



MD/EP 3265459 T2 2019.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3265459 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 405/12 (2006.01.01)
A61K 31/445 (2006.01.01)
A61P 25/28 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

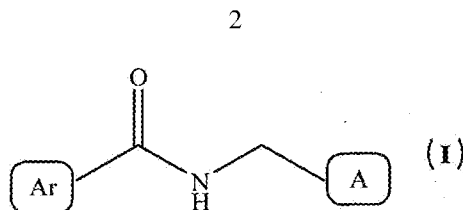
(21) Numărul de depozit: e 2018 0052	(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 09/2019, 2019.09.30
(22) Data de depozit: 2016.01.07	(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 20/2019, 2019.05.15
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16711355.4, 2016.01.07	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2018, 2018.03.31
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3265459, 2019.05.15	
(31) Numărul cererii prioritare: 709CH2015	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.02.13	
(33) Țara cererii prioritare: IN	
(71) Solicitant: Suven Life Sciences Limited, IN	
(72) Inventatori: NIROGI Ramakrishna, IN; SHINDE Anil Karbhari, IN; MOHAMMED Abdul Rasheed, IN; SARAF Sangram Keshari, IN; BOGARAJU Narsimha, IN; SUBRAMANIAN Ramkumar, IN; JAYARAJAN Pradeep, IN; BHYRAPUNENI Gopinadh, IN; JASTI Venkateswarlu, IN	
(73) Titular: Suven Life Sciences Limited, IN	
(74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Compuși amidici în calitate de agoniști ai receptorilor 5-HT4

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la compuși cu formula (I), incluzând stereoizomerii lor și sărurile acceptabile farmaceutic. Această invenție se referă, de asemenea, la metode de fabricare a unor astfel de compuși și a compozițiilor farmaceutice care conțin astfel de compuși. Compușii acestei invenții sunt utili în tratamentul diferitelor tulburări care sunt legate de receptorul 5-hidroxitriptamină 4 (5-HT4).



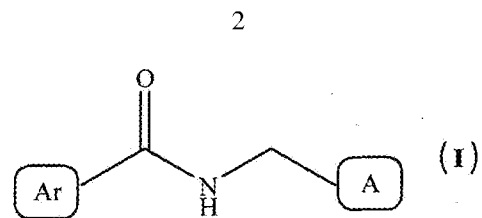
Revendicări: 7

Figuri: 5

MD/EP 3265459 T2 2019.09.30

(54) Amide compounds as 5-HT₄ receptor agonists**(57) Abstract:**

1
The present invention relates to compounds of formula (I), including their stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts. This invention also relates to methods of making such compounds and pharmaceutical compositions comprising such compounds. The compounds of this invention are useful in the treatment of various disorders that are related to 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT₄) receptor.



Claims: 7

Fig.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****DOMENIUL INVENTIEI**

5

Prezenta invenție se referă la compuși din formula (I) sau stereoisomerii lor și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora ca agoniști ai receptorilor pentru 5-hidroxitriptamina 4 (5-HT₄). Prezenta invenție descrie de asemenea compoziții farmaceutice care conțin acești compuși și în prezenta se descriu și metode de preparare a acestor compuși.

10

BAZA INVENTIEI

Receptorul 5-HT₄ este unul din cele șapte subtipuri ale receptorilor de 5-hidroxitriptamină (5-HT). Este o proteină cu 7 domenii transmembranare cuplată cu o proteină G legată pozitiv de activarea adenilat ciclazei (Molecular Pharmacology, 1990, 37, 408-411). S-a descoperit că agoniștii receptorilor 5-HT₄ au utilitate posibilă în tratarea bolilor cum ar fi boala Alzheimer (AD), schizofrenia, depresia, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Huntington, boala Parkinson și mai multe alte tulburări psihiatrice (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 527-553). Se știe că agoniștii receptorilor 5-HT₄ îmbunătățesc memoria în diferite experimente comportamentale pe rozătoare (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2003, 367: 621-628). Receptorii 5-HT₄ au de asemenea un rol esențial în reglarea plasticității sinaptice și determinarea proprietăților specifice ale informațiilor sinaptice stocate (Cerebral Cortex, 2005, 15, 1037-1043). Studiile autoradiografice care folosesc antagoniștii receptorilor 5-HT₄ [¹²⁵I] SB207710 și [³H]GR113808 la șobolan, șoarece, cobai sau în creier uman post-mortem au arătat că receptorul 5-HT₄ este prezent la densitate mare în sistemul limbic, inclusiv hipocamp și cortexul frontal (Neuropharmacology 1994, 33, 527-541; European Neuropsychopharmacology, 2003, 13, 228-234), sugerând un rol al receptorului 5-HT₄ în memorie și cogniție.

Nu se găsesc pe piață medicamente care țintesc specific mecanismele celulare ale bolii Alzheimer (AD), și anume generarea β-proteinei amiloide neurotoxice (Aβ) din proteina precursoră amiloidă (APP). AD este o tulburare neurodegenerativă progresivă caracterizată prin apariția plăcilor senile alcătuite în principal din β-proteină amiloidă (Aβ) și dezvoltarea nodurilor neurofibrilare în creierul pacienților (Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1997, 56, 321-339). Pacienții AD prezintă de asemenea deficite cognitive, potențare perturbată pe termen lung (LTP), deficite de învățare și memorie (Neuron, 2004, 44, 181-193) și un deficit consistent în neurotransmiterea colinergică.

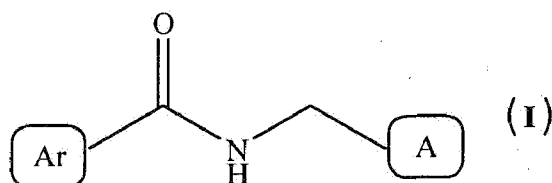
Documentațiile de brevet WO2005049608, WO2006090224, WO2011099305, WO2011101774, WO2007048643, WO2007068739, WO2007096352, US20080207690 și US20080269211 au dezvăluit câțiva compuși ai receptorilor 5-HT₄. Deși în literatură au fost descriși câțiva agoniști/agoniști parțiali ai receptorilor 5-HT₄, pe piață nu a fost lansat până acum nici un compus, fie el agonist sau agonist parțial, care țintește receptorul 5-HT₄, pentru tratarea afecțiunilor legate de demență. Este nevoie așadar de descoperirea unor agoniști/agoniști parțiali noi ai receptorilor 5-HT₄ cu structuri chimice noi pentru tratarea tulburărilor afectate de receptorul 5-HT₄.

45

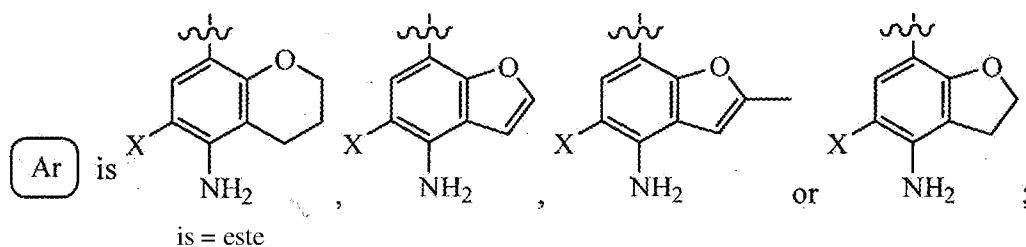
REZUMATUL INVENTIEI

Intr-un aspect, prezenta invenție se referă la agoniști ai receptorilor 5-HT₄ din compusul având formula (I),

50

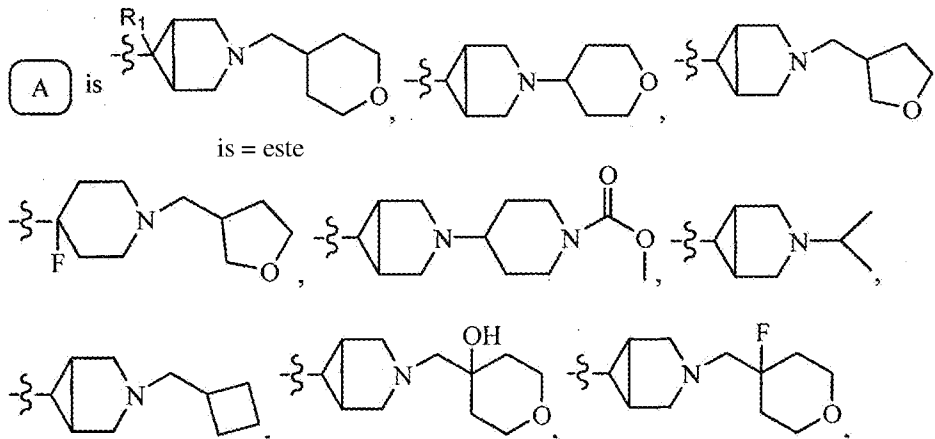


sau stereoisomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic;
unde

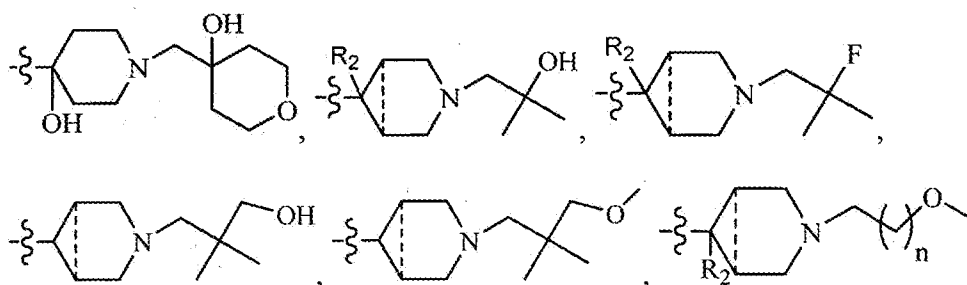


X este halogen sau hidrogen;

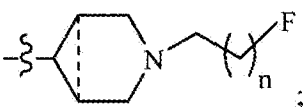
5



10



15 sau



este punctul de atașare;

20 ----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;

R₁ reprezintă hidrogen, fluor sau hidroxil;

R₂ reprezintă, la fiecare apariție, hidrogen sau fluor;

n este 1 sau 2.

25 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la procesele de preparare a compușilor din formula (I) sau a stereoisomerilor și sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică ce conține o cantitate eficientă terapeutic din cel puțin un compus din formula (I) sau stereoisomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic și excipienți sau vehicule acceptabile farmaceutic.

30 Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compuși din formula (I) sau stereoisomerii lor și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pentru utilizare ca agoniști ai receptorilor 5-HT₄.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compuși din formula (I) sau stereoisomerii lor și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora pentru utilizare în tratarea

diferitelor afecțiuni selectate dintre AD, schizofrenie, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Huntington, boala Parkinson sau tulburări psihiatrice.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o metodă de tratament al bolilor legate de receptorul 5-HT₄, cuprinzând administrarea la un pacient în nevoie a unei cantități eficiente terapeutice dintr-un compus din formula (I) sau stereoisomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic.

Intr-un alt aspect, prezenta invenție se referă la utilizarea compusului din formula (I) sau a stereoisomerilor și sărurilor sale acceptabile farmaceutic în prepararea unui medicament pentru tratarea afecțiunilor legate de receptorul 5-HT₄.

Compușii reprezentativi din prezenta invenție îi includ pe cei specificați mai jos. Prezenta invenție nu va fi interpretată ca limitându-se la aceștia.

- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă clorhidrat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă hemifumarat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;
- (*R,S*) 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă;
- (*R,S*) 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} -croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}- benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă};
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat};
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat;

- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 10 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 4-Amino-5-bromo-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 15 4-Amino-5-bromo-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 20 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 25 4-Amino-5-cloro-*N*-{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-hidroxi-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-hidroxi-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 30 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;
- 35 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 40 4-Amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;
- 45 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 50 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 55 5-Amino-6-bromo-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă;
- 60

- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil } benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}-benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}-benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(3-metoxipropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;
- 4-Amino-5-bromo-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat; și
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro etil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

- 55 **Figura 1:** Efectul compusului testat asupra nivelurilor sAPP α corticale din creierul șoarecilor
- Figura 2:** Efectul compusului testat asupra modulării acetilcolinei din hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi
- Figura 3:** Evaluarea efectului compusului testat asupra modulării acetilcolinei din hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi
- 60 **Figura 4:** Efectul compusului testat asupra modulării acetilcolinei din cortexul frontal al șobolanilor Wistar masculi

Figura 5: Evaluarea efectului compusului testat asupra asupra modulării acetilcolinei din hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

5

Dacă nu se menționează altceva, următorii termeni folosiți în specificație și revendicări au înțelesurile indicate mai jos:

Termenul "halogen" înseamnă fluor, clor, brom sau iod.

Termenul "agonist" înseamnă agonist complet sau parțial.

10

Expresia "cantitate eficientă terapeutic" este definită ca o cantitate a unui compus din prezenta invenție care (i) tratează o anumită boală sau afecțiune, (ii) elimină unul sau mai multe simptome ale bolii sau afecțiunii respective, (iii) întârzie declanșarea unuia sau mai multor

simptome ale bolii sau afecțiunii descrise în prezenta.

15

Reactivii comerciali au fost utilizați fără purificare suplimentară. TA este definită ca temperatura ambiantă, în mod tipic de la circa 25°C la circa 35°C. Dacă nu se indică altceva, toate spectrele de masă au fost obținute folosind condițiile ESI. Spectrele ¹H-NMR au fost înregistrate la 400 MHz cu ajutorul unui instrument Bruker. Ca solvent s-a folosit cloroform deuterat, metanol sau dimetilsulfoxid. TMS a fost utilizat ca standard de referință intern. Valorile de deplasare chimică sunt exprimate în părți la milion (δ). Următoarele abrevieri se folosesc pentru multiplicitatea semnalelor NMR: s=singlet, bs=singlet larg, d=dublet, t=triplet, q=cuartet, qui=cvintet, h=heptet, dd=dublet dublu, dt=triplet dublu, tt=triplet de tripleți, m=multiplu. Cromatografia se referă la cromatografia în coloană de silicagel 100 - 200 realizată în condiții de presiune cu azot (cromatografie rapidă).

20

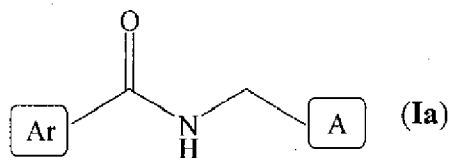
25

Aplicări

Compușii din formula (I) pot cuprinde aplicările indicate mai jos. Se va înțelege că aplicările de mai jos ilustrează prezenta invenție, fără a limita revendicările la aplicările specifice exemplificate.

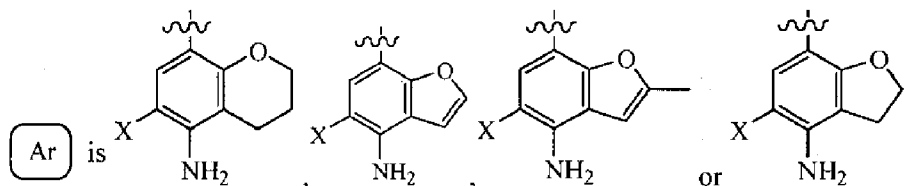
Intr-o aplicare, se prevede un compus din formula (Ia):

30



sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde

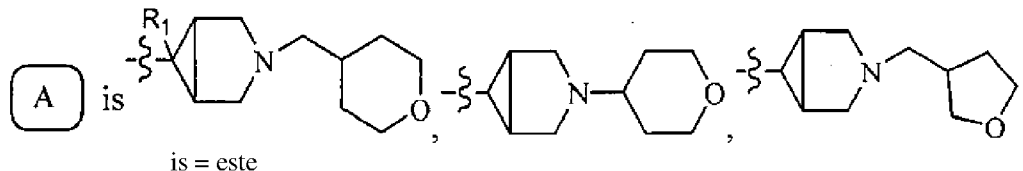
35

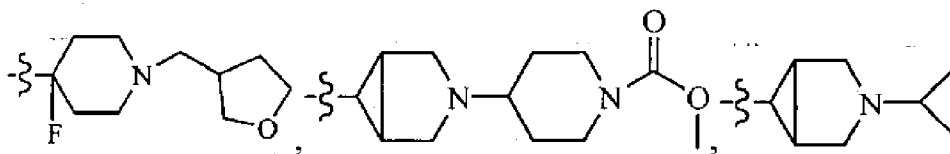


is = este

X este clor, brom sau hidrogen;

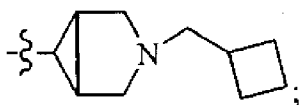
40





sau

5

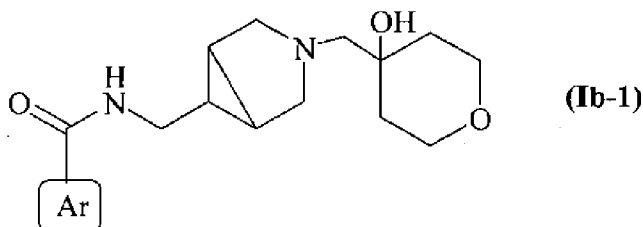


~~~~ este punctul de atașare;

R<sub>1</sub> reprezintă hidrogen, fluor sau hidroxil.

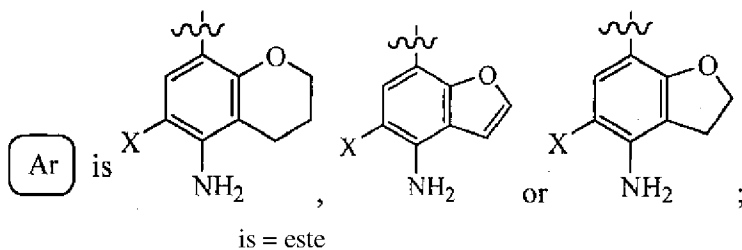
10

Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (Ib-1), obținut din compusul din formula (I):



15

sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde

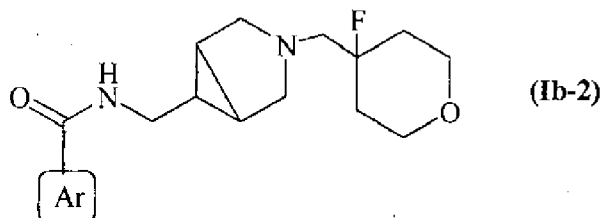


20

~~~~ este punctul de atașare;

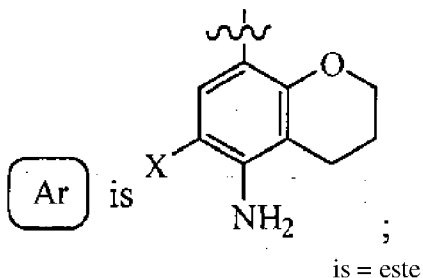
X este clor.


Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (Ib-2), obținut din compusul din formula (I):



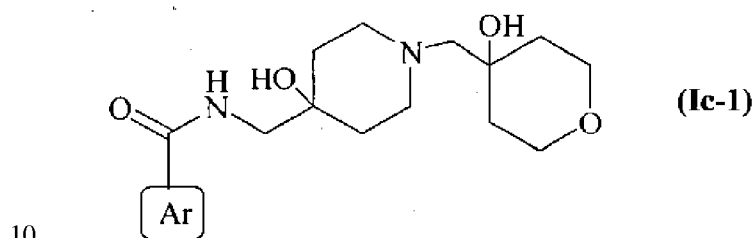
25

sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde

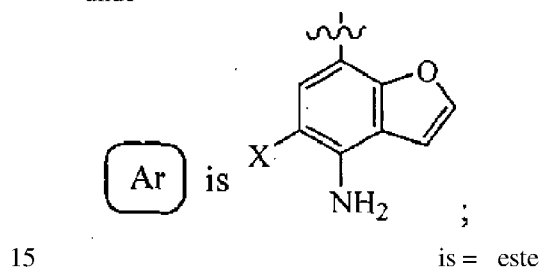



- 5  este punctul de atașare;
 X este clor.

Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (**Ic-1**), obținut din compusul din formula (I):

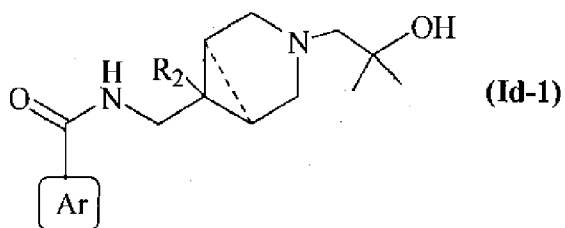


- 10 sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde

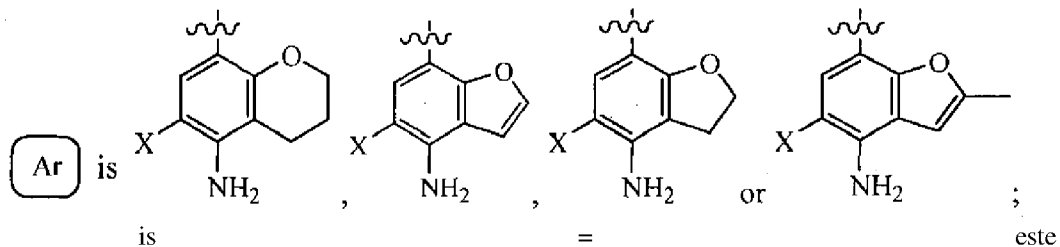


- 15  este punctul de atașare;
 X este clor.

20 Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (**Id-1**), obținut din compusul din formula (I):

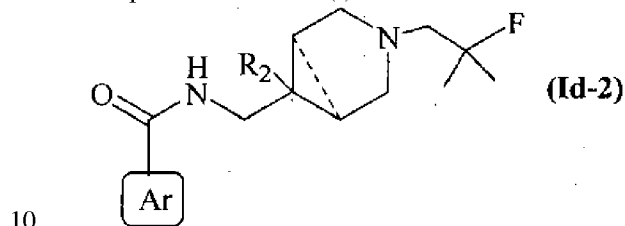


- 25 sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde
 ----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;



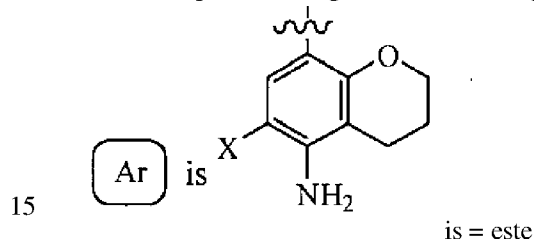
- este punctul de ataşare;
 5 X este clor sau brom;
 R₂ reprezintă hidrogen sau fluor.

Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (**Id-2**), obţinut din compusul din formula (I):



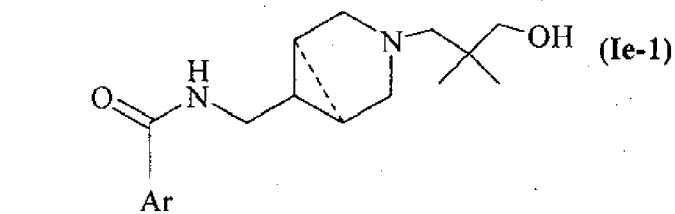
sau stereoisomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde

----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;



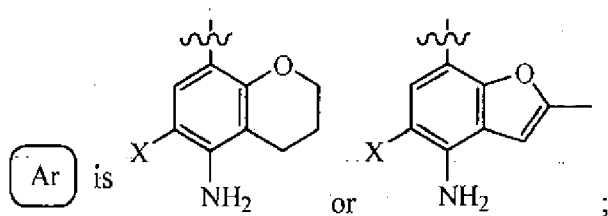
- este punctul de ataşare;
 20 X este clor;
 R₂ reprezintă hidrogen sau fluor.

Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (**Ie-1**), obţinut din compusul din formula (I):



sau stereoisomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde

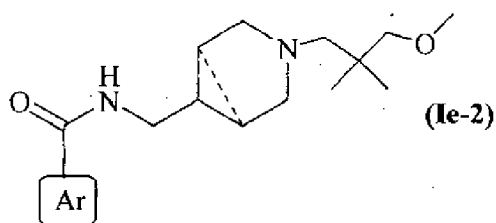
----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;



is = este

- 5 este punctul de atașare;
X este clor.

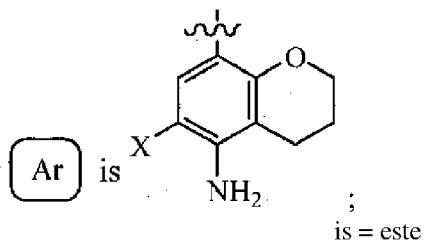
Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (Ie-2), obținut din compusul din formula (I):



10

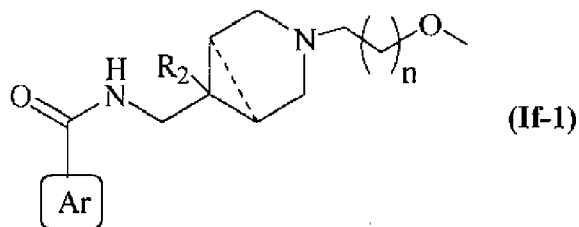
sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic,

- 15 ----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;



- 20 este punctul de atașare;
X este clor.

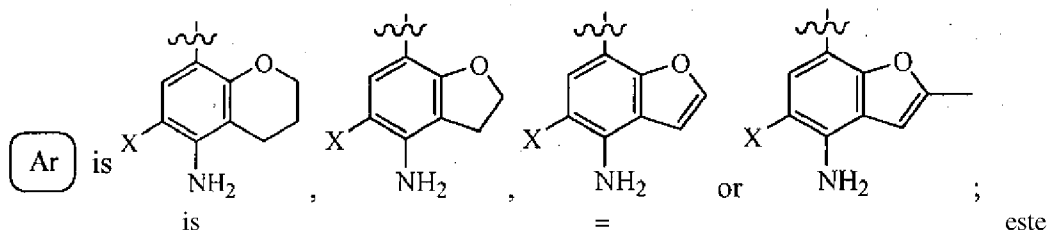
Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (If-1), obținut din compusul din formula (I):




25

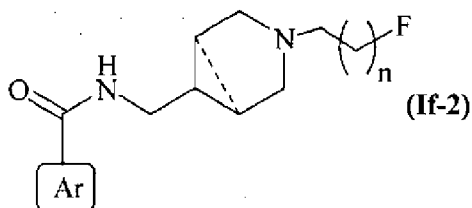
sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic,
unde

- reprezintă o legătură sau nici o legătură;

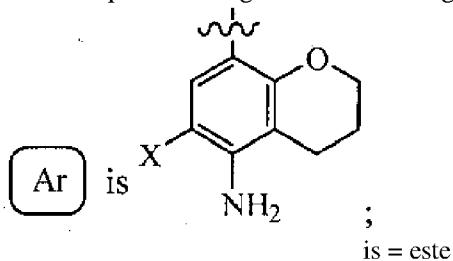



- 5  este punctul de atașare;
 X este clor sau brom;
 R₂ reprezintă hidrogen sau fluor.
 n este 1 sau 2.

- 10 Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (If-2), obținut din compusul din formula (I):

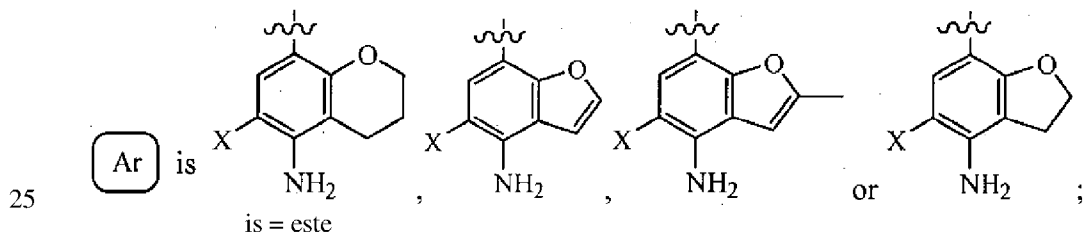


- 15 sau stereozomerii și sărurile sale acceptabile farmaceutic, unde
 ----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;

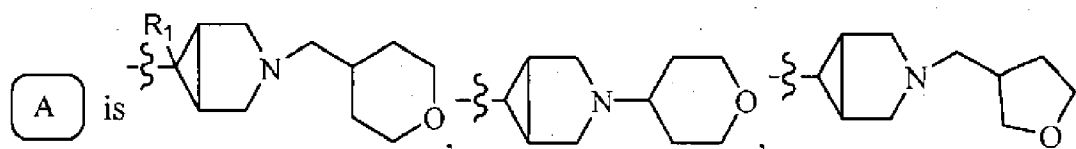


- 20  este punctul de atașare;
 X este clor;
 n este 1 sau 2.

Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (I), unde:

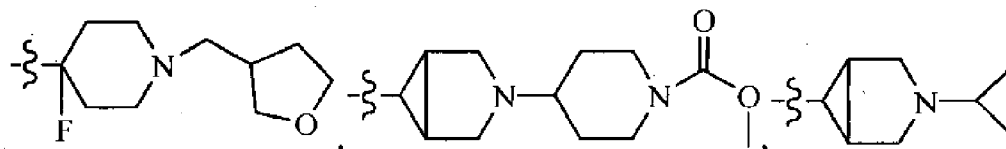


X este clor, brom sau hidrogen;

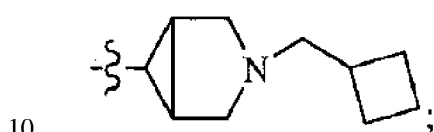



is = este

5



sau



 este punctul de atașare;
R₁ reprezintă hidrogen.

15 Conform unei alte aplicări, se prevede un compus din formula (I), unde: R₁ reprezintă hidrogen.

Compoziții farmaceutice

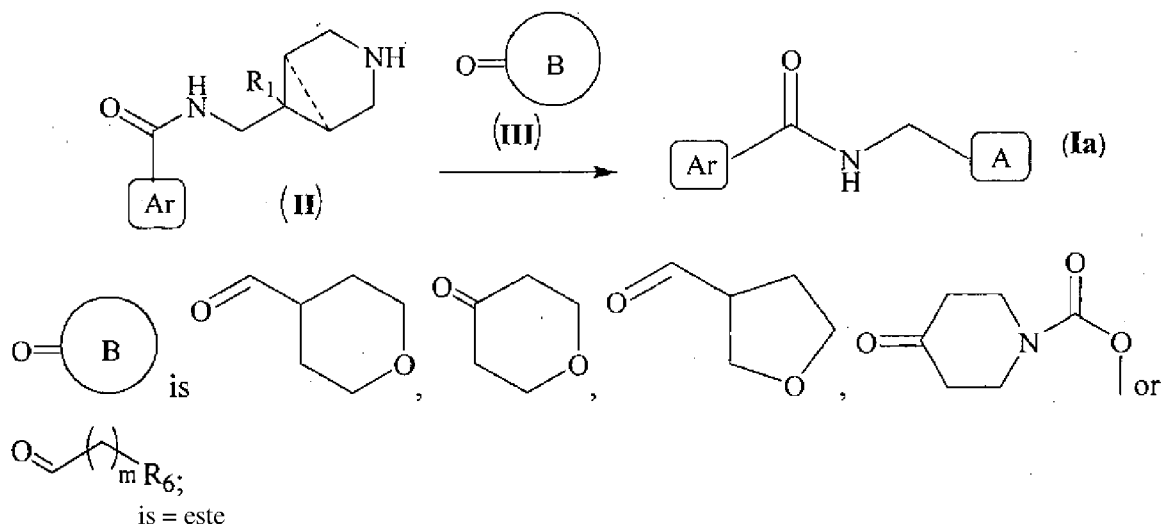
Pentru utilizarea terapeutică a compușilor din formula (I) sau a stereoisomerilor și sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora, vor fi preparați în mod normal într-o compoziție farmaceutică în conformitate cu practica farmaceutică standard.

20 Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție pot fi preparate într-un mod convențional folosind unul sau mai mulți excipienți acceptabili din punct de vedere farmaceutic. Excipientul acceptabil din punct de vedere farmaceutic este un vehicul sau solvent. Astfel, compușii activi din invenție pot fi preparați pentru dozaj oral. Aceste compoziții farmaceutice și procedurile de preparare a acestora sunt bine cunoscute în domeniu (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21st Edition, Williams & Wilkins, 2006).

25 Doza compușilor activi poate varia în funcție de factori cum ar fi vârsta și greutatea pacientului, natura și gravitatea bolii tratate și alți factori similari. Prin urmare, orice referință din prezenta la o cantitate eficientă din punct de vedere farmacologic a compușilor având formula generală (I), a stereoisomerilor și sărurilor acceptabile farmaceutic ale acestora se referă la factorii menționați mai sus.

Metode de preparare

30 Compușii din formula (I) pot fi preparați folosind **Schemele I - VI** indicate mai jos:

Scheme I:

- 5 R_1 reprezintă hidrogen sau fluor;
 m este 0 sau 1;
 ----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;
 R_6 este izopropil sau ciclobutil.

10 In **Scheme I** de mai sus, toate simbolurile sunt așa cum s-a definit mai sus.

Compușii din formula **(Ia)** sunt preparați conform **Schemei I**.

