



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0715522-0 A2**



(22) Data de Depósito: 18/07/2007  
(43) Data da Publicação: 21/05/2013  
(RPI 2211)

**(51) Int.Cl.:**

C07D 491/04

C07D 497/04

C07D 498/04

C07D 513/04

C07D 519/00

A61P 31/04

A61P 31/06

**(54) Título:** DERIVADOS E ANÁLOGOS DE N-ETIL QUINOLONAS E N-ETIL AZAQUINOLONAS

**(57) Resumo:** DERIVADOS E ANÁLOGOS DE N-ETIL QUINOLONAS E N-ETIL AZAQUINOLONAS. Compostos contendo nitrogênio bicíclicos e seu uso como antibacterianos.

**(30) Prioridade Unionista:** 18/05/2007 EP 07381.041.8, 20/07/2006 US 60/807.850, 20/04/2007 US 60/913.057, 20/04/2007 US 60/913.057, 20/04/2007 US 60/913.057, 20/07/2006 US 60/807.850

**(73) Titular(es):** Glaxo Group Limited

**(72) Inventor(es):** David Barros, Elgin Graham Jones, Gerald Brooks, Ilaria Giordano, Israil Pendrak, James B. Hoffman, Jason Anthony Rossi, Jose Maria Flandor Roman, Joseph Alan Henessy, Julia Castro Pichel, Lihua (Lily) Zhang, Lluís Ballell, Modesto J. Remuinan Blanco, Neil David Pearson, Robert A. Daines, Steven Dabbs, Timothy James Miles, Thomas David Davies

**(74) Procurador(es):** Nellie Anne Danie-Shores

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007057422 de 18/07/2007

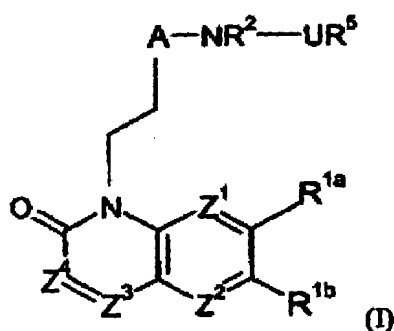
**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/009700 de 24/01/2008

# "DERIVADOS E ANÁLOGOS DE N-ETIL QUINOLONAS E N-ETIL AZAQUINOLONAS"

Esta invenção refere-se a novos compostos, composições contendo os mesmo e seu uso como antibacterianos incluindo o tratamento de tuberculose.

5 WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004035569,  
10 WO2004089947, WO04024712, WO04024713, WO04087647, WO2005016916, WO2005097781, WO06010831, WO04035569, WO04089947, WO06021448, WO06032466, WO06038172, WO06046552, WO06134378 e WO06137485 mostram derivados de quinolina, naftiridina, morfolina, ciclo hexano, piperidina e piperazina tendo atividade anti - bacteriana.

15 Esta invenção provê um composto de fórmula (I) ou um seu sal, solvato ou N-óxido farmaceuticamente aceitável:



onde:

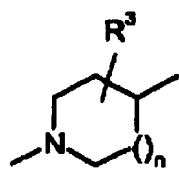
dois de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> e Z<sup>4</sup> são independentemente CR<sup>1c</sup> ou N e os restantes são independentemente CR<sup>1c</sup>; ou

20 ou Z<sup>3</sup> e Z<sup>4</sup> juntos representam S e um de Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> é CR<sup>1c</sup> ou N e o outro é independentemente CR<sup>1c</sup>;

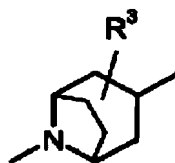
R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> e R<sup>1c</sup> são independentemente selecionados de hidrogênio; halogênio; ciano; C<sub>1-6</sub> alquila; C<sub>1-6</sub> alquil tio; triflúor metila; triflúor metoxi; carboxi; hidroxi opcionalmente substituído com C<sub>1-6</sub> alquila ou C<sub>1-6</sub> alquila substituído com C<sub>1-6</sub> alcoxi; C<sub>1-6</sub> alquila substituído  
25 com C<sub>1-6</sub> alcoxi; hidroxi C<sub>1-6</sub> alquila; um grupo amino opcionalmente N-substituído com um ou dois grupos C<sub>1-6</sub> alquila, formila, C<sub>1-6</sub> alquil carbonila ou C<sub>1-6</sub> alquil sulfonila; ou amino carbonila onde o grupo amino está opcionalmente substituído com C<sub>1-4</sub> alquila; ou dois de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> e R<sup>1c</sup> sobre átomos de carbono adjacentes podem formar juntos um grupo etilenodioxí;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, ou C<sub>1-4</sub> alquila, ou junto com R<sup>6</sup> forma Y como definido abaixo;

30 A é um grupo (i):

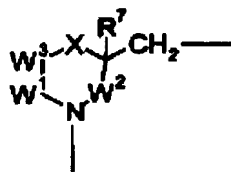


(ia)



(ib)

onde:  $R^3$  é como definido para  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  ou é oxo ou amino metila e  $n$  é 1 ou 2:  
ou A é um grupo (ii)



(ii)

$W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  são  $CR^4R^8$

5 ou  $W^2$  e  $W^3$  são  $CR^4R^8$  e  $W^1$  representa uma ligação entre  $W^3$  e N.

X é O,  $CR^4R^8$ , ou  $NR^6$ ;

um  $R^4$  é como definido para  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  e o restante e  $R^8$  são hidrogênio ou um  
 $R^4$  e  $R^8$  são juntos oxo e os restantes são hidrogênio;

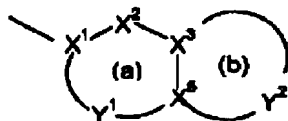
$R^6$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila; ou junto com  $R^2$  forma Y;

10  $R^7$  é hidrogênio; halogênio; hidroxí opcionalmente substituído com  $C_{1-6}$  alquila; ou  
 $C_{1-6}$  alquiloa;

Y é  $CR^4R^8CH_2$ ;  $CH_2CR^4R^8$ ;  $(C=O)$ ;  $CR^4R^8$ ;  $CR^4R^8(C=O)$ ; ou  $(C=O)CR^4R^8$ ; ou quan-  
do X é  $CR^4R^8$ ,  $R^8$  e  $R^7$  juntos representam uma ligação;

U é selecionado de CO, e  $CH_2$  e

15  $R^5$  é um sistema de anéis heterocíclico ou carbocíclico bicíclico opcionalmente  
substituído (B):



(B)

contendo até quatro heteroátomos em cada anel onde

pelo menos um dos anéis (a) e (b) é aromático;

$X^1$  é C ou N quando parte de um anel aromático, ou  $CR^{14}$  quando parte de um anel

20 não-aromático;

$X^2$  é N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO ou  $CR^{14}$  quando parte de um anel aromático ou não-  
aromático ou em adição pode ser  $CR^{14}R^{15}$  quando parte de um anel não-aromático;

$X^3$  e  $X^5$  são independentemente N ou C;

$Y^1$  é um grupo ligador de 0 a 4 átomos cada átomo do qual é independentemente

selecionado de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO e  $CR^{14}$  quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou adicionalmente pode ser  $CR^{14}R^{15}$  quando parte de um anel não-aromático;

$Y^2$  é um grupo ligador de 2 a 6 átomos, cada átomo de  $Y^2$  sendo independentemente selecionado de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO,  $CR^{14}$  quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou adicionalmente pode ser  $CR^{14}R^{15}$  quando parte de um anel não-aromático;

Cada um de  $R^{14}$  e  $R^{15}$  é independentemente selecionado de: H;  $C_{1-4}$  alquil tio; halo; carboxi  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{1-4}$  alcoxi carbonila;  $C_{1-4}$  alquil carbonila;  $C_{1-4}$  alcoxi  $C_{1-4}$  alquila; hidroxil; hidroxil  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{1-4}$  alcoxi; nitro; ciano; carboxi; amino ou amino carbonila opcionalmente mono- ou di-substituído com  $C_{1-4}$  alquila; ou

10  $R^{14}$  e  $R^{15}$  juntos podem representar oxo;

Cada  $R^{13}$  é independentemente H; trifluór metila;  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituído com hidroxil,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  alquil tio, halo ou trifluór metila; ( $C_{2-4}$  alquenila;  $C_{1-4}$  alcoxi carbonila;  $C_{1-4}$  alquil carbonila;  $C_{1-6}$  alquil sulfonila; amino carbonila onde o grupo amino está opcionalmente mono- ou di-substituído com  $C_{1-4}$  alquila;

15 Cada x é independentemente 0, 1 ou 2.

Esta invenção ainda provê um composto de fórmula (I) outro que não um composto onde:

$Z^3$  e  $Z^4$  juntos representam S e um de  $Z^1$  e  $Z^2$  é  $CR^{1c}$  ou N e o outro é independentemente  $CR^{1c}$ ; e/ou

20  $R^3$  é amino metila;

ou um seu sal, solvato, ou N-óxido farmacêuticamente aceitável.

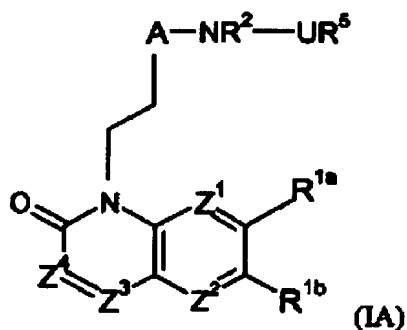
Esta invenção também provê um processo de tratamento de infecções bacterianas incluindo tuberculose em mamíferos, particularmente no homem, cujo processo compreende a administração a um mamífero em necessidade de tal tratamento de uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (I), ou um seu sal, solvato ou N-óxido farmacêuticamente aceitável.

A invenção também provê o uso de um composto de fórmula (I), ou um seu sal, solvato ou N-óxido farmacêuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de infecções bacterianas incluindo tuberculose em mamíferos.

30 A invenção também provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal, solvato ou N-óxido farmacêuticamente aceitável, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

Esta invenção ainda provê um composto de fórmula (IA) ou um seu sal, solvato, ou N-óxido farmacêuticamente aceitável:





onde:

dois de  $Z^1$ ,  $Z^2$  e  $Z^3$  são independentemente  $CR^{1c}$  ou N e os restantes são independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^4$  é CH;

5  $R^{1a}$  é hidrogênio, halogênio, ciano ou hidroxi substituído com  $C_{1-6}$  alquila;

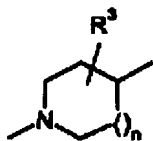
$R^{1b}$  é hidrogênio;

Quando  $Z^3$  é  $CR^{1c}$ ,  $R^{1c}$  é hidrogênio;

Quando  $Z^1$  ou  $Z^2$  é  $CR^{1c}$ ,  $R^{1c}$  é hidrogênio;

$R^2$  é hidrogênio;

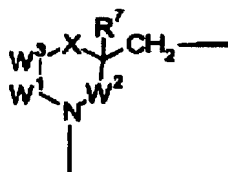
10 A é um grupo (ia):



(ia)

onde:  $R^3$  é hidrogênio ou hidroxi e n é 1;

ou A é um grupo (ii)



(ii)

$W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  são  $CH_2$ ;

ou  $W^2$  e  $W^3$  são  $CH_2$  e  $W^1$  representa uma ligação entre  $W^3$  e N.

15 X é O ou  $CR^4R^8$ ;

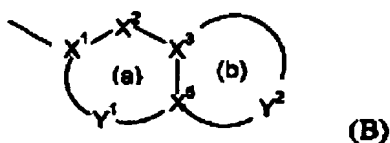
$R^4$  é hidrogênio ou hidroxi;

$R^8$  é hidrogênio;

$R^7$  é hidrogênio;

U é selecionado de CO, e  $CH_2$  e

20  $R^5$  é um sistema de anéis heterocíclicos bicíclicos opcionalmente substituído (B):



Contendo até quatro heteroátomos em cada anel onde anel (a) é aromático e (b) é aromático ou não-aromático;

$X^1$  é C;

$X^2$  é N, O, S ou  $CR^{14}$ ;

5  $X^3$  e  $X^5$  são ambos C;

$Y^1$  é um grupo ligador de 1 ou 2 átomos cada átomo dos quais é independentemente selecionado de N e  $CR^{14}$ ;

$Y^2$  é um grupo ligador de 3 ou 4 átomos, cada átomo de  $Y^2$  sendo independentemente selecionado de  $NR^{13}$ , O, S, CO, ou i)  $CR^{14}$  quando parte de um anel aromático, ou ii)

10  $CR^{14}R^{15}$  quando parte de um anel não-aromático;

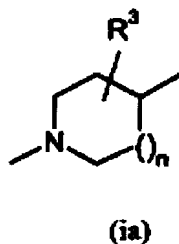
cada um de  $R^{14}$  e  $R^{15}$  é selecionado independentemente de: H ou halo; e

$R^{13}$  é H; ou  $C_{1-4}$  alquila.

