 7,0 | 6,0 | 9,0 | - |
| 125* | 6,3 | 59 | 19 | - |
| 126* | 1,3 | 8,0 | 1,3 | 15 |
| 127* | 2,9 | 52,5 | - | - |
| 134 | 2,8 | 2,5 | 0,81 | 1,72 |
| 148 | 0,42 | 0,12 | 0,024 | 0,05 |

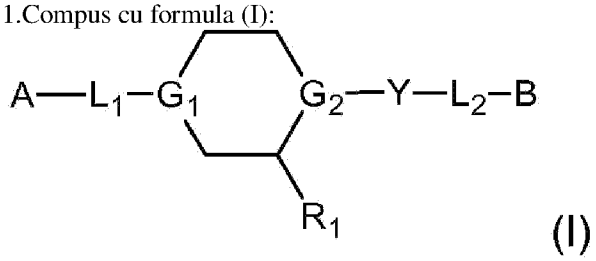
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 149 | 0,1 | 0,14 | 0,018 | 0,04 |
| 150* | 17,1 | 4,24 | 1,02 | 5,89 |
| 152 | 0,66 | 0,85 | 0,31 | 0,53 |
| 153 | 1,42 | 1,34 | 0,49 | 2,3 |
| 155 | 6,31 | - | 8,74 | 7,21 |
| 156 | 2,74 | 0,64 | 1,76 | 1,25 |
| 158 | 1,86 | 0,92 | 0,86 | 2,13 |
| 159 | 1,65 | 1,04 | 0,51 | 1,09 |
| 162 | 4,85 | 0,95 | 0,88 | 0,31 |
| 163 | 4,4 | 9,89 | 82,7 | 1,22 |
| 166 | 0,15 | 0,2 | 1,13 | 0,3 |
| 187 | 0,19 | 1,57 | 0,16 | 1,37 |
| 188 | 0,09 | 0,3 | 0,015 | 0,2 |
| 192 | 0,08 | 0,13 | 0,017 | 0,1 |
| 195 | 0,14 | 0,3 | 0,1 | 0,1 |
| 196 | 0,79 | 2,54 | 0,16 | 0,39 |

**(56) Referinţe bibliografice citate in raportul de documentare:**

- WO-A1-2010/081874
- WO-A1-2010/084152
- WO-A1-2013/068948

**(57) Revendicări:**

1.Compus cu formula (I):




(I)

in care

$G_1$ şi $G_2$, identici sau diferiţi între ei, reprezintă CH sau N, cu condiţia că cel puţin unul dintre $G_1$ şi $G_2$ reprezintă N;

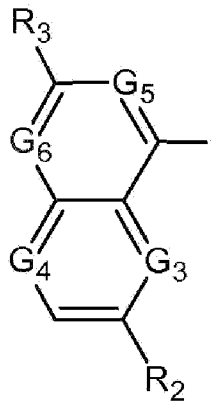
$R_1$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, OH, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), alchil ($C_{1-3}$)-OH, -COOR' sau -CONR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$);

$L_1$ reprezintă o legătură σ, -$CH_2$-, -O- sau -NH-;

Y reprezintă o grupare alchilenil ($C_{1-6}$), o grupare alchilenil -NH-($C_{1-6}$) sau o grupare cicloalchilenil ($C_{4-5}$), gruparea menţionată fiind opţional substituită cu o grupare hidroxi sau o grupare amino sau o grupare formamido (-NH-CHO);

$L_2$ reprezintă legătura σ, -NH- sau alchilenil -NH-($C_{1-6}$);

A reprezintă o grupare biciclică condensată având următoarea formulă (III)



(III)

în care

$G_3$ reprezintă N sau C(R'), în care R' este H sau alchil ($C_{1-3}$);

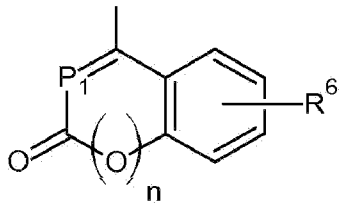
$G_4$, $G_5$ şi $G_6$ identici sau diferiţi între ei, reprezintă CH, CF, C-CN sau N;

$R_2$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, hidroxi, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), $CF_3$, $OCF_3$ sau NR'R", în care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$); şi

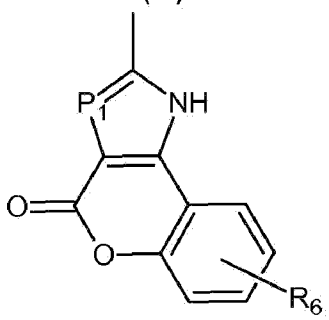
$R_3$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, hidroxi, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), trifluorometil sau NR'R", în care R' şi R" reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$);

şi

B reprezintă o grupare biciclică condensată având următoarea formulă (V) sau o grupare triciclică condensată având următoarea formulă (VII):



(V)



(VII)