Compusul din formula **(II)** este cuplat cu compusul din formula **(III)** prin aminare reducătoare, formand compusul din formula **(Ia)**. Reacția poate avea loc în prezența unui agent reducător cum ar fi triacetoxiborohidruță de sodiu, hidruță bis(2-metoxietoxi)aluminu de sodiu, hidrosulfid de sodiu, borohidruță de sodiu,

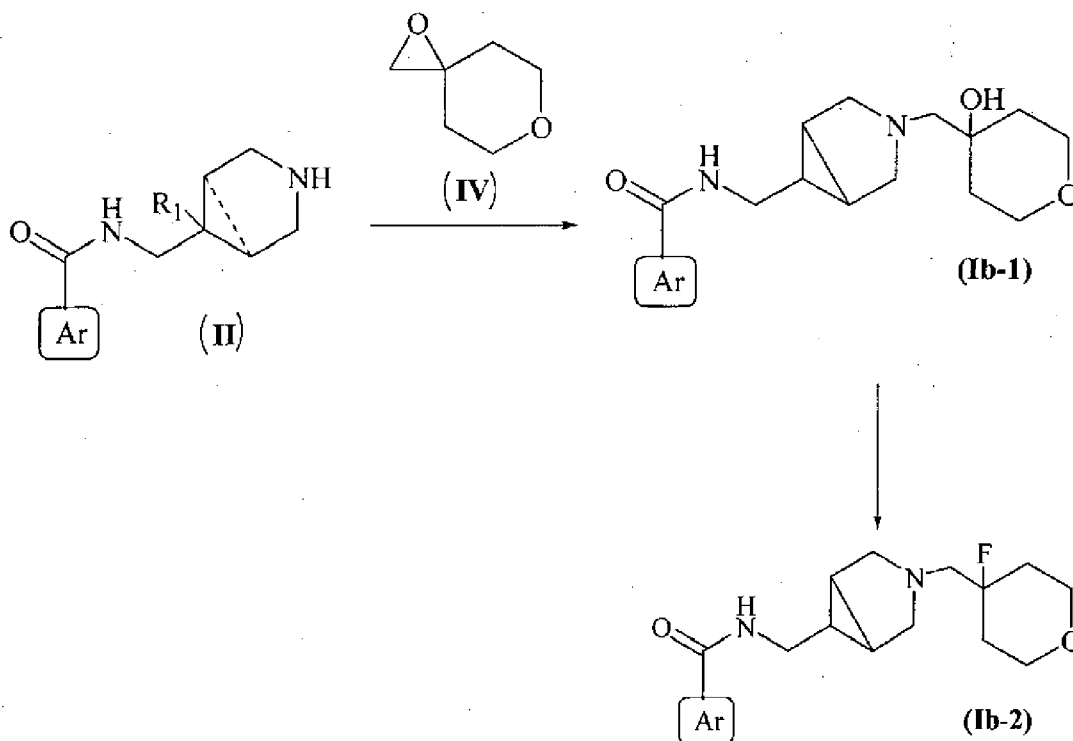
15 cianoborohidruță de sodiu, sodiu ditionit etc., de preferință triacetoxiborohidruță de sodiu.

Această reacție se efectuează de preferință într-un solvent cum ar fi metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dietil eter etc. sau un amestec al acestora, de preferință dicloroetan sau diclorometan. Reacția are loc la temperatura ambiantă (TA). Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

20 Compușii din formula **(II)** se pot prepara folosind metode similare menționate pentru preparările 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16 și 19.

Compușii din formulele **(II)** și **(III)** pot fi disponibili în comerț sau se pot prepara prin metode convenționale sau prin modificare, folosind un proces cunoscut.

25

Scheme II:

R₁ reprezintă hidrogen;
 ----- este o legătură.

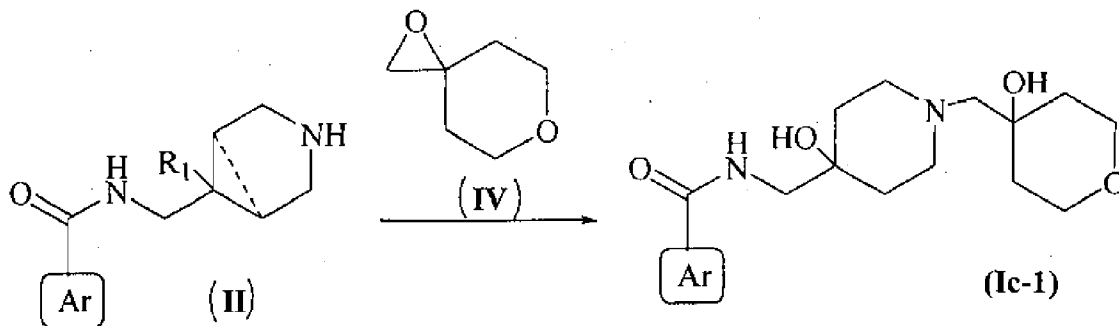
5 In **Scheme II**, Ar corespunde definiției de mai sus.

Compușii din formula **(Ib-1)** și **(Ib-2)** sunt preparați conform **Schemei II**. Compușul din formula **(II)** este cuplat cu compusul **(IV)** pentru a forma compusul din formula **(Ib-1)**. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi metanol, tetrahidrofuran, toluen, dimetilformamidă, dimetil sulfoxid, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind metanol. Reacția poate avea loc în prezența unei baze cum ar fi trietilamină, carbonat de potasiu, diizopropiletilamină, piridină etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind trietilamină. Temperatura reacției poate varia de la 70°C la 86°C în funcție de solvent și de preferință la o temperatură în intervalul de la 74°C la 82°C. Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

15 Compușul din formula **(Ib-1)** este convertit în compusul din formula **(Ib-2)** în prezența trifluorurii de dietilaminosulf. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind diclorometan. Reacția are loc la TA. Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

20 Compușii din formula **(II)** pot fi preparați folosind prepararea 8, 12 și 19.

Compușii din formulele **(II)** și **(IV)** pot fi disponibili în comerț sau se pot prepara prin metode convenționale sau prin modificare, folosind un proces cunoscut.

Scheme III:

R₁ este hidroxi;
 ----- reprezintă lipsa legăturii.

5

În **Scheme III**, Ar corespunde definiției de mai sus.

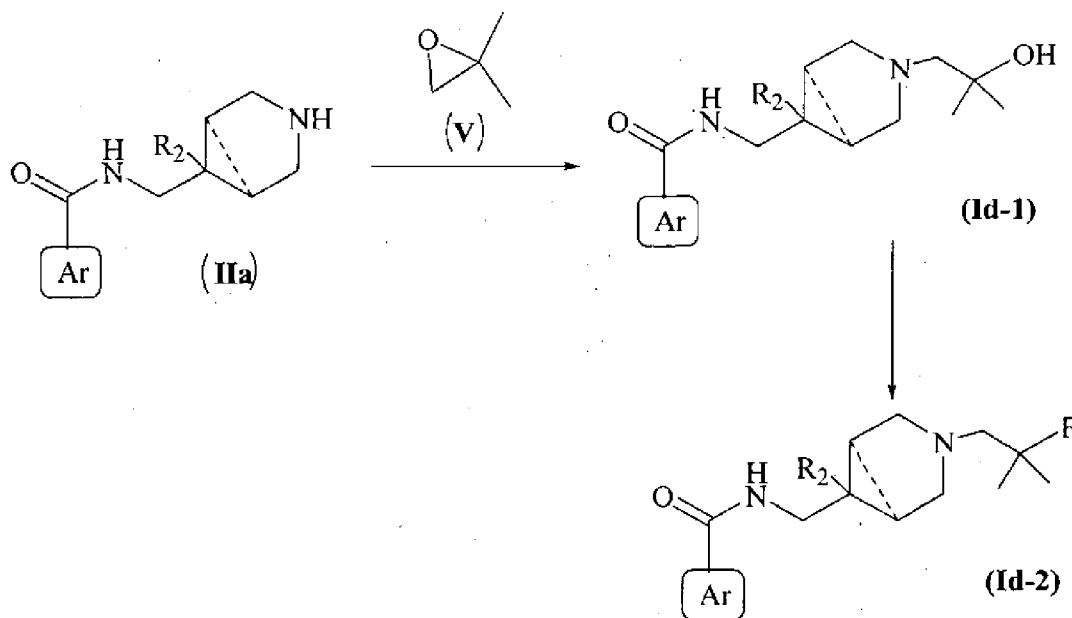
Compușii din formula **(Ic-1)** sunt preparați conform **Schemei III**. Compușul din formula **(II)** este cuplat cu compusul **(IV)** pentru a forma compusul din formula **(Ic-1)**. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi metanol, tetrahidrofuran, toluen, dimetilformamidă, dimetil sulfoxid, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind metanol. Reacția poate avea loc în prezența unei baze cum ar fi trietilamină, carbonat de potasiu, diizopropiletilamină, piridină etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind trietilamină. Temperatura reacției poate varia de la 70°C la 86°C în funcție de solvent și de preferință la o temperatură în intervalul de la 74°C la 82°C. Durata reacției poate varia de la 10

15

la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

Compușii din formula **(II)** pot fi preparați folosind prepararea 14.

Compușii din formulele **(II)** și **(IV)** pot fi disponibili în comerț sau se pot prepara prin metode convenționale sau prin modificare, folosind un proces cunoscut.

Scheme IV:

20

R₂ reprezintă hidrogen sau fluor.

În **Scheme IV**, toate simbolurile corespund definiției de mai sus.

Compușii din formula **(Id-1)** și **(Id-2)** sunt preparați conform **Schemei IV**.

25

Compușul din formula **(IIa)** este cuplat cu compusul **(V)** pentru a forma compusul din formula **(Id-1)**. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind metanol. Reacția poate avea loc în prezența unei baze cum ar fi trietilamină, carbonat de

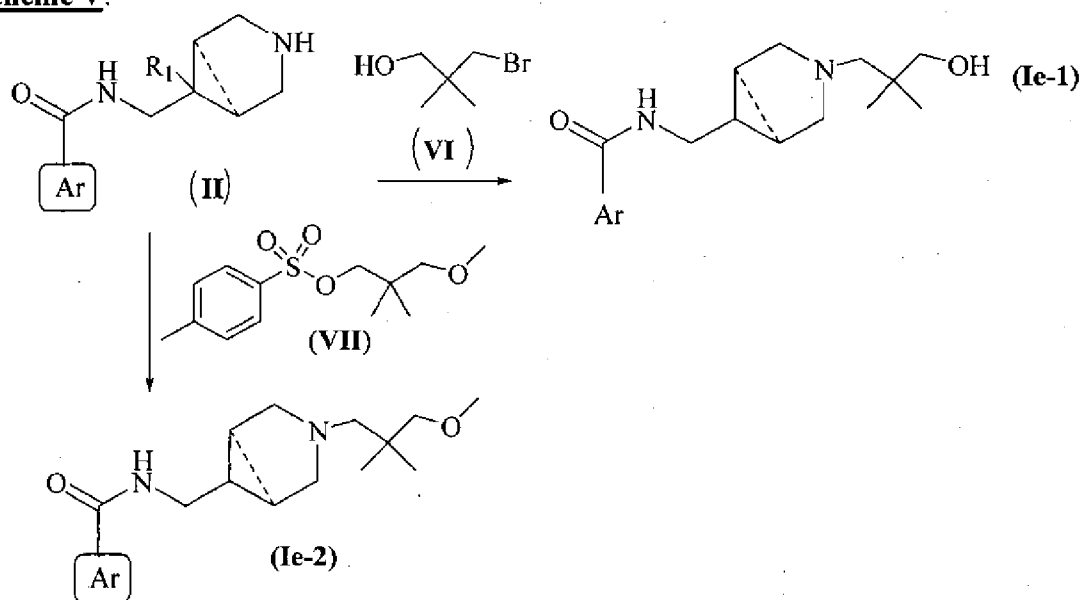
potasiu, diizopropiletilamină, piridină etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind trietilamină. Temperatura reacției poate varia de la 65°C la 85°C în funcție de solvent și de preferință la o temperatură în intervalul de la 70°C la 80°C. Reacția are loc la TA. Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

5 Compușul din formula (**Id-1**) este fluorurat pentru a forma compusul din formula (**Id-2**) în prezența trifluorurii de dietilaminosulf. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind diclorometan. Reacția are loc la TA. Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

10 Compușii din formula (**Ila**) se pot prepara folosind metode similare folosite pentru prepararea 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17 și 19.

Compușii din formulele (**Ila**) și (**V**) pot fi disponibili în comerț sau se pot prepara prin metode convenționale sau prin modificare, folosind un proces cunoscut.

Scheme V:



15 R₁ reprezintă hidrogen.

In **Scheme V**, toate simbolurile corespund definiției de mai sus.

Compușii din formula (**Ie-1**) și (**Ie-2**) sunt preparați conform **Schemei V**. Compușul din formula (**II**) este cuplat cu compusul (**VI**) pentru a forma compusul din formula (**Ie-1**). Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi acetonitril, metanol, tetrahidrofuran, toluen, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind acetonitril. Reacția poate avea loc în prezența unei baze cum ar fi hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de potasiu etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind carbonat de potasiu. Temperatura reacției poate varia de la 75°C la 95°C în funcție de solvent și de preferință la o temperatură în intervalul de la 80°C la 90°C. Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

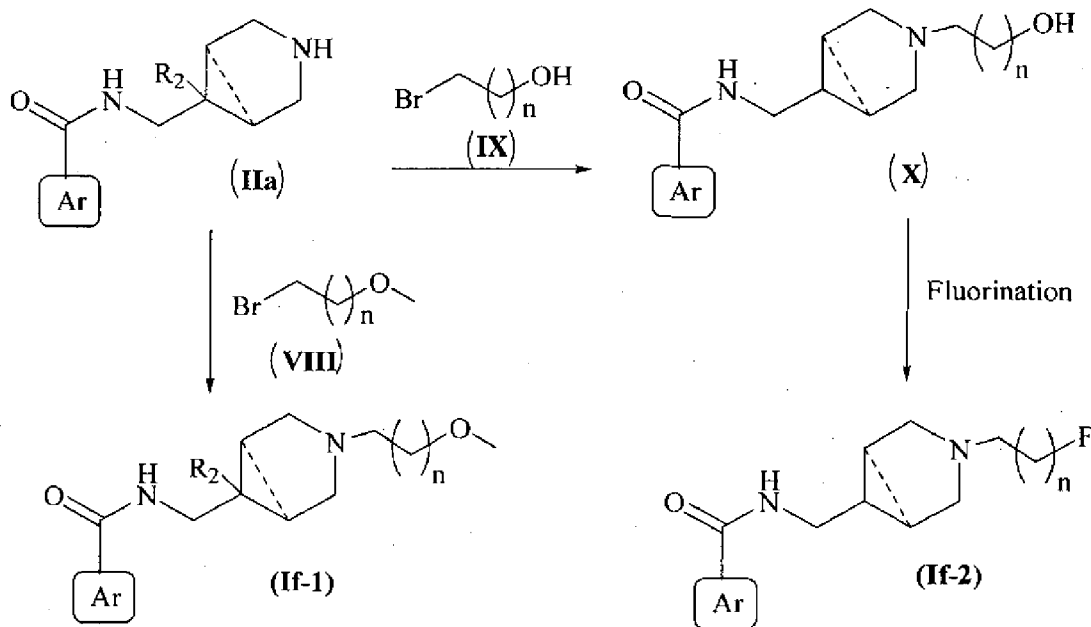
25 Compușul din formula (**II**) este cuplat cu compusul (**VII**) în prezența carbonatului de cesiu și iodurii de potasiu pentru a forma compusul din formula (**Ie-2**). Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi dimetilformamidă, metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind dimetilformamidă. Temperatura reacției poate varia de la 110°C la 130°C în funcție de solvent și de preferință la o temperatură în intervalul de la 115°C la 125°C. Durata reacției poate varia de la 23 la 25 de ore, de preferință pe perioada de 24 de ore.

Compușii din formula (**II**) pot fi preparați folosind prepararea 7, 8, 15 și 16.

Compușul (**VII**) poate fi preparat folosind prepararea 20.

35 Compușii din formula (**II**) și compușii (**VI**) și (**VII**) pot fi disponibili în comerț sau se pot prepara prin metode convenționale sau prin modificare, folosind un proces cunoscut.

Scheme VI:



R₂ reprezintă hidrogen sau fluor.

In **Schema VI**, toate simbolurile corespund definiției de mai sus. Compușii din formula **(If-1)** și **(If-2)** sunt preparați conform **Schemei VI**.

Compusul din formula **(IIa)** este cuplat cu compusul din formula **(VIII)** pentru a forma compusul din formula **(If-1)**. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi acetonitril, metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dimetilformamidă, dimetil sulfoxid, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind acetonitril. Reacția poate avea loc în prezența unei baze cum ar fi bicarbonat de potasiu, triacetoxiborohidruură de sodiu, trietilamină, carbonat de potasiu, diizopropiletilamină, piridină etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind carbonat de potasiu. Temperatura reacției poate varia de la 75°C la 95°C în funcție de solvent și de preferință la o temperatură în intervalul de la 82°C la 88°C. Durata reacției poate varia de la 4 la 8 ore, de preferință pe perioada de 5 la 7 ore.

Compusul din formula **(IIa)** este cuplat cu compusul din formula **(IX)** pentru a forma compusul din formula **(X)**. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi acetonitril, metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dimetilformamidă, dimetil sulfoxid, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind acetonitril. Reacția poate avea loc în prezența unei baze cum ar fi bicarbonat de potasiu, trietilamină, carbonat de potasiu, diizopropiletilamină, piridină etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind bicarbonat de potasiu. Temperatura reacției poate varia de la 75°C la 95°C în funcție de solvent și de preferință la o temperatură în intervalul de la 82°C la 88°C. Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

Compusul din formula **(X)** este fluorurat pentru a forma compusul din formula **(If-2)** în prezența trifluorurii de dietilaminosulf. Această reacție se efectuează într-un solvent cum ar fi metanol, dicloroetan, diclorometan, tetrahidrofuran, toluen, dimetilformamidă, dimetil sulfoxid, dietil eter etc. sau un amestec al acestora și de preferință folosind diclorometan. Reacția are loc la TA. Durata reacției poate varia de la 10 la 14 ore, de preferință pe perioada de 11 până la 13 ore.

Compușii din formula **(IIa)** pot fi preparați folosind prepararea 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16 și 19.

Compușii din formulele **(IIa)**, **(VIII)** și **(IX)** pot fi disponibili în comerț sau se pot prepara prin metode convenționale sau prin modificare, folosind un proces cunoscut.

Dacă este necesar, pot fi preparate săruri acceptabile farmaceutic pentru compușii din formula **(I)** în mod convențional, prin reacție cu acidul sau derivatul acid corespunzător.

Sărurile acceptabile din punct de vedere farmaceutic corespunzătoare sunt evidente persoanelor cu competențe în domeniu și le includ pe cele descrise în J

Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19. Sărurile sunt formate cu acizi anorganici, de ex. acid clorhidric, bromhidric, sulfuric, nitric și fosforic sau acizi organici, de ex. acid succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, malic, tartaric, benzoic, p-toluic, p-toluensulfonic, benzensulfonic,

metansulfonic sau naftalensulfonic. Sărurile cele mai preferate ale compușilor din formula (I) sunt tartarat, fumarat, oxalat și clorhidrat.

5 Anumiți compuși din formula (I) pot exista în forme stereoizomerice (de ex. diastereomeri și enantiomeri) și invenția acoperă fiecare dintre aceste forme stereoizomerice și amestecuri ale acestora, inclusiv racemați. Diferitele forme stereoizomerice pot fi separate unele de altele prin metode obișnuite sau orice izomer dat se poate obține prin sinteză stereospecifică sau asimetrică. Invenția acoperă și forme tautomerice și amestecuri ale acestora.

10 De regulă, stereoizomerii se obțin în general ca racemați care pot fi separați în izomeri optic activi într-o manieră cunoscută. În cazul compușilor din formula generală (I) având un atom de carbon asimetric, prezenta invenție se referă la forma D, forma L și amestecuri D,L, iar în cazul compusului din formula generală (I) care conține un număr de atomi de carbon asimetrici, la formele diastereomerice și invenția se extinde la fiecare din aceste forme stereoizomerice și la amestecuri ale acestora, inclusiv racemați. Compușii din formula generală (I) care au un carbon asimetric și de regulă se obțin ca racemați pot fi separați prin metode obișnuite sau orice izomer dat se poate obține prin sinteză stereospecifică sau asimetrică. Totuși, este de asemenea posibil să se utilizeze de la început un compus optic activ, obținându-se apoi ca un compus final un compus enantiomeric sau diastereomeric optic activ corespunzător.

Stereoizomerii compușilor din formula generală (I) pot fi preparați printr-una sau mai multe căi prezentate mai jos:

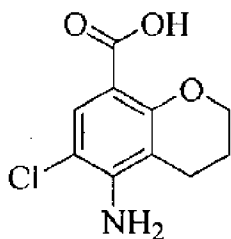
- 20 i) Unul sau mai mulți dintre reactivi se pot folosi în forma optic activă.
 ii) Se pot folosi catalizator optic pur sau liganzi chirali împreună cu catalizatorul metalic în procesul de reducere. Catalizatorul metalic poate fi rodiiu, ruteniu, indiu etc.. Liganzii chirali pot fi de preferință fosfine chirale (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).
 25 iii) Amestecul de stereoizomeri poate fi separat prin metode convenționale cum ar fi formarea sărurilor diastereomerice cu acizi chirali sau amine chirale sau aminoalcooli chirali, aminoacizi chirali. Amestecul rezultat de diastereomeri poate fi separat apoi prin metode precum cristalizare fracționată, cromatografie etc., urmate de o etapă suplimentară de izolare a produsului optic activ prin hidroliza derivatului (Jacques et. al.,
 30 "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).
 iv) Amestecul de stereoizomeri poate fi separat prin metode convenționale cum ar fi separare microbiană, separarea formelor diastereomerice formate cu acizi chirali sau baze chirale.

35 Acizii chirali care pot fi folosiți pot fi acid tartaric, mandelic, lactic, camforsulfonic, aminoacizi etc.. Bazele chirale care se pot folosi pot fi alcaloizi de chinină, brucină sau un aminoacid bazic precum lizina, arginina etc.. În cazul compușilor din formula generală (I) care conțin izomerism geometric, prezenta invenție se referă la toți acești izomeri geometrici.

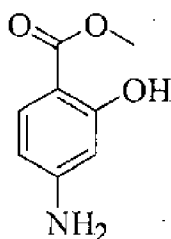
EXAMPLE

Compușii din prezenta invenție s-au preparat conform următoarelor proceduri experimentale, folosind materiale și condiții adecvate.

40 **Prepararea 1: Prepararea 5-amino-6-cloro-croman-8-acidului carboxilic**



Etapa (i): Prepararea metil 4-amino-2-hidroxi benzoatului



45

Acidul sulfuric (H₂SO₄) (200 mL) s-a adăugat cu picătura într-o soluție agitată de

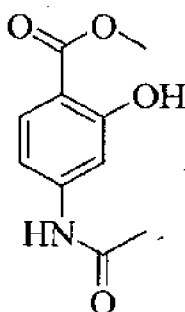
4-amino-2-hidroxi acid benzoic (100 grame, 0.653 mol) in metanol (MeOH) (1500 mL) la 0°C. Apoi masa de reacție s-a încălzit încet cu agitare la 80°C și s-a agitat 6 ore la aceeași temperatură, monitorizand evoluția reacției prin cromatografie în strat subțire (TLC). Masa de reacție s-a răcit la temperatura camerei (TC) și MeOH a fost evaporat. Reziduul a fost dizolvat în apă și pH-ul a fost

- 5 ajustat la \square 7 folosind soluție de hidroxid de sodiu (NaOH). Solidul obținut a fost filtrat. Masa solidă a fost dizolvată în diclorometan (DCM) (2000 mL) și spălată cu soluție salină (500 mL). Faza organică a fost uscată cu sulfat de sodiu (Na₂SO₄) și concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus. Greutate: 98.3 grame (Randament: 90%).

¹H-NMR (δ ppm): 3.76 (3H, s), 5.97 - 5.98 (1H, d, J = 1.88 Hz), 6.08 - 6.12 (3H, m), 7.42 - 7.44 (1H, d, J = 8.72 Hz), 10.75 (1H, s);

10 Masă (m/z): 168.1 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea metil 4-acetilamino-2-hidroxi benzoatului



- 15 Anhidrida acetică (Ac₂O) (66.50 mL, 0.704 mol) s-a adăugat cu picătura într-o soluție agitată de metil 4-acetilamino-2-hidroxi benzoat (98 grame, 0.586 mol, obținut în etapa de mai sus) în DCM (980 mL) la 0°C. Apoi masa de reacție a fost adusă încet la 10°C și agitată 4 ore la aceeași temperatură, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost turnată în apă rece (1000 mL) și agitată 30 de minute. Solidul obținut a fost filtrat și dizolvat în acetat de etil (EtOAc)

20 (1000 mL). Faza organică a fost spălată cu soluție salină (500 mL), uscată cu Na₂SO₄ și concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

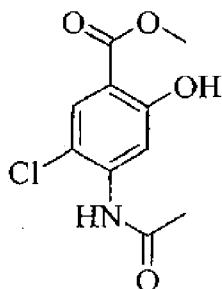
Greutate: 88.8 grame (Randament: 72.4%).

¹H-NMR (δ ppm): 2.03 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.00 - 7.03 (1H, dd, J = 8.68, 1.60 Hz), 7.33-

- 7.34 (1H, d, J = 1.72 Hz), 7.66 - 7.68 (1H, d, J = 8.72 Hz), 10.18 (1H, bs), 10.57 (1H, s); Masă

25 (m/z): 210.2 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Prepararea metil 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoatului



- 30 N-Clorosuccinimida (NCS) (69 grame, 0.509 mol) s-a adăugat într-o soluție agitată de metil 4-acetilamino-2-hidroxi benzoat (88.8 grame, 0.424 mol, obținut în etapa de mai sus) în 1,2-dicloroetan (2 L) la TA. Masa de reacție s-a încălzit încet la 80°C și s-a agitat încă 4 ore la aceeași temperatură, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa s-a răcit la TA și 1,2-dicloroetan a fost evaporat. Reziduul a fost diluat cu apă (1L) și solidul obținut a fost filtrat. Solidul obținut a fost dizolvat în DCM (2 L) și spălat cu soluție salină (500 mL). Faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄

35 și concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

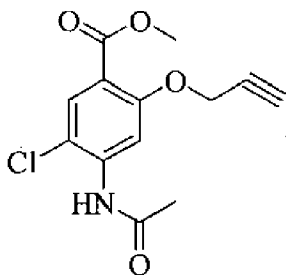
Greutate: 97 grame (Randament: 93.9%).

¹H-NMR (δ ppm): 2.15(3H,s), 3.84 (3H,s), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, s), 9.48 (1H, bs), 10.49 (1H, s)

244.1 (M+H)⁺, 246.0 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Prepararea metil 4-acetilamino-5-cloro-2-(propargiloxi)benzoatului

40



Bromura de propargil (53.57 mL, 0.479 mol) s-a adăugat într-o soluție agitată de metil 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoat (97 grame, 0.399 mol, obținut în etapa de mai sus) și carbonat de potasiu (K_2CO_3) (110.17 grame, 0.798 mol) în dimetilformamidă (DMF) (1 L) la $0^\circ C$.
 5 Apoi masa de reacție a fost lăsată să ajungă încet la TA și s-a agitat încă 28 de ore la aceeași temperatură, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa a fost turnată în apă rece (10 L) și agitată 1 oră la TA. Solidul rezultat a fost filtrat, spălat cu n-hexan (3 x 500 mL) și dizolvat în EtOAc (3 L). Faza organică a fost spălată cu soluție salină (500 mL), uscată cu Na_2SO_4 și concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

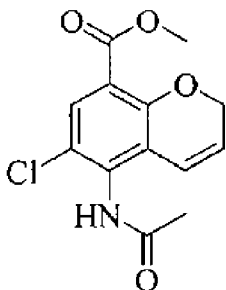
10 Greutate: 99.6 grame (Randament: 88.64%).

1H -NMR (δ ppm): 2.15 (3H, s), 3.62 (1H, s), 3.77 (3H, s), 4.81 - 4.82 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.90 (1H, s), 9.60 (1H, s);

Masă (m/z): 282.0 (M+H)⁺, 284.1 (M+H)⁺.

Etapa (v): Prepararea metil 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromen-8-carboxilatului

15



O soluție agitată de metil 4-acetilamino-5-cloro-2-propargiloxi benzoat (99 grame, 0.509 mol, obținut în etapa de mai sus) în Dowtherm (495 mL) a fost încălzită la $240^\circ C$ timp de 4 ore. Evoluția reacției a fost monitorizată prin TLC. Masa de reacție s-a răcit la $60^\circ C$ și s-a turnat încet în n-hexan (3.5 L) și s-a agitat 1 oră. Solidul obținut a fost filtrat, dizolvat în DCM (2 L) și spălat cu soluție salină (500 mL). Faza organică a fost uscată cu Na_2SO_4 și concentrată în vid pentru a obține reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (60:40) pentru a obține compusul de mai sus.

20

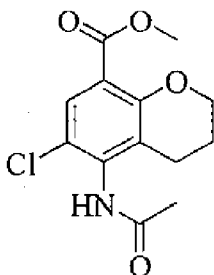
Greutate: 38.0 grame (Randament: 38.3%).

25 1H -NMR (δ ppm): 2.06 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.82 - 4.84 (2H, m), 6.01 - 6.06 (1H, m), 6.40 - 6.43 (1H, m), 7.57 (1H, s), 9.77 (1H, s);

Masă (m/z): 282.0 (M+H)⁺, 284.0 (M+H)⁺.

Etapa (vi): Prepararea metil 5-acetilamino-6-cloro-2H-croman-8-carboxilatului

30



30

S-a trecut hidrogen într-o soluție agitată de metil 5-acetilamino-6-cloro-2H-cromen-8-carboxilat (38 grame, 0.134 mol, obținut în etapa de mai sus) și hidroxid de paladiu (19 grame, 50% g/g) în etanol (540 mL) într-o perioadă de 4 ore, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost filtrată prin strat de celite și filtratul a fost concentrat în vid pentru a obține compusul de mai sus.

35

Greutate: 34.7 grame (Randament: 90.69%).

^1H -NMR (δ ppm): 1.85 - 1.88 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.56 - 2.61 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 - 4.15 (2H, m), 7.54 (1H, s), 9.65 (1H, s);

Masă (m/z): 284.1 (M+H)⁺, 286.1 (M+H)⁺.

Etapa (vii): Prepararea 5-amino-6-cloro croman-8-acidului carboxilic

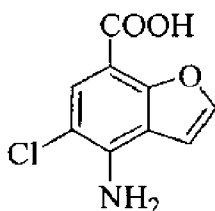
5 Metil 5-acetilamino-6-cloro-2H-croman-8-carboxilat (34.7 grame, 0.122 mol, obținut în etapa de mai sus) s-a adăugat într-o soluție de 1.7 N NaOH (861 mL) la TA și s-a agitat 8 ore, monitorizand evoluția reacției prin TLC. Masa s-a răcit la 0°C și s-a acidificat cu 5N acid clorhidric la pH \square 3. Solidul obținut a fost filtrat, dizolvat în tetrahidrofuran (THF): EtOAc (20:80, 1 L) și spălat cu soluție salină (200 mL). Faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄ și concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 25 grame (Randament: 89.79%).

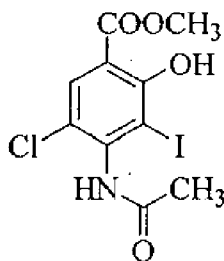
^1H -NMR (δ ppm): 1.88 - 1.97 (2H, m), 2.49 - 2.52 (2H, m), 4.07 - 4.10 (2H, m), 5.75 (2H, bs), 7.47 (1H, s), 11.75 (1H, bs); Masă (m/z): 228.1 (M+H)⁺, 230.0 (M+H)⁺.

Prepararea 2: Prepararea 4-amino-5-cloro benzofuran-7-acidului carboxilic

15



Etapa (i): Prepararea metil 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi-3-iodo benzoatului



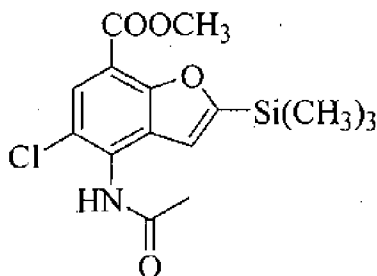
20 Benziltrimetilamoniu dicloroidat (17.33 grame, 0.0498 mol) s-a adăugat într-o soluție agitată de metil 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi benzoat (12.13 grame, 0.0498 mol, obținut în etapa de mai sus (iii) din prepararea 1) și bicarbonat de sodiu (NaHCO₃) (10.46 grame, 0.124 mol) într-un amestec de DCM și MeOH (120 mL:50 mL) la TA. Masa de reacție a fost agitată 18 ore și solventul a fost evaporat în vid. Reziduul a fost turnat în apă rece (500 mL) și agitat 1 oră. Solidul obținut a fost dizolvat în cloroform (500 mL) și spălat cu soluție de metabisulfid de sodiu (3 x 250 mL). Faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄ și concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 15.8 grame (Randament: 85.8%).