Em um aspecto particular, em relação a fórmula (IA), um ou dois de  $Z^1$ ,  $Z^2$  e  $Z^3$  são N.

15 Em um aspecto particular, em relação a fórmula (IA),  $R^{1a}$  é hidrogênio, halogênio ou hidroxi substituído com  $C_{1-6}$  alquila. Ainda em um aspecto, com relação a fórmula (IA),  $R^{1a}$  é hidrogênio, flúor ou metoxi. Ainda em um aspecto, em relação a fórmula (IA),  $R^{1a}$  é metoxi.

Em um particular aspecto, em relação a fórmula (IA), A é um grupo (ia):



onde:  $R^3$  é hidrogênio ou hidroxi e n é 1.

20 Em um particular aspecto, em relação a  $R^5$  na fórmula (IA):

$X^2$  é N ou  $CR^{14}$ , onde  $R^{14}$  é selecionado de hidrogênio ou halo, por exemplo, cloro;

e

$Y^1$  é um grupo ligador de 2 átomos cada átomo do qual é independentemente selecionado de N e  $CR^{14}$ , contanto que ambos átomos de  $Y^1$  não sejam N.

25 Em um particular aspecto, em relação a  $R^5$  na fórmula (IA),  $Y^2$  é um grupo ligador de 4 átomos que é  $-NH-C(O)-CH_2-Q-$ , onde Q é selecionado de O, S e  $CH_2$ .

Em um particular aspecto, em relação a  $R^5$  na fórmula (IA),  $Y^2$  é outro que não  $-O-CH_2-CH_2-O-$ .

Em aspectos particulares:

- (1) cada um de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;
- (2)  $Z^1$  é N e cada um de  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;
- (3)  $Z^2$  é N e cada um de  $Z^1$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;
- (4)  $Z^3$  é N e cada um de  $Z^1$ ,  $Z^2$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;
- 5 (5)  $Z^1$  e  $Z^3$  são N e  $Z^2$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;
- (6)  $Z^2$  e  $Z^3$  são N e  $Z^1$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;
- (7)  $Z^3$  e  $Z^4$  são N e  $Z^1$  e  $Z^2$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;
- (8)  $Z^3$  e  $Z^4$  juntos são S e  $Z^1$  e  $Z^2$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;
- (9)  $Z^3$  e  $Z^4$  juntos são S e  $Z^1$  é  $CR^{1c}$  e  $Z^2$  é N;
- 10 (10)  $Z^1$  e  $Z^2$  são N e  $Z^3$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ .

Em um particular aspecto cada  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  é independentemente hidrogênio,  $C_{1-4}$  alcoxi,  $C_{1-4}$  alquil tio,  $C_{1-4}$  alquila, ciano, carboxi, hidroximetila ou halogênio; mais particularmente hidrogênio, metoxi, metila, etila, ciano, ou halogênio.

15 Em algumas realizações somente um grupo  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  ou  $R^{1c}$  é outro que não hidrogênio. Em uma particular realização  $R^{1a}$  é metoxi, ciano ou halo tal como flúor, cloro ou bromo e  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  são átomos de hidrogênio. Em uma realização alternativa  $R^{1b}$  é outro que não hidrogênio, por exemplo, flúor.

Em outras realizações dois grupos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  ou  $R^{1c}$  são outros que não hidrogênio. Em particular  $R^{1a}$  é flúor e  $R^{1b}$  ou  $R^{1c}$  são outros que não hidrogênio, por exemplo, flúor, etila ou metoxi.

Ainda em realizações,  $Z^1$  é  $R^{1c}$  e  $R^{1a}$  e  $R^{1c}$  juntos formam um grupo etilenodioxí.

Em um particular aspecto  $R^2$  é hidrogênio.

Exemplos particulares de  $R^3$  incluem hidrogênio; hidroxí opcionalmente substituído; amino opcionalmente substituído; halogênio;  $C_{1-4}$  alquila; 1-hidroxí- $C_{1-4}$  alquila; amino carboníla opcionalmente substituído. Mais particularmente grupos  $R^3$  são hidrogênio;  $CONH_2$ ; 1-hidroxí alquila, por exemplo,  $CH_2OH$ ; hidroxí opcionalmente substituído, por exemplo, metoxi; amino opcionalmente substituído; e halogênio, em particular flúor. Mais particularmente  $R^3$  é hidrogênio ou hidroxí.

30 Em um aspecto particular, quando A é (ia), n é 1. Ainda em um aspecto,  $R^3$  está na posição 3 ou 4, mais particularmente na posição 3. Em um aspecto mais particular, A é (ia), n é 1 e  $R^3$  está na posição 3, e mais particularmente é cis para o grupo  $NR^2$ .

Em realizações particulares, A é um grupo (ia) onde n é 1 e  $R^3$  é hidrogênio ou hidroxí. Mais particularmente, onde A é 3-hidroxí piperidin-4-il amino a configuração é (3R,4S).

35 Em um aspecto particular, quando A é (ii), X é  $CR^4R^8$ ,  $R^8$  é H e  $R^4$  é H ou OH. Mais particularmente quando  $R^4$  é OH ele é trans para  $R^7$ . Ainda em um aspecto  $W^1$  é uma ligação. Em um outro aspecto  $R^7$  é H. Em um aspecto adicional  $W^1$  é uma ligação,  $W^2$  e  $W^3$  são ambos  $CH_2$  e  $R^7$  é H. Onde A é 3-hidroxí pirrolidin-4-il metila, em um particular aspecto a

configuração é (3S,4S).

Em um particular aspecto, quando A é (ii), X é  $CR^4R^8$ ,  $R^8$  é H,  $R^4$  é OH,  $W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  são todos  $CH_2$  e  $R^7$  é H, A é um 4-hidroxi piperidin-3-il metila. Mais particularmente  $R^4$  OH é trans para  $R^7$  H.

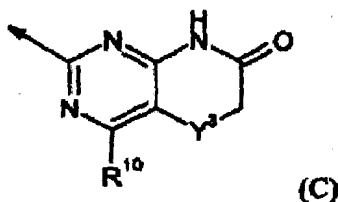
5 Em um aspecto particular, quando A é (ii), X é O,  $R^7$  é H e  $W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  são cada um  $CH_2$ .

Em certas realizações U é  $CH_2$ .

Em certas realizações  $R^5$  é um anel heterocíclico aromático (B) tendo 8-11 átomos de carbono incluindo 2-4 heteroátomos dos quais pelo menos um é N ou  $NR^{13}$  onde, em  
10 particulares realizações,  $Y^2$  contem 2-3 heteroátomos, um dos quais é S e 1-2 são N, com um N ligado a  $X^3$ .

Em realizações alternativas o anel heterocíclico (B) tem anel (a) aromático selecionado de benzo opcionalmente substituído, pirido, piridazino, e pirimidino e anel (b) não-aromático e  $Y^2$  tem 3-4 átomos incluindo pelo menos um heteroátomo, com O, S,  $CH_2$  ou  
15  $NR^{13}$  ligado a  $X^5$ , onde  $R^{13}$  é outro que não hidrogênio, e tanto NHCO ligado via N a  $X^3$  como O, S,  $CH_2$ , ou NH ligado a  $X^3$ . Em um aspecto particular o anel (a) contem nitrogênio aromático, e mais particularmente anel (a) é piridina, pirazina ou pirimidina.

Em certas realizações  $R^5$  é:



onde:

20  $\rightarrow$  é o ponto de ligação;

$Y^3$  é  $CH_2$  ou O; e

$R^{10}$  é selecionado independentemente de hidrogênio, halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$  alcoxi.

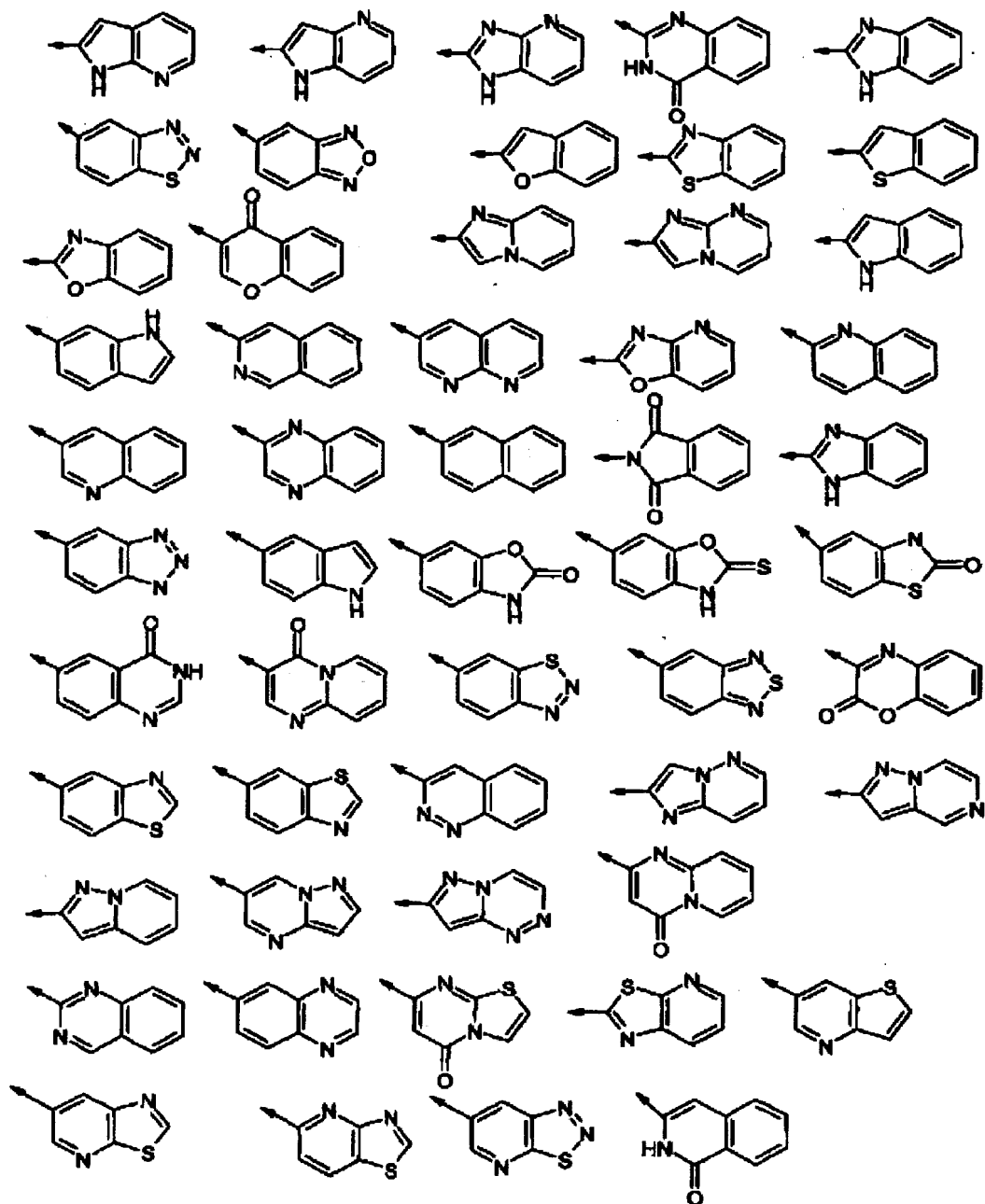
Mais particularmente  $R^{10}$  é selecionado de hidrogênio, cloro, metila e metoxi.