în care

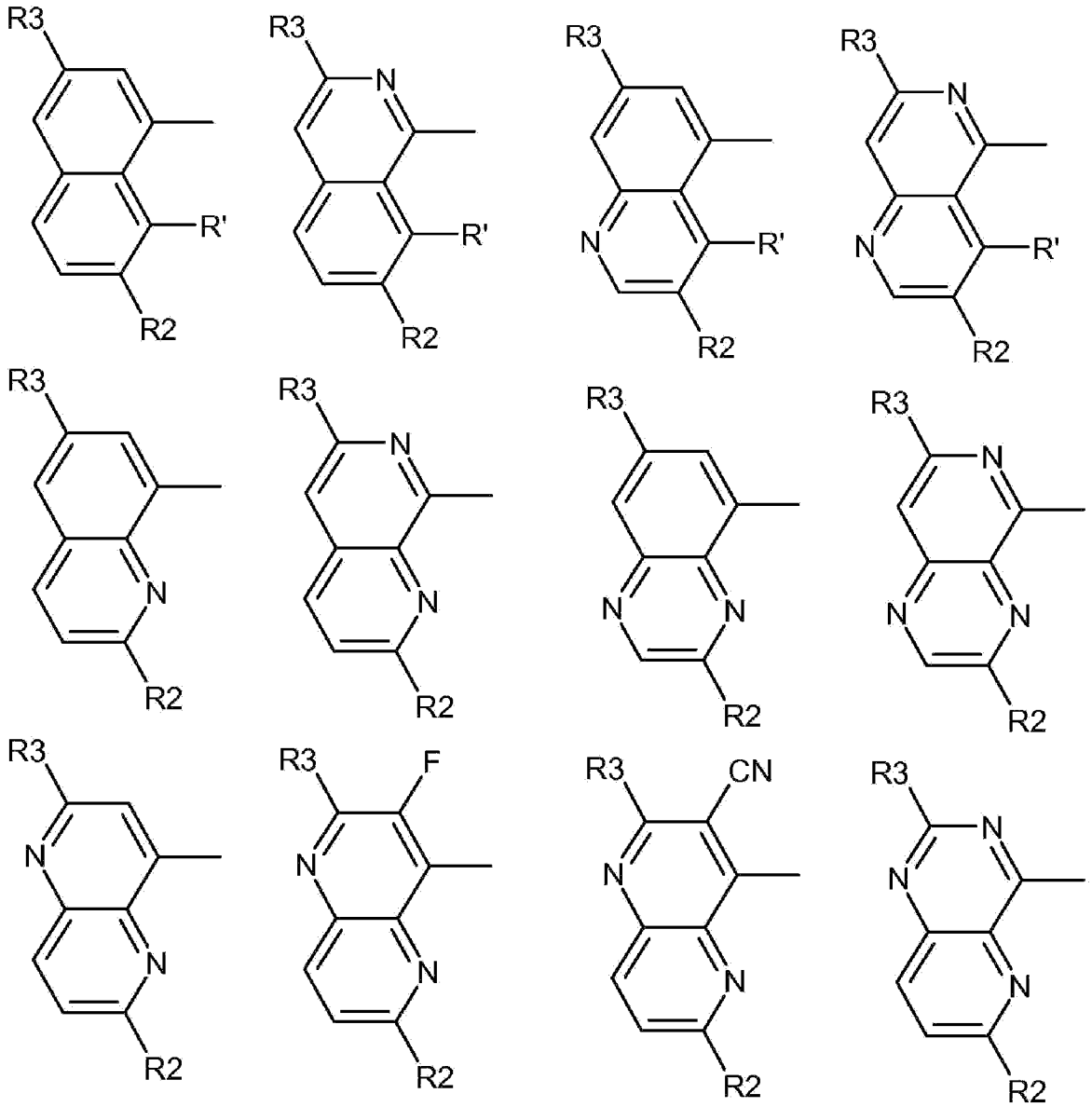
$P_1$ reprezintă N sau CR', în care R' reprezintă H, CN sau $CF_3$;

n reprezintă 0 sau 1; şi

$R_6$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, $CF_3$, hidroxi sau NR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$);

şi săruri de adiţie cu acizi sau baze organice sau anorganice acceptabile farmaceutic, enantiomeri, N-oxizi şi săruri de amoniu cuaternare ale compusului menţionat cu formula (I).