^1H -NMR (δ ppm): 2.05 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.78 (1H, s), 9.98 (1H, s), 11.29 (1H, bs);

30 Masă (m/z): 370.1 (M+H)⁺, 372.0 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea metil 4-acetilamino-5-cloro-2-trimetilsilanil benzofuran-7-carboxilatului



35 O soluție de metil 4-acetilamino-5-cloro-2-hidroxi-3-iodo benzoat (15.8 grame, 0.0427 mol, obținut în etapa de mai sus), trimetilsililacetilenă, iodură de cupru (I) și clorură de trans-bis(trifenilfosfin)paladiu(II) în trietilamină (TEA) și 1,4-dioxan (10 mL : 80 mL) s-a agitat 6 ore la 70°C. Masa de reacție a fost răcită încet la TA și solventul a fost concentrat în vid, suspensia rezultată a fost tratată cu o soluție de 1,1,3,3-tetrametil guanidină (10.09 grame, 0.0876 mol) în

toluen (100 mL). Masa de reacție a fost lăsată în reflux 3 ore, răcită la TA și diluată cu cloroform (400 mL). Solidele anorganice nedizolvate au fost separate prin filtrare. Filtratul a fost spălat cu apă (250 mL). Faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄ și concentrată în vid pentru a obține reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc: n-hexan (20:80) pentru a obține compusul de mai sus.

5

Greutate: 4.0 grame (Randament: 69%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.34 (9H, s), 2.14 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.06 (1H, s), 7.85 (1H, s), 10.12 (1H, s); Masă (m/z): 340.3 (M+H)⁺, 342.2 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Prepararea 4-amino-5-cloro benzofuran-7-acidului carboxilic

10

S-a adăugat hidroxid de potasiu (2.3 grame, 0.029 mol) în soluția agitată de metil 4-acetilamino-5-cloro-2-trimetilsilanil benzofuran-7-carboxilat (4.0 grame, 0.011 mol, obținut în etapa de mai sus) într-un amestec de apă și 1,4 dioxan (20 mL:20 mL). Masa de reacție a fost agitată 18 ore la 70°C, răcită la TC, diluată cu apă (100 mL) și spălată cu EtOAc (2 x 50 mL). Stratul apos a fost acidificat cu 5N HCl (pH≈4), solidul obținut a fost filtrat și uscat în vid pentru a obține compusul de mai sus.

15

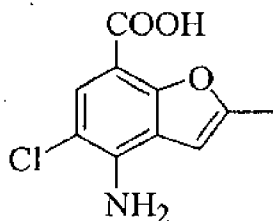
Greutate: 1.65 grame (Randament: 66.7%).

¹H-NMR (δ ppm): 6.63 (2H, bs), 7.21 - 7.22 (1H, d, J = 2.07 Hz), 7.63 (1H, s), 7.88 - 7.89 (1H, d, J = 2.00 Hz);

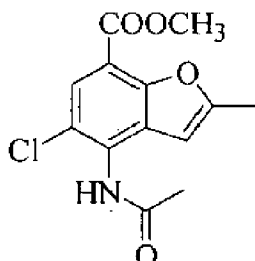
Masă (m/z): 210.2 (M-H)⁺, 212.3 (M-H)⁺.

20

Prepararea 3: Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-acidului carboxilic



Etapa (i): Prepararea metil 4-acetilamino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxilatului



25

O soluție de metil 4-acetilamino-5-cloro-2-propargiloxi benzoat (14.83 grame, 0.052 mol) în N-metilpirolidină a fost agitată 5 ore la temperatură de reflux, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa s-a răcit la TA și s-a turnat în apă rece (150 mL). pH-ul soluției a fost ajustat la □ 9.5 folosind 6N NaOH și produsul a fost extras cu DCM (3 x 100 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține un reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind MeOH: EtOAc (10:90) pentru a obține compusul de mai sus.

30

Greutate: 11.77 grame (Randament: 79.36%).

¹H-NMR (δ ppm): 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.45 (1H, s), 7.48 (1H, bs), 7.90 (1H, s);

35

Masă (m/z): 282.0 (M+H)⁺, 284.0 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-acidului carboxilic

S-a adăugat hidroxid de potasiu (3.2 grame, 0.057 moli) într-o soluție agitată de metil 4-acetilamino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-carboxilat (4.0 grame, 0.014 mol, obținut în etapa de mai sus) într-un amestec de apă și 1,4-dioxan (15 mL:15 mL) și masa de reacție a fost încălzită la 85°C pe o perioadă de 18 ore, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost diluată cu apă (50 mL) și spălată cu EtOAc (2 x 25 mL). Faza apoasă a fost acidificată cu 5N HCl (pH≈4) și solidele obținute au fost filtrate și uscate în vid pentru a obține compusul de mai sus.

40

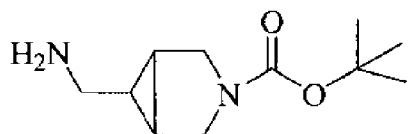
Greutate: 2.93 grame (Randament: 91.56%).

¹H-NMR (δ ppm): 2.38 (3H, s), 6.43 (2H, bs), 6.77 (1H, s), 7.52 (1H, s), 12.43 (1H, bs);

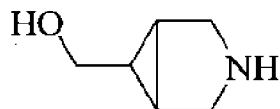
45

Masă (m/z): 226.2 (M+H)⁺, 228.0 (M+H)⁺.

Prepararea 4: Prepararea tert-butil 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului



Etapa (i): Prepararea (3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il) metanolului



5

S-a trecut hidrogen într-o soluție agitată de (3-benzil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metanol (15.50 grame, 0.076 mol) și hidroxid de paladiu (7.75 grame, 50% g/g) în MeOH (150 mL) într-o perioadă de 6 ore, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost filtrată prin strat de celite și filtratul a fost concentrat în vid pentru a obține compusul de mai sus.

10

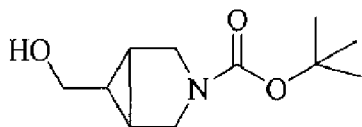
Greutate: 8.20 grame (Randament: 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 0.89 - 0.96 (1H, m), 1.35 - 1.42 (2H, m), 2.05 - 2.07 (2H, m), 2.85 - 2.88 (2H, m), 2.98 - 3.01 (2H, m), 3.50 - 3.52 (1H, m), 3.94 - 3.96 (1H, m);

Masă (m/z): 114.3 (M+H) $^+$.

15

Etapa (ii): Prepararea tert-butil 6-hidroxiometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului



20

Di-tert-butil dicarbonat (16.96 grame, 0.077 mol) s-a adăugat într-o soluție de (3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il) metanol (8.00 grame, 0.07 mol, obținut în etapa de mai sus) și TEA (11.40 grame, 0.112 mol) în DCM (150 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată 2 ore la 10°C, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost spălată cu apă rece (50 mL), soluție salină (50 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține un reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc: n-hexan (50:50) pentru a obține compusul de mai sus.

25

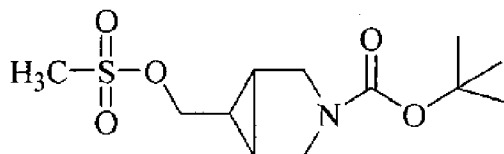
Greutate: 7.84 grame (Randament: 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 0.92 - 0.97 (1H, m), 1.33 - 1.36 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.55 - 1.60 (2H, m), 3.32 - 3.37 (2H, m), 3.43 - 3.48 (1H, m), 3.53 - 3.58 (2H, m), 3.61 - 3.64 (1H, m);

Masă (m/z): 214.2 (M+H) $^+$.

30

Etapa (iii): Prepararea tert-butil 6-metansulfoniloximetil-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-carboxilatului



35

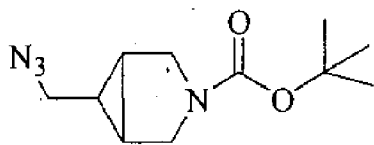
O soluție de clorură de metansulfonil (4.42 grame, 0.038 mol) în DCM (25 mL) s-a adăugat într-o soluție de tert-butil 6-hidroxiometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (7.80 grame, 0.036 mol, obținut în etapa de mai sus) și TEA (5.58 grame, 0.055 mol) în DCM (100 mL) la 0°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost spălată cu apă rece (50 mL), soluție salină (50 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

40

Greutate: 9.30 grame (Randament: 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.11 - 1.15 (1H, m), 1.40 - 1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.17 - 3.19 (1H, m), 3.37 - 3.41 (2H, m), 3.58 - 3.68 (2H, m), 4.09 - 4.18 (2H, m);

Etapa (iv): Prepararea tert-butil 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului



S-a adăugat azidă de sodiu (7.30 grame, 0.112 mol) într-o soluție de tert-butyl 6-metansulfoniloximetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (9.30 grame, 0.039 mol, obținut în etapa de mai sus) și carbonat de potasiu (11.00 grame, 0.079 mol) în DMF (100 mL) la 10°C. Apoi masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA și turnată în apă rece (200 mL). Produsul a fost extras cu EtOAc (3 x 150 mL) și faza organică combinată a fost spălată cu apă rece (150 mL), soluție salină (150 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 7 grame (Randament: 90%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.97 - 1.00 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 - 1.53 (2H, m), 3.10 - 3.15 (1H, m), 3.22 - 3.27 (1H, m), 3.35 - 3.39 (2H, m), 3.57 - 3.67 (2H, m);

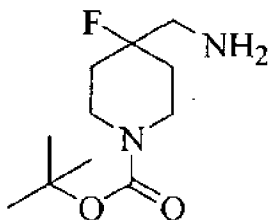
Etapa (v): Prepararea tert-butyl 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului

O soluție de tert-butyl 6-azidometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (1.50 grame, 0.006 mol, obținut în etapa de mai sus) în THF (30 mL) și apă (3 mL) a fost tratată cu trifenilfosfină (2.1 grame, 0.008 mol). Masa de reacție a fost agitată 36 de ore la TA și concentrată în vid pentru a obține a reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH: DCM (2:8:90) pentru a obține compusul de mai sus.

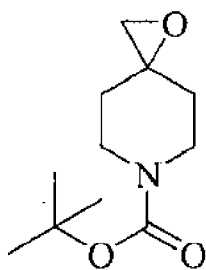
Greutate: 1.20 grame (Randament: 90%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.66 - 0.70 (1H, m), 0.95 - 0.99 (1H, t), 1.17 - 1.19 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.53 - 1.55 (2H, m), 2.67 - 2.69 (2H, m), 3.36 - 3.41 (2H, m), 7.73 (2H, bs); Masă (m/z): 213.3 (M+H)⁺.

Prepararea 5: Prepararea tert-butyl 4-aminometil-4-fluoro piperidin-1-carboxilatului



Etapa (i): Prepararea tert-butyl 1-oxa-6-aza spiro[2.5]octan-6-carboxilatului



S-a adăugat iodură de trimetilsulfoxoni (13.3 grame, 0.06 mol) într-o soluție agitată de hidruură de sodiu (60% dispersie în ulei, 3.0 grame, 0.126 mol) în THF (150 mL) la 10°C. Temperatura masei de reacție a fost ridicată încet la TA și s-a agitat încă 2 ore la aceeași temperatură. Masa de reacție a fost răcită apoi la 10°C și s-a adăugat soluție de N-Boc piperidin-4-onă (10 grame, 0.05 mol) în THF (50 mL) la aceeași temperatură. Apoi temperatura masei de reacție a fost ridicată încet la TA și s-a agitat 3 ore la aceeași temperatură și s-a stins cu apă rece (300 mL), după care compusul a fost extras cu DCM (3 x 150 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (100 mL), soluție salină (100 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid

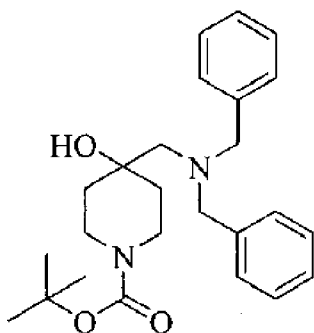
pentru a obține reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (15:85) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 7.1 grame (Randament: 66%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.47 (9H, s), 1.59 - 1.62 (2H, m), 1.76 - 1.83 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.39 - 3.45 (2H, m), 3.70 - 3.73 (2H, m); Masă (m/z): 214.3 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea tert-butyl 4-[(N,N-dibenzilamino)metil]-4-hidroxi piperidin-1-

carboxilatului

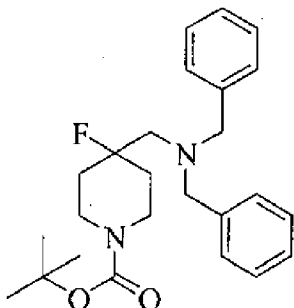


- 5 Dibenzilamina (7.98 grame, 0.04 mol) s-a adăugat într-o soluție agitată de tert-butil 1-oxa-6-aza spiro[2.5]octan-6-carboxilat (7.86 grame, 0.036 mol, obținut în etapa de mai sus) și TEA (11.19 grame, 0.118 mol) în MeOH (100 mL) la TA. Temperatura masei de reacție a fost ridicată încet la 75°C și s-a agitat încă 38 de ore la aceeași temperatură. După încheierea reacției, masa de reacție a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin
- 10 cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (15:85) pentru a obține compusul de mai sus.
Greutate: 7.1 grame (Randament: 46%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.43 (9H, s), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.14 - 2.19 (1H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 2.92 (1H, s), 3.03 - 3.09 (2H, m), 3.43 - 3.45 (1H, m), 3.64 - 3.67 (4H, m), 3.69 - 3.84 (2H, m), 7.16 - 7.35 (10H, m);

- 15 Masă (m/z): 411.3 (M+H)⁺

Etapa (iii): Prepararea tert-butil 4-[(N,N-dibenzilamino)metil]-4-fluoro piperidin-1-carboxilatului



- 20 Trifluorura de dietilaminosulf (DAST) (3.3 grame, 0.02 mol) s-a adăugat într-o soluție agitată de tert-butil 4-[(N,N-dibenzilamino) metil]-4-hidroxi piperidin-1-carboxilat (7 grame, 0.017 mol, obținut în etapa de mai sus) în DCM (70 mL) la -40°C. Temperatura masei de reacție a fost ridicată încet la TA și s-a agitat peste noapte la aceeași temperatură. Masa de reacție a fost
- 25 stinsă în apă rece (100 mL). pH-ul masei a fost ajustat la □ 9.5 folosind amoniac apos și compusul a fost extras cu DCM (3 x 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (75 mL), soluție salină (75 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc : n-hexan (5:95) pentru a obține compusul de mai sus.

- 30 Greutate: 4.35 grame (Randament: 61%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.45 (9H, s), 1.89 - 1.94 (2H, m), 2.14 - 2.19 (1H, m), 2.55 - 2.60 (2H, m), 3.03 - 3.09 (2H, m), 3.43 - 3.45 (1H, m), 3.64 - 3.67 (4H, m), 3.69 - 3.84 (2H, m), 7.16 - 7.35 (10H, m);
Masă (m/z): 413.3 (M+H)⁺.

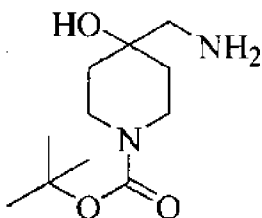
Etapa (iv): Prepararea tert-butil 4-aminometil-4-fluoro piperidin-1-carboxilatului

- 35 S-a trecut hidrogen într-o soluție agitată de tert-butil 4-[(N,N-dibenzilamino) metil]-4-fluoro piperidin-1-carboxilat (1.37 grame, 3.28 mmol, obținut în etapa de mai sus) și hidroxid de paladiu (1.37 grame, 50% g/g) în MeOH (30 mL) într-o perioadă de 8 ore. Evoluția reacției a fost monitorizată prin TLC. După încheierea reacției, masa de reacție a fost filtrată prin strat de celite și filtratul a fost concentrat în vid pentru a obține compusul de mai sus.

- 40 Greutate: 0.66 grame (Randament: 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.38 (9H, s), 1.44 - 1.71 (6H, m), 2.60 - 2.64 (2H, m), 2.95 - 3.04 (2H, m), 3.73 - 3.76 (2H, m); Masă (m/z): 233.2 (M+H) $^+$.

Prepararea 6: Prepararea t-butil 4-aminometil-4-hidroxi piperidin-1-carboxilatului



5

tert-Butil 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxilat (0.5 grame, 2.34 mmol, obținut în etapa (i) din prepararea 5) s-a adăugat în soluție de amoniac metanolic (20 mL, 14.83% g/v) la TA. Apoi masa de reacție a fost agitată 40 ore la TA într-un recipient închis. Masa de reacție a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

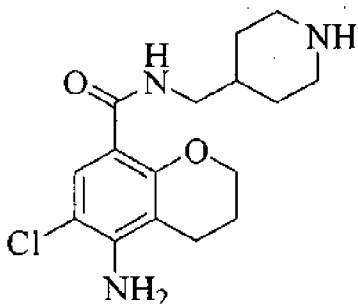
10 Greutate: 0.41 grame (Randament: 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.35 - 1.69 (16H, m), 2.61 - 2.69 (2H, m), 3.10 - 3.20 (2H, m), 3.81 - 3.90 (2H, m);

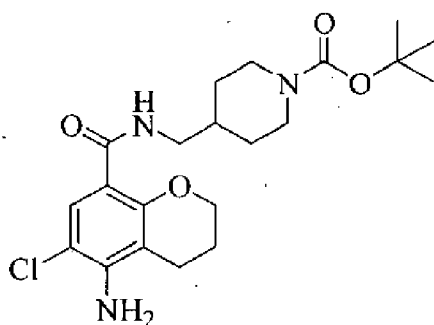
Masă (m/z): 231.3 (M+H) $^+$.

Prepararea 7: Prepararea 5-amino-6-cloro-N-(4-piperidinilmetil)croman-8-carboxamidei

15



Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil] metil] croman-8-carboxamidei



20

O soluție de 5-amino-6-cloro-croman-8-acid carboxilic (0.40 grame, 1.758 mmol, obținut în prepararea 1) și carbonildiimidazol (CDI) (0.427 grame, 2.637 mmol) în DCM (15 mL) a fost agitată 2 ore la TA și s-a adăugat o soluție de tert-butil 4-aminometil piperidin-1-carboxilat (0.45 grame, 2.109 mmol) în DCM (10 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot și spălată cu apă rece (20 mL), soluție salină (20 mL) și uscată cu Na_2SO_4 . Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc: n-hexan (80: 20) pentru a obține compusul de mai sus.

25

Greutate: 0.595 grame (Randament: 79.9%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.21 - 1.29 (4H, m), 1.34 (9H, s), 1.51 - 1.70 (3H, m), 1.86 - 1.95 (2H, m), 2.41 - 2.46 (2H, m), 3.09 - 3.12 (2H, m), 3.86 - 3.92 (2H, m), 4.15 - 4.17 (2H, m), 5.55 (2H, bs), 7.53 (1H, s), 7.91 - 7.94 (1H, t);

30

Masă (m/z): 424.2 (M+H) $^+$, 426.3 (M+H) $^+$.

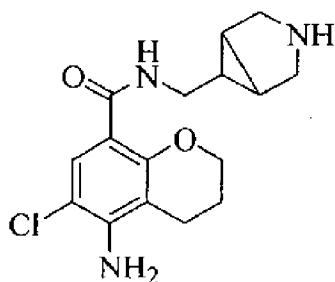
Etapa (ii): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-(4-piperidinilmetil)croman-8-carboxamidei

Clorura de hidrogen etanolică (23% g/g, 0.508 grame, 13.93 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă (0.59 grame, 1.393 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (20 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă rece (15 mL). pH-ul a fost ajustat la \square 9.5 folosind soluție apoasă de amoniac și produsul a fost extras cu DCM (3 x 100 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL), soluție salină (10 mL), uscată cu Na₂SO₄ și concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

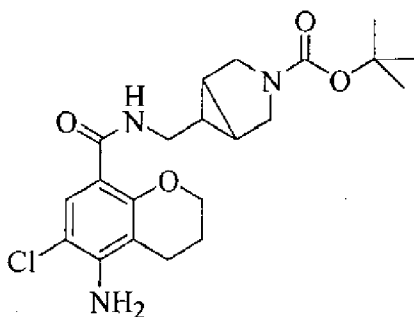
Greutate: 0.425 grame (Randament: 95%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.20 - 1.30 (4H, m), 1.55 - 1.62 (3H, m), 1.91 - 1.98 (2H, m), 2.41 - 2.46 (3H, m), 2.91 - 2.99 (2H, m), 3.08 - 3.11 (2H, m), 4.15 - 4.17 (2H, m), 5.55 (2H, bs), 7.54 (1H, s), 7.90 - 7.93 (1H, t); Masă (m/z): 324.2 (M+H)⁺, 326.3 (M+H)⁺.

Prepararea 8: Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil}croman-8-carboxamidei



Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidei



O soluție de 5-amino-6-cloro croman-8-acid carboxilic (2.80 grame, 0.012 mol, obținut în prepararea 1) și CDI (2.79 grame, 0.017 mol) în DCM (280 mL) a fost agitată 2 ore la TA. O soluție de *tert*-butil 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (3.13 grame, 0.013 mol, obținut în prepararea 4) în DCM (30 mL) s-a adăugat la TA. Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA. Masa de reacție a fost spălată cu apă rece (50 mL), soluție salină (50 mL), uscată cu Na₂SO₄ și faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc: *n*-hexan (30: 70) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 3.68 grame (Randament: 71.04%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.34 (9H, s), 1.43 - 1.55 (2H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.44 - 2.49 (3H, m), 3.14 - 3.38 (6H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, bs), 7.57 (1H, s), 8.02 - 8.05 (1H, t); Masă (m/z): 422.2 (M+H)⁺, 424.2 (M+H)⁺.

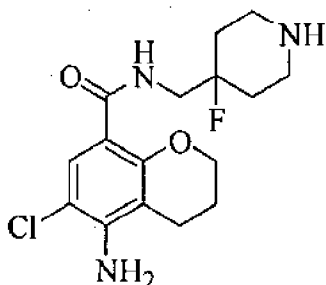
Etapa (ii): Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidei

Clorura de hidrogen etanolică (37% g/g, 3.18 grame, 87.12 mmol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(*tert*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă (3.68 grame, 8.73 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (35 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă (45 mL), pH-ul a fost ajustat la \square 9.5 folosind soluție apoasă de amoniac și s-a extras cu DCM (3 x 25 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (25 mL), soluție salină (25 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

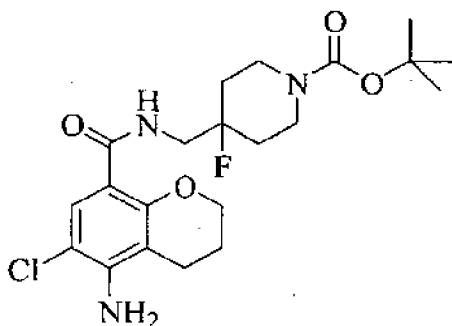
Greutate: 2.7 grame (Randament: 96.42%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.22 - 1.30. (3H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.43 - 2.79 (6H, m), 3.12 - 3.15 (2H, m), 3.30 - 3.35 (1H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.60 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.95 - 7.98 (1H, t); Masă (m/z): 322.3 (M+H)⁺, 324.3 (M+H)⁺.

5 **Prepararea 9: Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[(4-fluoro-4-piperidinil)metil] croman-8-carboxamidei**



10 **Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil] croman-8-carboxamidei**



15 O soluție de 5-amino-6-cloro-croman-8-acid carboxilic (2 grame, 87.91 mmol, obținut în prepararea 1) și CDI (2.13 grame, 13.18 mmol) în DCM (100 mL) a fost agitată 2 ore la TA. S-a adăugat apoi o soluție de tert-butil 4-aminometil-4-fluoro piperidin-1-carboxilat (2.44 grame, 10.51 mmol, obținut în prepararea 5) în DCM (20 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot. După încheierea reacției, masa de reacție a fost spălată cu apă rece (50 mL), soluție salină (50 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (30:70) pentru a obține compusul de mai sus.

20 Greutate: 0.73 grame (Randament: 47.16%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.35 (9H, s), 1.49 - 1.66 (4H, m), 1.91 - 1.95 (2H, m), 2.42 - 2.46 (2H, m), 2.95 - 2.97 (2H, m), 3.46 - 3.53 (2H, m), 3.70 - 3.73 (2H, m), 4.16 - 4.18 (2H, m), 5.62 (2H, bs), 7.56 (1H, s), 7.99 - 8.02 (1H, t);

25 Masă (m/z): 442.3 (M+H)⁺, 444.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[(4-fluoro-4-piperidinil)metil] croman-8-carboxamidei

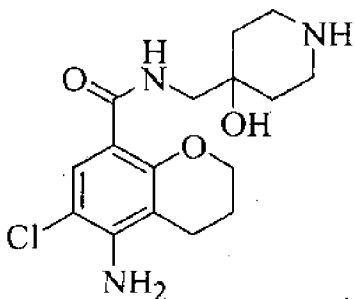
30 Clorura de hidrogen etanolică (20% g/g, 1.51 grame, 414.5 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 5-amino-6-cloro-N-[[4-fluoro-1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil] croman-8-carboxamidă (1.83 grame, 41.44 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (30 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă rece (35 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind soluție apoasă de amoniac și produsul a fost extras cu DCM (3 x 20 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (20 mL), soluție salină (20 mL) și uscată cu Na₂SO₄.

35 Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 1.40 grame (Randament: 99%).

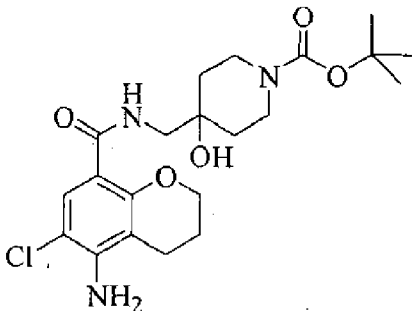
$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.56 - 1.70 (4H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.42 - 2.49 (3H, m), 2.65 - 2.73 (4H, m), 3.45 - 3.53 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, m), 5.64 (2H, bs), 7.61 (1H, s), 7.98 - 8.01 (1H, t); Masă (m/z): 342.3 (M+H)⁺, 344.2 (M+H)⁺.

40 **Prepararea 10: Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[(4-hidroxi-4-piperidinil) metil] croman-8-carboxamidei**



Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(tert-butoxicarbonyl)-4-piperidinil]metil] croman-8-carboxamidei

5



O soluție de 5-amino-6-cloro croman-8-acid carboxilic (0.200 grame, 0.878 mmol, obținut în prepararea 1) și carbonildiimidazol (CDI) (0.170 grame, 1.054 mmol) în DCM (6 mL) a fost agitată 2 ore la TA. S-a adăugat apoi o soluție de tert-butil 4-aminometil-4-hidroxi piperidin-1-carboxilat (0.222 grame, 0.967 mmol) în DCM (4 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA în atmosferă de azot. Masa de reacție a fost spălată cu apă rece (10 mL), soluție salină (10 mL) și uscată cu sulfat de sodiu anhidru. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține rezidul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (30:70) pentru a obține compusul de mai sus.

10

15

Greutate: 0.266 grame (Randament: 69%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.24 - 1.32 (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.54 - 1.70 (2H, m), 1.87 - 1.95 (2H, m), 2.41 - 2.46 (2H, m), 3.09 - 3.13 (2H, m), 3.34 - 3.36 (2H, d), 3.86 - 3.94 (2H, m), 4.80 (1H, s), 5.56 (2H, bs), 7.54 (1H, s), 7.92 - 7.94 (1H, t); Masă (m/z): 440.1 (M+H)⁺, 442.3(M+H)⁺.

20

Etapa (ii): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[(4-hidroxi-4-piperidinil)metil] croman-8-carboxamidei

Clorura de hidrogen etanolică (30% g/g, 0.110 grame, 3.026 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 5-amino-6-cloro-N-[[4-hidroxi-1-(t-butoxicarbonyl)-4-piperidinil]metil] croman-8-carboxamidă (0.266 grame, 0.605 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (10 mL) la 10°C și masa de reacție a fost agitată 2 ore la TA. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă rece (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind amoniac apos și produsul a fost extras cu diclorometan (3 x 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL), soluție salină (10 mL) și uscată cu sulfat de sodiu. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

25

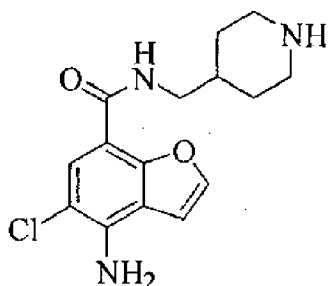
30

Greutate: 0.178 grame (Randament: 87%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.26 - 1.34 (4H, m), 1.57 - 1.69 (2H, m), 1.90 - 1.99 (2H, m), 2.45 - 2.52 (2H, m), 3.08 - 3.11 (3H, m), 3.38 - 3.41 (2H, d), 3.88 - 3.98 (2H, m), 4.75 (1H, s), 5.65 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.95 - 7.97 (1H, t); Masă (m/z): 340.1 (M+H)⁺, 342.4 (M+H)⁺.

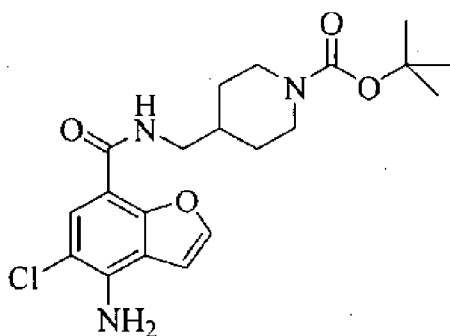
Prepararea 11: Prepararea 4-amino-5-cloro-N-(4-piperidinilmetil) benzofuran-7-carboxamidei

35



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-[1-(t-butoxycarbonyl)-4-piperidinilmetil]-benzofuran-7-carboxamidei

5



O soluție de 4-amino-5-clorobenzofuran-7-acid carboxilic (0.50 grame, 2.362 mmol, obținut din prepararea 2) și CDI (0.421 grame, 2.599 mmol) în DCM (3 mL) a fost agitată 2 ore la TA. S-a adăugat o soluție de *tert*-butil 4-aminometil piperidin-1-carboxilat (0.658 grame, 3.071 mmol) în DCM (2 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot. După încheierea reacției, masa de reacție a fost spălată cu apă rece (20 mL), soluție salină (20 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (50:50) pentru a obține compusul de mai sus.

15 Greutate: 0.611 grame (Randament: 64.3%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.98 - 1.07 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.63 - 1.66 (2H, m), 1.71 - 1.75 (1H, m), 2.66 - 2.78 (2H, m), 3.18 - 3.21 (2H, m), 3.90 - 3.93 (2H, m), 6.41 (2H, bs), 7.24 - 7.25 (1H, d, J = 1.96 Hz), 7.58 (1H, s), 7.79 - 7.82 (1H, t), 7.91 (1H, d, J = 2.00 Hz);

Masă (m/z): 408.1 (M+H)⁺, 410.1 (M+H)⁺.

20 **Etapa (ii): Prepararea 4-amino-4-cloro-N-(4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamidei**

Clorura de hidrogen etanolică (23% g/g, 0.273 grame, 7.49 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 4-amino-5-cloro-N-[1-(t-butoxycarbonyl)-4-piperidinilmetil]benzofuran-7-carboxamidă (0.611 grame, 1.498 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (20 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA, concentrată și suspensia a fost dizolvată în apă rece (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind amoniac apos și produsul a fost extras cu DCM (3 x 100 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL), soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

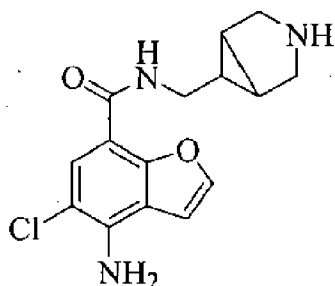
Greutate: 0.415 grame (Randament: 90%).

30 ¹H-NMR (δ ppm): 1.02 - 1.13 (2H, m), 1.60 - 1.66 (3H, m), 2.42 - 2.48 (2H, m), 2.86 - 2.96 (3H, m), 3.16 - 3.19 (2H, m), 6.41 (2H, bs), 7.25 (1H, d, J = 1.77 Hz), 7.58 (1H, s), 7.74 - 7.77 (1H, t), 7.92 (1H, d, J = 1.64 Hz);

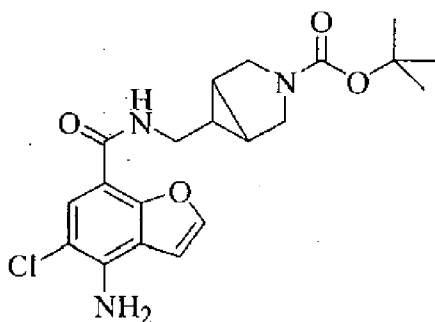
Masă (m/z): 308.4 (M+H)⁺, 310.0 (M+H)⁺.

Prepararea 12: Prepararea 4-amino-5-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamidei

35



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-([3-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil) benzofuran-7-carboxamidei



5

O soluție de 4-amino-5-cloro benzofuran-7-acid carboxilic (0.095 grame, 0.448 mmol, obținut în prepararea 2) și CDI (0.080 grame, 0.493 mmol) în THF uscat (3 mL) a fost agitată 1 oră la TA. S-a adăugat apoi o soluție de tert-butil 6-aminometil-3-aza bicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (0.095 grame, 0.448 mmol, obținut în prepararea 4) în THF uscat (2 mL) la TA. Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost concentrată și diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă rece (15 mL), soluție salină (15 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (30:70) pentru a obține compusul de mai sus.