25 Exemplos de anéis (B) incluem opcionalmente substituídos:

(a) e (b) aromáticos

1H-pirrol[2,3-b] piridin-2-ila, 1H-pirrol[3,2-b] piridin-2-ila, 3H-imidazo[4,5-b] pirid-2-ila, 3H-quinazolin-4-ona-2-ila, benzimidazol-2-ila, benzo[1,2,3] tiadiazol-5-ila, benzo[1,2,5] oxadiazol-5-ila, benzo fur-2-ila, benzo tiazol-2-ila, benzo[b] tiofen-2-ila, benzo oxazol-2-ila,  
30 cromen-4-ona-3-ila, imidazo[1,2-a] piridin-2-ila, imidazo-[1,2-a] pirimidin-2-ila, indol-2-ila, indol-6-ila, isoquinolin-3-ila, [1,8]-naftiridino-3-ila, oxazol[4,5-b] piridin-2-ila, quinolin-2-ila, quinolin-3-ila, quinoxalin-2-ila, naftalen-2-ila, 1,3-dioxo isoindol-2-ila, benzimidazol-2-ila, 1H-benzo triazol-5-ila, 1H-indol-5-ila, 3H-benzo oxazol-2-ona-6-ila, 3H-benzo oxazol-2-tiona-6-

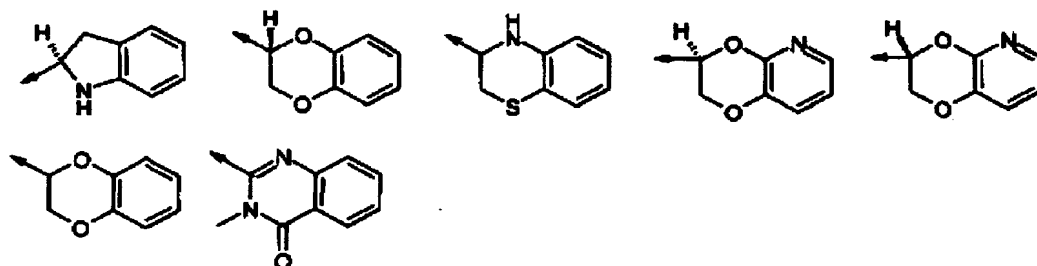
ila, 3H-benzo tiazol-2-ona-5-ila, 3H-quinazolin-4-ona-6-ila, benzo[1,2,3] tiadiazol-6-ila, benzo[1,2,5] tiadiazol-5-ila, benzo[1,4] oxazin-2-ona-3-ila, benzo tiazol-5-ila, benzo tiazol-6-ila, cinolin-3-ila, imidazo[1,2-a] piridazin-2-ila, pirazol[1,5-a] pirazin-2-ila, pirazol[1,5-a] piridin-2-ila, pirazol [1,5-a] pirimidin-6-ila, pirazol [5,1-c] [1,2,4] triazin-3-ila, pirido [1,2-a] pirimidin-4-ona-2-ila, pirido [1,2-a] pirimidin-4-ona-3-ila, quinazolin-2-ila, quinoxalin-6-ila, tiazol[3,2-a] pirimidin-5-ona-7-ila, tiazol [5,4-b] piridin-2-ila, tieno [3,2-b] piridin-6-ila, tiazol [5,4-b] piridin-6-ila, tiazol [4,5-b] piridin-5-ila, [1,2,3] tiadiazol [5,4-b] piridin-6-ila, 2H-isoquinolin-1-ona-3-ila,



→ é o ponto de ligação.

(a) é não-aromático

diidro-2H-benzo [1,4] tiazin-3-ila, 3-(R)-2,3-diidro-[1,4] dioxino [2,3-b] piridin-3-ila, 3-(S)-2,3-diidro-[1,4] dioxino [2,3-b] piridin-3-ila, 2,3-diidro benzo [1,4] dioxan-2-ila, 3-substituído-3H-quinazolin-4-ono-2-ila,

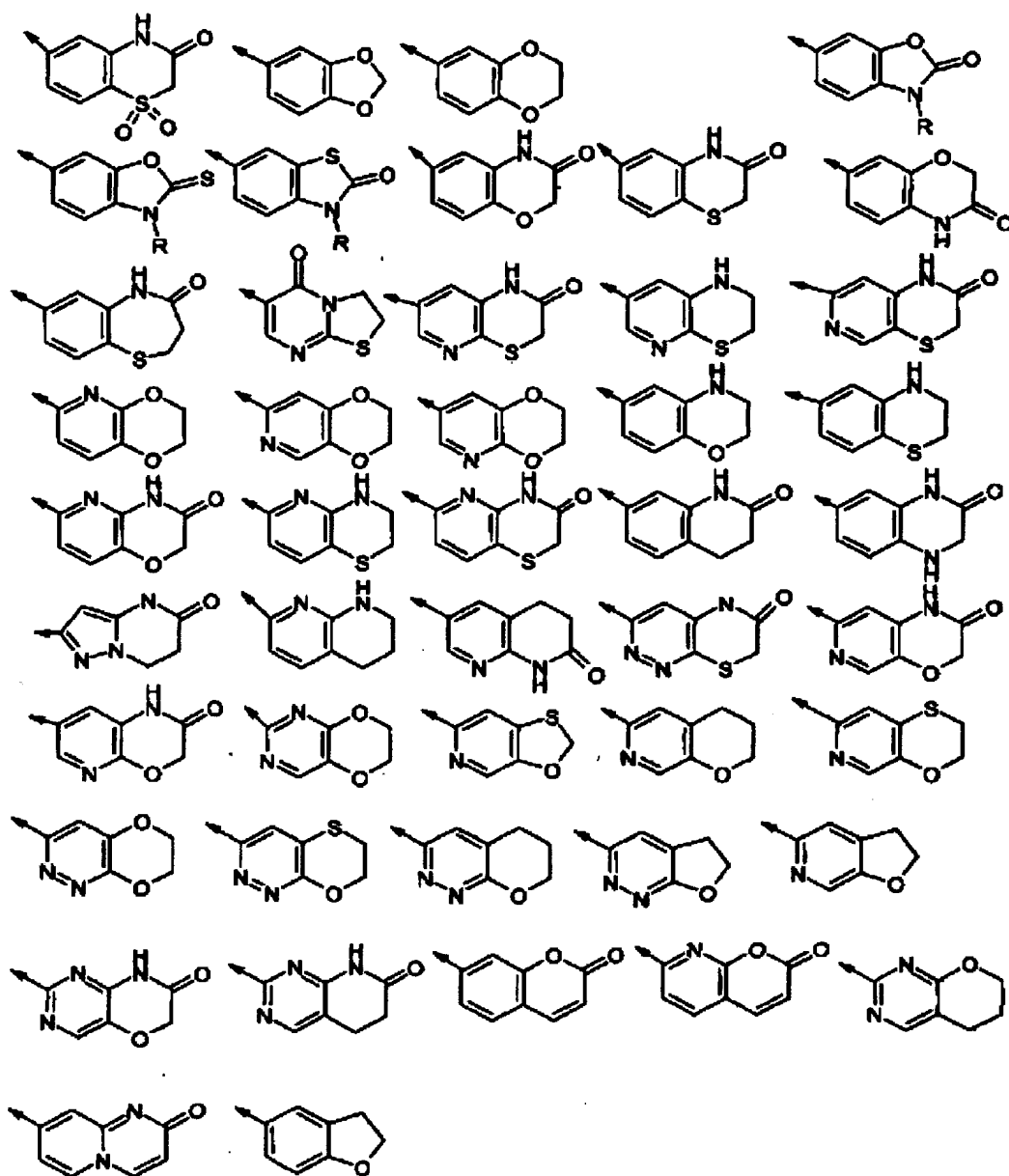


→ é o ponto de ligação

5

(b) é não-aromático

- 1,1,3-trioxo-1,2,3,4-tetraidro <sup>6</sup>benzo [1,4] tiazin-6-ila, benzo[1,3] dioxol-5-ila, 2,3-diidro benzo [1,4] dioxin-6-ila, 3-substituído-3H-benzo oxazol-2-ono-6-ila, 3-substituído-3H-benzo oxazol-2-tiono-6-ila, 3-substituído-3H-benzo tiazol-2-ono-6-ila, 4H-benzo [1,4] oxazin-3-ono-6-ila (3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ila), 4H-benzo [1,4] tiazin-3-ono-6-ila
- 10 (3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo [1,4] tiazin-6-ila, 4H-benzo [1,4] oxazin-3-ono-7-ila, 4-oxo-2,3,4,5-tetraidro benzo [b] [1,4] tiazepino-7-ila, 5-oxo-2,3-diidro-5H-tiazol [3,2-a] pirimidin-6-ila, 1H-pirido [2,3-b] [1,4] tiazin-2-ona-7-ila (2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] tiazin-7-ila), 2,3-diidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] tiazin-7-ila, 2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido [3,4-b] tiazin-7-ila, 2,3-diidro-[1,4] dioxino [2,3-b] piridin-6-ila, 2,3-diidro-[1,4] dioxino [2,3-c] piridin-7-ila, 2,3-
- 15 diidro-[1,4] dioxino [2,3-b] piridin-7-ila, 3,4-diidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ila, 3,4-diidro-2H-benzo [1,4] tiazin-6-ila, 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazin-6-ila, 3,4-diidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] tiazin-6-ila, 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] tiazin-6-ila, 3,4-diidro-1H-quinolin-2-ona-7-ila, 3,4-diidro-1H-quinoxalin-2-ona-7-ila, 6,7-diidro-4H-pirazol[1,5-a] pirimidin-5-ona-2-ila, 1,2,3,4-tetraidro [1,8] naftiridin-7-ila, 2-oxo-3,4-diidro-1H-[1,8] naftiridin-6-
- 20 ila, 6-oxo-6,7-diidro-5H-8-tia-1,2,5-triaza naftalen-3-ila, 2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido [3,4-b] [1,4] oxazin-7-ila, 2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-7-ila, 6,7-diidro-[1,4] dioxino [2,3-d] pirimidin-2-ila, [1,3]oxatiol [5,4-c] piridin-6-ila, 3,4-diidro-2H-pirano [2,3-c] piridino-6-ila, 2,3-diidro [1,4] oxatiino [2,3-c] piridino-7-ila, 6,7-diidro [1,4] dioxino [2,3-c] piridazin-3-ila, 6,7-diidro [1,4] oxatiino [2,3-c] piridazin-3-ila, 6,7-diidro-5H-pirano [2,3-c] piridazin-3-ila, 5,6-diidro
- 25 furo [2,3-c] piridazin-3-ila, 2,3-diidro furo [2,3-c] piridin-5-ila, 2-substituído-1H-pirimido [5,4-b] [1,4] oxazin-7 (6H)-ona, 2-substituído-5,6-diidro pirido [2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona, 7-substituído-2H-cromen-2-ona, 7-substituído-2H-pirano [2,3-b] piridin-2-ona, 2-substituído-6,7-diidro-5H-pirano [2,3-d] pirimidina, 8-substituído-2H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ona, 2,3-diidro-1-benzo furan-5-ila.



→ é o ponto de ligação

Em algumas realizações  $R^{13}$  é H se em anel (a) ou adição  $C_{1-4}$  alquila tal como metila ou isopropila quando em anel (b). Mais particularmente, em anel (b)  $R^{13}$  é H quando  $NR^{13}$  está ligado a  $X^3$  e  $C_{1-4}$  alquila quando  $NR^{13}$  está ligado a  $X^5$ .

- 5 Ainda em realizações  $R^{14}$  e  $R^{15}$  são selecionados independentemente de hidrogênio, halo, hidroxí,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcoxi, nitro e ciano. Mais particularmente  $R^{15}$  é hidrogênio.

Mais particularmente cada  $R^{14}$  é selecionado de hidrogênio, cloro, flúor, hidroxí, metila, metoxi, nitro e ciano. Ainda mais particularmente  $R^{14}$  é selecionado de hidrogênio, flúor ou nitro.

Mais particularmente  $R^{14}$  e  $R^{15}$  são cada um H.

Particulares grupos  $R^5$  incluem:

- [1,2,3] tiadiazol [5,4-b] piridin-6-ila
- 1H-pirrol [2,3-b] piridin-2-ila
- 2,3-diidro-[1,4] dioxino [2,3-b] piridin-6-ila
- 2,3-diidro-[1,4] dioxino [2,3-b] piridin-7-ila
- 5 2,3-diidro-[1,4] dioxino [2,3-c] piridin-7-ila
- 2,3-diidro benzo [1,4] dioxin-6-ila
- 2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] oxazin-7-ila
- 2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido [2,3-b] [1,4] tiazin-7-ila
- 3,4-diidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ila
- 10 3-metil-2-oxo-2,3-diidro benzo oxazol-6-ila
- 3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ila
- 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazin-6-ila (2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazin-3 (4H) ona 6-substituída)
- 3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo [1,4] tiazin-6-ila (4H-benzo [1,4] tiazin-3-ona-6-ila)
- 15 4-oxo-4H-pirido [1,2-a] pirimidin-2-ila
- 6-nitro benzo [1,3] dioxol-5-ila
- 7-flúor-3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo [1,4] oxazin-6-ila
- 8-hidroxi-1-oxo-1,2-diidro isoquinolin-3-ila
- 8-hidroxi quinolin-2-ila
- 20 Benzo [1,2,3] tiadiazol-5-ila
- Benzo [1,2,5] tiadiazol-5-ila
- Benzo tiazol-5-ila
- Tiazol-[5,4-b] piridin-6-ila
- 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] tiazin-6-ila (2H-pirido-[3,2-b] [1,4] tiazin-3 (4H)-ona 6-substituída)
- 25 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] tiazin-6-ila
- 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazin-6-ila (7-cloro-2H-pirido[3,2-b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona 6-substituída)
- 7-flúor-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4] tiazin-6-ila
- 30 2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido[3,4-b] [1,4] tiazin-7-ila
- [1,3] oxatiazol[5,4-c] piridin-6-ila
- 3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-ila
- 2,3-diidro-5-carbo nitro-1,4-benzo dioxin-7-ila (2,3-diidro-1,4-benzo dioxin-5-carbo nitrila 7-substituída)
- 35 2,3-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridino-7-ila
- 2,3-diidro-1-benzo furan-5-ila
- 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-ila