2.Compus conform revendicării 1, în care A este un inel biciclic condensat avand una dintre următoarele formule:



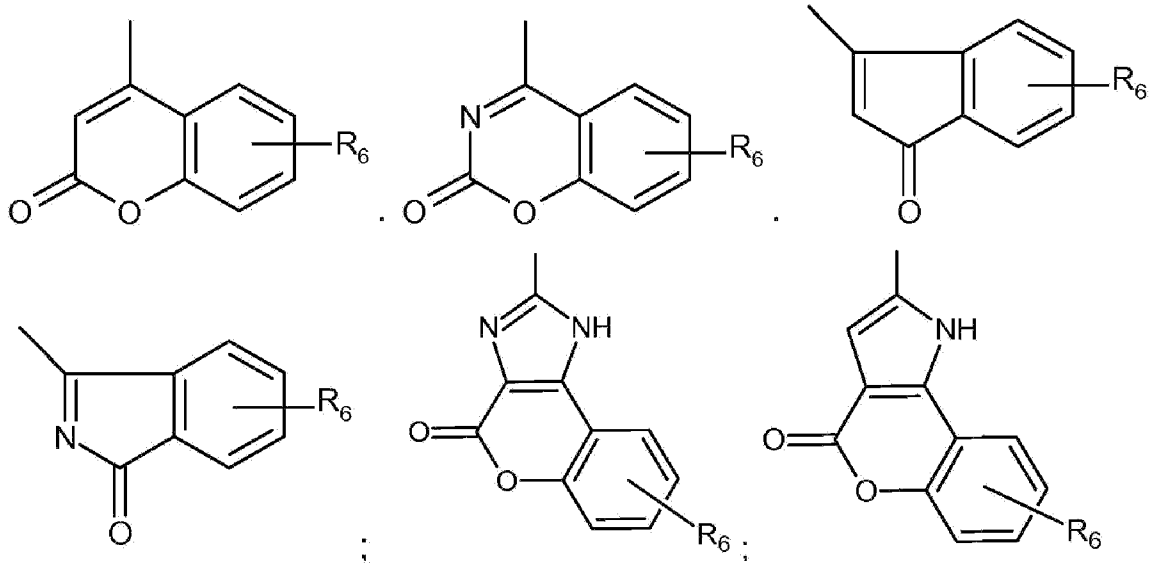

in care

R' este H sau alchil ($C_{1-3}$)

$R_2$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, hidroxi, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), $OCF_3$ sau NR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$); şi

$R_3$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, hidroxi, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$), trifluorometil sau NR'R", in care R' şi R" reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

3.Compus conform revendicării 1, în care B reprezintă o grupare biciclică condensată având una dintre următoarele formule:



in care $R_6$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, $CF_3$, hidroxi sau NR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

4.Compus conform revendicării 1, în care $G_3$ reprezintă N, CH sau $C(CH_3)$.

5.Compus conform oricărei dintre revendicările precedente 1-4, in care $R_3$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, ciano, alchil ($C_{1-3}$) sau NR'R", in care R' şi R" reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

6.Compus conform oricărei dintre revendicările precedente 1-4, in care $R_3$ reprezintă un atom de hidrogen, F, Cl, ciano, $CH_3$, $NH_2$ sau $N(CH_3)_2$.

7.Compus conform oricărei dintre revendicările precedente 1-4, in care $R_1$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de fluor, un atom de clor, OH, alchil ($C_{1-3}$)-OH, -COOR' sau -CON(R')(R"), in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

8.Compus conform oricărei dintre revendicările precedente 1-4, in care $R_2$ reprezintă un atom de hidrogen, un atom de halogen, ciano, alchil ($C_{1-3}$), alcoxi ($C_{1-3}$) sau NR'R", in care R' şi R", identici sau diferiţi între ei, reprezintă un atom de hidrogen sau alchil ($C_{1-3}$).

9.Compus conform oricărei dintre revendicările precedente 1-4, în care Y reprezintă o grupare alchilenil ($C_{1-4}$), o grupare alchilenil -NH-($C_{1-4}$) sau o grupare cicloalchilenil ($C_{4-5}$), gruparea menţionată fiind opţional substituită cu o grupare hidroxi sau o grupare amino.

10. Compus conform oricărei dintre revendicările precedente 1-4, in care $R_6$ reprezintă un atom de hidrogen sau un atom de halogen.

11. Compoziţie farmaceutică care conţine cel puţin un compus cu formula (I) conform oricărei dintre revendicările precedente 1-10, o sare a acestuia cu un acid sau o bază organică sau anorganică acceptabilă farmaceutic, sau un enantiomer al acestuia, sau o sare de amoniu cuaternară a acestuia, sau un N-oxid al acestuia, şi cel puţin un excipient inert acceptabil farmaceutic.

12. Compus cu formula (I) conform oricărei dintre revendicările precedente 1-10, pentru utilizare în medicină.

13. Compus cu formula (I) conform oricărei dintre revendicările precedente 1-10, pentru utilizare in tratamentul infecţiilor bacteriene.

14. Compus cu formula (I) conform oricărei dintre revendicările precedente 1-10 pentru utilizare conform revendicării 13, în care infecţiile bacteriene menţionate sunt selectate din grupul constand dintr-o infecţie a pielii, o infecţie a mucoasei, o infecţie ginecologică, o infecţie a tractului respirator (ITR), o infecţie a SNC, o infecţie gastrointestinală, o infecţie osoasă, o infecţie cardiovasculară, o infecţie cu transmitere sexuală sau o infecţie a tractului urinar.