10

15

Greutate: 0.131 grame (Randament: 72%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.77 - 0.81 (1H, m), 1.18 - 1.19 (2H, m), 1.32 (9H, s), 3.18 - 3.21 (2H, m), 3.35 - 3.38 (2H, m), 6.40 (2H, bs), 7.22 - 7.23 (1H, d, J = 2.10 Hz), 7.57 (1H, s), 7.85 - 7.88 (1H, t), 7.89 - 7.90 (1H, d, J = 2.12 Hz); Masă (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.3 (M+H)⁺.

20

Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-([3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil)benzofuran-7-carboxamidei

Clorura de hidrogen etanolică (23% g/g, 0.053 grame, 1.462 mmol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 4-amino-5-cloro-N-([3-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il] metil)benzofuran-7-carboxamidă (0.118 grame, 0.292 mmol, obținută în etapa de mai sus) în etanol (5 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind soluție apoasă de NH₃ și produsul a fost extras cu DCM (3 x 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL) și soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

25

30

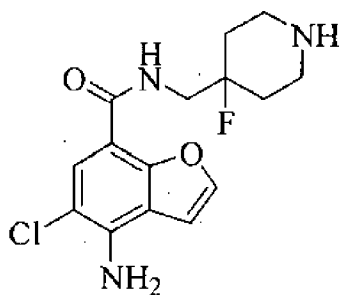
Greutate: 0.075 grame (Randament: 84%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.98 - 1.03 (1H, m), 1.27 - 1.29 (2H, m), 1.46 - 1.49 (1H, m), 2.91 - 2.94 (2H, m), 3.03 - 3.06 (2H, m), 3.47 - 3.51 (2H, m), 6.42 (2H, bs), 7.25 - 7.26 (1H, d, J = 2.10 Hz), 7.59 (1H, s), 7.86 - 8.88 (1H, t), 7.91 - 7.92 (1H, d, J = 2.12 Hz);

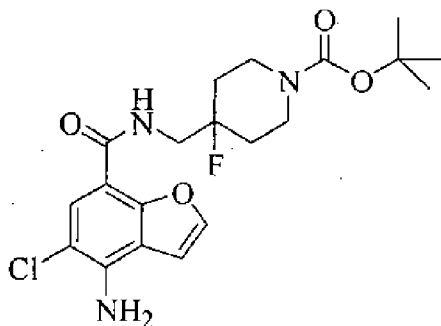
Masă (m/z): 306.2 (M+H)⁺, 308.4 (M+H)⁺.

35

Prepararea 13: Prepararea 4-amino-5-cloro-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamidei



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-[4-fluoro-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperidinil metil]benzofuran-7-carboxamidei



5

Intr-o soluție de 4-amino-5-cloro benzofuran-7-acid carboxilic (18.3 grame, 0.0866 mol, obținut în prepararea 2) în DMF (350 ml) s-a adăugat CDI (17.8 grame, 0.109 mol) la TA și s-a agitat 8 ore. TLC a indicat absența acidului. O soluție de tert-butil 4-aminometil-4-fluoro piperidin-1-carboxilat (24.5 grame, 0.105 mol, obținut în prepararea 5) în DMF (50 mL) s-a adăugat cu picătura în masa de reacție. Masa de reacție s-a agitat încă 18 ore la TA în atmosferă de azot și s-a turnat în 1800 mL de apă rece cu agitare și s-a agitat 40 de minute. Solidul obținut a fost filtrat și uscat în vid pentru a obține compusul brut (41.2 grame), care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (45:55) pentru a obține compusul de mai sus. Greutate: 29.8 grame (Randament: 81%).

10

¹H-NMR (δ ppm): 1.37 (9H, s), 1.53 - 1.77 (4H, m), 2.99 (2H, bs), 3.55 - 3.62 (2H, dd), 3.73 - 3.77 (2H, d), 6.49 (2H, s), 7.26 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.80 - 7.83 (1H, t), 7.94 (1H, d); Masă (m/z): 426.3 (M+H)⁺, 428.3 (M+H)⁺.

15

Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamidei

20

Clorura de hidrogen etanolică (23% g/g, 0.541 mol) s-a adăugat într-o soluție de 4-amino-5-cloro-N-[4-fluoro-1-(t-butoxycarbonyl)-4-piperidinilmetil]benzofuran-7-carboxamidă (28.8 grame, 0.0676 mol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (600 mL) la 10°C. Soluția limpede s-a agitat încă 18 ore la TA în atmosferă de azot monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa a fost concentrată, s-au adăugat 400 mL de apă rece și s-a bazificat la pH ≈ 11 cu amoniac apos la 10°C și produsul a fost extras cu DCM (3 x 250 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (500 mL), soluție salină (500 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus. Greutate: 19.5 grame (Randament: 89%).

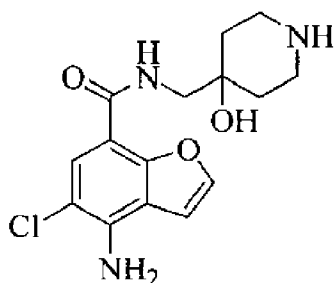
25

30

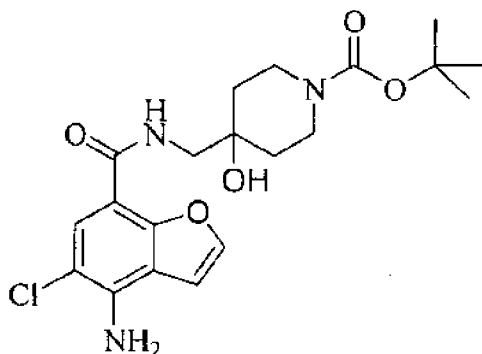
¹H-NMR (δ ppm): 1.48 - 1.67 (4H, m), 2.01 - 2.04 (1H, bs), 2.63 - 2.74 (4H, m), 3.52 - 3.58 (2H, dd), 6.49 (2H, s), 7.26 - 7.27 (1H, d; J = 2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.72 - 7.75 (1H, t), 7.95 (1H, d; J = 2 Hz); Masă (m/z): 326.1 (M+H)⁺, 328.2 (M+H)⁺.

Prepararea 14: Prepararea 4-amino-5-cloro-N-(4-hidroxi-4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamidei

35



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-[4-hidroxi-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamidei



5

O soluție de 4-amino-5-cloro benzofuran-7-acid carboxilic (0.050 grame, 0.236 mmol, obținut în prepararea 2) și CDI (0.042 grame, 0.259 mmol) în DCM (3 mL) a fost agitată 2 ore la TA. S-a adăugat apoi o soluție de tert-butil 4-aminometil-4-hidroxi piperidin-1-carboxilat (0.081

10 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost spălată cu apă rece (10 mL) și soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄ anhidru. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc : n-hexan (70:30) pentru a obține compusul de mai sus.

15 Greutate: 0.064 grame (Randament: 64%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.14 - 1.28 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.40 - 1.46 (2H, m), 3.08 - 3.11 (2H, m), 3.34 - 3.36 (2H, d), 3.59 - 3.62 (2H, m), 4.79 (1H, s), 6.47 (2H, bs), 7.2 (1H, d, J = 1.95 Hz), 7.64 (1H, s), 7.66 - 7.69 (1H, t), 7.95 (1H, d, J = 1.83 Hz);

Masă (m/z): 424.2 (M+H)⁺, 426.3 (M+H)⁺.

20 **Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-(4-hidroxi-4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamidei**

Clorura de hidrogen etanolică (30% g/g, 0.027 grame, 0.755 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 4-amino-5-cloro-N-[4-hidroxi-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamidă (0.064 grame, 0.151 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (10 mL) la 10°C.

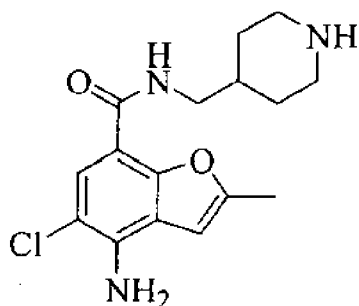
25 Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă rece (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind amoniac apos și s-a extras cu DCM (3 x 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL) și soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

30 Greutate: 0.040 grame (Randament: 83%).

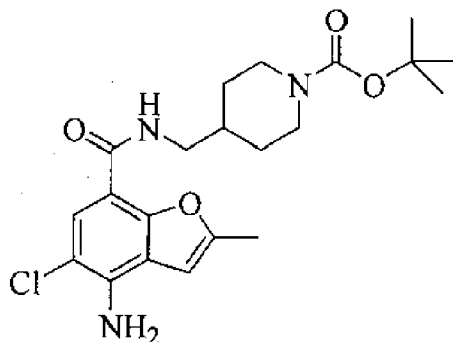
¹H-NMR (δ ppm): 1.66 - 1.69 (4H, m), 2.86 - 3.04 (4H, m), 3.49 - 3.53 (2H, m), 7.11 (1H, d; J = 2.02 Hz), 7.80 (2H, m);

Masă (m/z): 324.2 (M+H)⁺, 326.2 (M+H)⁺.

35 **Prepararea 15: Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamidei**



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[1-(t-butoxycarbonil)-4-piperidinil metil]benzofuran-7-carboxamidei



5

O soluție de 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-acid carboxilic (0.300 grame, 1.330 mmol, obținut din prepararea 3) și CDI (0.323 grame, 1.995 mmol) în DCM (6 mL) a fost agitată 2 ore la TA și s-a adăugat o soluție de tert-butyl 4-aminometil piperidin-1-carboxilat (0.341 grame, 1.596 mmol) în DCM (4 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot și spălată cu apă rece (20 mL) și soluție salină (20 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (50:50) pentru a obține compusul de mai sus.

10

Greutate: 0.560 grame (Randament: 100%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.19 - 1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.75 - 1.78 (2H, m), 1.82 - 1.87 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.61 - 2.71 (2H, m), 2.43 - 2.48 (2H, m), 4.09 - 4.15 (2H, m), 4.52 (2H, bs), 6.37 (1H, s), 7.29 - 7.31 (1H, t), 7.95 (1H, s); Masă (m/z): 422.3 (M+H)⁺, 424.3 (M+H)⁺.

15

Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-piperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamidei

Clorura de hidrogen etanolică (23% g/g, 0.259 grame, 7.11 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[[1-(t-butoxycarbonil)-4-piperidinilmetil] benzofuran-7-carboxamidă (0.60 grame, 1.423 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (20 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA și dizolvată în apă rece (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind soluție apoasă de amoniac și s-a extras cu DCM (3 x 100 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL) și soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

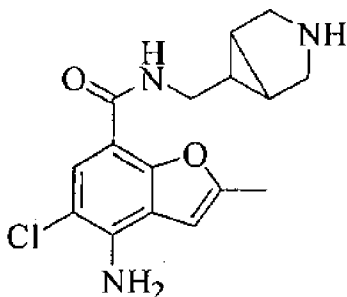
25

Greutate: 0.450 grame (Randament: 98%).

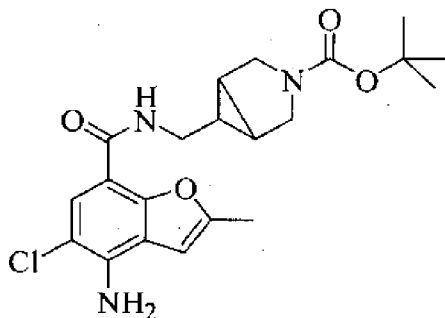
¹H-NMR (δ ppm): 1.02 - 1.13 (2H, m), 1.60 - 1.66 (3H, m), 2.42 - 2.48 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.86 - 2.96 (3H, m), 3.16 - 3.19 (2H, m), 4.54 (2H, bs), 6.41 (1H, s), 7.31 - 7.33 (1H, t), 7.96 (1H, s); Masă (m/z): 322.4 (M+H)⁺, 324.4 (M+H)⁺.

30

Prepararea 16: Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[(3-azabicyclo[3.1.0] hex-6-il)metil]benzofuran-7-carboxamidei



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-([3-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)benzofuran-7-carboxamidei



5

O soluție de 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-acid carboxilic (0.101 grame, 0.447 mmol, obținut din prepararea 3) și CDI (0.080 grame, 0.492 mmol) în THF uscat (3 mL) a fost agitată 1 oră la TA. S-a adăugat apoi o soluție de tert-butil 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (0.095 grame, 0.447 mmol, obținut în prepararea 4) în DCM (2 mL) la TA. Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost concentrată și diluată cu EtOAc (50 mL), spălată cu apă rece (15 mL) și soluție salină (15 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc: n-hexan (30: 70) pentru a obține compusul de mai sus.

10

15

Greutate: 0.151 grame (Randament: 80%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.97 - 1.00 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.55 - 1.58 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.33 - 3.38 (2H, m), 3.51 - 3.64 (2H, m), (2H, bs), 6.37 (1H, s), 7.31 - 7.34 (1H, t), 7.95 (1H, s); Masă (m/z): 420.2 (M+H)⁺, 422.3 (M+H)⁺.

20

Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-((3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metil)benzofuran-7-carboxamidei

Clorura de hidrogen etanolică (23% g/g, 0.065 grame, 1.798 mmol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-([3-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil) benzofuran -7-carboxamidă (0.151 grame, 0.359 mmol, obținută în etapa de mai sus) în etanol (15 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA, monitorizand evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind soluție apoasă de amoniac și produsul a fost extras cu DCM (3 x 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL), soluție salină (10 mL) și uscată

25

cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

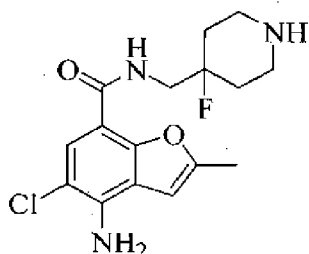
30

Greutate: 0.089 grame (Randament: 77%).

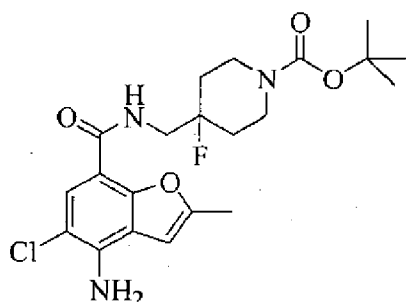
¹H-NMR (δ ppm): 0.98 - 1.03 (1H, m), 1.27 - 1.29 (2H, m), 1.46 - 1.49 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.91 - 2.94 (2H, m), 3.03 - 3.06 (2H, m), 3.47 - 3.51 (2H, m), 4.55 (2H, bs), 6.41 (1H, s), 7.34 - 7.35 (1H, t), 8.00 (1H, s); Masă (m/z): 320.2 (M+H)⁺, 322.2 (M+H)⁺.

35

Prepararea 17: Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamidei



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-fluoro-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperidinil metil]benzofuran-7-carboxamidei



5

O soluție de 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-acid carboxilic (0.100 grame, 0.443 mmol, obținut din prepararea 3) și CDI (0.079 grame, 0.487 mmol) în DCM (3 mL) a fost agitată 2 ore la TA. S-a adăugat apoi o soluție de tert-butil 4-aminometil-4-fluoro piperidin-1-carboxilat (0.123 grame, 0.532 mmol, obținut în etapa de mai sus) în DCM (2 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost spălată cu apă rece (10 mL) și soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (30:70) pentru a obține compusul de mai sus.

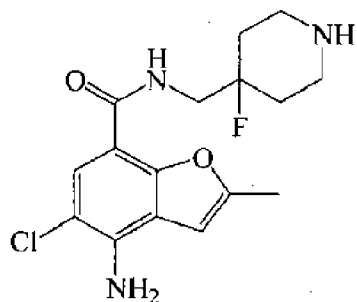
15

Greutate: 0.188 grame (Randament: 97%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.86 - 0.93 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.59 - 1.74 (2H, m), 1.87 - 1.90 (2H, m), 2.23 - 2.29 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.11 - 3.16 (2H, m), 4.54 (2H, bs), 6.37 (1H, s), 7.50 - 7.52 (1H, t), 7.96 (1H, s); Masă (m/z): 440.2 (M+H)⁺, 442.3 (M+H)⁺.

20

Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-fluoro-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamidei



25

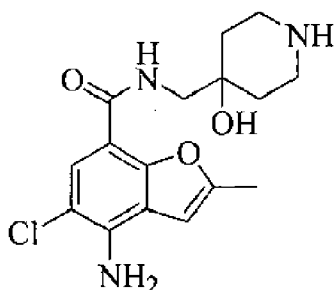
Clorura de hidrogen etanolică (23% g/g, 0.074 grame, 2.047 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-fluoro-1-(t-butoxycarbonyl)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamidă (0.180 grame, 0.409 mmol, obținut în etapa de mai sus) în etanol (10 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă rece (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind soluție apoasă de NH₃ și produsul obținut a fost extras cu DCM (3 x 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL) și soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

30

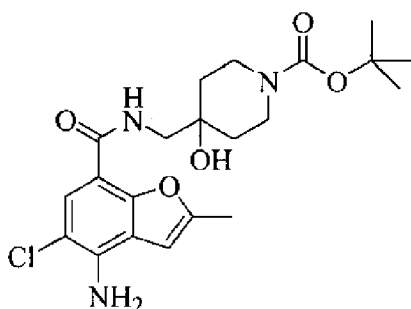
Greutate: 0.140 grame (Randament: 100%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.09 - 1.15 (2H, m), 1.64 - 1.70 (2H, m), 1.98 - 2.21 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.67 - 2.79 (2H, m), 3.52 - 3.58 (2H, m), 6.33 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.73 - 7.74 (1H, t); Masă (m/z): 340.2 (M+H)⁺, 342.2 (M+H)⁺.

Prepararea 18: Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-hidroxi-4-piperidinil metil)benzofuran-7-carboxamidei



5 Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-hidroxi-1-(tert-butoxi carbonil)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamidei



10 O soluție de 4-amino-5-cloro-2-metil benzofuran-7-acid carboxilic (0.100 grame, 0.443 mmol, obținut din prepararea 3) și CDI (0.093 grame, 0.576 mmol) în DCM (3 mL) a fost agitată 2 ore la TA și s-a adăugat o soluție de tert-butil 4-aminometil-4-hidroxi piperidin-1-carboxilat (0.112 grame, 0.487 mmol) în DCM (2 mL). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (12 ore) la TA în atmosferă de azot și spălată cu apă rece (10 mL), soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄ anhidru. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind EtOAc:n-hexan (80:20) pentru a obține compusul de mai sus.

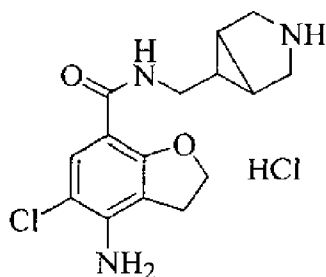
15 Greutate: 0.184 grame (Randament: 95%).
¹H-NMR (δ ppm): 1.35 (9H, s), 1.39 - 1.51 (4H, m), 2.43 (3H, s), 3.08 - 3.10 (2H, m), 3.33 - 3.35 (2H, m), 3.60 - 3.63 (2H, m), 4.80 (1H, s), 6.31 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.67 - 7.70 (1H, t); Masă (m/z): 438.4 (M+H)⁺, 440.1 (M+H)⁺.

20 Etapa (ii): Prepararea 4-amino-5-cloro-2-metil-N-(4-hidroxi-4-iperidinilmetil)benzofuran-7-carboxamidei

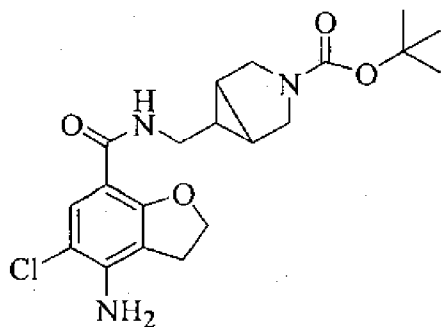
Clorura de hidrogen etanolică (30% g/g, 0.075 grame, 2.05 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 4-amino-5-cloro-2-metil-N-[4-hidroxi-1-(tert-butoxicarbonil)-4-piperidinil metil] benzofuran-7-carboxamidă (0.180 grame, 0.411 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (5 mL) la 10°C. Masa de reacție a fost agitată 2 ore la TA, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost dizolvată în apă rece (15 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind soluție apoasă de NH₃ și produsul obținut a fost extras cu DCM (3 x 10 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (10 mL) și soluție salină (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

30 Greutate: 0.134 grame (Randament: 97%).
¹H-NMR (δ ppm): 1.60 - 1.77 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.49 (2H, s), 2.96 - 3.10 (5H, m), 5.18 (1H, s), 6.35 (2H, bs), 6.88 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.77 - 7.80 (1H, t);
 Masă (m/z): 338.1 (M+H)⁺, 340.4 (M+H)⁺.

35 Prepararea 19: Prepararea clorhidratului de 4-amino-5-cloro-N-[[3-zabicio[3.1.0]-hex-6-il] metil]-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamidă



Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[1-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamidei



5

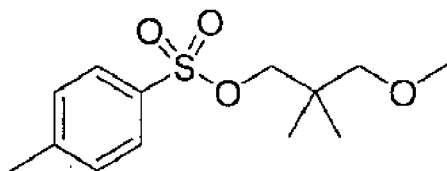
Intr-o soluție agitată de 4-amino-5-cloro-2,3-dihydrobenzofuran-7-acid carboxilic (1.22 grame, 5.71 mmoli, preparat conform procedurii indicate în Chem.Pharm.Bull. 1998, 46(1), 42-52) într-un amestec de DCM (11.4 mL) și DMF (2.0 mL) răcit la 0°C, s-a adăugat diizopropiletilamină (1.48 mL, 8.56 mmoli). După agitare 10 minute, s-a adăugat o soluție de tert-butyl 6-aminometil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilat (1.27 grame, 5.99 mmoli, obținut în prepararea 4) în DCM (11.4 mL), urmată de TBTU (2.01 grame, 6.28 mmoli). După agitarea amestecului de reacție la TA 16 ore, materiile volatile s-au îndepărtat la presiune redusă și produsul brut a fost purificat prin cromatografie în coloană de silicagel pentru a obține compusul de mai sus. Greutate: 2.45 grame
¹H-NMR (δ ppm): 0.95 - 0.96 (m, 1H), 1.45 - 1.50 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.20 - 3.30 (1H, m), 3.30 - 3.40 (2H, m), 3.40 - 3.50 (1H, m), 3.53 (1H, d, J = 10.7 Hz), 3.62 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.27 (2H, bs), 4.79 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, bs), 7.85 (1H, s);
 Masă (m/z): 408.1, 410.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea clorhidratului de 4-amino-5-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamidă

Intr-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamidă (452.0 mg, 1.11 mmoli, obținută în etapa de mai sus) în izopropanol (1.1 mL), răcită la 0°C, s-a adăugat o soluție de HCl uscat în izopropanol (3M, 6 mL). Masa de reacție s-a încălzit treptat la TA și, după agitare 16 ore, materiile volatile s-au îndepărtat la presiune redusă și masa brută a fost triturată cu eter pentru a obține produsul ca un solid alb.

Greutate: 337.3 mg (Randament: 88%).
¹H-NMR (δ ppm): 1.16 - 1.26 (1H, m), 1.65 - 1.72 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.10 - 3.38 (6H, m), 4.71 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.83 (2H, bs), 4.79 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.58 (1H, bs), 8.85 (1H, bs), 9.49 (1H, bs). Masă (m/z): 308.2, 310.2 (M+H)⁺.

Prepararea 20: Prepararea 2,2-dimetil-3-metoxi propil toluen-4-sulfonatului



Etapa (i): Prepararea 2,2-dimetil-3-metoxi propan-1-olului



35

O soluție de 2,2-dimetil propan-1,3-diol (10 grame, 0.096 mol) în THF (40 mL) s-a adăugat într-o soluție agitată de NaH (60%, 3.84 grame, 0.160 mol) în THF (60 mL) cu picătura la 0°C. Apoi masa de reacție s-a încălzit încet la 80°C și s-a agitat 1 oră. Amestecul de reacție s-a răcit la TA și s-a adăugat iodură de metil (15 grame, 0.105 mol). Masa de reacție a fost agitată peste noapte (20 ore) la TA în atmosferă de azot și turnată în apă rece (100 mL) și produsul obținut a fost extras cu dietil eter (DEE) (3 x 100 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (100 mL) și soluție salină (100 mL) și uscată cu sulfat de sodiu. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține un reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind MeOH: CHCl₃ (1.5:98.5) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 6.5 grame (Randament: 57.52%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.90 (6H, s), 2.66 - 2.68 (1H, t), 3.23 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.42 - 3.43 (2H, d); Masă (m/z): 119.4 (M+H)⁺.

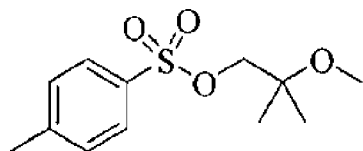
Etapa (ii): Prepararea 2,2-dimetil-3-metoxi propil toluen-4-sulfonatului

Clorura de p-toluen sulfonil (3.74 grame, 0.019 mol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 2,2-dimetil-3-metoxi propan-1-ol (2.0 grame, 0.160 mol, obținut în etapa de mai sus) în piridină (60 mL) cu porția la 0°C. Masa de reacție a fost agitată peste noapte (20 ore) la TA în atmosferă de azot. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost turnată în IN soluție rece de HCl apos (60mL) și produsul a fost extras cu DEE (3 x 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (40 mL), soluție salină (40 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 4.25 grame (Randament: 92.19%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.87 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.22 (3H, s), 3.78 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, d, J = 8.00 Hz), 7.77 - 7.79 (2H, d, J = 8.00 Hz); Masă (m/z): 273.2 (M+H)⁺.

Prepararea 21: Prepararea 2-metoxi-2-metil propil toluen-4-sulfonatului



Etapa (i): Prepararea 2-metoxi-2-metil propan-1-olului



O soluție de oxid de izobutilenă (1.0 grame, 13.888 mmol) și clorură de indiu (0.61 grame, 2.757 mmol) în MeOH (20 mL) a fost agitată la 50°C timp de 5 ore, monitorizând evoluția reacției prin TLC. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost concentrată în vid și reziduuul a fost dizolvat în DCM (50 mL). Faza organică a fost spălată cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu (10 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.18 grame (Randament: 12.5%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.16 (6H, s), 1.94 - 1.97 (1H, t), 3.23 (3H, s), 3.42 - 3.44 (2H, d);

Masă (m/z): 105.1 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea 2-metoxi-2-metil propil toluen-4-sulfonatului

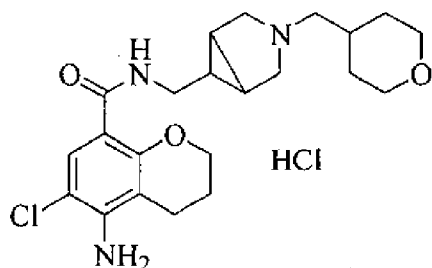
Clorura de p-toluen sulfonil (0.36 grame, 1.889 mmol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 2-metoxi-2-metil propan-1-ol (0.18 grame, 1.73 mmol, obținut în etapa de mai sus) în piridină (2 mL) cu porția la 0°C. Masa de reacție a fost agitată 48 de ore la TA în atmosferă de azot. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost turnată în 1 N HCl apos rece (10 mL) și produsul a fost extras cu acetat de atil (3 x 5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (5 mL), soluție salină (5 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.26 grame (Randament: 12.5%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.13 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.85 (2H, s), 7.33 - 7.35 (2H, d, J = 8.00 Hz), 7.79 - 7.81 (2H, d, J = 8.00 Hz);

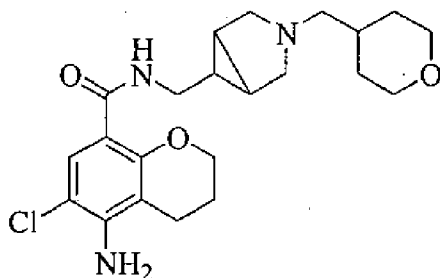
Masă (m/z): 259.2 (M+H)⁺.

Exemplul 1: Prepararea clorhidratului de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă



Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidei

5



O soluție de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă (7.4 grame, 0.023 mol, obținută în prepararea 8) și tetrahidro piran-4-carboxaldehidă (3.14 grame, 0.027 mol) în dicloroetan (DCE) (200 mL) s-a răcit la 10°C și s-a tratat cu triacetoxiborohidru de sodiu (9.75 grame, 0.046 mol). Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost turnată în apă (100 mL). pH-ul masei rezultate a fost ajustat la □ 9.5 cu soluție apoasă de NH₃ și s-au separat cele două straturi. Stratul apos a fost extras cu DCM (3 x 50 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (50 mL), soluție salină (50 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține un reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5:2:97.5) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 7.4 grame (Randament: 77%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.04 - 1.20 (2H, m), 1.21 - 1.29 (3H, m), 1.51 - 1.58 (3H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.16 - 2.22 (4H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.87 - 2.89 (2H, d), 3.05 - 3.08 (2H, t), 3.19 - 3.25 (2H, t), 3.75 - 3.79 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t); Masă (m/z): 420.3 (M+H)⁺, 422.4 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea clorhidratului de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă

Clorura de hidrogen metanolică (20% g/g, 0.22 grame, 6.02 mmol) s-a adăugat într-o soluție de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă (1.0 grame, 2.38 mmol, obținută în etapa de mai sus) în dietil eter (DEE) (40 mL) și MeOH (5 mL) la TA. Masa de reacție a fost încălzită la 40°C cu agitare și s-a adăugat MeOH (5 mL) pentru a obține o soluție limpede. Masa limpede obținută s-a agitat încă 2 ore la 40°C și s-a lăsat să se răcească la TA. Masa de reacție a fost agitată peste noapte la TA și masa solidă rezultată a fost filtrată în vid. Masa solidă, astfel obținută, a fost spălată cu DEE rece (20 mL) și uscată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

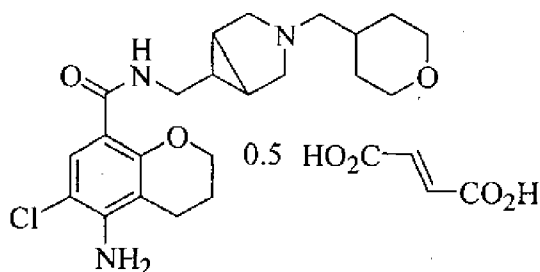
Greutate: 0.86 grame (Randament: 79.6%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.14 - 1.17 (2H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.73 - 1.78 (2H, m), 1.82 - 1.94 (2H, m), 2.31 - 2.48 (2H, m), 2.68 - 2.82 (1H, m), 2.87 - 2.92 (1H, m), 2.97 - 3.11 (2H, m), 3.13 - 3.15 (2H, m), 3.21 - 3.26 (4H, m), 3.62 - 3.65 (2H, m), 3.78 - 3.90 (2H, m), 4.18 - 4.19 (2H, m), 5.62 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 8.09 - 8.12 (1H, t), 9.50 (1H, bs);

Masă (m/z): 420.3 (M+H)⁺, 422.4 (M+H)⁺.

Exemplul 2: Prepararea hemifumaratului de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă

40



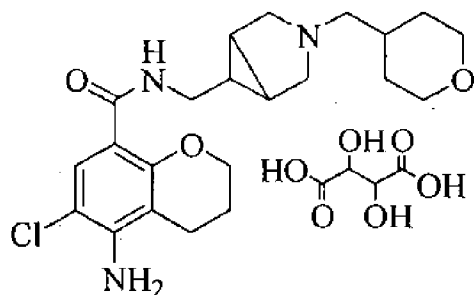
O soluție de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabiclo[3.1.0]-hex-6-il] metil}croman-8-carboxamidă (2 grame, 4.76 mmol, obținută în etapa (i) din Exemplul 1) în DEE (80 mL) și etanol (20 mL) a fost încălzită la 40°C cu agitare 1 oră. S-a adăugat încet soluție de acid fumaric (0.387 grame, 3.33 mmol) în etanol (4 mL) la 40°C. În timpul adăugării s-a obținut o soluție limpede. După încheierea adăugării (□ 10 minute), masa s-a agitat încă 10 minute la 40°C și, în timpul agitării, s-a observat formare de solide. Masa a fost lăsată să se răcească la TA și s-a agitat peste noapte la aceeași temperatură, iar solidele rezultate au fost filtrate în vid. Masa solidă astfel obținută a fost spălată cu DEE rece (20 mL) și uscată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 1.85 grame (Randament: 81.4%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.98 - 1.07 (2H, m), 1.28 - 1.29 (1H, m), 1.52 - 1.58 (3H, m), 1.94 - 1.96 (2H, m), 2.21 - 2.24 (4H, m), 2.44 - 2.45 (2H, m), 2.91 - 2.93 (2H, m), 3.05 - 3.09 (2H, m), 3.19 - 3.25 (4H, m), 3.75 - 3.79 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t);

Masă (m/z): 420.4 (M+H)⁺, 422.3 (M+H)⁺.