6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-ila

6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazin-3-ila

5,6-diidro furo[2,3-c] piridazin-3-ila

1H-pirimido[5,4-b] [1,4] oxazin-7 (6H)-ona 2-substituída

5 4-cloro-1H-pirimido[5,4-b] [1,4] oxazin-7 (6H)-ona 2-substituída

5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona 2-substituída

4-cloro-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona 2-substituída

4-metil-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona 2-substituída

4-metiloxi-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona 2-substituída

10 2H-cromen-2-ona 7-substituída

2H-pirano[2,3-b] piridin-2-ona 7-substituída

4-cloro-6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidin-2-ila

2H-pirido[1,2-a] pirimidin-2-ona 8-substituída

6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidin-2-ila)

15 5-cloro-1-benzo tiofen-2-ila

6-cloro-1-benzo tiofen-2-ila

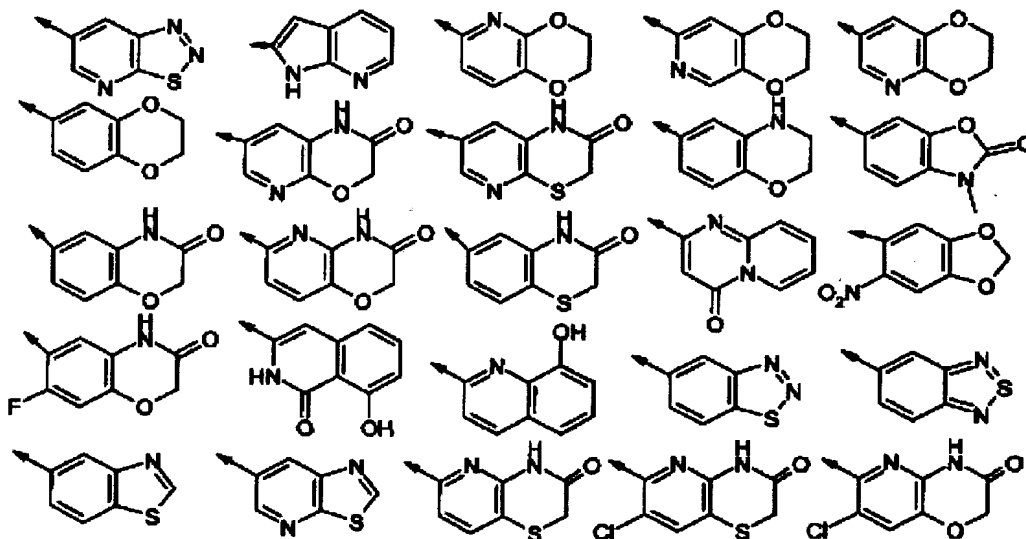
1-benzo tiofen-5-ila

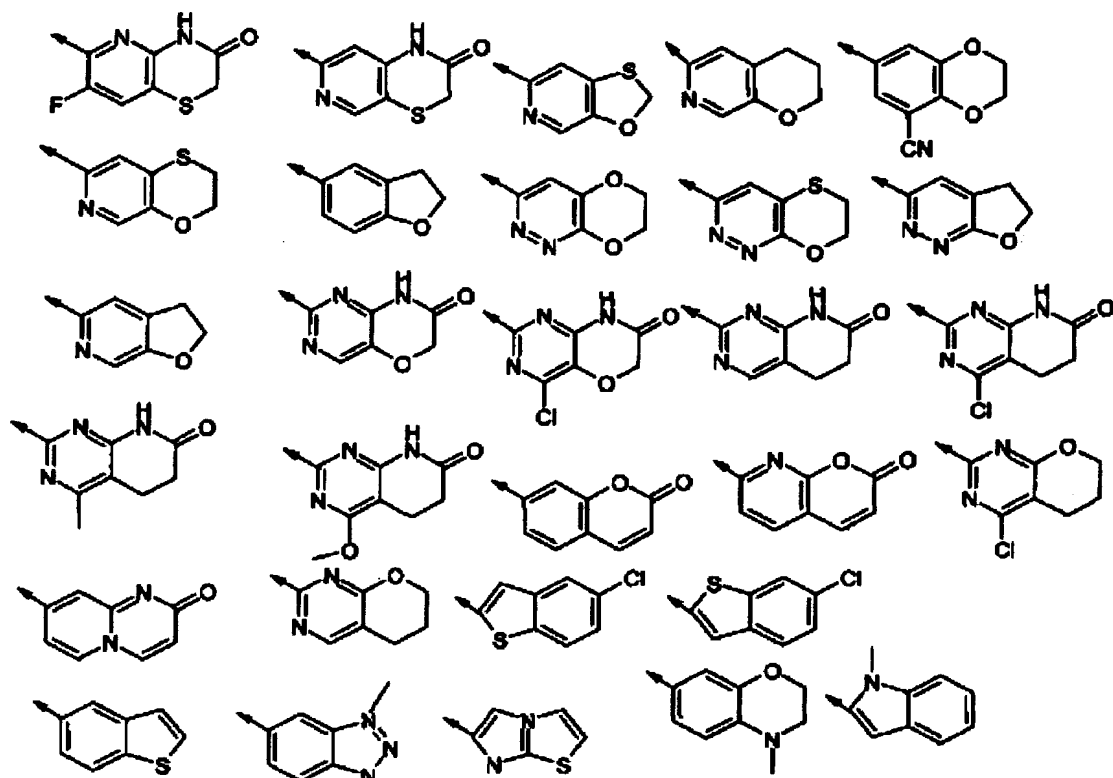
1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-ila

Imidazo[2,1-b] [1,3] tiazol-6-ila

20 4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ila

1-metil-1H-indol-2-ila





→ é o ponto de ligação

especialmente

2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona 6-substituída

2,3-diidro-[1,4] idoxino[2,3-c] piridin-7-ila

5

[1,3]-oxatiol-[5,4-c] piridin-6-ila

3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-ila

2H-pirido[3,2-b] [1,4] tiazin-3 (4H)-ona 6-substituída

7-cloro-2H-pirido[3,2-b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona 6-substituída

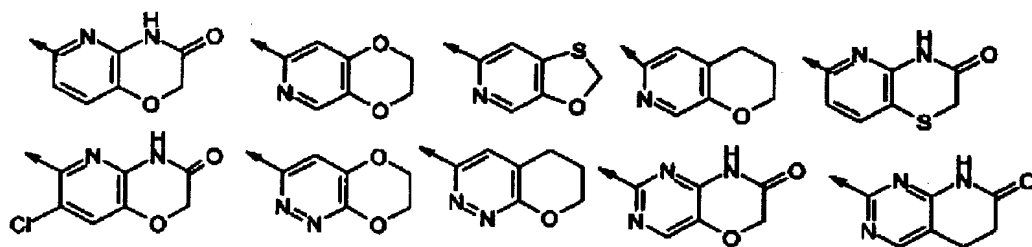
6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-ila

10

6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-ila

1H-pirimido[5,4-b] [1,4] oxazin-7 (6H)-ona 2-substituída

5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona 2-substituída



→ é o ponto de ligação.

Quando aqui usado, o termo "alquila" inclui grupos tendo cadeias retas e ramifica-

15 das, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila,

pentila e hexila. O termo 'alquenila' deve ser interpretado da mesma maneira.

Halo ou halogênio inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Metades halo alquila incluem 1-3 átomos de halogênio.

Compostos dentro da invenção contêm um grupo hetero ciclila e podem ocorrer em  
5 duas ou mais formas tautoméricas dependendo da natureza do grupo hetero ciclila; todas  
tais formas tautoméricas são incluídas dentro do escopo da invenção.

Alguns dos compostos desta invenção podem ser cristalizados ou recristalizados de  
solventes tais como solventes aquosos e orgânicos. Em tais casos solvatos podem ser for-  
mados. Esta invenção inclui em seu escopo solvatos estequiométricos incluindo hidratos  
10 assim como compostos contendo quantidades variáveis de água que podem ser produzidas  
através de processos tais como liofilização.

Além disso, será entendido que frases tais como "um composto de fórmula (I) ou  
um seu sal, solvato ou N-óxido farmaceuticamente aceitável" são pretendidas abrangerem o  
composto de fórmula (I), um N-óxido de fórmula (I), um sal farmaceuticamente aceitável do  
15 composto de fórmula (I), um solvato de fórmula (I), ou qualquer combinação destes farma-  
ceuticamente aceitável. Assim a título de exemplo não-limitante aqui usado para propósito  
ilustrativo, "um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitá-  
vel" pode incluir um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) que  
ainda está presente como um solvato.

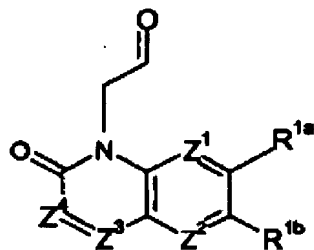
20 Uma vez os compostos de fórmula (I) sejam pretendidos para uso em composições  
farmacêuticas será facilmente entendido que em realizações particulares eles são providos  
em forma substancialmente pura, por exemplo, pelo menos 60% pura, mais apropriadamen-  
te pelo menos 75% pura e particularmente pelo menos 85%, especialmente pelo menos  
98% pura (% são em uma base em peso). Preparações impuras dos compostos podem ser  
25 usadas para preparação de formas mais puras usadas nas composições farmacêuticas; es-  
tas preparações menos puras dos compostos devem conter pelo menos 1%, mais apropria-  
damente pelo menos 5% e mais particularmente de 10 a 59% de um composto da fórmula  
(I) ou um seu sal, solvato ou N-óxido farmaceuticamente aceitável.

30 Particulares compostos de acordo com a invenção incluem aqueles mencionados  
nos exemplos e seus sais, solvatos e N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis.

Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) mencionados aci-  
ma incluem os sais de amônio quaternários ou de adição ácida, por exemplo, seus sais com  
ácidos minerais, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico ou fosfórico, ou  
ácidos orgânicos, por exemplo, ácido acético, fumárico, succínico, maléico, cítrico, benzóico,  
35 p-tolueno sulfônico, metano sulfônico, naftaleno sulfônico ou tartárico. Compostos de fórmu-  
la (I) também podem ser preparados como o N-óxido. A invenção estende-se a todos tais  
derivados.

Certos compostos de fórmula (I) podem existir na forma de isômeros óticos, por exemplo, diastereoisômeros e misturas de isômeros em todas as razões, por exemplo, misturas racêmicas. A invenção inclui todas tais formas, em particular as formas isoméricas puras. As diferentes formas isoméricas podem ser separadas ou resolvidas umas das outras através de processos convencionais, ou qualquer dado isômero pode ser obtido através de processos sintéticos convencionais ou através de sínteses estereo – específicas ou assimétricas. Certos compostos de fórmula (I) também podem existir em formas polimórficas e a invenção inclui tais formas polimórficas.

Ainda em um aspecto da invenção é provido um processo para preparação de compostos de fórmula (I), e seus sais, solvatos ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, cujo processo compreende reação de um composto de fórmula (II) com um composto de fórmula (III):



(II)



(III)

onde:

$\text{R}^{20}$  é  $\text{UR}^5$  ou um grupo convertível ao mesmo e  $\text{R}^{2'}$  é  $\text{R}^2$  ou um grupo convertível ao mesmo, onde  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$ ,  $\text{Z}^4$ , A,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^2$ , U e  $\text{R}^5$  são como definidos na fórmula (I), e a seguir opcionalmente ou quando necessário convertendo  $\text{R}^{20}$  e  $\text{R}^{2'}$  a  $\text{UR}^5$  e  $\text{R}^2$ , interconvertendo quaisquer grupos variáveis, e/ou formando um seu sal, solvato ou N-óxido farmaceuticamente aceitável.

A reação é uma alquilação redutora (ver, para exemplos, Smith, M.B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley – Interscience 2001) com um apropriado agente redutor tal como ciano boroidreto de sódio (em metanol / clorofórmio / ácido acético), triacetoxi hidreto de boro ou ciano boroidreto de (poli estiril metil) trimetil amônio. Se a amina está presente como um sal cloridrato é preferível ter presente um excesso de acetato de sódio para tamponar a reação. Peneiras moleculares de 3ª também podem ser usadas para auxiliar na formação do inicial intermediário imina. O composto de fórmula (II) pode estar presente como um hemi-acetal.

Convenientemente  $\text{R}^{20}$  e  $\text{R}^{2'}$  é um grupo de proteção-N, tal como t-butoxi carbonila, benziloxi carbonila, 9-fluorenil metiloxi carbonila ou trifluor acetila. Este pode ser removido através de vários processos bem conhecidos por aqueles versados na técnica (para exemplos ver "Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Wi-

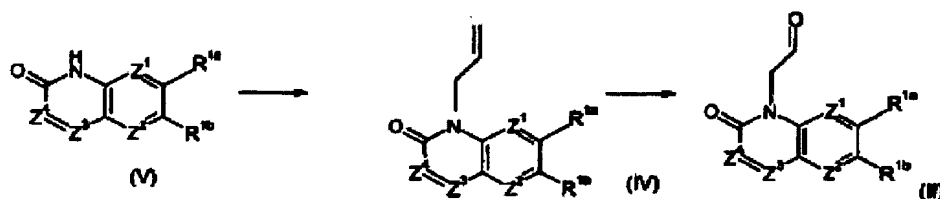
ley – Interscience, 1999), por exemplo, convencional hidrólise ácida (por exemplo, ácido trifluor acético / diclorometano, ácido clorídrico / diclorometano / metanol), ou carbonato de potássio / metanol e a amina livre convertida a  $\text{NR}^2\text{UR}^5$  através de meios convencionais como formação de amida ou sulfonamida com um derivado acila  $\text{R}^5\text{COW}$ , para compostos onde U é CO ou, onde U é  $\text{CH}_2$ , através de alquilação com um haleto de alquila  $\text{R}^5\text{CH}_2$ -haleto na presença de base, acilação / redução com um derivado acila  $\text{R}^5\text{COW}$  ou alquilação redutora com um aldeído  $\text{R}^5\text{CHO}$  sob condições convencionais (ver, para exemplos, Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley – Interscience 2001). Apropriadas condições incluem ciano boroidreto de sódio (em metanol / clorofórmio / ácido acético). Se a amina (II) é um sal cloridrato então acetato de sódio pode ser adicionado para tamponar a reação. Triacetoxi boroidreto de sódio é um agente redutor alternativo.

Alternativamente, o composto de fórmula (III) pode ser substituído com um composto H-A-OH. Após a etapa de acoplamento com (II), o grupo hidroxí pode ser oxidado à cetona cíclica usando um apropriado agente oxidante tal como Dess-Martin periodinano (1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1,1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona. A cetona é reagida com uma amina  $\text{HN}(\text{R}^{20})\text{R}^{21}$  através de convencional alquilação redutora.

Os apropriados reagentes contendo o requerido grupo  $\text{R}^5$  são compostos conhecidos ou podem ser preparados analogamente a compostos conhecidos, ver, por exemplo,

WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO06014580, WO2004035569, WO2004089947, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561, WO06132739, WO06134378, WO06137485 e EP0559285.

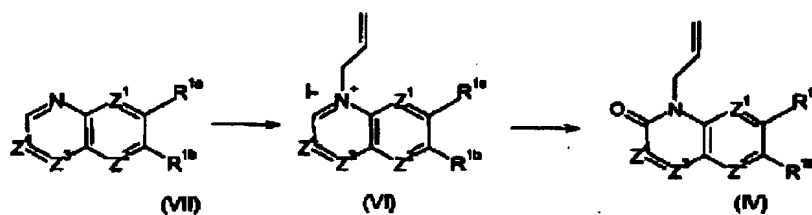
O composto de fórmula (II) pode ser preparado através do seguinte Esquema 1:



Esquema 1

Compostos de fórmula (IV) podem ser fabricados através de alilação de compostos de tipo (V) sob condições convencionais (ver para exemplos, Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience 2001). Conversão de (IV) a (II) pode ser efetuada através de tratamento com ozônio ou teróxido de ósmio e periodato de sódio sob condições convencionais (ver para exemplos, Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley – Interscience 2001).

O composto de fórmula (IV) também pode ser preparado seguindo o Esquema 2:

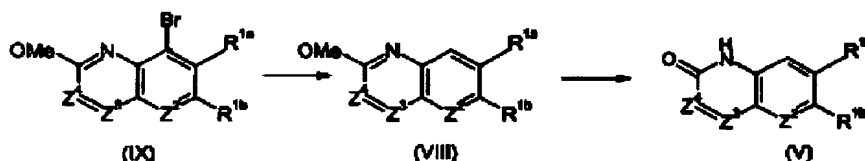


Esquema 2

Conversão de um composto de fórmula (VII) ao sal quaternário (VI) pode ser efetuada através de tratamento com iodeto de alila sob condições convencionais (ver para exemplos, Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley – Interscience 2001).

- 5 Composto (IV) então pode ser preparado a partir de (VI) através de uma oxidação usando K<sub>3</sub>[Fé(CN)<sub>6</sub>] (para um exemplo, ver Baxter, P.N.W.; Khoury, R.G.; Lehn, J.M.; Baum, G.; Fenske, D. Chemistry-A European Journal (2000), 6(22), 4140).

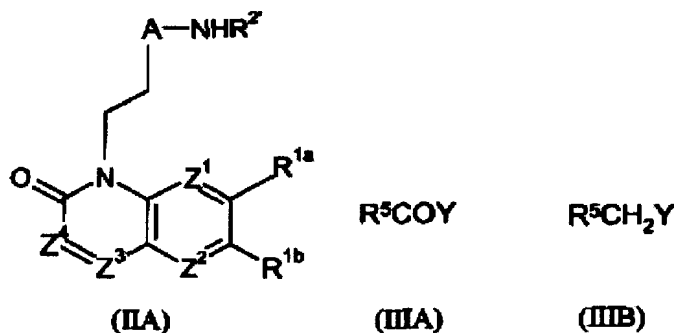
Compostos de fórmula (V) onde Z<sup>1</sup> é CH podem ser preparados através do seguinte esquema 3:



Esquema 3

O derivado de bromo (IX) pode ser hidrogenado usando Pd/C para render (VIII). Desmetilação com HBr rende o composto (V):

Em um aspecto alternativo da invenção é provido um processo para preparação de compostos de fórmula (I), e seus sais, solvatos e/ou N-óxidos farmaceuticamente aceitáveis, cujo processo compreende reação de um composto de fórmula (IIA) com um composto de fórmula (IIIA) ou (IIIB):

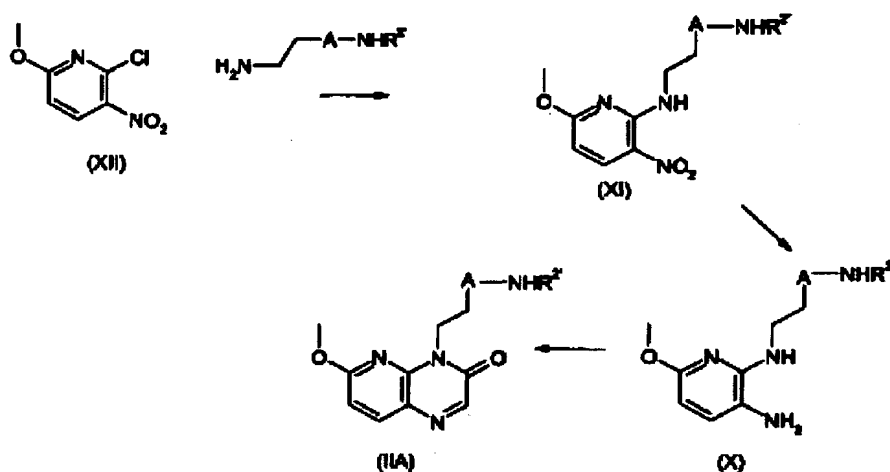


onde:

R<sup>2</sup> é R<sup>2</sup> ou um grupo conversível ao mesmo e Y é H ou um grupo de partida, onde Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup>, Z<sup>4</sup>, A, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2</sup>, U e R<sup>5</sup> são como definidos na fórmula (I), e a seguir opcionalmente ou quando necessário convertendo R<sup>2</sup> a R<sup>2</sup>, inter-convertendo quaisquer grupos variáveis, e/ou formando um seu sal, solvato ou N-óxido farmaceuticamente aceitável.

A reação é uma alquilação redutora, acilação ou alquilação como descrito acima.

Compostos de fórmula (IIA) podem ser preparados através de reação de compostos de fórmulas (II) e (III) descritos acima, onde  $R^{20}$  é hidrogênio. Alternativamente, compostos de fórmula (IIA) onde  $Z^1$  e  $Z^3$  são ambos nitrogênio, podem ser preparados através do seguinte Esquema 4:



Esquema 4

Conversão de um composto de fórmula (XII) a (XI) ocorre sob condições convencionais (ver para exemplos, Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley – Interscience 2001). Composto (X) então pode ser preparado a partir de (XI) via hidrogenação catalítica sob condições convencionais (ver para exemplos, Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley – Interscience 2001). (X) pode ser convertido a (IIA) através de alquilação seletiva com bromo acetato de etila, ciclização térmica e então oxidação com dióxido de manganês ou oxigênio sob condições convencionais (ver para exemplos, Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley – Interscience 2001).

Compostos de fórmula (II) onde  $Z^1$  e  $Z^3$  são ambos nitrogênio podem ser preparados através de uma variante de Esquema 4 onde o composto de fórmula (XII) é reagido com amino acetaldeído dimetil acetal. Hidrogenação catalítica, alquilação seletiva com bromo acetato de etila e ciclização térmica rendem o dimetil acetal de (II) que pode ser convertido ao aldeído (II) através de tratamento com ácido trifluor acético.

Conversões de  $R^{1a'}$  a  $R^{1a}$  e inter-conversões de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R=2+$ , A e  $R^5$  são convencionais. Por exemplo,  $R^{1a'}$  alcoxi carbonila pode ser convertida a  $R^{1a}$  carboxi através de hidrólise, que por sua vez pode ser convertido a  $R^{1a}$  amino carbonila e ciano através de procedimentos convencionais.  $R^{1a}$  halo pode ser introduzido através de convencionais reações de halogenação, por exemplo, cloração, com cloro succinimida em ácido acético para introduzir um grupo cloro em  $R^{1b}$ . Em compostos que contêm um grupo hidroxí opcionalmente protegido, apropriados convencionais grupos de proteção hidroxí que podem ser removidos sem interromper o restante da molécula incluem grupos acila e alquil silila. Grupos de prote-

ção-N são removidos através de processos convencionais.

Por exemplo,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  ou  $R^{1c}$  metoxi é conversível a  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  ou  $R^{1c}$  hidroxil através de tratamento com lítio e difenil fosfina (processo genérico descrito em Ireland et al., J. Amer. Chem. Soc., 1973, 7829) ou HBr. Alquilação do grupo hidroxil com um apropriado derivado alquila transportando um grupo de saída como haleto, rende  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  ou  $R^{1c}$  substituído com alcoxi.  $R^{1a}$  halogênio é conversível a outro  $R^{1a}$  através de meios convencionais, por exemplo, a hidroxil, alquil tiol (via tiol) e amino usando reações de acoplamento catalisadas com metal, por exemplo, usando cobre como revisto em Synlett (2003), 15, 2428-2439 e Angewandte Chemie, International Edition, 2003, 42(44), 5400-5449.

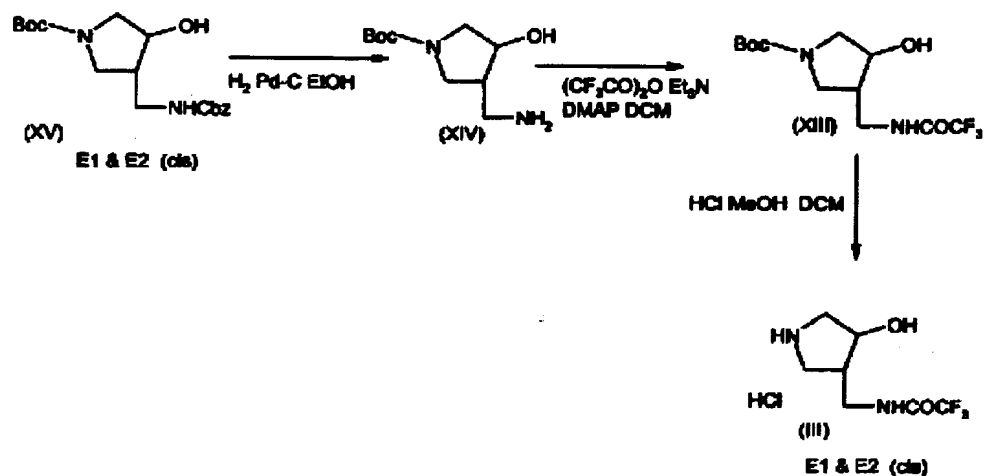
Compostos de fórmula  $HA-N(R^{20})R^{2'}$ , (V), (VII) e (IX) são compostos conhecidos ou podem ser preparados analogamente a compostos conhecidos, por exemplo, quinazolinona e quinazolininas podem ser preparadas através de rotas padrões como descrito por T.A. Williamson em Heterocyclic Compounds, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfield. Piridazinas podem ser preparadas através de rotas análogas àsquelas descritas em Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 3, Ed. A.J. Boulton e A. McKillope naftiridinas podem ser preparadas através de rotas análogas àsquelas descritas em Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 2, Ed. A.J. Boulton e A. McKillop.