Exemplul 3: Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă



O soluție de acid L(+)-tartaric (0.212 grame, 1.42 mmol) în 5 mL MeOH s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabiclo[3.1.0]-hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă (0.6 grame, 1.43 mmol, obținută în etapa (i) din exemplul 1) în MeOH (15 mL). Masa limpede obținută s-a agitat încă 2 ore la TA. Solventul a fost evaporat pentru a obține masa solidă. Masa solidă a fost triturată cu DEE (20 mL) și uscată la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

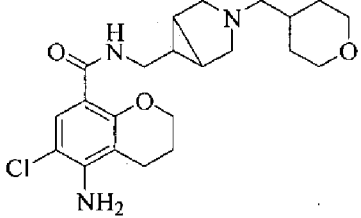
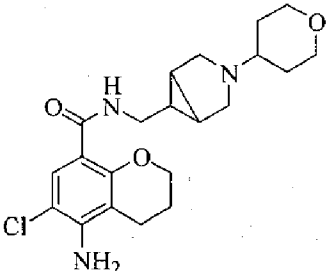
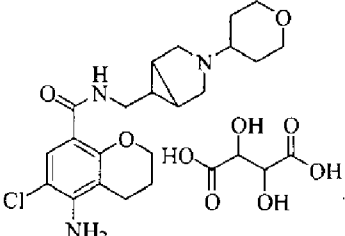
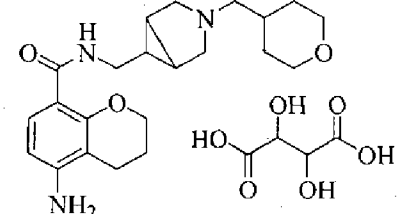
Randament: 0.79 grame (97.9%).

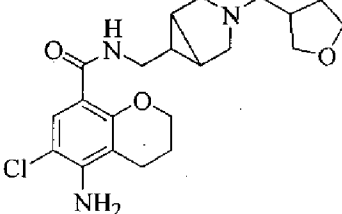
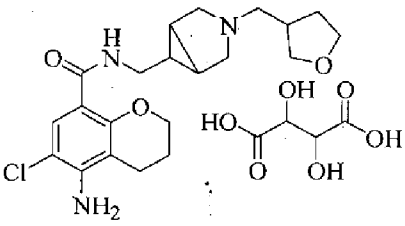
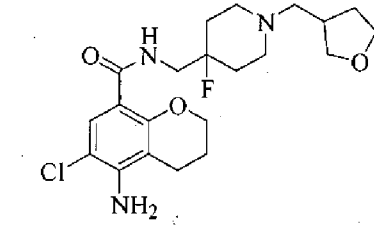
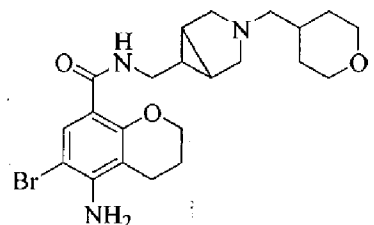
¹H-NMR (δ ppm): 1.25 - 1.36 (4H, m), 1.49 - 1.51 (1H, m), 1.66 - 1.76 (2H, m), 1.86 - 1.88 (2H, m), 2.04 - 2.06 (1H, m), 2.07 - 2.09 (2H, m), 2.51 - 2.55 (2H, t), 2.98 - 3.00 (2H, d), 3.37 - 3.46 (4H, m), 3.48 - 3.55 (2H, m), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.25 - 4.28 (2H, t), 4.41 (2H, s), 7.71 (1H, s), 8.40 - 8.43 (1H, t);

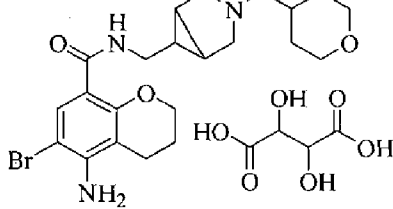
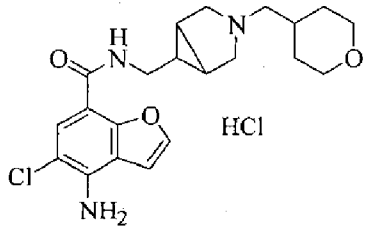
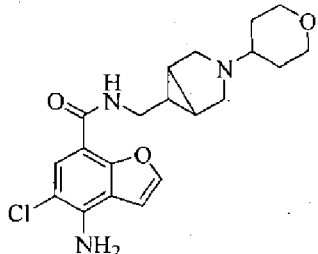
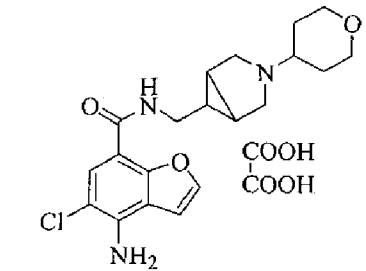
Masă (m/z): 420.3 (M+H)⁺, 422.4 (M+H)⁺.

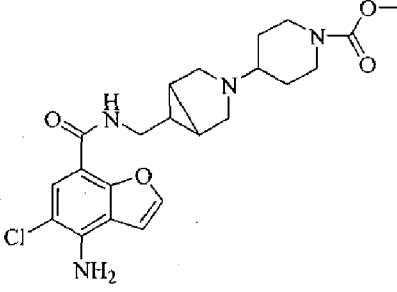
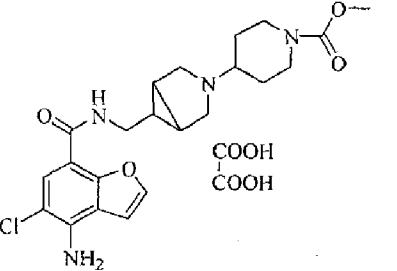
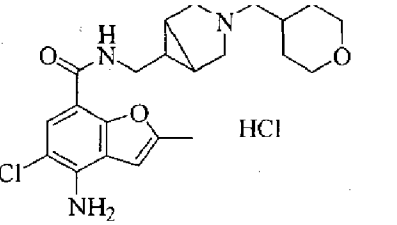
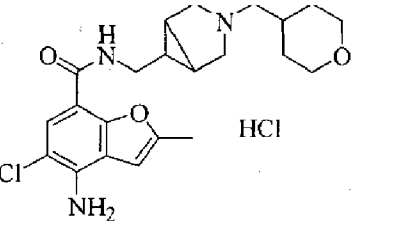

Exemple 4 - 29: Compușii din Exemplele 4 - 29 s-au preparat urmând procedurile experimentale descrise în Exemplele 1 - 3 de mai sus, cu unele variații neesențiale.

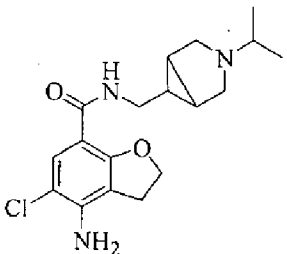
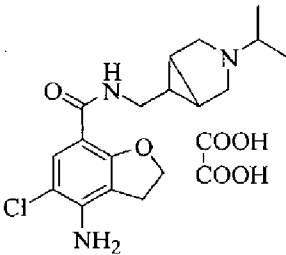
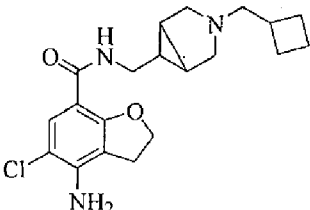
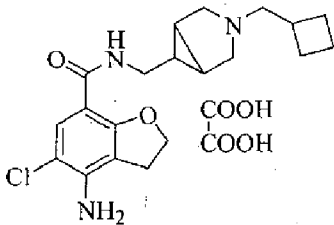
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|---|
| 4. | 5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabiclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.22 - 1.30 (4H, m), 1.51 - 1.54 (4H, m), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.16 - 2.18 (4H, m), 2.44 - 2.48 (2H, m), 2.88 - 2.90 (2H, m), 3.05 - 3.08 (2H, m), 3.19 - 3.25 (2H, m), |

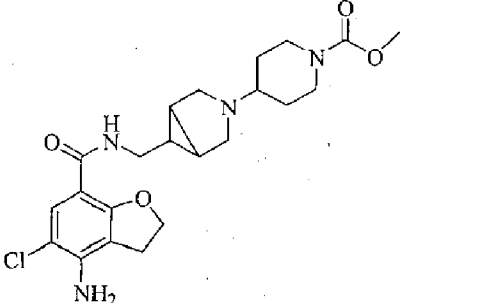
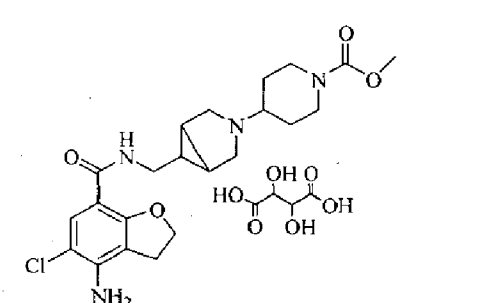
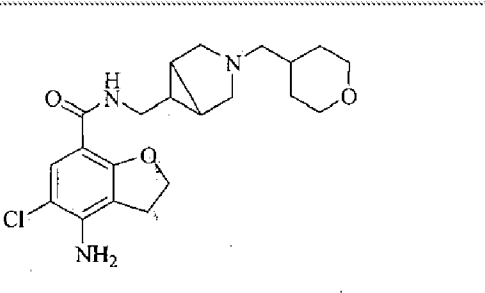
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|--|
| |  | <p>3.75 - 3.82 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t);</p> <p>Masă (m/z): 420.3 (M+H)⁺, 422.4 (M+H)⁺.</p> |
| 5. | <p>5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.29 - 1.34 (2H, m), 1.37 - 1.41 (1H, m), 1.66 - 1.71 (3H, m), 1.94 - 1.96 (3H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.51 - 2.54 (2H, m), 3.05 - 3.15 (3H, m), 3.20 - 3.50 (4H, m), 3.58 - 3.81 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, s), 7.59 (1H, s), 8.01 - 8.04 (1H, t);</p> <p>Masă (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.1 (M+H)⁺.</p> |
| 6. | <p>5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.21 - 1.29 (3H, m), 1.36 - 1.40 (2H, m), 1.67 - 1.71 (2H, m), 1.81 - 1.90 (2H, m), 1.96 - 1.99 (2H, m), 2.07 - 2.10 (2H, m), 3.31 - 3.40 (3H, m), 3.42 - 3.51 (2H, m), 3.54 - 3.67 (2H, m), 3.98 - 4.02 (2H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.45 (2H, s), 7.72 (1H, s);</p> <p>Masă (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.1 (M+H)⁺.</p> |
| 7. | <p>5-Amino-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.26 - 1.35 (4H, m), 1.38 - 1.48 (1H, m), 1.63 - 1.66 (2H, m), 1.85 - 1.99 (4H, m), 2.02 - 2.08 (2H, m), 2.46 - 2.49 (2H, t), 3.03 - 3.11 (3H, m), 3.36 - 3.42 (2H, t), 3.64 - 3.73 (2H, m), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.23 - 4.26 (2H, t), 4.50 (2H, s), 6.30 - 6.32 (1H, d; J = 8.64 Hz), 7.58 7.60 (1H, d; J = 8.62 Hz);</p> <p>Masă (m/z): 386.4 (M+H)⁺.</p> |
| 8. | <p>(<i>R,S</i>) 5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă</p> | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.42 - 1.45 (2H, m), 1.79 - 1.89 (2H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.18 - 2.22 (2H, m), 2.28 - 2.38 (2H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.71 - 2.81 (1H, m), 2.89 - 2.94 (2H, m), 3.07 - 3.09 (2H, t), 3.41 - 3.49 (1H, m), 3.52 - 3.56 (2H, m),</p> |

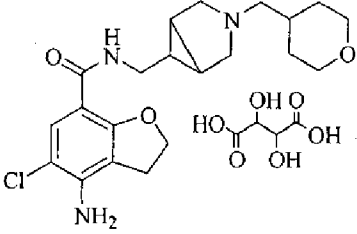
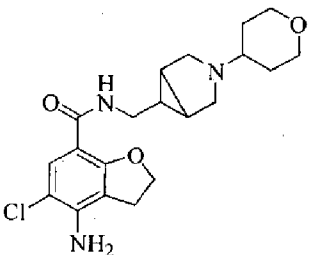
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|--|--|
| |  | 3.64 - 3.72 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.98 - 8.00 (1H, t); |
| 9. | <p data-bbox="424 589 927 678">(R,S) 5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat</p>  | <p data-bbox="935 589 1279 869">¹H - NMR (δ ppm): 1.62 - 1.67 (1H, m), 1.73 - 1.78 (2H, m), 2.07 - 2.13 (2H, m), 2.14 - 2.17 (1H, m), 2.52 - 2.57 (3H, m), 3.01 - 3.09 (4H, m), 3.40 - 3.55 (4H, m), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.64 - 3.75 (2H, m), 3.82 - 3.90 (2H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.73 (1H, s);</p> <p data-bbox="935 880 1279 947">Masă (m/z): 406.4 (M+H)⁺, 408.6 (M+H)⁺.</p> |
| 10. | <p data-bbox="424 981 927 1070">5-Amino-6-cloro-<i>N</i>-{[4-fluoro-1-(tetrahidro-3-furanilmetil)-4-piperidinil] metil}croman-8-carboxamidă</p>  | <p data-bbox="935 981 1279 1227">¹H - NMR (δ ppm): 1.47 - 1.50 (1H, m), 1.58 - 1.69 (4H, m), 1.87 - 1.97 (4H, m), 2.12 - 2.24 (4H, m), 2.37 - 2.46 (3H, m), 2.48 - 2.66 (2H, m), 3.46 - 3.58 (3H, m), 3.65 - 3.70 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, t), 5.66 (2H, s), 7.60 (1H, s), 8.01 (1H, t);</p> <p data-bbox="935 1238 1279 1305">Masă (m/z): 426.2 (M+H)⁺, 428.3 (M+H)⁺.</p> |
| 11. | <p data-bbox="424 1395 927 1485">5-Amino-6-bromo-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă</p>  | <p data-bbox="935 1395 1279 1731">¹H - NMR (δ ppm): 1.21 - 1.27 (2H, m), 1.49 - 1.62 (4H, m), 1.68 - 1.78 (1H, m), 1.91 - 1.93 (2H, m), 2.09 - 2.21 (3H, m), 2.42 - 2.50 (2H, m), 2.79 - 2.87 (2H, m), 2.91 - 3.04 (1H, m), 3.06 - 3.12 (2H, m), 3.23 - 3.27 (3H, m), 3.69 - 3.76 (2H, m), 4.16 - 4.18 (2H, t), 5.49 (2H, bs), 7.71 (1H, s), 7.96 - 7.99 (1H, t);</p> <p data-bbox="935 1787 1279 1854">Masă (m/z): 464.1 (M+H)⁺, 466.1 (M+H)⁺.</p> |
| 12. | <p data-bbox="424 1865 927 1955">5-Amino-6-bromo-<i>N</i>-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat</p> | <p data-bbox="935 1865 1279 2022">¹H - NMR (δ ppm): 1.26 - 1.35 (2H, m), 1.42 - 1.48 (1H, m), 1.63 - 1.66 (2H, m), 1.82 - 1.98 (3H, m), 2.05 - 2.07 (2H, m), 2.52 - 2.55 (2H, t), 2.99 - 3.01</p> |

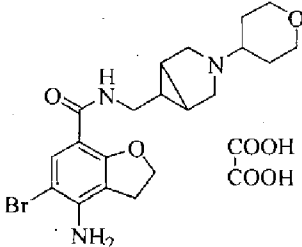
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|---|
| |  | <p>(2H, d), 3.12 - 3.32 (4H, m), 3.36 - 3.45 (4H, m), 3.89 - 3.93 (2H, m), 4.24 - 4.26 (2H, t), 4.44 (2H, s), 7.87 (1H, s);</p> <p>Masă (m/z): 464.1 (M+H)⁺, 466.0 (M+H)⁺.</p> |
| 13. | <p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat</p>  <p>HCl</p> | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.11 - 1.22 (3H, m), 1.59 - 1.63 (3H, m), 1.78 (2H, s), 1.87 (1H, s), 2.97 - 3.00 (2H, t), 3.15 - 3.29 (5H, m), 3.63 - 3.67 (2H, m), 3.79 - 3.82 (2H, m), 6.47 (2H, bs), 7.26 - 7.27 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.91 - 7.92 (1H, m), 7.98 - 8.00 (1H, t), 9.1 (1H, bs);</p> <p>Masă (m/z): 404.1 (M+H)⁺, 406.1(M+H)⁺.</p> |
| 14 | <p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamidă</p>  | <p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40 - 1.80 (m, 7H), 2.40 - 2.60 (2H, m), 3.15 - 3.30 (1H, m), 3.31 - 3.43 (6H, m), 3.97 (2H, d, J = 11.4 Hz), 4.64 (2H, bs), 6.78 (1H, s), 7.34 (1H, bs), 7.65 (1H, s), 8.04 (1H, s);</p> <p>Masă (m/z): 390.1 (M+H)⁺, 391.9 (M+H)⁺.</p> |
| 15. | <p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamidă oxalat</p> | <p>¹H - NMR (δ ppm): δ 1.20 - 1.30 (2H, m), 1.50 - 1.60 (1H, m), 1.60 - 1.75 (2H, m), 1.75 - 1.88 (4H, m), 3.10 - 3.30 (5H, m), 3.50 - 3.65 (2H, m), 3.82 - 3.92 (2H, m), 6.46 (2H, bs), 7.26 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.95 (1H, bs);</p> |
| |  | <p>Masă (m/z): 390.2 (M+H)⁺, 392.0 (M+H)⁺.</p> |
| 16. | <p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]benzofuran-7-carboxamidă</p> | <p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 1.50 (3H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.70 - 1.83 (2H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m), 2.32 -</p> |

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|--|
| |  | <p>2.45 (2H, m), 2.33 - 2.98 (2H, m), 3.02 - 3.20 (2H, m), 3.36 - 3.45 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.85 - 4.05 (2H, m), 4.64 (2H, bs), 6.78 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.31 (1H, bs), 7.65 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.04 (1H, s);</p> <p>Masă (m/z): 447.1 (M+H)⁺, 449.1 (M+H)⁺.</p> |
| 17. | <p>4-Amino-5-cloro-N-([3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)benzofuran-7-carboxamidă oxalat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): δ 1.32 - 1.45 (3H, m), 1.70 - 1.80 (2H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.65 - 2.85 (2H, m), 3.00 - 3.25 (5H, m), 3.40 - 3.55 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.90 - 4.0 (2H, m), 6.45 (2H, bs), 7.21 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.59 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.96 (1H, bs);</p> <p>Masă (m/z): 447.3 (M+H)⁺, 449.2 (M+H)⁺.</p> |
| 18. | <p>4-Amino-5-cloro-2-metil-N-([3-(tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.06 - 1.19 (2H, m), 1.59 - 1.65 (4H, m), 1.76 - 1.79 (2H, m), 1.85 - 1.86 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.94 - 2.97 (2H, m), 3.16 - 3.26 (5H, m), 3.60 - 3.64 (2H, m), 3.76 - 3.79 (2H, m), 6.28 (2H, bs), 6.81 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.88 - 7.91 (1H, t), 9.44 (1H, bs);</p> |
| |  | <p>Masă (m/z): 418.3 (M+H)⁺, 420.3(M+H)⁺.</p> |
| 19. | <p>4-Amino-5-cloro-N-[(3-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă</p>  | <p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.32 - 1.43 (3H, m), 2.37 (2H, d, J = 9.3 Hz), 3.00 - 3.10 (4H, m), 3.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.22 (2H, bs), 4.78 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, bs), 7.86 (1H, s).</p> <p>Masă (m/z): 350.3 (M+H)⁺, 352.4 (M+H)⁺.</p> |

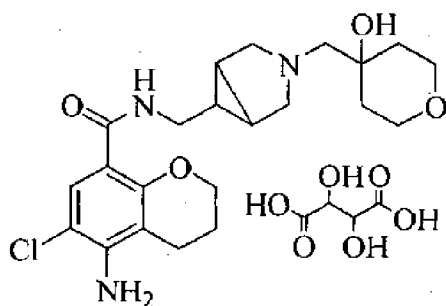
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|--|---|
| |  | |
| 20. | <p data-bbox="427 539 916 629">4-Amino-5-cloro-N-[(3-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat</p>  | <p data-bbox="938 539 1278 786">¹H - NMR (δ ppm): δ 1.14 (6H, s), 1.30-1.40 (1H, m), 1.70 - 1.78 (2H, m), 3.0 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.11 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.15 - 3.35 (3H, m), 3.30 - 3.55 (2H, m), 4.68 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.85 (2H, bs), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, bs);</p> <p data-bbox="938 797 1278 864">Masă (m/z): 350.3 (M+H)⁺, 352.4 (M+H)⁺.</p> |
| 21. | <p data-bbox="427 947 916 1037">4-Amino-5-cloro-N-[[3-(ciclobutil metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă</p>  | <p data-bbox="938 947 1278 1283">¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 1.38 (2H, m), 1.38 - 1.45 (1H, m), 1.62 - 1.72 (4H, m), 1.85 - 1.95 (1H, m), 2.00 - 2.10 (2H, m), 2.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 2.43-2.48 (2H, m), 3.02 (2H, d, 8.8 Hz), 3.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.27 (2H, bs), 4.82 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, bs), 7.90 (1H, s);</p> <p data-bbox="938 1317 1278 1373">Masă (m/z): 376.3 (M+H)⁺, 378.2 (M+H)⁺.</p> |
| 22. | <p data-bbox="427 1395 916 1485">4-Amino-5-cloro-N-[[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat</p>  | <p data-bbox="938 1395 1278 1641">¹H - NMR (δ ppm): δ 1.38 - 1.48 (1H, m), 1.65 - 1.80 (4H, m), 1.80 - 1.90 (1H, m), 1.97 - 2.08 (2H, m), 2.47 - 2.60 (1H, m), 3.00 - 3.25 (8H, m), 3.35 - 3.50 (2H, m), 4.72 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.90 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, bs);</p> <p data-bbox="938 1653 1278 1709">Masă (m/z): 376.3 (M+H)⁺, 378.2 (M+H)⁺.</p> |
| 23. | <p data-bbox="427 1809 916 1933">4-Amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă</p> | <p data-bbox="938 1809 1278 2022">¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 - 1.40 (3H, m), 1.57 - 1.60 (2H, m), 1.68 - 1.78 (2H, m), 2.17 - 2.25 (2H, m), 2.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 2.88 - 2.88 (2H, m), 3.02 - 3.12 (4H, m), 3.23 - 3.33 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.82</p> |

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|--|
| |  | <p>- 4.0 (2H, m), 4.24 (2H, bs), 4.78 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, bs), 7.86 (1H, s);</p> <p>Masă (m/z): 449.2 (M+H)⁺, 451.0 (M+H)⁺.</p> |
| 24. | <p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamidă tartarat L(+)-</p> | <p>¹H - NMR (δ ppm): δ 1.18 - 1.32 (3H, m), 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.72 - 1.82 (2H, m), 2.40 - 2.60 (3H, m), 2.78 - 2.90 (2H, m), 3.00 - 3.15 (4H, m), 3.30 - 3.50 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.76 - 3.88 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.72 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.87 (2H, bs), 7.46 (1H, s), 7.53 (1H, bs); Masă (m/z): 449.2 (M+H)⁺, 451.1 (M+H)⁺.</p> |
| |  | |
| 25. | <p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamidă</p>  | <p>¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.18 - 1.32 (2H, m), 1.35 - 1.46 (3H, m), 1.60 - 1.70 (3H, m), 2.25 - 2.35 (4H, m), 3.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.10 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.30 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.38 (2H, t, J = 11.2 Hz), 3.93 - 4.01 (2H, m), 4.27 (2H, bs), 4.83 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, bs), 7.91 (1H, s).</p> <p>Masă (m/z): 406.3 (M+H)⁺, 408.1 (M+H)⁺.</p> |
| 26. | <p>4-Amino-5-cloro-N-[[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat</p> | <p>¹H - NMR (δ ppm): δ 0.95 - 1.10 (2H, m), 1.25 - 1.32 (1H, m), 1.33 - 1.42 (2H, m), 1.47 - 1.55 (2H, m), 1.55 - 1.70 (1H, m), 2.28 - 2.50 (4H, m), 2.99 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.30 - 3.50 (4H, m), 3.76 (2H, dd, J = 2.7, 11.2 Hz), 4.16 (2H, s), 4.68 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.84 (2H, bs), 7.42 (1H, s), 7.47 (1H, bs);</p> |

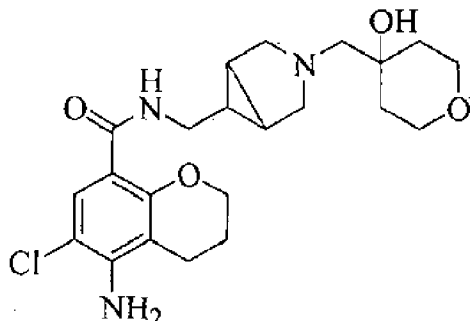
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|---|
| |  | |
| 27. | 4-Amino-5-cloro- <i>N</i> -{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă | Masă (m/z): 406.3 (M+H) ⁺ , 408.2 (M+H) ⁺ .
¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 1.30 - 1.35 (1H, m), 1.38 - 1.45 (2H, m), 1.50 - 1.60 (2H, m), 1.70 - 1.80 (2H, m), 2.25 - 2.35 (1H, m), 2.40 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.02 - 3.18 (4H, m), 3.32 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.40 (2H, t, J = 11.2 Hz), 3.92 - 4.0 (2H, m), 4.27 (2H, bs), 4.82 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, bs), 7.90 (1H, s); |
| |  | Masă (m/z): 392.3 (M+H) ⁺ , 394.1 (M+H) ⁺ . |
| 28. | 4-Amino-5-cloro- <i>N</i> -{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat | ¹ H - NMR (δ ppm): δ 1.30 - 1.40 (1H, m), 1.50 - 1.62 (2H, m), 1.70 - 1.90 (4H, m), 3.02 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.10 - 3.35 (9H, m), 3.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 4.72 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.90 (2H, bs), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, bs);
Masă (m/z): 392.3 (M+H) ⁺ , 394.1 (M+H) ⁺ . |
| 29. | 4-Amino-5-bromo- <i>N</i> -{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat | ¹ H - NMR (δ ppm): δ 1.30 - 1.40 (1H, m), 1.42 - 1.58 (2H, m), 1.65 - 1.75 (2H, m), 1.80 - 1.88 (2H, m), 2.98 - 3.28 (9H, m), 3.35 - 3.55 (2H, m), 3.83 - 3.92 (2H, m), 4.70 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.83 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.61 (1H, bs);
Masă (m/z): 438.1 (M+H) ⁺ , 436.1 (M+H) ⁺ . |

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|-----------------------|
| |  | |

5 **Exemplul 30: Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo [3.1.0] hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă**



10 **Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidei**



15 O soluție de 5-amino-6-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă (100 mg, 0.307 mmol, obținută în prepararea 8), 1,6-dioxa spiro[2.5]octan (71 mg, 0.622 mmol) și TEA (95 mg, 0.940 mol) în MeOH (10 mL) a fost agitată peste noapte la 78°C, monitorizând evoluția reacției prin TLC. După încheierea reacției, masa de reacție a fost concentrată și masa reziduală brută, astfel obținută, a fost purificată prin cromatografie rapidă folosind MeOH:TEA:CHCl₃ (5: 2: 93) pentru a obține compusul de mai sus.

20 Greutate: 85 mg (Randament: 62.5%).
¹H-NMR (δ ppm): 1.15 - 1.35 (6H, m), 1.42 - 1.52 (2H, m), 1.93 - 2.21 (2H, m), 2.29 - 2.46 (5H, m), 2.97 - 3.05 (4H, m), 3.50 - 3.53 (4H, m), 4.00 (1H, s), 4.17 - 4.19 (2H, m), 5.57 (2H, bs), 7.56 (1H, s), 7.97 - 8.01 (1H, t); Masă (m/z): 436.4 (M+H)⁺, 438.4 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă

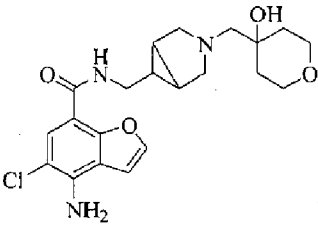
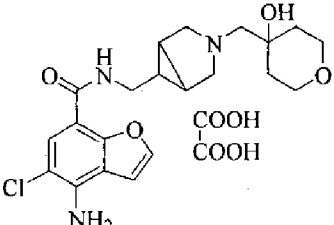
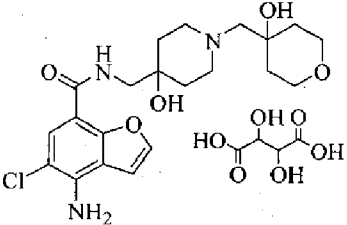
25 O soluție limpede de acid L(+)-tartaric (27.5 mg, 0.183 mmol) în 2 mL MeOH s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă (80 mg, 0.183 mmol, obținută în etapa de mai sus) în MeOH (20 mL) la TA. Masa limpede s-a agitat încă 2 ore la TA. Solventul a fost evaporat pentru a obține masa solidă. Masa solidă a fost triturată cu DEE (2 x 5 mL) și uscată la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

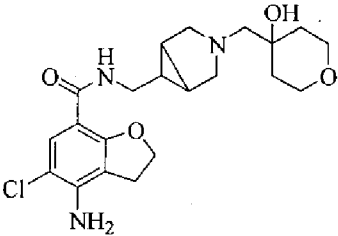
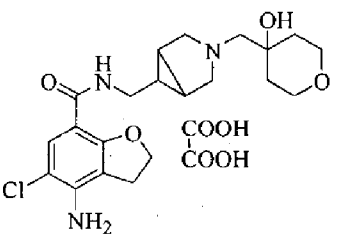
30 Greutate: 96.7 mg (Randament: 89.9%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.52 - 1.58 (3H, m), 1.61 - 1.68 (2H, m), 1.81 - 1.84 (2H, m), 2.05 - 2.08 (2H, m), 2.51 - 2.54 (2H, t), 3.03 - 3.04 (2H, m), 3.11 - 3.14 (1H, m), 3.28 - 3.32 (2H, m), 3.39 - 3.46 (4H, m), 3.70 - 3.75 (4H, m), 4.24 - 4.27 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.71 (1H, s). Masă (m/z): 436.4 (M+H)⁺, 438.4 (M+H)⁺.

- 5 **Exemple 31 - 35:** Compușii din Exemplele 31 - 35 s-au preparat urmand procedura experimentală descrisă în Exemplul 30 de mai sus, cu unele variații neesențiale.