Derivados 4-halogênio como (IX) são comercialmente disponíveis, ou podem ser preparados através de processos conhecidos por aqueles versados na técnica. Um substituinte 4-bromo pode ser preparado a partir de quinolin- ou naftiridin-4-ona através de reação com tribrometo de fósforo ( $PBr_3$ ) em DMF. Uma 4-cloro quinazolina é preparada a partir da correspondente quinazolin-4-ona através de reação com oxiclureto de fósforo ( $POCl_3$ ) ou pentaclureto de fósforo,  $PCl_5$ .

Para compostos de fórmula  $HÁ-N(R^{20})R^{2'}$ , (V), (VII) e (IX) ver, por exemplo, WO2004035569, WO2004089947, WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047, WO06014580, WO06134378 e WO06137485.

Como mostrado no Esquema 5, as hidroxil amino metil pirrolidinas de fórmula (III) (A é (ii), X é  $CR^4R^8$ ,  $W^1$  é uma ligação,  $W^2$  e  $W^3$  são ambos  $CH_2$ ,  $R^4$  e  $R^7$  são H e  $R^8$  é OH) podem ser preparadas a partir de intermediário quiral duplamente protegido (XV), separadas por HPLC preparativa. O grupo de proteção benziloxi carbonila é removido por hidrogenação para render (XIV) e a função amino convertida a uma triflúor acetamida (XIII). O grupo de proteção t-butoxi carbonila (Boc) é removido com HCl para render o sal cloridrato de pirrolidina (III).



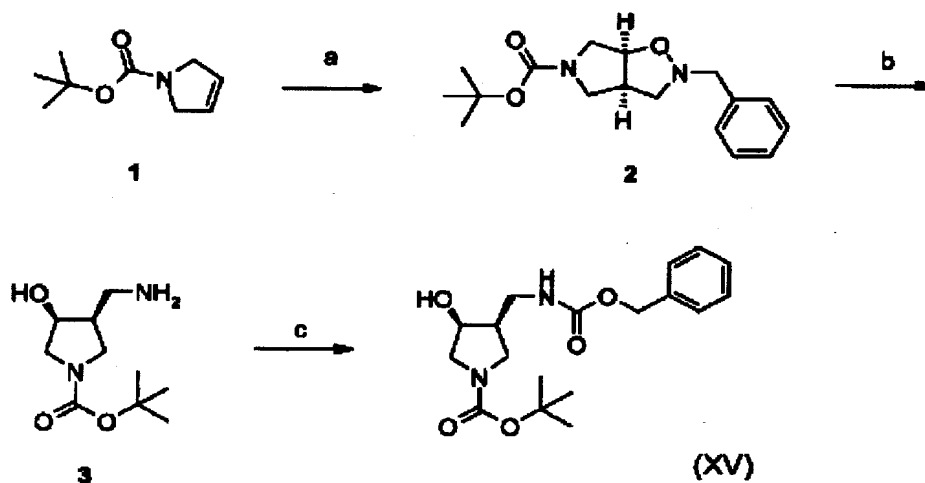


DMAP = dimetil amino piridina

Esquema 5

O intermediário (XV) pode ser preparado através do processo genérico de esquema

6:

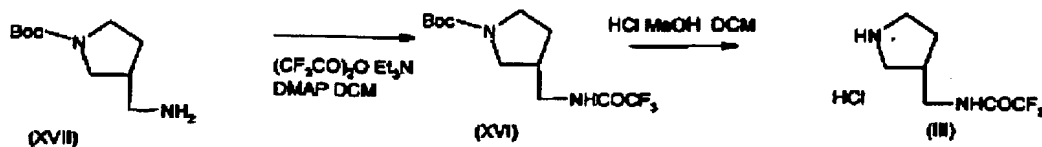


5

Esquema 6

Reagentes e condições: (a) cloridrato de N-hidroxi benzil amina, para formaldeído, tolueno, EtOH, 80°C; (b) Pd(OH)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> (50 psi), MeOH, temperatura ambiente; (c) benziloxi carbonil succinimida, Et<sub>3</sub>N, diclorometano, temperatura ambiente.

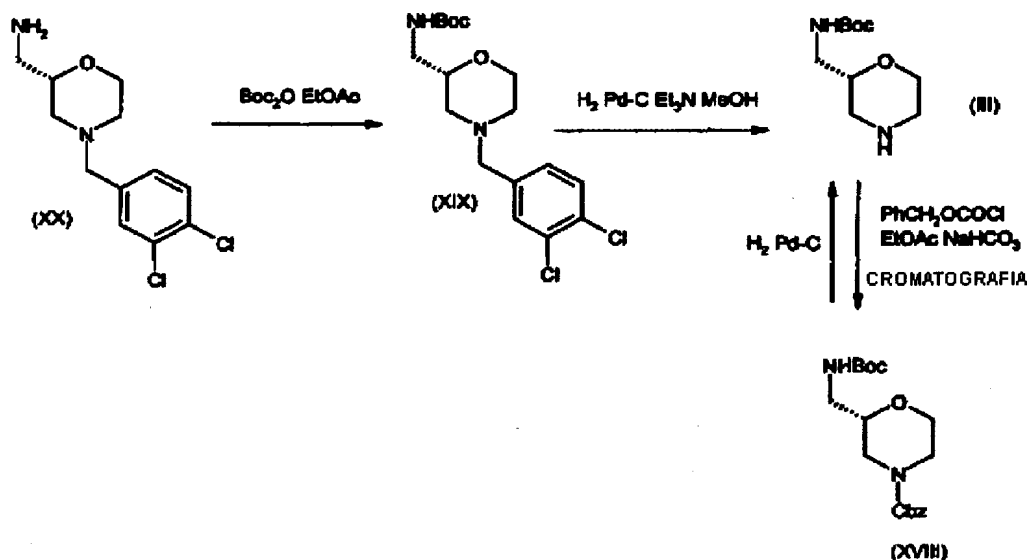
No Esquema 7 a amino metil pirrolidina de fórmula (III) (A é (ii), X é CR<sup>4</sup>R<sup>8</sup>, W<sup>1</sup> é uma ligação, W<sup>2</sup> e W<sup>3</sup> são ambos CH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, e R<sup>8</sup> são todos H) pode ser preparada a partir de amino metil pirrolidina protegida com Boc comercialmente disponível, e convertida à tri-fluor acetamida.



DMAP = dimetil amino piridina

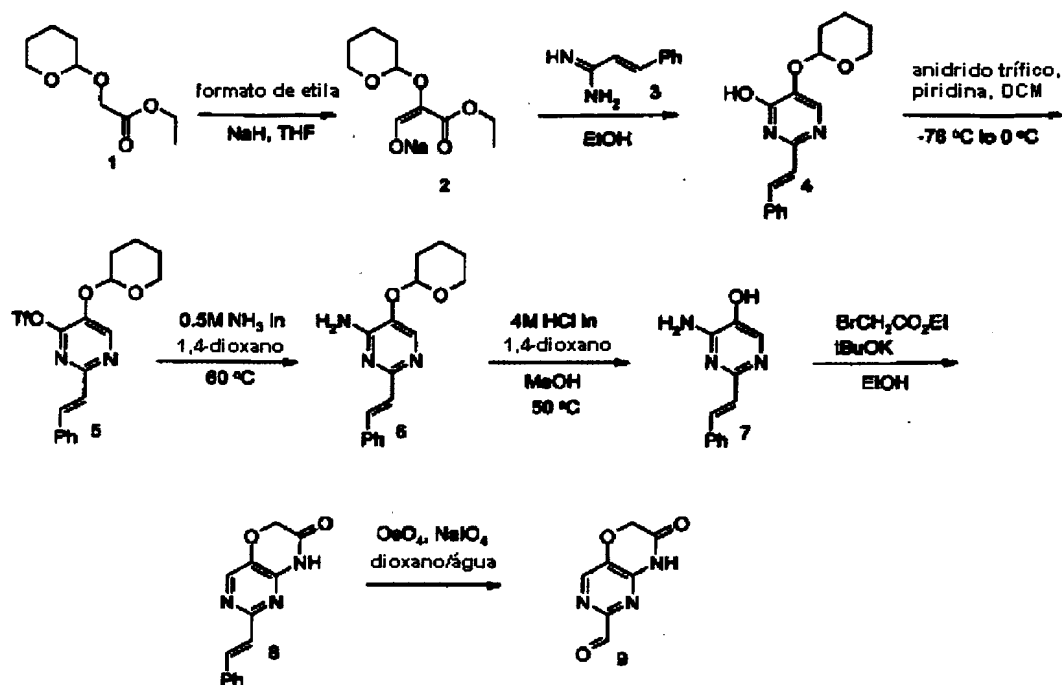
### Esquema 7

O intermediário amino metil morfolina de fórmula (III) (A é (ii), X é O, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup> e W<sup>3</sup> são cada um CH<sub>2</sub>) pode ser preparado a partir de um intermediário dicloro benzila quiral (XX) (WO2003082835) (Esquema 8) através de primeiro protegendo a função amino com um grupo de proteção-Boc (XIX), removendo o grupo dicloro benzila através de hidrogenação para render (III), proteção de átomo-N de morfolina com um grupo benziloxi carbonila (para permitir purificação por cromatografia) (XVIII), e hidrogenação para render o requerido derivado de morfolina (III).



### Esquema 8

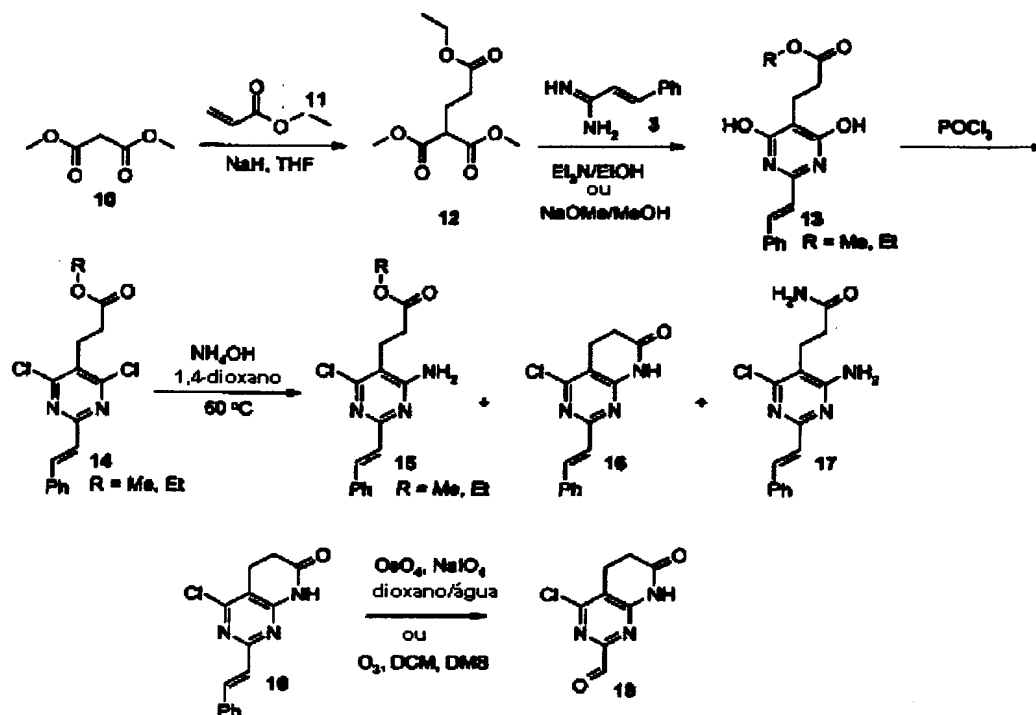
Um processo para preparar a unidade pirimidiniloxazinona R<sup>5</sup> (C), onde Y<sup>3</sup> = O, R<sup>10</sup> = H) é ilustrado no Esquema 9.



Esquema 9

Um glicolato de etila apropriadamente protegido (THP-protegido neste exemplo, 1) é formulado usando formato de etila e uma base tal como NaH em THF ou éter dietílico. O intermediário enolato de fórmula 2 é então diretamente reagido com uma amidina, neste caso a (2E)-3-fenil-2-propenimidamida 3, rendendo a pirimidinona 4. Pirimidinona 4 é convertida a um éster de trifluór metano sulfonato (5) que é então reagido com amônia em um solvente apropriado, tal como 1,4-dioxano, provendo amina 6. O amino álcool 7 é então obtido através de remoção de grupo de proteção – THP de 6 com ácido em metanol. Tratamento de 7 com uma base e um éster de um halo acetato em um solvente álcool tal como etanol absoluto, provê diretamente o intermediário bicíclico 8. Esta transformação pode ser realizada usando uma base tal como t-butóxido de potássio e o agente alquilante bromo acetato de etila. Uma base amina tal como trietil amina também pode ser empregada como uma alternativa para a base alcóxido aqui ilustrada (para exemplos similares ver N.V. Sazonov and T.S. Safonova, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, 1971, 1285-1288). O intermediário aldeído final 9 é então obtido via clivagem oxidante da cadeia lateral fenil etenila. Um processo para obter isto é através de reação de 8 com NaIO<sub>4</sub>, em uma mistura de 1,4-dioxano – água, com uma quantidade catalítica de OsO<sub>4</sub>. Outros processos, como ozonólise, também podem ser apropriados para obtenção de desejada transformação.

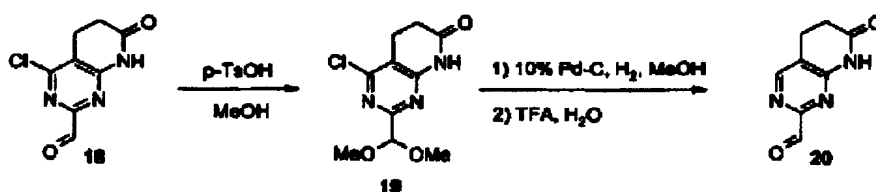
Pirimidino diidro piridona aldeído (R<sup>5</sup>(C) onde Y<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub> e R<sup>10</sup> = Cl) pode ser preparado como ilustrado no Esquema 10.



Esquema 10

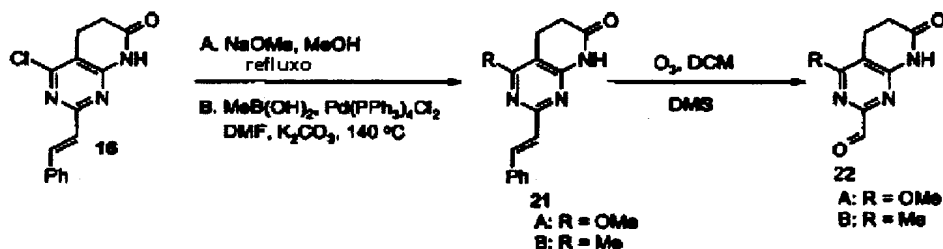
Através de reação de anion de malonato de dimetila (10) com acrilato de etila (11), o triéster 12 é obtido. Condensação de 12 com (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (3), na presença de uma base, conduz à diidroxí pirimidina 13. Trietil amina em EtOH pode ser usada para realizar esta transformação, entretanto, as condições preferidas utilizam NaOMe em MeOH. Deve ser notado que sob estas últimas condições o metil éster de 13 (R = Me) é obtido enquanto o etil éster é preservado usando as condições anteriores. Qualquer forma éster, metil ou etil, pode ser usada para realizar as etapas restantes da síntese. Tratamento 13 com POCl<sub>3</sub> provê a dicloro pirimidina 14. Aquecimento de 14 em um tubo selado na presença de NH<sub>4</sub>OH usualmente rende uma mistura dos componentes 15, 16, e 17 com 15 e 16 predominando. Subseqüentemente, intermediário 15 pode ser convertido a 16 através de tratamento com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em MeOH. Em adição, 17 pode ser reciclado para 15 (R = Et) através de tratamento com HCl etanólico. A preparação do aldeído 18 é então completada via clivagem oxidante da cadeia lateral olefina de 16 usando OsO<sub>4</sub> e NaIO<sub>4</sub> ou através de ozonólise.

O esquema 11 ilustra um processo conveniente para remoção de substituinte cloro encontrado em 18 de modo a obter o dês-cloro aldeído 20 (R<sup>5</sup>(C) onde Y<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub> e R<sup>10</sup> = H). Isto pode ser obtido através de primeiro proteção de grupo aldeído de 18 através de formação de dimetil acetal usando ácido p-tolueno sulfônico (p-TsOH) e MeOH, provendo 19. O cloro é então removido por hidrogenação usando catálise Pd-C sob uma atmosfera de H<sub>2</sub>. Tratamento com ácido aquoso, tal como TFA e água, novamente libera o grupo aldeído, assim provendo 20.



Esquema 11

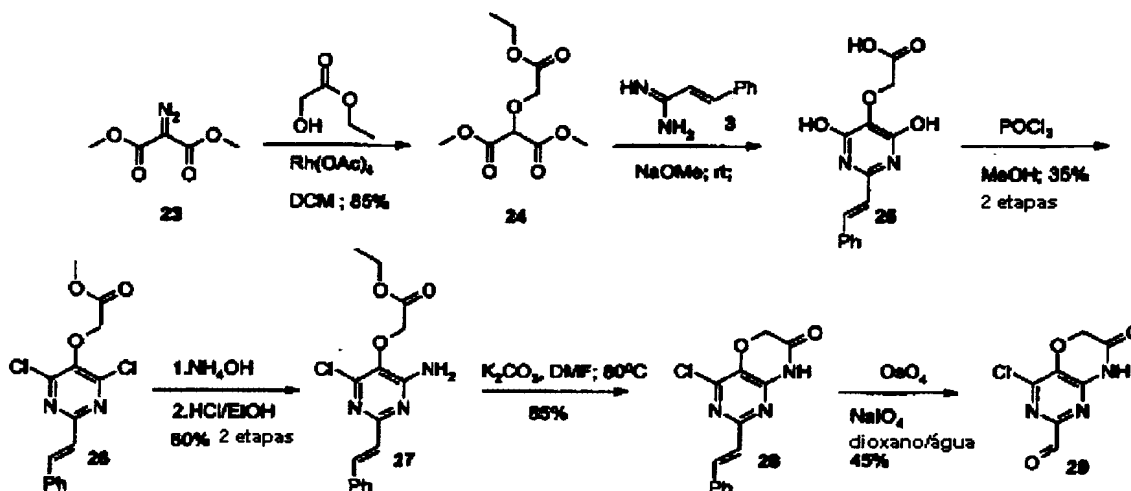
O esquema 12 ilustra um processo para preparação de análogos incorporando substituintes alternativos na posição-4 sobre o anel pirimidina, por exemplo, para  $R^5$  (C) onde  $Y^3 = CH_2$  e  $R^{10} = OMe$  ou  $Me$ . Estes análogos podem ser preparados a partir do intermediário 16 descrito previamente usando uma variedade de processos bem conhecidos. É ilustrada no esquema 13 a preparação dos derivados 4-metoxi e 4-metila, entretanto, similares ou outros processos podem ser empregados para incorporação de uma ampla faixa de substituintes. Como mostrado abaixo, 16 pode ser tratado com NaOMe em metanol em refluxo para prover o intermediário contendo metoxi 21A. O grupo metila pode ser preparado a partir de 16 via uma reação mediada com ácido metil borônico, assim rendendo 21B. O grupo funcional aldeído é novamente uma vez liberado por clivagem oxidante da cadeia lateral olefina usando processos tais como ozonólise, ou através de reação com  $OsO_4$  e  $NaIO_4$ , para prover 22A e 22B.



Esquema 12

A unidade pirimidina oxazinona aldeído necessária para preparação de exemplos de  $R^5$ (C) onde  $Y^3 = O$  e  $R^{10} = Cl$ , é mostrada no Esquema 13 partindo de diazomalonato de dimetila (23), preparado de acordo com Peace, Carman, Wulfman, Synthesis, 658-661 (1971). Reação de 23 com glicolato de etila sob catálise com ródio provê o maloonato substituído 24. O sistema de anel pirimidina é construído através de reação de 24 com (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (3), e metóxido de sódio para render 25. Intermediário 25 é isolado como o ácido carboxílico quando o metil éster é hidrolisado sob as condições de reação de metóxido de sódio. Tratamento de 25 com  $POCl_3$  seguido pela adição de MeOH provê dicloro – metil éster 26. Troca de um dos cloros com amônia pode ser realizada através de tratamento 26 com  $NH_4OH$ , também provendo a amida primária, que é então convertida ao etil éster 27 com HCl e EtOH. Formação do anel oxazinona pode ser realizada através de tratamento de 27 com uma base tal como  $K_2CO_3$  em um solvente polar como DMF. Aquecimento é usualmente requerido para completar a conversão ao sistema bicíclico 28. Conver-

são ao aldeído pode ser obtida através de clivagem oxidante da cadeia lateral 2-fenil etenila. Neste exemplo particular, a cadeia lateral de 28 é reagida com  $\text{OsO}_4$  e  $\text{NaIO}_4$  para render aldeído 29.



Esquema 13

5 Ainda detalhes para a preparação de compostos de fórmula (I) são encontrados nos exemplos.

Os compostos anti - bacterianos / anti – tuberculose de acordo com a invenção podem ser formulados para administração em qualquer maneira conveniente para uso em medicina humana e veterinária, através de analogia com outros compostos anti-bacterianos /  
10 anti – tuberculose.

As composições farmacêuticas da invenção incluem aquelas em uma forma adaptada para uso oral, tópico ou parenteral e podem ser usadas para o tratamento de infecção bacteriana incluindo tuberculose em mamíferos incluindo humanos.

15 A composição pode ser formulada para administração através de qualquer rota. As composições podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pulverizados, grânulos, lo-sangos, supositórios, cremes ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões orais ou parenterais estéreis.

20 As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas de olhos e gotas oculares ou de ouvido, curativos impregnados e aerossóis, e podem conter apropriados aditivos convencionais tais como preservativos, solventes para auxiliar penetração de droga e emolientes em pomadas e cremes.

25 As formulações também podem conter carreadores convencionais compatíveis, tais como bases de pomada e creme e etanol ou álcool oleílico para loções. Tais carreadores podem estar presentes de cerca de 1% até cerca de 98% da formulação. Mais usualmente eles formarão até cerca de 80% da formulação.

Comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar em forma de apre-

sentação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes ligantes, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinil pirrolidona; materiais de enchimento, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de formação de comprimido, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata ou agentes umectantes aceitáveis como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com processos bem conhecidos em prática farmacêutica normal. Preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões, soluções, emulsões, xaropes ou elixires aquosos ou oleosos, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes de uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, metil celulose, xarope de glicose, gelatina, hidroxil etil celulose, carboximetil celulose, estearato de alumínio, ou gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoas, ésteres oleosos como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; preservativos, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico, e, se desejado, convencionais agentes aromatizantes ou corantes.

Supositórios conterão convencionais bases de supositório, por exemplo, manteiga de cacau ou outro glicerídeo.

Para administração parenteral, formas de dosagem unitária fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, água sendo preferida. O composto, dependendo do veículo e concentração usados, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. Na preparação de soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado em filtro antes de enchimento em um apropriado frasco ou ampola e selagem.

Vantajosamente, agentes tais como um anestésico local, preservativo e agentes tamponantes podem ser dissolvidos no veículo. Para aperfeiçoar a estabilidade, a composição pode ser congelada após enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pulverizado liofilizado seco é então selado no frasco e um acompanhante frasco de água para injeção pode ser suprido para reconstituir o líquido antes de uso. Suspensões parenterais são preparadas substancialmente a mesma maneira exceto que o composto é suspenso no veículo ao invés de ser dissolvido e esterilização não pode ser realizada por filtração. O composto pode ser esterilizado através de exposição a óxido de etileno antes de suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um tensoativo ou agente umectante é incluído na composição para facilitar distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter de 0,1% em peso, preferivelmente de 10-60% em peso, do material ativo, dependendo do processo de administração. Onde as composições

compreendem unidades de dosagem, cada unidade preferivelmente conterá de 50-1000 mg do ingrediente ativo. A dosagem como empregada para tratamento de humano adulto preferivelmente variará de 100 a 3000 mg por dia, por exemplo, 1500 mg por dia dependendo da rota e freqüência de administração. Uma tal dosagem corresponde a 1,5 a 50 mg/kg por dia.

5 Apropriadamente a dosagem é de 5 a 30 mg/kg por dia.

O composto de fórmula (I) pode ser o único agente terapêutico nas composições da invenção ou uma combinação com outros anti-bacterianos, incluindo compostos anti-tuberculose. Se o outro anti-bacteriano é um beta – lactam então um inibidor de beta – lactamase também pode ser empregado.

10 Compostos de fórmula (I) podem ser usados no tratamento de infecções bacterianas causadas por uma ampla faixa de organismos incluindo ambos organismos Gram-negativos e Gram-positivos, tais como infecções de trato respiratório superior e/ou inferior, infecções de tecido conjuntivo e pele e/ou infecções do trato urinário. Compostos de fórmula (I) também podem ser usados no tratamento de tuberculose causada por Mycobacterium tuberculosis. Alguns compostos de fórmula (I) podem ser ativos contra mais de um organismo. Isto pode ser determinado pelos processos aqui descritos.

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação de certos compostos de fórmula (I) e a atividade de certos compostos de fórmula (I) contra vários organismos bacterianos incluindo Mycobacterium tuberculosis.