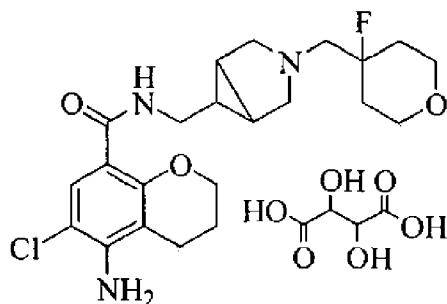
10

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|--|
| 31. | 4-Amino-5-cloro- <i>N</i> -{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă
 | $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 - 1.60 (7H, m), 2.40 - 2.50 (2H, m), 2.60 - 2.70 (2H, m), 3.08 - 3.20 (2H, m), 3.37 - 3.43 (2H, m), 3.70 - 3.80 (4H, m), 4.64 (2H, bs), 6.79 (1H, s), 7.31 (1H, bs), 7.66 (1H, s), 8.05 (1H, s);
Masă (m/z): 420.0 (M+H) ⁺ , 422.0 (M+H) ⁺ . |
| 32. | 4-Amino-5-cloro- <i>N</i> -{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă oxalat
 | $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.40 - 1.62 (5H, m), 1.65 - 1.76 (2H, m), 2.90 - 3.0 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.53 - 3.63 (4H, m), 6.45 (2H, bs), 7.26 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.92 (2H, bs);
Masă (m/z): 420.1 (M+H) ⁺ , 422.2 (M+H) ⁺ . |
| 33. | 4-Amino-5-cloro- <i>N</i> -{[1-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-4-hidroxi-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat
 | $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm): 1.41 - 1.55 (4H, m), 1.73 - 1.79 (2H, m), 2.66 - 2.69 (2H, m), 2.74 - 2.89 (4H, m), 3.15 (2H, s), 3.26 - 3.38 (4H, m), 3.57 - 3.62 (4H, m), 4.14 (2H, s), 6.49 (2H, bs), 7.28 - 7.29 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 - 7.75 (1H, t), 7.94 - 7.95 (1H, m);
Masă (m/z): 438.4 (M+H) ⁺ , 440.2 (M+H) ⁺ . |

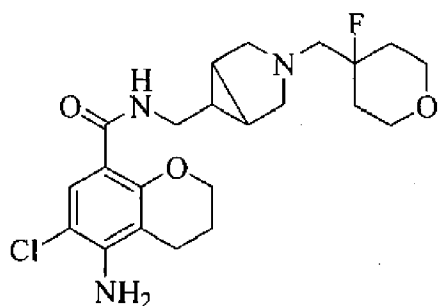
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|--|
| 34. | 4-Amino-5-cloro- <i>N</i> -{[3-(4-hidroxi tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă
 | ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.35 - 1.40 (1H, m), 1.40 - 1.45 (2H, m), 1.52 - 1.68 (4H, m), 2.42 (2H, s), 2.62 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.03 - 3.12 (4H, m), 3.28 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.70 - 3.80 (4H, m), 4.25 (2H, bs), 4.80 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.37 (1H, bs), 7.86 (1H, s).
Masă (m/z): 422.3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ , 424.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . |
| 35. | 4-Amino-5-cloro- <i>N</i> -{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat
 | ^1H - NMR (δ ppm): 1.35 - 1.65 (7H, m), 2.50 (2H, s), 2.80 - 2.90 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.12 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.55 - 3.68 (6H, m), 4.72 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 5.89 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, bs);
Masă (m/z): 422.3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ , 424.1 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ . |

Exemplul 36: Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă

5



Etapa (i) Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il metil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidei



10

DAST (91.7 mg, 0.57 mmol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă

(100 mg, 0.228 mmol, obținută în etapa (i) din Exemplul 30, în DCM (10 mL) la -40°C. Apoi temperatura masei de reacție a fost ridicată încet la TA și s-a agitat peste noapte la aceeași temperatură. Evoluția reacției a fost monitorizată prin TLC. După încheierea reacției, masa a fost stinsă în apă rece (10 mL). pH-ul a fost ajustat la \square 9.5 folosind NH₃ apos, compusul a fost extras cu DCM (3 x 5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (5 mL), soluție salină (5 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA:MeOH:CHCl₃ (0.5:2:97.5) pentru a obține compusul de mai sus. Greutate: 64 mg (Randament: 64%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.12 - 1.21 (2H, m), 1.28 - 1.31 (2H, m), 1.43 - 1.54 (1H, m), 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.82 - 1.95 (2H, m), 2.13 - 2.22 (2H, m), 2.23 - 2.35 (2H, d), 2.42 - 2.49 (1H, m), 2.53 - 2.59 (1H, m), 2.95 - 2.98 (2H, m), 3.08 - 3.12 (2H, t), 3.42 - 3.56 (2H, m), 3.58 - 3.60 (2H, m), 4.18 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, bs), 7.58 (1H, s), 7.98 - 8.01 (1H, t);

Masă (m/z): 438.5 (M+H)⁺, 440.4 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă

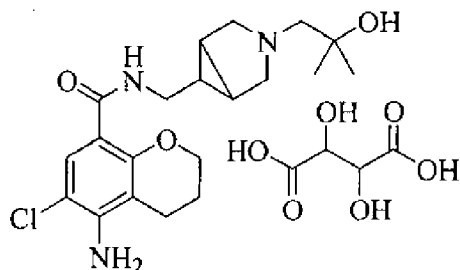
O soluție limpede de acid L(+)-tartaric (20.3 mg, 0.135 mol) în 1 mL MeOH s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă (60 mg, 0.137 mmol, obținută în etapa de mai sus) în MeOH (5 mL). Masa limpede s-a agitat încă 2 ore la TA. Solventul a fost evaporat pentru a obține masa solidă. Masa solidă a fost triturată cu DEE (2 x 5 mL) și uscată la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 70.2 mg (Randament: 87.1%).

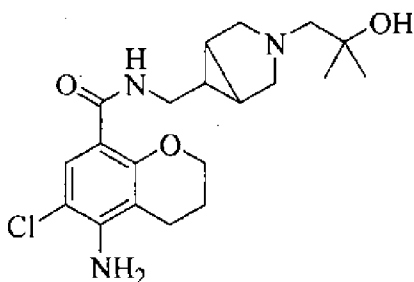
¹H-NMR (δ ppm): 1.42 - 1.52 (1H, m), 1.62 - 1.64 (2H, m), 1.69 - 1.73 (1H, m), 1.78 - 1.81 (3H, m), 2.06 - 2.21 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 2.98 - 3.10 (4H, m), 3.25 - 3.31 (4H, m), 3.64 - 3.70 (2H, m), 3.76 - 3.79 (2H, m), 4.27 - 4.30 (2H, t), 4.48 (2H, s), 7.73 (1H, s);

Masă (m/z): 438.5 (M+H)⁺, 440.4 (M+H)⁺.

Exemplul 37: Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă



Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidei



O soluție de 5-amino-6-cloro-N-[[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]croman-8-carboxamidă (0.30 grame, 0.947 mmol, obținută în prepararea 8), oxid de izobutilenă (0.38 grame, 5.33 mmol) și TEA (0.54 grame, 5.33 mmol) în MeOH (15 mL) a fost agitată peste noapte la 75°C. Evoluția reacției a fost monitorizată prin TLC. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH: CHCl₃ (0.25:0.75:99) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.69 grame (Randament: 67%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.00 (6H, s), 1.09 - 1.18 (2H, m), 1.21 - 1.34 (2H, m), 1.94 - 1.96 (2H, m), 2.25 - 2.28 (1H, m), 2.31 - 2.38 (1H, m), 2.44 - 2.49 (2H, m), 3.00 - 3.08 (2H, m), 3.13 - 3.18 (2H, m),

3.38 - 3.49 (1H, m), 3.96 (1H, bs), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.59 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.94 - 7.98 (1H, t);

Masă (m/z): 394.1 (M+H)⁺, 396.2 (M+H)⁺.

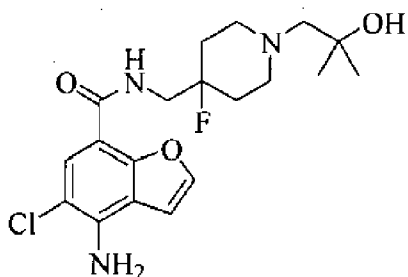
5 **Etapa (ii): Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-N-{{3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}metil}croman-8-carboxamidă**

10 O soluție limpede de acid L(+)-tartaric (0.155 grame, 1.03 mol) în 2 mL MeOH s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-N-{{3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}metil}croman-8-carboxamidă (0.42 grame, 1.07 mmol, obținută în etapa de mai sus) în MeOH (2 mL) la TA. Masa limpede s-a agitat încă 2 ore la TA. Solventul a fost evaporat pentru a obține masa solidă. Masa solidă a fost triturată cu DEE (2 x 3 mL) și uscată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.524 grame (Randament: 89%).

15 ¹H-NMR (δ ppm): 1.26 (6H, s), 1.49 - 1.58 (2H, m), 1.78 - 1.88 (2H, m), 2.08 - 2.10 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 3.00 - 3.13 (4H, m), 3.31 - 3.48 (3H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.73 (1H, s); Masă (m/z): 394.0 (M+H)⁺, 396.0 (M+H)⁺.

Exemplul 38: Prepararea 4-amino-5-cloro-N-{{4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil}metil}benzofuran-7-carboxamidei



20 Într-o soluție limpede de 4-amino-5-cloro-N-{{4-fluoro-(4-piperidinil)metil}benzofuran-7-carboxamidă (19.4 grame, 0.0595 mol, obținută în prepararea 13) în MeOH (600 mL), s-a adăugat TEA (24.94 mL, 0.178 mol) și oxid de izobutilenă (26.7 mL, 0.297 mol, d = 0.808) la TA. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux 7 ore în atmosferă de azot și răcit la TA. Masa de reacție a fost concentrată în vid pentru a obține reziduu brut (28.9 gm), care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind NH₃ metanolic:MeOH:CHCl₃ (2:3:95) pentru a obține compusul de mai sus în două fracțiuni.

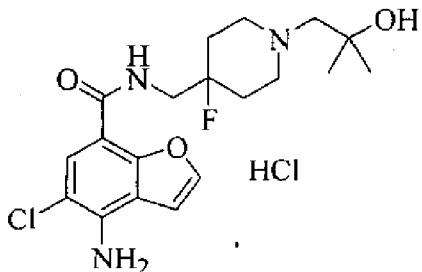
25 Greutate: 20.6 grame (prima fracțiune 18.4 grame și a doua fracțiune 2.2 grame) (Randament: 87%).

30 ¹H-NMR (δ ppm): 1.05 (6H, s), 1.62 - 1.77 (4H, m), 2.18 (2H, s), 2.34 - 2.39 (2H, m), 2.69 - 2.72 (2H, m), 3.52 - 3.59 (2H, dd), 4.04 (1H, s), 6.49 (2H, bs), 7.26 (1H, d; J = 2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.74 - 7.77 (1H, t), 7.95 (1H, d; J = 1.6 Hz);

Masă (m/z): 398.2 (M+H)⁺, 400.4 (M+H)⁺.

Exemplul 39: Prepararea clorhidratului de 4-amino-5-cloro-N-{{4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil}metil}benzofuran-7-carboxamidă

35



40 Într-o soluție limpede de 4-amino-5-cloro-N-{{4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil}metil}benzofuran-7-carboxamidă (19.5 grame, 0.0490 mol, obținută în Exemplul 38) în DCM (390 mL) s-a adăugat HCl etanolic (19.2%, 12.06 mL, 0.0637 mol) cu picătura la TA. Masa limpede s-a agitat încă 1 oră la TA în atmosferă de azot și solventul a fost îndepărtat în vid pentru a obține masa solidă. Masa solidă a fost triturată cu DEE (1 x 400 mL), stratul de eter s-a decantat și s-a uscat în vid pentru a obține compusul de mai sus ca o sare HCl (21.30 grame). Această sare (21.012 grame) a fost introdusă într-un balon separat în care s-a adăugat etanol (105 mL, 5 volum/greutate) la TA și s-a încălzit la reflux. La temperatura de reflux s-a adăugat apă DM

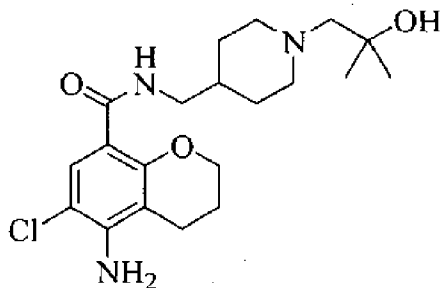
(12 mL) cu picătura pentru a obține o soluție limpede. Încălzirea s-a oprit și conținutul a fost lăsat să se răcească singur cu agitare. La 45°C s-a observat formare de solide. S-a răcit la TA și apoi la 10°C. Solidul obținut a fost filtrat și uscat în vid.

Greutate: 16.96 grame (Randament: 80%).

5 ¹H-NMR (δ ppm): 1.25 (6H, s), 1.94 - 2.39 (4H, m), 3.11 - 3.21 (4H, m), 3.56 - 3.74 (4H, m), 5.28 (1H, s), 6.52 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.90 - 7.94 (2H, bs), 9.70 - 9.91 (1H, d); Masă (m/z): 398.4 (M+H)⁺, 400.3 (M+H)⁺.

Exemplul 40: Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil] croman-8-carboxamidei

10



O soluție de N-[(piperidin-4-il) metil]-5-amino-6-cloro croman-8-carboxamidă (0.40 grame, 1.236 mmol, obținută în prepararea 7), oxid de izobutilenă (0.17 grame, 2.36 mmol) și TEA (0.24 grame, 2.37 mmol) în MeOH (15 mL) a fost agitată peste noapte la 75°C. Evoluția reacției a fost monitorizată prin TLC. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH: CHCl₃ (0.25:0.75:99) pentru a obține compusul de mai sus.

15

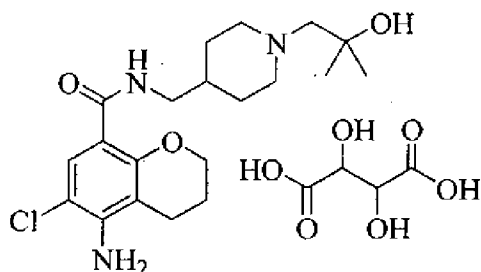
Greutate: 0.38 grame (Randament: 79.16%).

20 ¹H-NMR (δ ppm): 1.12 - 1.22 (8H, m), 1.40 - 1.54 (2H, m), 1.65 - 1.73 (2H, m), 1.93 - 1.97 (2H, m), 2.03 - 2.13 (2H, m), 2.44 - 2.49 (2H, t), 2.89 - 3.01 (3H, m), 3.13 - 3.21 (2H, m), 3.97 (1H, bs), 4.17 - 4.20 (2H, t), 5.58 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.92 - 8.00 (1H, m);

Masă (m/z): 396.3 (M+H)⁺, 398.3 (M+H)⁺.

Exemplul 41: Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamidă

25



O soluție de acid L(+)-tartaric (0.04 grame, 0.266 mmol) în MeOH (5 mL) s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil]-croman-8-carboxamidă (0.12 grame, 0.303 mmol, obținută în Exemplul 40) în MeOH (10 mL). Masa limpede, astfel obținută, s-a agitat încă 2 ore la TA. Solventul a fost evaporat pentru a obține masa solidă. Masa solidă a fost tritrată cu DEE (10 mL) și uscată la presiune redusă pentru a obține compusul de mai sus.

30

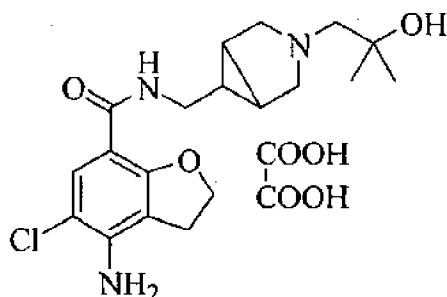
Greutate: 0.15 grame (Randament: 93.75%).

35 ¹H-NMR (δ ppm): 1.29 - 1.34 (8H, m), 1.65 - 1.71 (2H, m), 1.92 - 1.95 (2H, m), 2.06 - 2.11 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 3.14 - 3.22 (2H, m), 3.33 - 3.36 (3H, m), 3.58 - 3.82 (2H, m), 4.26 - 4.29 (2H, t), 4.48 (2H, s) 7.72 (1H, s);

Masă (m/z): 396.2 (M+H)⁺, 398.3 (M+H)⁺.

Exemplul 42: Prepararea oxalatului de 4-amino-5-cloro-N-[[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil]-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă

40



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-([3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamidei

Intr-o soluție agitată de 4-amino-5-cloro-N-([3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat (160.0 mg, 0.46 mmol; obținut în prepararea 19), în MeOH (4.6 mL), s-au adăugat TEA (0.4 mL, 2.76 mmol) și oxid de izobutilenă (0.2 mL, 2.3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat 16 ore la 65°C și concentrat în vid pentru a obține reziduu brut, care a fost purificat prin cromatografie în coloană de silicagel pentru a obține compusul de mai sus ca un lichid gumos.

Greutate: 160 mg (Randament: 91%)

¹H-NMR (δ ppm): 1.13 (6H, s), 1.40 - 1.46 (1H, m), 1.55 - 1.70 (2H, m), 2.41 (2H, s), 2.58 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.28 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.24 (2H, bs), 4.80 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, bs), 7.87 (1H, s);

Masă (m/z): 380.2, 382.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea oxalatului de 4-amino-5-cloro-N-([3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo [3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamidă

Intr-o soluție agitată de 4-amino-5-cloro-N-([3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobzofuran-7-carboxamidă (160.0 mg, 0.42 mmol, obținută în etapa de mai sus) în izopropanol (6.0 mL) la TA, s-a adăugat acid oxalic (37.0 mg, 0.42 mmol). Masa de reacție a fost agitată 4 ore înainte de îndepărtarea materiilor volatile la presiune redusă. Masa brută a fost triturată cu solvent eter de câteva ori pentru a obține compusul de mai sus ca un solid alb.

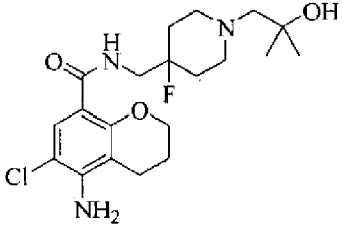
Greutate: 160.3 mg (Randament: 89%)

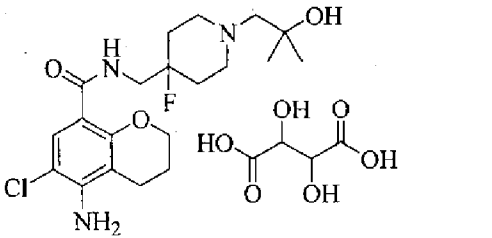
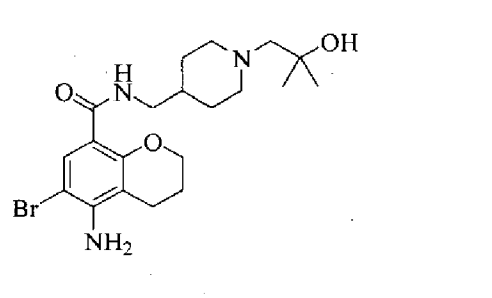
¹H - NMR (δ ppm): 1.11 (6H, s), 1.50 - 1.60 (1H, m), 1.60 - 1.72 (2H, m), 2.85 (2H, s), 3.02 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.20 - 3.50 (4H, m), 4.71 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.88 (2H, bs), 7.46 (1H, s), 7.56 (1H, bs);

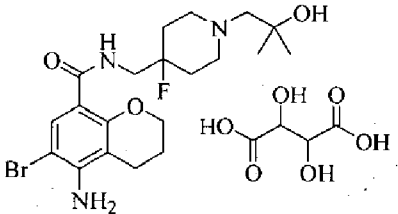
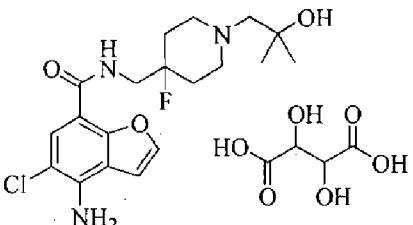
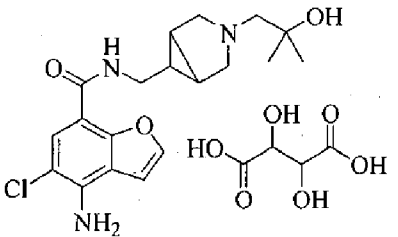
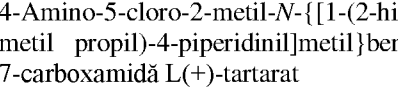
Masă (m/z): 380.1, 382.3 (M+H)⁺.

Exemple 43 - 54: Compușii din Exemplele 43 - 54 s-au preparat urmand procedura experimentală descrisă în Exemplele 36 - 42 de mai sus, cu unele variații neesențiale.

30

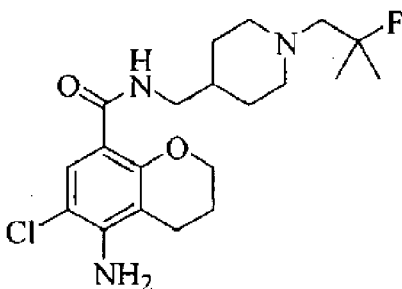
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|--|
| 43. | 5-Amino-6-cloro-N-([4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidă
 | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.05 (6H, s), 1.58 - 1.73 (4H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, s), 2.33 - 2.38 (2H, t), 2.44 - 2.49 (2H, m), 2.67 - 2.70 (2H, m), 3.34 - 3.52 (2H, m), 4.03 (1H, s), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.64 (2H, s), 7.60 (1H, s), 7.98 - 8.01 (1H, t);
Masă (m/z): 414.2 (M+H) ⁺ , 416.2 (M+H) ⁺ . |
| 44. | 5-Amino-6-cloro-N-([4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.32 (6H, s), 2.03 - 2.14 (6H, m), 2.54 - 2.58 (2H, t), 3.04 (2H, s), 3.19 - 3.27 (2H, m), 3.45 - 3.48 (2H, m), 3.66 - 3.71 (2H, m), 4.27 - 4.30 |

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|--|--|
| |  | <p>(2H, t), 4.41 (2H, s), 7.75 (1H, s);</p> <p>Masă (m/z): 414.3 (M+H)⁺, 416.3 (M+H)⁺.</p> |
| 45. | 5-Amino-6-bromo-N-([1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidă | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.02 (6H, s), 1.10 - 1.19 (2H, m), 1.30 - 1.38 (1H, m), 1.49 - 1.51 (2H, m), 1.91 - 1.97 (2H, m), 2.00 - 2.11 (2H, t), 2.42 - 2.46 (2H, m), 2.69 (2H, s), 2.81 - 2.87 (2H, m), 3.08 - 3.11 (2H, t), 3.95 (1H, s), 4.15 - 4.17 (2H, t), 5.47 (2H, bs), 7.69 (1H, s), 7.87 - 7.89 (1H, t);</p> |
| |  | <p>Masă (m/z): 440.1 (M+H)⁺, 442.1 (M+H)⁺.</p> |
| 46. | 5-Amino-6-bromo-N-([1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidă | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.31 (6H, s), 1.62 - 1.71 (2H, m), 1.82 - 1.98 (3H, m), 2.06 - 2.12 (2H, m), 2.55 - 2.58 (2H, t), 2.86 (1H, s), 3.00 (1H, s), 3.03 - 3.18 (4H, m), 3.53 - 3.72 (2H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.41 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.34 - 8.36 (1H, t);</p> <p>Masă (m/z): 440.2 (M+H)⁺, 442.2 (M+H)⁺.</p> |
| 47. | 5-Amino-6-bromo-N-([4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidă | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.05 (6H, s), 1.63 - 1.68 (4H, m), 1.95 - 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, s), 2.33 - 2.36 (2H, m), 2.45 - 2.49 (2H, m), 2.68 - 2.75 (2H, m), 3.45 - 3.52 (2H, m), 4.04 (1H, bs), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.57 (2H, bs), 7.76 (1H, s), 7.98 - 8.00 (1H, t);</p> <p>Masă (m/z): 458.2 (M+H)⁺, 460.2 (M+H)⁺.</p> |
| 48. | 5-Amino-6-bromo-N-([4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.32 (6H, s), 2.03 - 2.17 (6H, m), 2.55 - 2.58 (2H, t), 3.05 (2H, s), 3.13 - 3.25 (2H, m), 3.47 - 3.48 (2H, m),</p> |

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|---|
| | | 3.66 - 3.71 (2H, m), 4.27 - 4.30 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.91 (1H, s);
Masă (m/z): 458.2 (M+H) ⁺ , 460.2 (M+H) ⁺ . |
| 49. | <p>4-Amino-5-cloro-<i>N</i>-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.12 (6H, s), 1.37 - 1.39 (2H, m), 1.66 - 1.69 (3H, m), 2.49 - 2.54 (2H, m), 3.15 - 3.19 (4H, m), 3.20 - 3.23 (3H, m), 4.0 (2H, s), 6.43 (2H, bs), 7.25 - 7.26 (1H, d, J = 1.98 Hz), 7.58 (1H, s), 7.80 - 7.8.3 (1H, t), 7.91 - 7.92 (1H, d; J = 1.96 Hz);</p> <p>Masă (m/z): 380.2 (M+H)⁺, 382.3 (M+H)⁺.</p> |
| 50. | <p>4-Amino-5-cloro-<i>N</i>-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.06 (6H, s), 1.72 - 1.76 (4H, m), 2.35 (2H, s), 2.50 - 2.51 (2H, m), 2.83 - 2.89 (2H, m), 3.13 (1H, s), 3.52 - 3.58 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.47 (2H, bs), 7.24 (1H, d; J = 2.02 Hz), 7.61 (1H, s), 7.75 - 7.78 (1H, t), 7.92 - 7.93 (1H, d; J = 2.00 Hz);</p> <p>Masă (m/z): 398.2 (M+H)⁺, 400.4 (M+H)⁺.</p> |
| 51. | <p>4-Amino-5-cloro-<i>N</i>-{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.03 (6H, s), 1.40 (2H, s), 2.41 - 2.45 (2H, m), 2.56 - 2.59 (2H, m), 3.09 - 3.15 (4H, m), 3.34 - 3.39 (2H, m), 4.18 (2H, s), 6.43 (2H, bs), 7.25 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.84 - 7.85 (1H, t), 7.92 - 7.93 (1H, m);</p> <p>Masă (m/z): 378.2 (M+H)⁺, 380.2 (M+H)⁺.</p> |
| 52. | <p>4-Amino-5-cloro-2-metil-<i>N</i>-{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat</p>  | <p>¹H - NMR (δ ppm): 1.33 (6H, s), 1.70 - 1.76 (2H, m), 1.96 - 1.99 (3H, m), 2.50 (3H, s), 3.10 - 3.16</p> |

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|--|--|
| | | (4H, m), 3.44 - 3.45 (2H, m), 3.64 - 3.72 (2H, m), 4.39 (2H, s), 6.67 (1H, m), 7.66 (1H, s);
Masă (m/z): 394.2 (M+H) ⁺ , 396.1 (M+H) ⁺ . |
| 53. | 4-Amino-5-cloro-2-metil-N-{{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat
 | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.09 (6H, s), 1.75 - 1.88 (4H, m), 2.40 (2H, s), 2.43 (3H, s), 2.53 - 2.56 (2H, m), 2.87 - 2.91 (2H, m), 3.15 (1H, s), 3.54 - 3.60 (2H, m), 4.20 (2H, s), 6.33 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.75 - 7.78 (1H, t);
Masă (m/z): 412.2 (M+H) ⁺ , 414.1 (M+H) ⁺ . |
| 54. | 4-Amino-5-cloro-2-metil-N-{{[3-(2-hidroxi-2-metil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}}benzofuran-7-carboxamidă
 | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.00 (6H, s), 1.32 - 1.38 (3H, m), 2.25 (2H, s), 2.33 - 2.35 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.02 - 3.04 (2H, m), 3.13 - 3.16 (2H, m), 3.96 (1H, s), 6.27 (2H, bs), 6.83 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.77 - 7.80 (1H, t);
Masă (m/z): 392.2 (M+H) ⁺ , 394.2 (M+H) ⁺ . |

Exemplul 55: Prepararea 5-amino-6-cloro-N-{{[1-(2-fluoro-2-metil propil)-4-piperidinil]-metil}}croman-8-carboxamidei



5

DAST (0.15 grame, 0.924 mmol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-N-{{[1-(2-hidroxi-2-metil propil)-4-piperidinil]metil}} croman-8-carboxamidă (0.30 grame, 0.947 mmol, obținută în Exemplul 40) în DCM (10 mL) la -30°C. Apoi temperatura masei de reacție a fost ridicată încet la TA și s-a agitat peste noapte la aceeași temperatură. Evoluția reacției a fost monitorizată prin TLC. Masa a fost stinsă în apă rece (10 mL). Masa a fost ajustată la pH □ 9.5 folosind NH₃ apos, compusul a fost extras cu DCM (3 x 5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (5 mL), soluție salină (5 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată in vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5:2:97.5) pentru a obține compusul de mai sus.

15

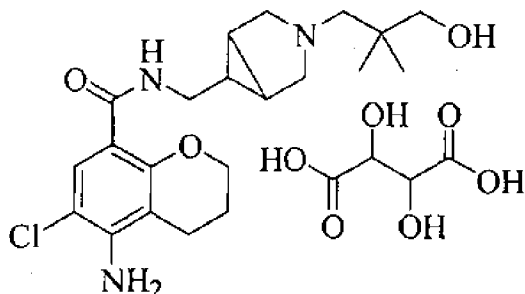
Greutate: 0.052 grame (Randament: 52%).

^1H - NMR (δ ppm): 1.27 - 1.33 (6H, m), 1.35 - 1.46 (4H, m), 1.82 - 1.92 (2H, m), 2.06 - 2.12 (3H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 3.18 - 3.26 (6H, m), 4.26 - 4.29 (2H, t), 4.59 (2H, bs), 7.72 (1H, s), 8.33 - 8.37 (1H, t); Masă (m/z): 398.3 (M+H)⁺, 400.3 (M+H)⁺.

5 **Exemple 56 - 57:** Compușii din Exemplele 56 - 57 s-au preparat urmand procedura experimentală descrisă în Exemplul 55 de mai sus, cu unele variații neesențiale.

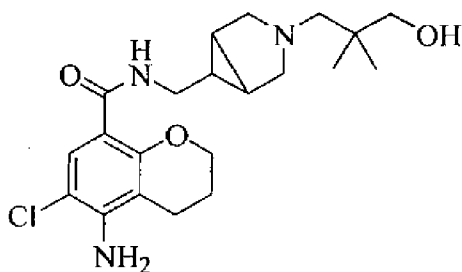
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|--|
| 56. | 5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă | ^1H - NMR (δ ppm): 1.25 - 1.31 (6H, m), 1.58 - 1.69 (4H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.33 - 2.36 (2H, m), 2.39 (2H, s), 2.45 - 2.49 (2H, m), 2.62 - 2.67 (2H, m), 3.46 - 3.53 (2H, m), 4.19 - 4.21 (2H, t), 5.65 (2H, bs), 7.60 (1H, s), 7.99 - 8.02 (1H, t);
Masă (m/z): 416.3 (M+H) ⁺ , 418.2 (M+H) ⁺ . |
| | | |
| 57. | 5-Amino-6-cloro- <i>N</i> -{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat | ^1H - NMR (δ ppm): 1.40 - 1.45 (6H, m), 1.86 - 1.99 (4H, m), 2.07 - 2.13 (2H, m), 2.54 - 2.58 (2H, t), 2.85 - 2.97 (4H, m), 3.08 - 3.13 (2H, m), 3.58 - 3.62 (2H, m), 4.32 - 4.35 (2H, t), 4.47 (2H, s), 7.75 (1H, s);
Masă (m/z): 416.2 (M+H) ⁺ , 418.3 (M+H) ⁺ . |
| | | |

10 **Exemplul 58: Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă**



Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil}croman-8-carboxamidei

15



O soluție de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă (0.30 grame, 0.947 mmol, obținută în prepararea 8), 3-bromo-2,2-dimetil propan-1-ol (0.047 grame, 0.376 mmol), K₂CO₃ (0.086 grame, 0.623 mmol) și iodură de potasiu (0.086 grame, 0.623 mmol) în acetonitril (15 mL) a fost agitată peste noapte la 85°C. Masa de reacție a fost concentrată și suspensia obținută a fost stinsă în apă (30 mL) și compusul a fost extras cu DCM (3 x 15 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (15 mL), soluție salină (15 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH: CHCl₃ (1:3:96) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.07 grame (Randament: 62%).

¹H - NMR (δ ppm): 0.72 (6H, s), 1.22 - 1.32 (4H, s), 1.94 - 1.98 (2H, m), 2.23 - 2.25 (1H, m), 2.40 - 2.49 (4H, m), 2.94 - 2.98 (2H, m), 3.06 - 3.12 (4H, m), 4.18 - 4.21 (2H, t), 4.39 - 4.52 (1H, m), 5.57 (2H, bs), 7.59 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t); Masă (m/z): 408.2 (M+H)⁺, 410.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea L(+)-tartaratului de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă

O soluție limpede de acid L(+)-tartaric (0.155 grame, 1.03 mol) în 2 mL MeOH s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il] metil} croman-8-carboxamidă (0.42 grame, 1.07 mmol, obținută în etapa de mai sus) în MeOH (2 mL) la TA. Masa limpede s-a agitat încă 2 ore la TA. Solventul a fost evaporat pentru a obține masa solidă. Masa solidă a fost triturată cu DEE (2 x 3 mL) și uscată în vid pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.524 grame (Randament: 89%).

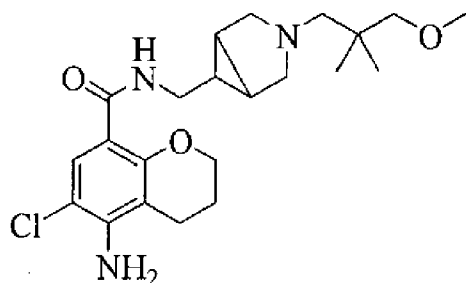
¹H - NMR (δ ppm): 0.93 (6H, s), 1.18 - 1.38 (2H, m), 1.82 - 1.84 (2H, m), 2.06 - 2.12 (3H, m), 2.54 - 2.57 (3H, m), 3.06 - 3.15 (3H, m), 3.33 - 3.54 (4H, m), 4.27 - 4.29 (2H, t), 4.41 (2H, s), 7.73 (1H, s); Masă (m/z): 408.2 (M+H)⁺, 410.2 (M+H)⁺.

Exemplul 59: Compusul din Exemplul 59 a fost preparat urmand procedura experimentală descrisă în Exemplul 58 de mai sus, cu unele variații neesențiale.

30

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|--|---|
| 59. | 4-Amino-5-cloro-2-metil- <i>N</i> -{[1-(3-hidroxi-2,2-dimetil propil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.22 (6H, s), 1.32 - 1.57 (3H, m), 2.01 - 2.18 (3H, m), 2.43 (3H, s), 2.72 - 2.88 (2H, m), 3.14 - 2.18 (4H, m), 3.85 (2H, s), 4.64 - 4.66 (2H, t), 6.25 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.68 - 7.70 (1H, t);
Masă (m/z): 408.2 (M+H) ⁺ , 410.3 (M+H) ⁺ . |

Exemplul 60: Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi-2,2-dimetil propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidei



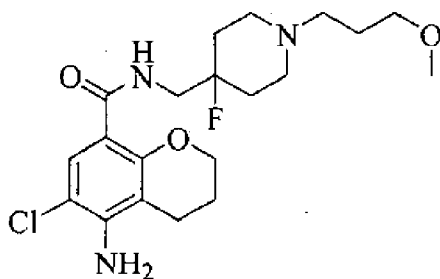
O soluție de 5-amino-6-cloro-N-([3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)croman-8-carboxamidă (0.15 grame, 0.466 mmol, obținută în prepararea 8), 3-metoxi-2,2-dimetil propil toluen-4-sulfonat (0.25 grame, 0.919 mmol), carbonat de cesiu (0.30 grame, 0.920 mmol) și iodură de potasiu (0.15 grame, 0.903 mmol) în DMF (5 mL) a fost agitată 24 de ore la 120°C. Masa de reacție s-a răcit la TA și s-a stins cu apă rece (10 mL). Produsul a fost extras cu EtOAc (3 x 5 mL), extractele organice au fost spălate cu apă (5 mL), soluție salină (5 mL) și uscate cu sulfat de sodiu. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH:cloroform (CHCl₃) (0.5:2:97.5) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.011 grame (Randament: 5.59%).

¹H-NMR (δ ppm): 0.74 (6H, s), 1.22 - 1.28 (2H, m), 1.94 - 1.96 (2H, m), 2.20 (2H, s), 2.39 - 2.49 (3H, m), 2.71 (1H, s), 2.87 - 2.90 (3H, m), 2.96 (2H, s), 3.06 - 3.10 (2H, t), 3.32 (3H, s), 4.18 - 4.21 (2H, m), 5.59 (2H, s), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.00 (1H, t);

Masă (m/z): 422.3 (M+H)⁺, 424.3 (M+H)⁺.

Exemplul 61: Prepararea 5-amino-6-cloro-N-([4-fluoro-1-(3-metoxi propil)-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidei



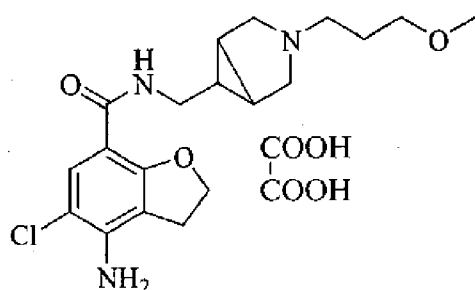
O soluție de 5-amino-6-cloro-N-([4-fluoro-4-piperidinil]metil)croman-8-carboxamidă (0.05 grame, 0.141 mmol, obținută în prepararea 9), 1-bromo-3-metoxipropan (0.03 grame, 196 mmol) și K₂CO₃ (0.065 grame, 0.471 mmol) în acetonitril (5 mL) a fost agitată 6 ore la 85°C, monitorizând evoluția reacției prin TLC. Masa de reacție a fost stinsă în apă rece (5 mL). Compusul a fost extras cu EtOAc (3 x 5 mL), extractul a fost spălat cu apă (5 mL), soluție salină (5 mL) și uscat cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA: MeOH: CHCl₃ (0.5:2:97.5) pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 0.03 grame (Randament: 55%).

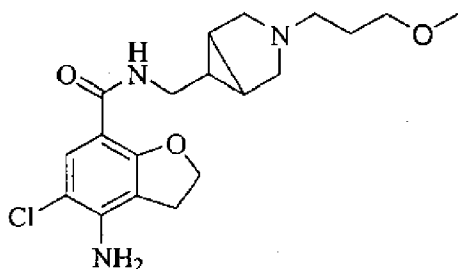
¹H-NMR (δ ppm): 1.15 - 1.26 (7H, m), 1.58 - 1.63 (3H, m), 1.85 - 1.93 (4H, m), 2.25 - 2.27 (1H, m), 2.38 - 2.42 (2H, t), 2.58 - 2.69 (1H, m), 3.16 - 3.20 (2H, m), 3.29 (3H, s), 4.05 - 4.07 (2H, t), 5.72 (2H, bs), 7.12 - 7.23 (1H, t), 7.42 (1H, s);

Masă (m/z): 414.3 (M+H)⁺, 416.3 (M+H)⁺.

Exemplul 62: Prepararea oxalatului de 4-amino-5-cloro-N-([3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă



Etapa (i): Prepararea 4-amino-5-cloro-N-{{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidei



5 Intr-o soluție agitată de 4-amino-5-cloro-N-{{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidro benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat (80.0 mg, 0.23 mmol, obținut în prepararea 19) în DMF uscat (1.0 mL) la TA, s-au adăugat K₂CO₃ (80.0 mg, 0.58 mmol) și 1-bromo-3-metoxipropil (0.03 mL, 0.276 mmol). Masa de reacție a fost încălzită treptat la 80°C și agitată 16 ore la această temperatură. După răcire la TA, masa de reacție a fost diluată cu apă și EtOAc. Cele 10 două straturi s-au separat; stratul organic a fost uscat cu Na₂SO₄ anhidru și solventul a fost îndepărtat la presiune redusă. Produsul brut obținut a fost purificat prin cromatografie în coloană de silicagel pentru a obține compusul de mai sus.

Greutate: 55.0 mg (Randament: 62%)

15 ¹H-NMR (δ ppm): 1.35 - 1.45 (1H, m), 1.55 - 1.65 (4H, m), 1.70 - 1.81 (2H, m), 2.25 - 2.42 (2H, m), 2.45 - 2.60 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.38 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.23 (2H, bs), 4.79 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, bs), 7.86 (1H, s); Masă (m/z): 380.1, 382.2 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Prepararea oxalatului de 4-amino-5-cloro-N-{{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă

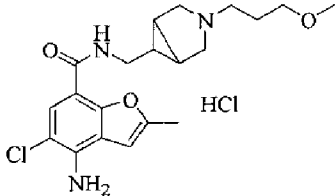
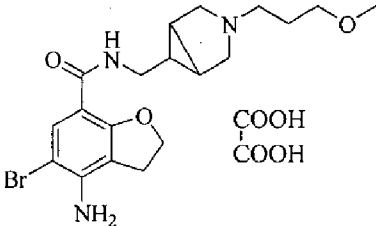
20 Intr-o soluție agitată de 4-amino-5-cloro-N-{{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă (55.0 mg, 0.144 mmol, obținută în etapa de mai sus) în izopropanol (2.0 mL) la TA, s-a adăugat oxalic acid (12.0 mg, 0.144 mmol). Masa de reacție a fost agitată 16 ore înainte ca materiile volatile să se îndepărteze la presiune redusă. Masa brută a fost triturată cu eter pentru a obține compusul de mai sus.

25 Greutate: 53.5 mg (Randament: 78%).

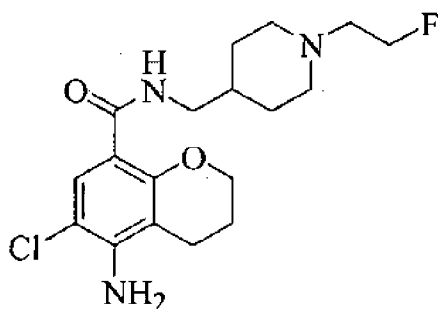
¹H - NMR (δ ppm): 1.30 - 1.45 (1H, m), 1.65 - 1.86 (4H, m), 2.95 - 3.10 (4H, m), 3.15 - 3.20 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.25 - 3.40 (2H, m), 3.50 - 3.70 (2H, m), 4.70 (2H, t, J = 8.4 Hz), 5.89 (2H, bs), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, bs); Masă (m/z): 380.2, 382.3 (M+H)⁺.

30 **Exemple 63 - 65:** Compușii din Exemplele 63 - 65 s-au preparat urmand procedura experimentală descrisă în Exemplele 61 - 62 de mai sus, cu unele variații neesențiale.

| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|--|---|
| 63. | 4-Amino-5-cloro-N-{{[3-(3-metoxi propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.55 - 1.61 (1H, m), 1.78 - 1.86 (4H, m), 1.91 - 1.97 (2H, m), 3.04 - 3.10 (6H, m), 3.21 (3H, s), 3.57 - 3.61 (2H, m), 6.48 (2H, bs), 7.28 (1H, d, J = 1.82 Hz), 7.61 (1H, s), 7.92 - 7.93 (1H, d, J = 1.74 Hz), 7.97 - 8.00 (1H, t), 9.85 (1H, bs);
Masă (m/z): 378.1 (M+H) ⁺ , 380.1 (M+H) ⁺ . |

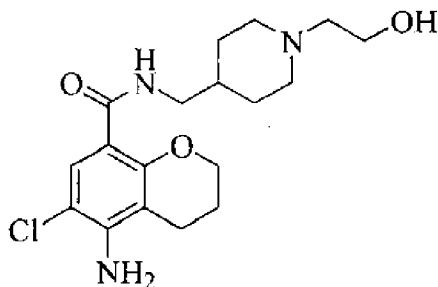
| Număr exemplu | Denumire chimică și structură | Date de caracterizare |
|---------------|---|---|
| 64. | 4-Amino-5-cloro-2-metil- <i>N</i> -{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat
 | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.56 - 1.57 (1H, m), 1.78 - 1.88 (4H, m), 2.46 (3H, s), 3.07 - 3.11 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.28 (4H, m), 3.32 - 3.35 (2H, m), 3.57 - 3.61 (2H, m), 6.30 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.91 - 7.94 (1H, t), 9.87 (1H, bs);
Masă (m/z): 392.2 (M+H) ⁺ , 394.1 (M+H) ⁺ . |
| 65. | 4-Amino-5-bromo- <i>N</i> -{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat
 | ¹ H - NMR (δ ppm): 1.28 - 1.38 (1H, m), 1.50 - 1.62 (2H, m), 1.62 - 1.75 (2H, m), 2.70 - 2.90 (4H, m), 3.03 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.11 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.18 (3H, s), 3.20 - 3.29 (2H, m), 3.29 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.70 (2H, t, J = 8.7 Hz), 5.81 (2H, bs), 7.54 (1H, bs), 7.61 (1H, s);
Masă (m/z): 424.0 (M+H) ⁺ , 426.0 (M+H) ⁺ . |

Exemplul 66: Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidei



5

Etapa (i): Prepararea 5-amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-hidroxi etil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidei



10

O soluție de 5-amino-6-cloro-*N*-(4-piperidinilmetil)croman-8-carboxamidă (0.1 grame, 0.313 mmol, obținută în prepararea 7), bromoetanol (0.047 grame, 0.376 mmol) și carbonat de potasiu (0.086 grame, 0.623 mmol) în acetonitril (15 mL) a fost agitată peste noapte la 85°C. După încheierea reacției (TLC), masa de reacție a fost concentrată, suspensia obținută a fost stinsă în apă

(30 mL) și compusul a fost extras cu DCM (3 x 15 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (15 mL), soluție salină (15 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA:MeOH:CHCl₃ (1:3:96) pentru a obține compusul de mai sus.

5 Greutate: 0.07 grame (Randament: 62%).

¹H-NMR (δ ppm): 1.52 - 1.58 (2H, m), 1.88 - 1.96 (4H, m), 2.06 - 2.11 (2H, m), 2.54 - 2.57 (2H, t), 2.71 - 2.86 (3H, m), 3.08 - 3.18 (2H, m), 3.47 - 3.50 (2H, m), 3.82 - 3.84 (2H, t), 4.26 - 4.29 (2H, t), 7.72 (1H, s);

Masă (m/z): 368.3 (M+H)⁺, 370.3 (M+H)⁺.

10 **Etapa (ii): Prepararea 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-fluoro etil)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamidei**

DAST (0.072 grame, 0.448 mmol) s-a adăugat într-o soluție agitată de 5-amino-6-cloro-N-[[1-(2-hidroxietyl)-4-piperidinil]metil]croman-8-carboxamidă (0.07 grame, 0.179 mmol, obținută în etapa de mai sus) în DCM (5 mL) la -30°C. Temperatura masei de reacție a fost ridicată încet la TA și agitată peste noapte la aceeași temperatură. Masa de reacție a fost stinsă în apă rece (10 mL). pH-ul a fost ajustat la □ 9.5 folosind soluție apoasă de NH₃ și compusul a fost extras cu DCM (3 x 5 mL). Faza organică combinată a fost spălată cu apă (5 mL), soluție salină (5 mL) și uscată cu Na₂SO₄. Faza organică a fost concentrată în vid pentru a obține reziduul brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă folosind TEA:MeOH:CHCl₃ (0.5:2:97.5) pentru a obține compusul

20 de mai sus.

Greutate: 0.014 grame (Randament: 20%).

¹H-NMR (δ ppm): 2.04 - 2.15 (3H, m), 2.51 - 2.54 (2H, t), 2.71 - 2.78 (2H, m), 3.02 - 3.05 (2H, m), 3.31 - 3.34 (2H, t), 3.64 - 3.72 (4H, m), 4.25 - 4.28 (4H, m), 4.54 - 4.56 (1H, t), 4.66 - 4.68 (1H, t), 7.87 - 7.91 (1H, t), 8.02 (1H, s); Masă (m/z): 370.3 (M+H)⁺, 372.3 (M+H)⁺.

25

Teste biologice

Exemplul 67: Determinarea valorilor EC₅₀ pentru receptorul 5-HT₄

S-a utilizat o linie celulară CHO stabilă care exprimă receptorul 5-HT₄ uman recombinant și sistemul reporter pCRE-Luc pentru testul pe bază de celule. Testul reprezintă o metodă neradioactivă de determinare a legării unui compus de GPCR. În acest test specific, se măsoară nivelul AMP ciclic intracelular care este modulată de activarea sau inhibarea receptorului. Celulele recombinante prezintă gena reporter a luciferazei sub controlul elementului de răspuns cAMP.

35

Celulele de mai sus au fost crescute în plăci albe cu fund transparent cu 96 de godeuri în mediu Hams F12 conținând 10% ser bovin fetal (FBS). Înaintea adăugării compușilor sau agonistului standard, celulele au fost lipsite de ser peste noapte. S-au adăugat concentrații tot mai mari de compuși testați în mediu OptiMEM în celule. Incubarea a continuat la 37°C în incubator CO₂ timp de 4 ore. Mediul a fost îndepărtat și celulele au fost spălate cu soluție salină tamponată cu fosfat. Celulele au fost lizate și activitatea luciferazei a fost măsurată într-un Luminometru. Unitățile de luminescență au fost reprezentate în raport cu concentrațiile compușilor folosind software Graphpad. Valorile EC₅₀ ale compușilor au fost definite ca și concentrația necesară pentru stimularea activității luciferazei cu 50%.

40

Folosind acest protocol, s-a constatat că respectivii compuși descriși în prezenta au afinitate de legare față de receptorul 5-HT₄. Astfel, exemplele 1, 3, 4, 8, 9, 36, 40, 46, 52, 55, 58, 59 și 60 descrise în prezenta au prezentat valori EC₅₀ in-vitro de legare agonistică a receptorului 5-HT₄ mai mici sau egale cu 1 nM; exemplele 6, 10, 12, 18, 22, 26, 30, 35, 37, 43, 44, 49, 60, 62, 64 și 66 descrise în prezenta au prezentat valori EC₅₀ in-vitro de legare agonistică a receptorului 5-HT₄ între 1.1 nM și 5 nM; exemplele 13, 17, 20, 24, 28, 32, 38, 39, 42, 50, 54, 57 și 63 descrise în prezenta au prezentat

50

valori EC₅₀ in-vitro de legare agonistică a receptorului 5-HT₄ între 5.1 nM și 10 nM; exemplele 7, 15, 29, 41, 51, 53 și 65 descrise în prezenta au prezentat valori EC₅₀ in-vitro de legare agonistică a receptorului 5-HT₄ între 10.1 nM și 20 nM.

Exemplul 68: Studiu farmacocinetic pe rozătoare

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani Wistar masculi (225 ± 25 grame). În fiecare cușcă au fost găzduite trei până la cinci animale. Cu două zile înaintea administrării dozei, șobolani wistar masculi (225 - 250 grame) au fost anesteziați cu isofluran pentru introducerea chirurgicală a cateterului venei jugulare. Animalele nu au fost hrănite peste noapte înaintea dozei orale (p.o) și hrana a fost permisă la 2 ore după administrarea dozei, fiind furnizate hrană intravenos și apă la discreție. Trei șobolani au primit compușii testați (3 mg/kg)

60

oral și intravenos (1 mg/kg).

La fiecare interval de timp, s-a colectat sange prin vena jugulară și s-a reumplut imediat cu un volum echivalent de ser fiziologic normal de la șobolani liberi. Sângele colectat a fost transferat într-un tub eppendorff marcat care conține 10 μ L de heparină ca anticoagulant. De obicei probele de sange au fost colectate la următoarele intervale de timp: pre-doză, 0.08 (doar i.v.), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 și 24 de ore post doză (n=3). Sângele a fost centrifugat la 4000 rpm timp de 10 minute. Plasma a fost preparată și depozitată congelată la -20°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați au fost cuantificate în plasmă prin metoda LC-MS/MS folosind tehnica de extragere corespunzătoare. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare aproximativ 2-2000 ng/mL în plasmă. Probele de studiu au fost analizate folosind probe de calibrare în lot și probe de control al calității răspândite în cadrul lotului.

Parametrii farmacocinetici C_{max} , T_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$ și biodisponibilitatea au fost calculați prin model necompartimental standard cu ajutorul pachetului de software WinNonLin 5.0.1 sau Phoenix WinNonlin 6.2.

| Număr exemplu | Doză (mg/kg) | Vehicul | Cale de administrare | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | AUC_{0-t} (ng.hr/mL) | $T_{1/2}$ (h) | Biodisponibilitate (%) |
|---------------|--------------|---------------------|----------------------|-------------------|-----------------|------------------------|---------------|------------------------|
| 3. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 131 \pm 35 | 0.42 \pm 0.14 | 324 \pm 105 | 1.6 \pm 0.1 | 68 \pm 22 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | - | - | 158 \pm 7 | 1.9 \pm 0.6 | |
| 44. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 110 \pm 25 | 0.33 \pm 0.14 | 176 \pm 10 | 1.3 \pm 0.3 | 25 \pm 1 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | - | - | 232 \pm 14 | 1.5 \pm 0.6 | |
| 48. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 167 \pm 20 | 0.31 \pm 0.13 | 224 \pm 33 | 1.0 \pm 0.1 | 35 \pm 5 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | - | - | 211 \pm 41 | 1.5 \pm 0.4 | |
| 50. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 230 \pm 56 | 0.25 \pm 0.00 | 346 \pm 71 | 1.5 \pm 0.2 | 63 \pm 13 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | - | - | 182 \pm 37 | 1.2 \pm 0.3 | |
| 53. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 182 \pm 26 | 0.33 \pm 0.14 | 250 \pm 87 | 1.6 \pm 0.6 | 27 \pm 20 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | - | - | 147 \pm 17 | 0.8 \pm 0.1 | |

15

Exemplul 69: Studiul pătrunderii în creier la rozătoare

În experiment s-au folosit șobolani Wistar masculi (225 \pm 25 grame). Trei animale au fost introduse în fiecare cușcă. Animalele au primit apă și hrană la discreție pe durata experimentului și au fost ținute la un ciclu de lumină/întuneric de 12 ore.

20

Pătrunderea în creier a fost determinată în mod individual. Cu o zi înaintea administrării dozei, șobolani wistar masculi (225 - 250 grame) au fost aclimatizați. După aclimatizare, șobolani au fost grupați în funcție de greutate. În fiecare grup câte 3 animale au fost ținute în fiecare cușcă și li s-a permis acces liber la hrană și apă. La

fiecare interval de timp (0.50, 1 și 2 ore), s-au folosit $n = 3$ animale.

Compușii testați au fost preparați corespunzător și administrați oral (echivalent bază liberă) la 3 mg/kg. Probele de sânge au fost colectate prin puncție cardiacă folosind anestezie cu isofluran. Animalele au fost sacrificate pentru a colecta țesut cerebral. Plasma a fost separată și probele de sânge au fost omogenizate și depozitate la -20°C până la analiză. Concentrațiile compușilor testați din plasmă și creier au fost determinate cu ajutorul metodei LC-MS/MS.

Compușii testați au fost cuantificați în plasmă și creier prin metoda LC-MS/MS folosind tehnica de extragere corespunzătoare. Compușii testați au fost cuantificați în intervalul de calibrare de 1-500 ng/mL în omogenat de plasmă și creier. Probele de studiu au fost analizate folosind probe de calibrare în lot și probe de control al calității răspândite în cadrul lotului. Raportul creier-plasmă a fost calculat (C_b/C_p).

| Număr exemplu | Doză (mg/kg) | Vehicul | Cale de administrare | Pătrundere în creier la o singură doză (C_b/C_p) |
|---------------|--------------|---------------------|----------------------|--|
| 3. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 1.03 ± 0.02 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | |
| 44. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 0.78 ± 0.06 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | |
| 48. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 1.00 ± 0.16 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | |
| 50. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 1.48 ± 0.26 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | |
| 53. | 3 | Apă pentru reactivi | oral (gavaj) | 2.53 ± 0.63 |
| | 1 | Apă pentru injecții | intravenos (bolus) | |

Exemplul 70: Estimarea nivelurilor sAPP α corticale în creierul șoarecilor

Procedura experimentală:

Șoarecii C57BL/6J masculi (20 – 30 grame) au fost repartizați aleatoriu ($n=7/\text{grup}$) în diferite grupuri de tratament. Grupul de control a primit subcutanat (*s.c.*) apă sterilă pentru injecții. Șoarecii din grupurile de tratament au primit o singură injecție *s.c.* de compus testat (volum doză de 10 mL/kg) sau prucaloprid (10 mg/kg) dizolvat în

apă sterilă pentru injecții. Șoarecii au fost sacrificați prin dislocare cervicală la 60 de minute sau 90 de minute după administrarea compusului testat, Exemplul 50 sau prucaloprid. Creierele au fost izolate rapid și cortexul a fost disecat la -20°C . Cortexul a fost păstrat pe gheață uscată și cântărit înainte de depozitarea la -80°C până la cuantificarea sAPP α folosind testul imunoenzimatic (ELISA).

Prepararea probelor:

1. Țesuturile corticale s-au decongelat și s-a adăugat soluție salină tamponată cu Tris (TBS) conținând inhibitori de protează într-o proporție de 0.8 mL la fiecare 200 mg de țesut.

2. Probele obținute au fost omogenizate folosind un omogenizator din sticlă Teflon cu 10 curse. Omogenatul rezultat a fost centrifugat la 15000 rpm la 4°C timp de 90 de minute.

3. Supernatantul a fost înlăturat și în precipitat s-a adăugat 4x volum (0.8 mL/200 mg țesut) de TBS. S-a omogenizat din nou, apoi s-a centrifugat la 15000 rpm la 4°C timp de 30 de minute.

4. Din amestecul centrifugat de mai sus s-a îndepărtat supernatantul și s-a adăugat 10x volum de 6M guanidină-HCl în 50 mM Tris pH:7.6 (500 μL /50 mg țesut). Soluția rezultată a fost supusă ultrasunetelor 5 secunde, de 4 ori.

5. Amestecul rezultat a fost incubat la temperatura camerei 30 de minute, urmată de centrifugare la 15000 rpm, 4°C , timp de 30 de minute. S-au prelevat 5 μL de soluție de supernatant și s-au diluat cu 155 μL de tampon EIA (factor de diluție 32).

Măsurarea sAPP α prin kit ELISA:

Pentru a investiga rolul unui tratament acut al compusului testat asupra nivelurilor sAPP α , expresia acestei proteine a fost măsurată în omogenați obținuți din cortexul șoarecilor tratați și netratați prin ELISA. Întreaga procedură s-a desfășurat conform manualului kitului ELISA (Mouse/Rat sAPP α ELISA, Catalog Number: JP27415, Innovation Beyond Limits

5 International, Hamburg, Germany).

Analiza statistică:

Analizele statistice s-au efectuat folosind Graph Pad Prism (versiunea 4). Datele reprezintă media \pm SD a nivelurilor sAPP α exprimate ca procentaj din valorile de control (șoareci care au primit apă pentru injecții). Valorile au fost comparate între diferitele grupuri folosind testul neimperecheat. Nivelul semnificației a fost setat la $*p < 0.05$; $**p < 0.01$; $***p < 0.001$.

10

Referințe:

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 864 - 871;

Current Pharmaceutical Design 2006, 12, 671 - 676; și

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2006, 317, 786 - 790.

15

Rezultatul compusului testat (Figura 1):

La 60 de minute post tratament, compusul testat a produs o creștere semnificativă a nivelurilor sAPP α corticale în creierul șoarecilor, observându-se o creștere de 44% la doze de 1 mg/kg, s.c. (Figura 1). Controlul pozitiv, agonistul receptorului 5-HT $_4$, prucaloprid, a mărit semnificativ nivelul sAPP α în cortexul șoarecilor adulți la 10.0 mg/kg s.c. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele din literatura raportată (British Journal of Pharmacology, 2007, 150, 883 - 892).

20

Exemplul 71: Evaluarea efectului compușilor din prezenta invenție asupra modulării acetilcolinei din hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi.

25

Procedura experimentală:

Șobolanii Wistar masculi (240 - 300 grame) au primit stereotaxic un implant cu o canulă de microdializă în hipocampusul ventral (AP: -5.2 mm, ML: + 5.0 mm, DV: -3.8 mm). S-au luat coordonatele conform Paxinos & Watson (2004) cu puncte de referință luate de la bregmă și vertical de la craniu. Șobolanii au fost lăsați să se recupereze individual patru până la cinci zile într-un recipient din plexiglas cu fund rotund, cu acces liber la hrană și apă.

30

Cu o zi înaintea experimentului de microdializă, șobolanii au fost conectați la un centru rotativ dual cu două canale acoperite cu cuarț (Instech, UK) pe un balansier, care a permis mișcarea nerestricționată a animalului. Cu 16 ore înaintea debutului studiului, s-a introdus o sondă de microdializă pre-echilibrată (membrană de dializă de 4 mm) în hipocampusul ventral prin canula de ghidare.

35

În ziua studiului, sonda a fost umplută la debit constant de 1.5 μ L/minute cu lichid cefalorahidian artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3.0 mM, MgCl $_2$ 1.0 mM, CaCl $_2$ 2H $_2$ O 1.3 mM, NaH $_2$ PO $_4$ ·2H $_2$ O 0.2 mM și Na $_2$ HPO $_4$ ·7H $_2$ O 1.0 mM, pH 7.2). S-a menținut o perioadă de stabilizare de 2 h și s-au colectat cinci probe bazale la intervale de 20 de minute. S-a administrat Compusul testat, Exemplul 50 sau vehicul și probele de dializat s-au colectat la interval de 20 de minute pe o perioadă suplimentară de 4 ore. Dializații s-au depozitat la sub -70°C până la cuantificarea acetilcolinei.

40

Cuantificarea acetilcolinei:

Acetilcolina în dializat s-a cuantificat în intervalul de calibrare de 0.103 nmol - 103.491 nmol prin metoda LC-MS/MS.

45

Analiza statistică:

Toate datele de microdializă s-au reprezentat ca modificare procentuală față de concentrațiile bazale medii de dializat, 100% fiind definit ca medie a cinci valori pre-doză. AUC s-a calculat prin regula trapezoidală folosind WinNonlin (versiunea 5.0.1, Pharsight Corp. CA). Semnificația statistică între valorile AUC medii ale grupurilor de tratament cu vehicul s-a calculat prin ANOVA unifactorială, urmată de testul Dunnett. Pentru fiecare grup de tratament, creșterea procentuală a nivelurilor de acetilcolină s-a comparat cu grupul de vehicul prin analiza unifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de testul comparativ multiplu Bonferroni. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare p mai mică decât 0.05.

55

Amplasarea incorectă a sondei a fost considerată criteriu de respingere a datelor de la animal.

Referință: Neuropharmacology, 2007, 53, 563 - 573.

60

Rezultate pentru compusul testat:

Compusul testat (1.0 mg/kg, p.o.) a produs creștere de 51% a nivelurilor de acetilcolină din hipocampusul ventral al șobolanilor Wistar masculi (Figura 2). Tratamentul cu 3.0 și 10.0 mg/kg, p.o. de compus testat a produs o valoare similară de creștere a nivelurilor de acetilcolină în hipocamp. Valorile zonei de sub curbă calculate pentru a evalua efectul total al tratamentului au indicat creștere de 31% în urma tratamentului cu compus testat (1.0 mg/kg, p.o.) (Figura 3).

Exemplul 72: Evaluarea efectului compușilor din prezenta invenție asupra modulării acetilcolinei din cortexul frontal al șobolanilor Wistar masculi.

Procedura experimentală:

Șobolanii Wistar masculi (240 - 300 grame) au primit stereotaxic un implant cu o canulă de microdializă în cortexul frontal (AP: +3.2 mm, ML: -3.2 mm, DV: -1.5 mm). S-au luat coordonatele conform Paxinos & Watson (2004) cu puncte de referință luate de la bregmă și vertical de la craniu. Șobolanii au fost lăsați să se recupereze individual patru până la cinci zile într-un recipient din plexiglas cu fund rotund, cu acces liber la hrană și apă.

Cu o zi înaintea experimentului de microdializă, șobolanii au fost conectați la un centru rotativ dual cu două canale acoperite cu cuarț (Instech, UK) pe un balansier, care a permis mișcarea nerestricționată a animalului. Cu 16 ore înaintea debutului studiului, s-a introdus o sondă de microdializă pre-echilibrată (membrană de dializă de 3 mm) în cortexul frontal prin canula de ghidare.

În ziua studiului, sonda a fost umplută la debit constant de 1.5 μ L/minute cu lichid cefalorahidian artificial (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3.0 mM, MgCl₂ 1.0 mM, CaCl₂ 2H₂O 1.3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0.2 mM și Na₂HPO₄·7H₂O 1.0 mM, pH 7.2). S-a menținut o perioadă de stabilizare de 2 h și s-au colectat cinci probe bazale la intervale de 20 de minute. S-a administrat Compusul testat, Exemplul 50 sau vehicul și probele de dializat s-au colectat la interval de 20 de minute pe o perioadă suplimentară de 4 ore. Dializații s-au depozitat la sub -70°C până la cuantificarea acetilcolinei.

Cuantificarea acetilcolinei:

Acetilcolina în dializat s-a cuantificat în intervalul de calibrare de 0.103 nmol - 103.491 nmol prin metoda LC-MS/MS.

Analiza statistică:

Toate datele de microdializă s-au reprezentat ca modificare procentuală față de concentrațiile bazale medii de dializat, 100% fiind definit ca medie a cinci valori pre-doză. AUC s-a calculat prin regula trapezoidală folosind WinNonlin (versiunea 5.0.1, Pharsight Corp. CA). Semnificația statistică între valorile AUC medii ale grupurilor de tratament cu vehicul s-a calculat prin ANOVA unifactorială, urmată de testul Dunnett. Pentru fiecare grup de tratament, creșterea procentuală a nivelurilor de acetilcolină s-a comparat cu grupul de vehicul prin analiza unifactorială a varianței (timp și tratament), urmată de testul comparativ multiplu Bonferroni. Semnificația statistică a fost considerată la o valoare *p* mai mică decât 0.05.

Amplasarea incorectă a sondei a fost considerată criteriu de respingere a datelor de la animal.

Referință: Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders, 2004, 3, 39-51.

Rezultatul compusului testat:

Compusul testat a produs o creștere dependentă de doză a nivelurilor de acetilcolină în cortexul frontal al șobolanilor Wistar masculi (Figura 4). Nivelurile de acetilcolină au atins 204% din nivelurile pre-doză la 10.0 mg/kg, p.o. Valorile zonei de sub curbă (AUC) calculate pentru a evalua efectul total al tratamentului au indicat creștere semnificativă a AUC în urma tratamentului cu compus testat la 10.0 mg/kg, p.o. (Figura 5).

Exemplul 73: Model de recunoaștere a obiectelor

Proprietățile de mărire a cogniției ale compușilor din prezenta invenție au fost estimate folosind acest model.

Ca animale experimentale s-au folosit șobolani masculi Wistar (230 - 280 grame). În fiecare cușcă au fost ținute câte patru animale. Animalele au fost lipsite de hrană în proporție de 20% cu o zi înaintea experimentului, având acces la apă la discreție pe durata experimentului. Animalele au fost ținute la un ciclu lumină/întuneric de 12 ore. Șobolanii au fost obișnuiți cu arene individuale timp de 1 oră în absența oricăror obiecte.

Un grup de 12 șobolani au primit vehicul (1 mL/Kg) oral și un alt set de animale a primit compusul din formula (I) oral sau i.p., cu o oră înaintea testelor de familiarizare (T₁) și alegere (T₂).

Experimentul a fost efectuat într-un camp deschis de 50 x 50 x 50 cm din acrilat. În faza de familiarizare, (T₁), șobolanii au fost introduși individual în câmpul deschis timp de 3 minute, în care au fost poziționate două obiecte identice (sticle din plastic, cu înălțime de 12.5 cm x diametru

- 5.5 cm) acoperite cu bandă galbenă (a1 și a2) în două colțuri alăturate, la 10 cm de pereți. După 24 de ore din testul (T1) pentru verificarea memoriei pe termen lung, aceiași șobolani au fost introduși în aceeași arenă ca și în testul T1. Șobolanii din faza de alegere (T2) au fost lăsați să exploreze câmpul deschis timp de 3 minute în prezența unui obiect familiar (a3) și a unui obiect nou (b) (sticlă de culoarea chihlimbarului, cu înălțime de 12 cm și diametru de 5 cm). Obiectele familiare au prezentat texturi, culori și dimensiuni similare. În timpul testului T1 și T2, explorările fiecărui obiect (definite ca adulmecare, lingere, ros sau mișcarea mustăților când nasul este orientat către obiect la o distanță mai mică de 1 cm) au fost înregistrate separat cu un cronometru. Așezarea pe un obiect nu a fost considerată activitate de explorare și, oricum, a fost rareori observată.
- 10 T1 este timpul total de explorare a obiectelor familiare (a1 + a2).
T2 este timpul total de explorare a obiectului familiar și a obiectului nou (a3 + b).
Testul de recunoaștere a obiectelor a fost efectuat conform descrierii din Behaviour Brain Research, 31 (1988), 47 - 59.

| Număr exemplu | Doză | Timp mediu de explorare ± S.E.M (sec) | | Inferență |
|---------------|-------------------|---------------------------------------|--------------|-----------|
| | | Obiect familiar | Obiect nou | |
| 3. | 0.003 mg/kg, p.o. | 9.9 ± 2.06 | 17.58 ± 2.24 | Activă |
| 44. | 3 mg/kg, p.o. | 5.44 ± 1.02 | 14.64 ± 2.19 | Activă |
| 48. | 3 mg/kg, p.o. | 7.02 ± 0.76 | 13.80 ± 1.74 | Activă |
| 50. | 0.1 mg/kg, p.o. | 9.89 ± 1.49 | 18.58 ± 2.44 | Activă |
| 53. | 0.3 mg/kg, p.o. | 8.24 ± 1.32 | 15.98 ± 1.75 | Activă |

15 Exemplul 74: Labirintul cu brațe radiale

Proprietățile de mărire a cogniției ale compușilor de testare din prezenta invenție au fost estimate cu ajutorul acestui model.

- 20 Labirintul cu brațe radiale constă dintr-un butuc central cu diametru de 45 cm. Fiecare braț are dimensiunea de 42.5 x 15 x 24 cm. Labirintul a fost ridicat la o înălțime de 1 m deasupra solului. Animalele au fost ținute la o dietă restricționată până când au atins aproximativ 85% din greutatea avută cu acces liber la hrană. În această perioadă de dietă, animalele s-au obișnuit cu o hrană nouă (granule). După ce șobolanii au atins aproximativ 85% din greutatea inițială, s-au obișnuit cu labirintul în ziua 1 și 2. Animalele care nu au mâncat granule au fost îndepărtate din studiu. Animalele au fost randomizate în ziua 2. În zilele următoare s-a administrat tratamentul conform repartizării. Fiecare animal a fost introdus în labirint individual timp de 10 minute.
- 25 Brațele au fost prevăzute cu o singură gustare și animalul a trebuit să învețe regula că intrările repetate într-un braț nu vor fi recompensate. Testul s-a încheiat după ce șobolanul a vizitat 16 brațe sau după ce au trecut 10 minute sau toate granulele au fost mâncate. Intrările în brațe au fost înregistrate cu ajutorul software-ului. După încheierea testului, șobolanul a fost îndepărtat și labirintul a fost curățat cu săpun și apă.
- 30

| Număr exemplu | Inversarea amneziei induse de scopolamină – intervalul dozei eficiente |
|---------------|--|
| 3. | 0.03 mg/kg, p.o. |
| 50. | 1 mg/kg, p.o. |

Exemplul 75: Testul patch clamp hERG automat:

- 35 Pentru a studia siguranța cardiacă a compușilor testați prin testul patch clamp hERG automat, celulele hERG-HEK293 au fost crescute la 70% confluență și au fost recoltate folosind accumax. Celulele au fost suspendate apoi în mediu complet și incubate la 37°C și 5% CO₂ timp de 30 de minute înaintea utilizării acestor celule pentru testul whole cell patch clamp. Înregistrările whole cell patch clamp au fost realizate pe Nanion's Patchliner cu ajutorul protocolului I-V al etapei de tensiune de la potențial de menținere de -80 mV până la +40 mV timp de 500ms, la potențial de testare timp de 500 ms și înapoi la potențial de menținere de -80 mV. Impulsurile au fost provocate din 10 în 10 secunde. Fiecare concentrație de compus testat a fost incubată 5
- 40 minute. Analiza datelor s-a efectuat prin reprezentarea datelor primare folosind software Igor Pro și s-au calculat valorile IC₅₀. S-au luat în considerare celulele cu rezistență >1 Gohms și curenții de amortizare de >200 pA pentru analiza datelor. S-a folosit quinidina cu rol de control pozitiv.

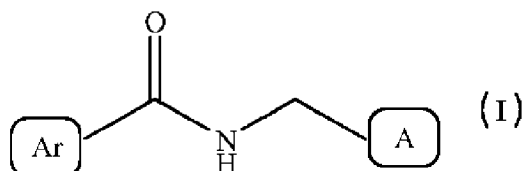
| Număr exemplu | hERG (IC₅₀) |
|----------------------|-------------------------------|
| 37 | >10 μM |
| 44 | >10 μM |
| 50 | >10 μM |
| 53 | >10 μM |

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

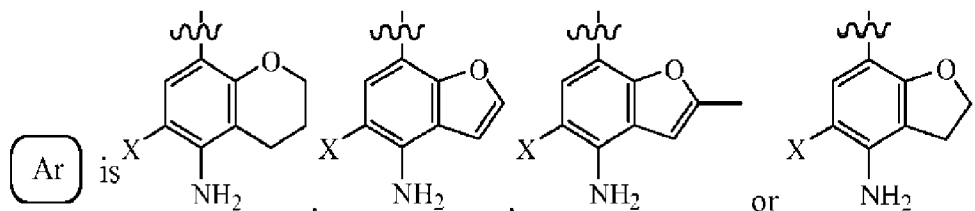
- DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2014, LO ET AL.: "SSP-002392, a new 5-HT₄ receptor agonist, dose-dependently reverses scopolamine-induced learning and memory impairments in C57Bl/6 mice", XP002756834, retrieved from STN Database accession no. 2014:1182687 -& LO ET AL.: "SSP-002392, a new 5-HT₄ receptor agonist, dose-dependently reverses scopolamine-induced learning and memory impairments in C57Bl/6 mice", NEUROPHARMACOLOGY, vol. 85, 1 October 2014 (2014-10-01), pages 178-189, XP55267251, GB ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.05.013
- WO-A1-2005/092882
- WO-A1-2007/048643
- WO-A1-2007/068739
- WO-A1-2011/099305
- WO-A1-2013/042135
- WO-A1-2015/092804

(57) Revendicări:

1. Un compus având formula generală (I)

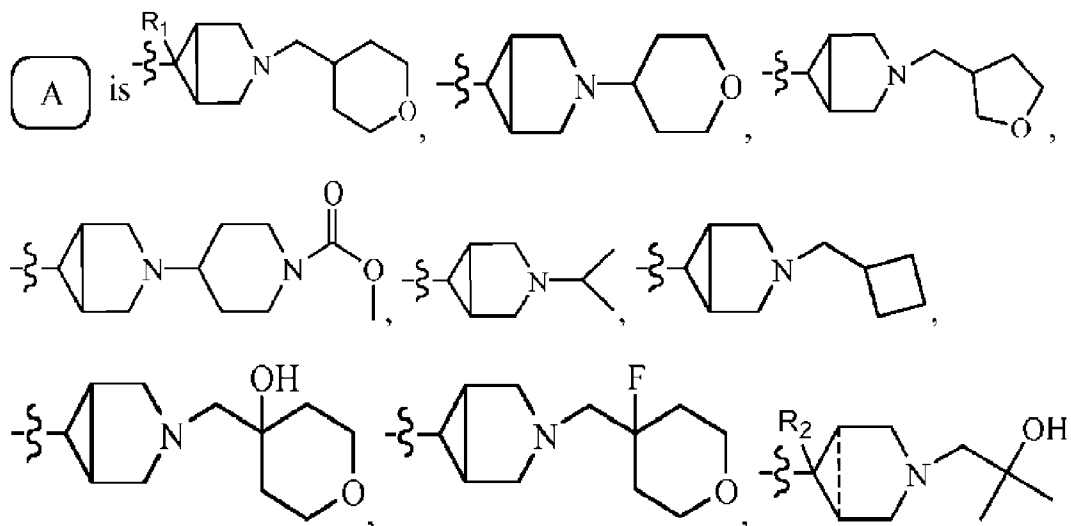


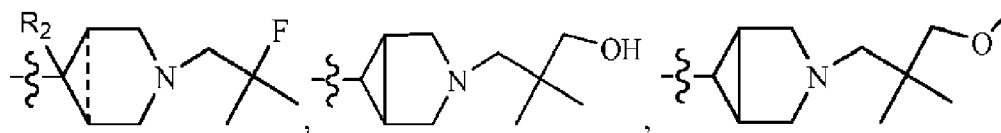
sau un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde



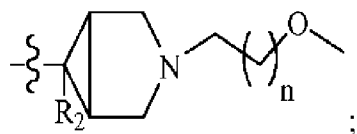
is = este

X este halogen sau hidrogen;





sau



este punctul de atașare;

----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;

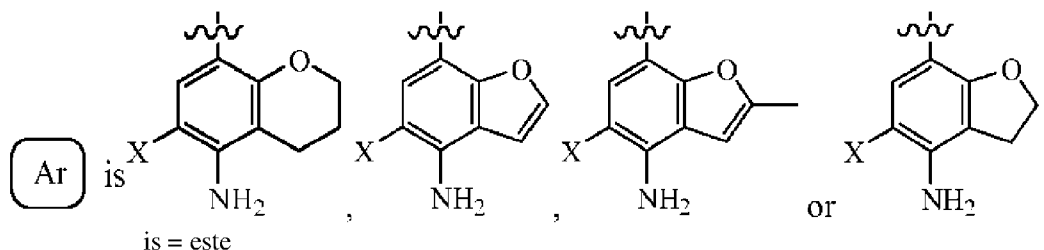
R₁ reprezintă hidrogen, fluor sau hidroxil;

R₂ reprezintă hidrogen sau fluor; cu condiția că R₂ este fluor cand

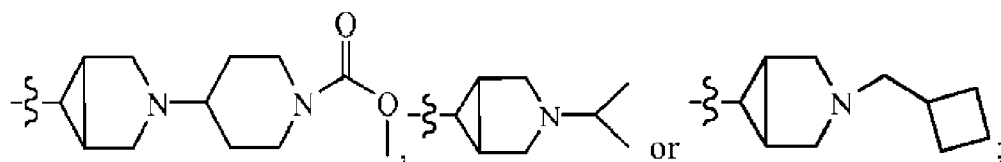
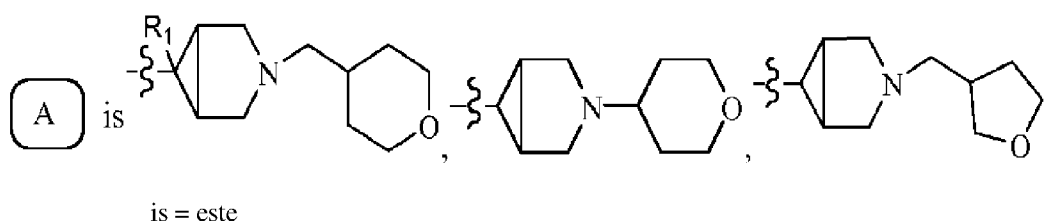
----- reprezintă absența legăturii; și

n este 1 sau 2.

2. Compusul conform revendicării 1, unde:



X este clor, brom sau hidrogen;

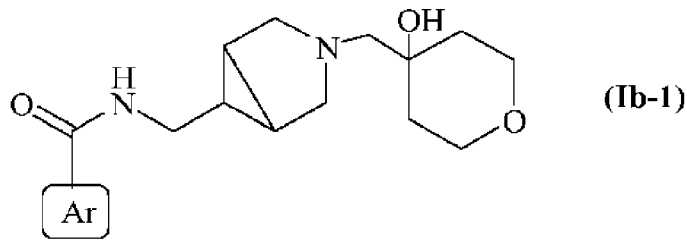


este punctul de atașare; și

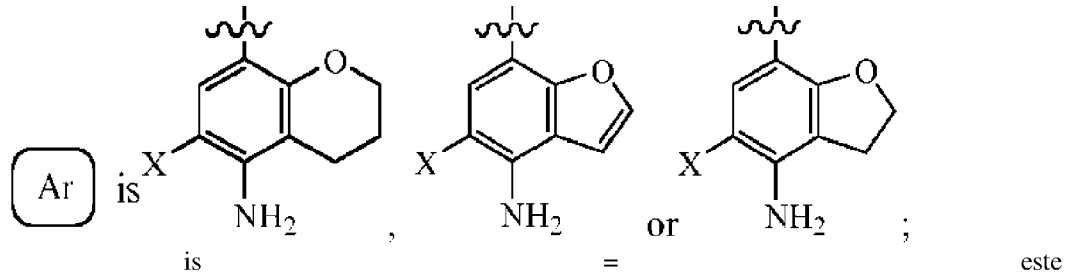
R₁ reprezintă hidrogen.

3. Compusul conform revendicării 1, unde compusul este selectat dintre

(a) un compus din formula (Ib-1):

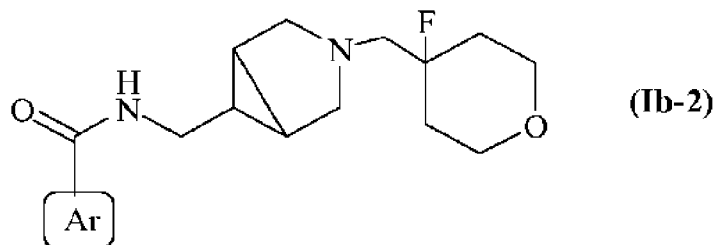


sau un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde

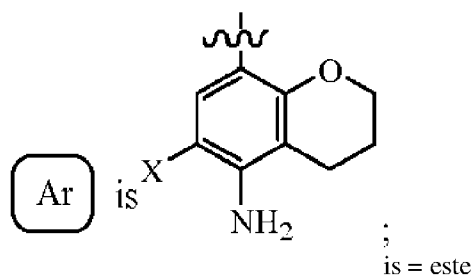


este punctul de atașare;
 X este clor;

(b) un compus din formula **(Ib-2)**:

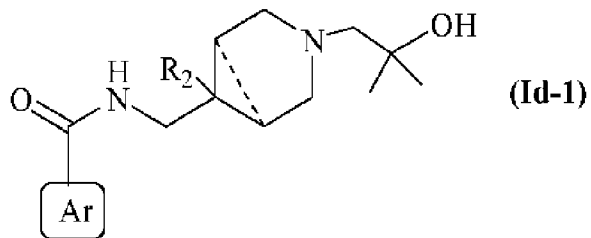


sau un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde

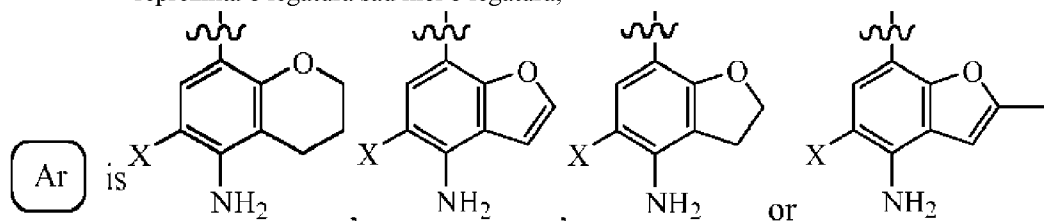


X este clor;
 este punctul de atașare;

(c) un compus din formula **(Id-1)**:

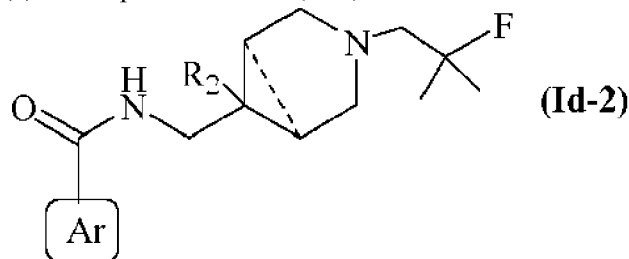


sau un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde
----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;

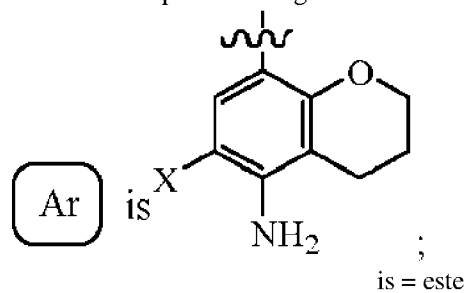


is = este
X este clor sau brom;
----- este punctul de atașare;
R₂ reprezintă hidrogen sau fluor; cu condiția că R₂ este fluor cand
----- reprezintă absența legăturii;

(d) un compus din formula **(Id-2)**:

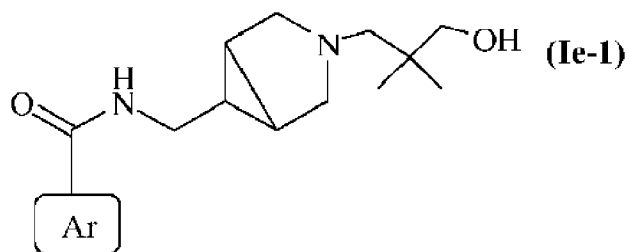


sau un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde
----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;

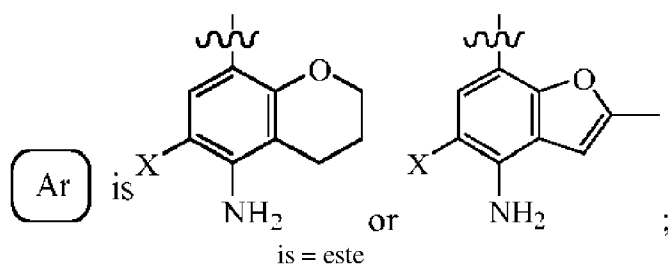


X este clor;
----- este punctul de atașare;
R₂ reprezintă hidrogen sau fluor; cu condiția că R₂ este fluor cand
----- reprezintă absența legăturii;

(e) un compus din formula **(Ie-1)**:



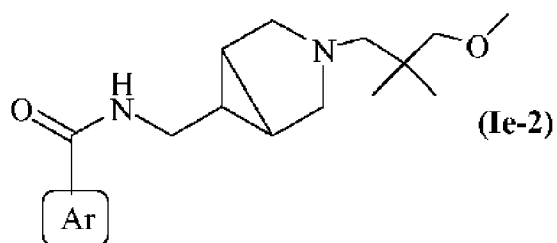
sau un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde



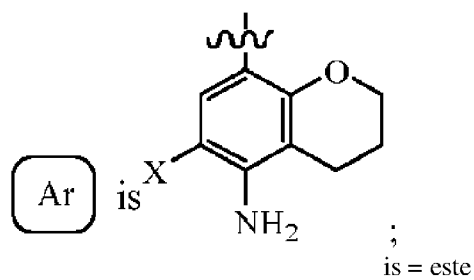
X este clor;

~~~~~ este punctul de atașare;

(f) un compus din formula **(Ie-2)**:



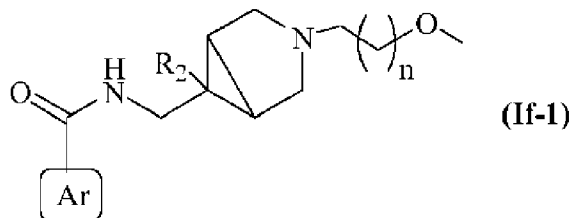
sau un stereozomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,  
 ----- reprezintă o legătură sau nici o legătură;



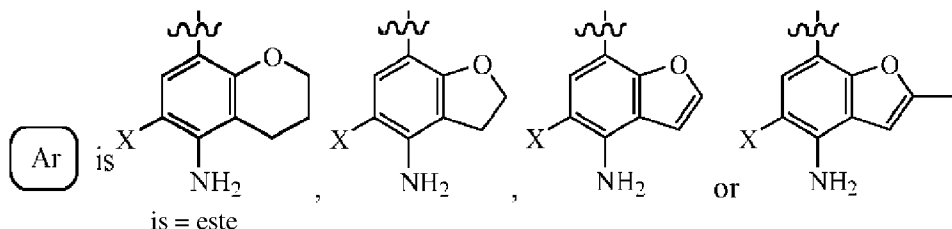
X este clor;

~~~~~ este punctul de atașare; și

(g) un compus din formula **(If-1)**:



sau un stereoisomer sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, unde



X este clor sau brom;

R₂ reprezintă hidrogen sau fluor;

“n” este 1 sau 2.

4. Compusul conform revendicării 1, selectat din grupul constând din:

- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă clorhidrat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă hemifumarat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-croman-8-carboxamidă;
- (*R,S*)5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă;
- (*R,S*)5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-3-furanilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă;
- 5-Amino-6-bromo-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă oxalat;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-metil}benzofuran-7-carboxamidă;
- 4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă oxalat;

4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă};

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil)-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă oxalat};

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(ciclobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă oxalat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(1-metoxicarbonilpiperidin-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă oxalat;

4-Amino-5-bromo-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-bromo-*N*-{[3-(tetrahidropiran-4-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă oxalat;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} benzofuran-7-carboxamidă oxalat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă oxalat;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobencofuran-7-carboxamidă oxalat;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil} croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;

5-Amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă;

5-Amino-6-bromo-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}-benzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[4-fluoro-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-piperidinil]metil}-benzofuran-7-carboxamidă L(+)-tartarat;

4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[1-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-fluoro-4-piperidinil]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă L(+)-tartarat;

5-Amino-6-cloro-*N*-{[3-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}croman-8-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat;

4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă;

4-Amino-5-cloro-2-metil-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}benzofuran-7-carboxamidă clorhidrat; și

4-Amino-5-bromo-*N*-{[3-(3-metoxipropil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metil}-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxamidă oxalat.

5. O compoziție farmaceutică ce conține compusul conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 4 și excipienți sau vehicule acceptabile farmaceutic.

6. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 5, pentru utilizare în tratarea afecțiunilor clinice mediate prin receptor 5-HT₄ selectate dintre boala Alzheimer, schizofrenie, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Huntington, boala Parkinson, depresie sau tulburări psihiatrice.

7. Un compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 4, pentru utilizare în tratarea bolii Alzheimer, schizofreniei, tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție, bolii Huntington, bolii Parkinson, depresiei sau tulburărilor psihiatrice.

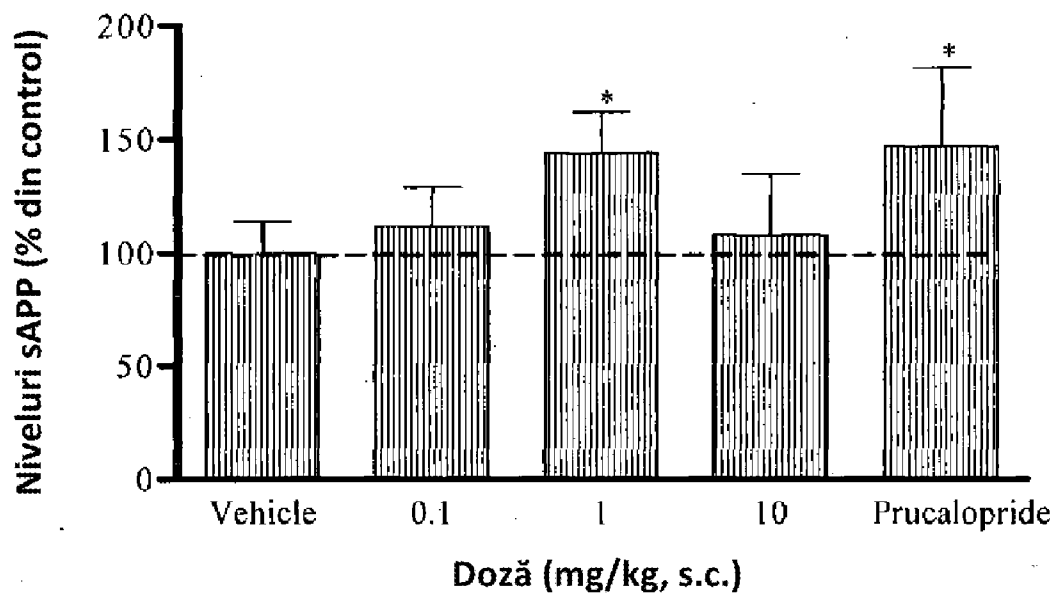


Fig. 1

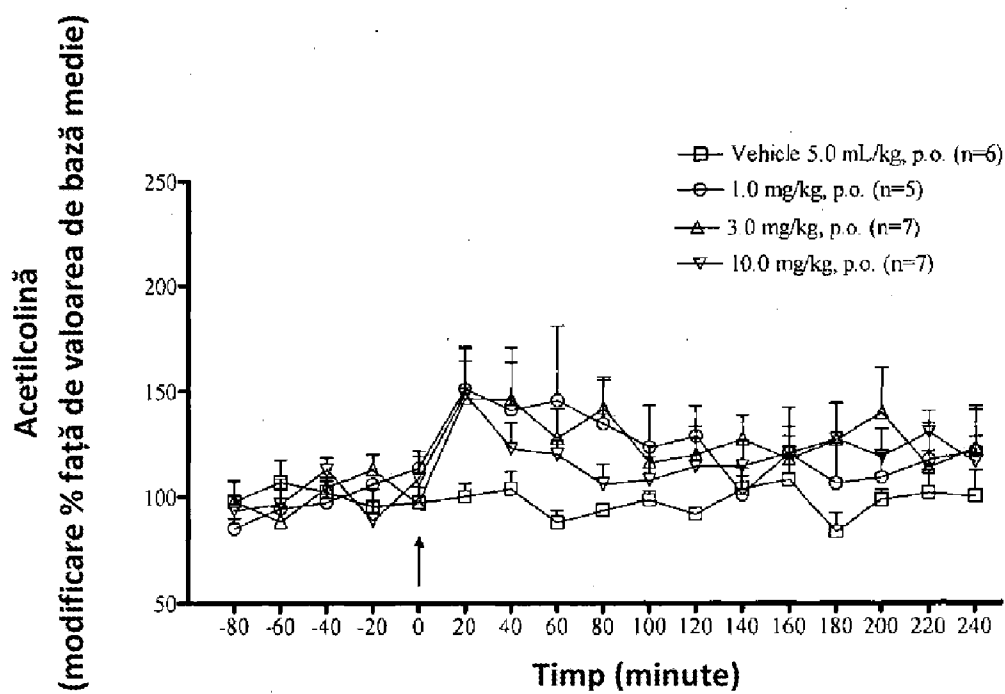


Fig. 2

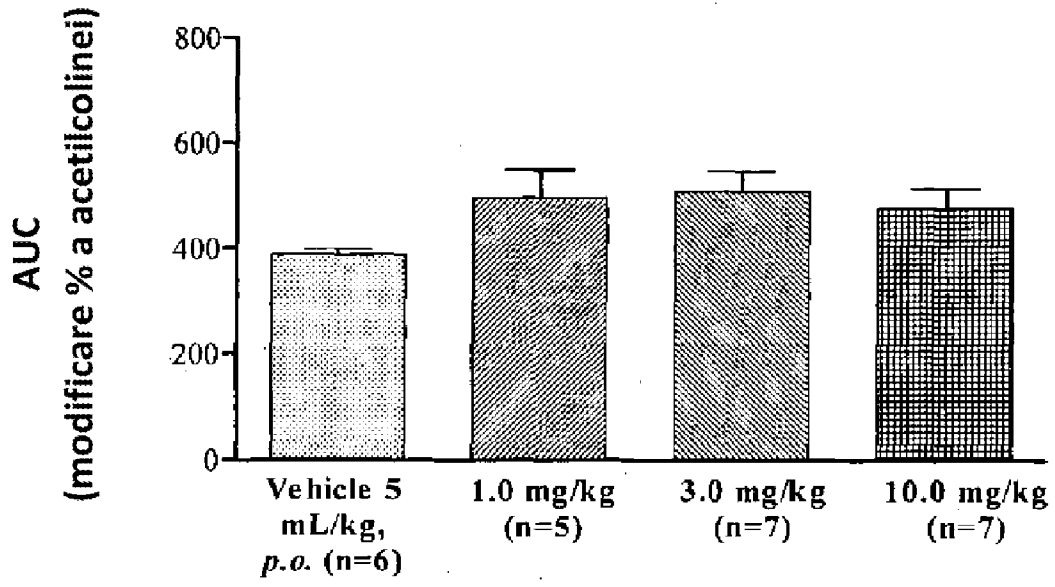


Fig. 3

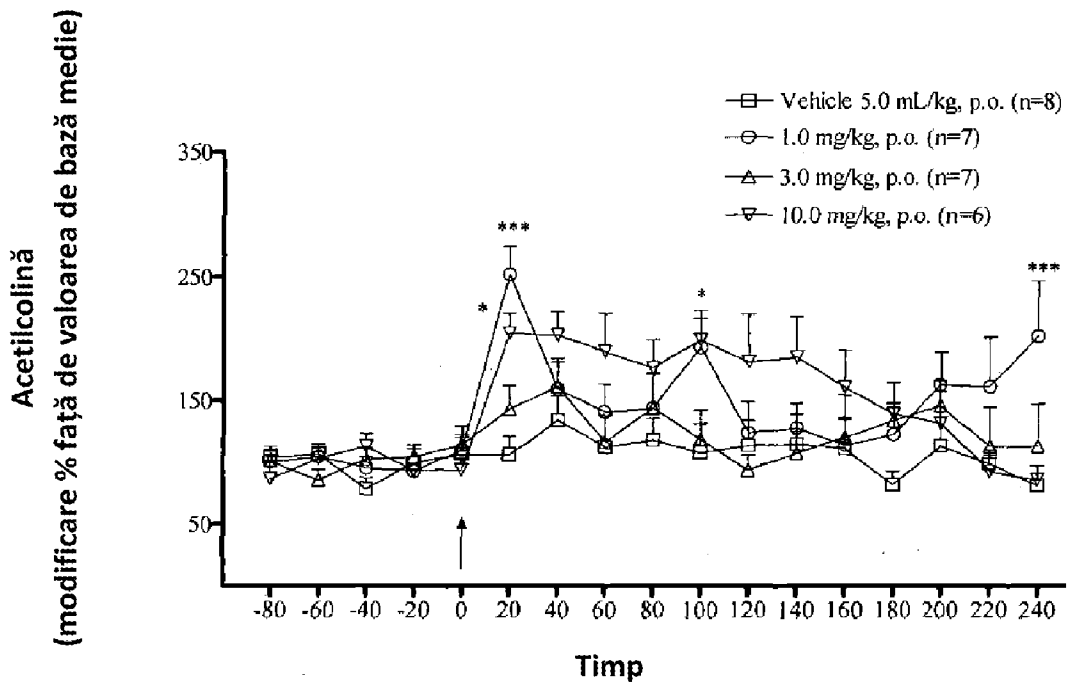


Fig. 4

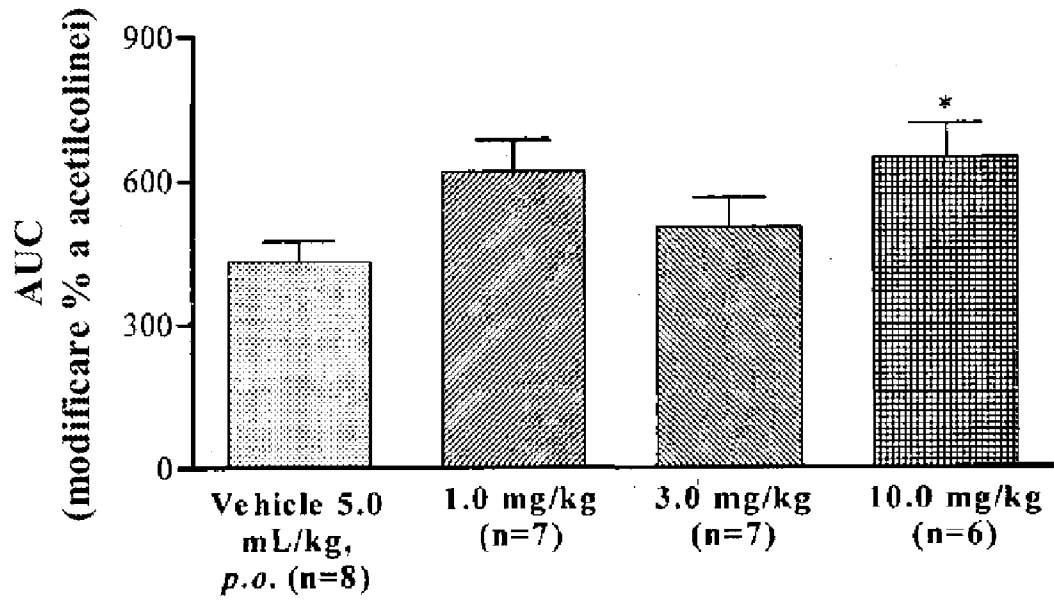


Fig. 5