20 Exemplos e Experimental

#### Genérico

Abreviaturas nos exemplos:

PSI = libras por polegada quadrada (1 PSI = 0,069 bar)

RT/rt = temperatura ambiente

25 ES = espectroscopia de massa de eletrospray

LCMS = espectroscopia de massa de cromatografia líquida

HPLC = cromatografia líquida de alta performance (Rt refere-se a tempo de retenção)

Certos reagentes também são aqui abreviados. DCM refere-se a diclorometano, 30 DMF refere-se a dimetil formamida, DMSO refere-se a sulfóxido de dimetila, MeOH refere-se a metanol, TFA refere-se a ácido trifluor acético, THF refere-se a tetraidrofurano, Pd/C refere-se a catalisador paládio sobre carbono, Boc refere-se a t-butoxil carbonila, EtOH refere-se a etanol, dppf é 1,1'-bis(difenil fosfino) ferroceno, EDC é cloridrato de N-[3-(dimetil amino) propil] etil carbo diimida, HOBt é 1-hidroxi benzo triazol.

35 Espectros de ressonância nuclear magnética do próton ( $^1\text{H}$  NMR) foram anotados em 400 ou 250 MHz, e desvios químicos são reportados em partes por milhão ( $\delta$ ) campo baixo a partir de padrão interno de tetra metil silano (TMS). Abreviaturas para dados de



RNM são como se segue: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipeto, dd = dubleto de dubletos, dt = dubleto de tripletos, app = aparente, br = amplo. J indica a constante de acoplamento de RNM medida em Hertz.  $\text{CDCl}_3$  é deutério clorofórmio,  $\text{DMSO-d}_6$  é dimetil sulfóxido de hexa deutério, e  $\text{CD}_3\text{OD}$  é tetra deutério metanol. Espectros de massa foram obtidos usando técnicas de ionização de eletrospray (ES). Todas as temperaturas são reportadas em graus Celsius. Celite é um auxiliar de filtro composto por sílica diatômica lavada com ácido, e é uma marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado. MDAP ou autoprep direcionada massa = HPLC preparativa direcionada a massa (usando um espectrômetro de massa ZQ (Waters)). A preparação de complexo de trietenil boroxina .

10 piridina é descrita em Kerins, Fergal; O'Shea, Donal F.; J. Org. Chem. (2002) 67(14) 4968. MP-carbonato refere-se a metil poliestireno carbonato de trietil amônio macro – poroso (Argonaut Technologies). Amberlyst A21 é uma resina macro – reticular, fracamente básica com funcionalidade alquil amina, marca registrada de Rohm & Haas Co. SCX é uma coluna de troca de íons contendo resina de troca de cátions forte (ácido benzeno sulfônico) forneci-

15 da por Varian, USA. Chiralpak IA, Chiralpak AS-H e Chiralcel OD são colunas de HPLC quiral baseadas em polissacarídeo (Chiral Technologies Inc.). Coluna Chiralpak AS-H compreende tris[(S)-alfa metil benzil carbamato) de amilose revestido sobre sílica de 5  $\mu\text{m}$ . Coluna Chiralpak IA compreende sílica para coluna preparativa (tamanho de partícula de 5  $\mu\text{m}$ , 21 mm DI x 250 mm C) imobilizada com tris-(3,5-dimetil fenil carbamato) de amilose. Colunas

20 Chiralpak AD e AD-H compreendem sílica para colunas preparativas (tamanho de partícula de 5  $\mu\text{m}$  AD-H e tamanho de partícula de 10  $\mu\text{m}$  AD, 21 mm ID x 250 mm L; tamanho de partícula de 20  $\mu\text{m}$  AD, 101 mm ID x 250 mm L) revestida com tris(3,5-dimetil fenil carbamato) de amilose (Chiral Technologies USA). Tempos de retenção medidos são dependentes das precisas condições dos procedimentos cromatográficos. Onde cotados abaixo nos e-

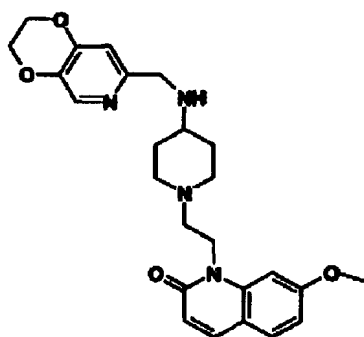
25 xemplos eles são indicativos da ordem de eluição.

Reações envolvendo hidretos de metais incluindo hidreto de lítio, hidreto de lítio alumínio, hidreto de alumínio diisobutila, hidreto de sódio, boroidreto de sódio, triacetoxi boroidreto de sódio, ciano boroidreto de (poli estiril metil) trimetil amônio são realizadas sob argônio ou outro gás inerte.

30 Como será entendido pelo químico versado, referências a preparações realizadas de acordo com ou pelo processo genérico de outras preparações, podem abranger variações em parâmetros de rotina como tempo, temperatura, condições de trabalho, menores mudanças em quantidades de reagentes, etc.

Exemplo 1: cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

35



(a) 7-(metiloxi) quinolina

Uma suspensão de NaH (3,3 g; 137,93 mmoles) em DMF anidra (160 mL) foi resfriada para 0°C com agitação sob argônio. 7-quinolinol (8 g; 55,17 mmoles) dissolvido em DMF anidra (320 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a 0°C sob argônio por 1 hora. A mistura foi então deixada aquecer para temperatura ambiente e Mel (7,8 mL; 55,17 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada por 1 hora. Água gelada foi então adicionada cuidadosamente e a resultante mistura extraída com EtOAc (3x500 mL). A camada orgânica desta extração foi então lavada com água (400 mL) e salmoura (400 mL). A resultante camada orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub> e solventes removidos para render o desejado composto (8,76 g; 99%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 160 (MH<sup>+</sup>).

(b) iodeto de 7-(metoxi)-1-(2-propen-1-il) quinolinium

7-(metiloxi) quinolina (8,76 g; 55,09 mmoles) e iodeto de alila (19,72 mL; 110,18 mmoles) foram refluxados em tolueno (120 mL) a 95°C por 1 hora, mais iodeto de alila (9,86 mL; 55,09 mmoles) foi adicionado e a temperatura da reação aumentada para 110°C. Após ainda 1 hora a temperatura da reação foi aumentada para 120°C e a reação continuada por ainda 0,5 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resultante sólido marrom foi lavado com tolueno e éter dietílico. O resultante sólido foi deixado secar em um forno à vácuo por toda noite para render o desejado produto (14,81g; 82%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 201 (MH<sup>+</sup>).

(c) 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona

Iodeto de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il) quinolinium (14,81g; 45,43 mmoles), KOH (11,20 g; 199,89 mmoles) e K<sub>3</sub>[Fé(CN)<sub>6</sub>] (32,78 g; 99,95 mmoles) foram agitados em água : 1,4-dioxano 1:1 (400 mL) em temperatura ambiente sob argônio por 1 hora. Mais KOH (1,1 g; 19,9 mmoles) e K<sub>3</sub>[Fé(CN)<sub>6</sub>] (3,28 g; 10,0 mmoles) foram adicionados à reação e ela foi agitada sob as mesmas condições por ainda 0,5 h. EtOAc (500 mL) e água (500 mL) foram então adicionados. As camadas foram então separadas e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e então concentradas. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH / DCM de 0-5% para render o desejado produto (4,90 g; 51%).

MS(ES+) m/z 216 (MH<sup>+</sup>).

(d)[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H) quinolinil] acetaldeído

7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (2g; 9,3 mmoles) foi dissolvida em DCM (100 mL) e O<sub>3</sub> foi borbulhado através da reação a -78°C por 30 minutos. Argônio foi então borbulhado através por 10 minutos para remover excesso de O<sub>3</sub> e então a reação foi rapidamente resfriada com sulfeto de dimetila (2,3 mL, 37,2 mmoles). A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por ainda 20 minutos. Todos os solventes foram então removidos para renderem o desejado composto (2,31 g). Para uma síntese alternativa deste aldeído ver Exemplo 52(a)-(e).

MS(ES+) m/z 218 (MH<sup>+</sup>).

(e)(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H) quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de [7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H) quinolinil] acetaldeído (65 mg, 0,3 mmol) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144 Exemplo 99(h)) (105 mg, 0,3 mmol) em clorofórmio (3 mL) e MeOH (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (190,8 mg, 0,9 mmol), agitada em temperatura ambiente por 0,5 h. (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (52 mg, 0,15 mmol) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (127 mg, 0,6 mmol) foram adicionados e a reação agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Os solventes foram então removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com metanol – DCM 0-10% para render o desejado composto (92 mg, 56%).

MS(ES+) m/z 551 (MH<sup>+</sup>).

(f)Composto título

A uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H) quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (92 mg) em clorofórmio (1,5 mL) foi adicionado HCl 4N e 1,4-dioxano (1,5 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Mais HCl 4 N em 1,4-dioxano (0,5 mL) foi adicionado e a reação agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora e então os solventes removidos. O resíduo foi dissolvido em MeOH (25 mL) e tratado com resina básica Amberlyst A21 até o pH ser 6. O resíduo foi filtrado e o solvente removido; o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com metanol – DCM 0-20% para render a base livre do composto título (67 mg, 89%).

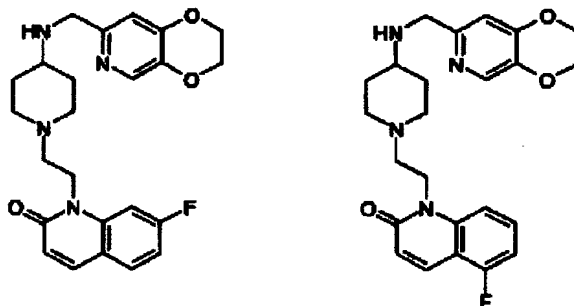
<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.72 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 4H), 4.50 (t, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.09 (s, 1H) MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM / metanol e adição de 1 equivalente de 4 M HCl / 1,4-dioxano então evaporando à secra para render um sólido amarelo.

Exemplo 2: cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H) quinolinona

e

Exemplo 3: cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-2 (1H) quinolinona



(a) N-(3-flúor fenil)-3,3-bis-(metiloxi) propanamida

3-flúor anilina (50 g, 450 mmoles) foi dissolvida em tolueno (500 mL) e NaOMe 25% em MeOH (120 mL) e (2E)-3-(metiloxi)-2-propenoato de metila (57,4 mL, 495 mmoles) foram adicionados. A mistura foi então aquecida para 70°C e agitada nesta temperatura por 2,5 horas. O solvente foi então reduzido para cerca de um quarto do volume original e a reação foi então tratada com NH<sub>4</sub>Cl até pH 7 ser atingido (aproximadamente 500 mL usados). EtOAc foi adicionado à reação e as camadas separadas, a camada aquosa foi então extraída três vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas secadas com MgSO<sub>4</sub>. Os solventes foram removidos e os resíduos brutos foram purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de EtOAc 30-50% / éter de petróleo 40-60. Frações contendo produto foram concentradas para renderem o desejado produto (40,68 g, 40%) e uma batelada menos pura (6,17 g, 6%).

MS (ES+) m/z 228 (MH<sup>+</sup>).

(b) 7-flúor-2 (1H) quinolinona

Uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 70% foi obtida através de adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> resfriado (35 mL) a água resfriada (15 mL) assegurando que a temperatura permanecesse entre 10-20°C.

N-(3-flúor fenil)-3,3-(metiloxi) propanamida finamente triturada (6,17 g, 27,2 mmoles) foi então adicionada cautelosamente a esta solução mantendo o vaso em gelo. Esta foi agitada por 1 hora e então água gelada (70 mL) foi adicionada. Esta foi então diluída com ainda água (230 mL). A mistura foi agitada por ainda 30 minutos. O precipitado foi filtrado e secado em um forno à vácuo por toda noite para render o desejado produto (3,67 g, 83%). Este material conteve aproximadamente 10% da 5-flúor-2 (1H) quinolinona isomérica.

MS(ES+) m/z 164 (MH<sup>+</sup>).

(c) 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H) quinolinona

A uma suspensão de 7-flúor-2 (1H) quinolinona (1,53 g, 9,39 mmoles) em DMF a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (0,83 g de uma dispersão 60% peso : peso em óleo, 20,65 mmoles) e a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente por 0,5 h antes de adição de iodeto de alila (1,91 mL, 20,65 mmoles). A reação foi agitada em temperatura ambiente por ainda 0,25 h antes de adição de água (100 mL). A fase aquosa foi então extraída com MeOH 10% em DCM (3x200 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH 10% em DCM para prover o desejado composto (0,91 g, 48%). Este material conteve aproximadamente 10% da 5-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H) quinolinona isomérica.

MS(ES+) m/z 204 (MH<sup>+</sup>).

(d) (7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) acetaldeído

Uma solução de 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H) quinolinona (0,909 g, 4,48 mmoles) em 1,4-dioxano (50 mL) e água (30 mL) a 0°C foi tratada com periodato de sódio (2,20 g, 10,30 mmoles) e OsO<sub>4</sub> (4% em água, 5 mL). A reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 1 hora antes de 30 mL extras de água serem adicionados, após uma outra 1 hora periodato de sódio (2,20 g, 10,30 mmoles) foi adicionado e após ainda 2 horas mais periodato de sódio (4,20 g, 19,70 mmoles) foi adicionado. A reação foi então agitada em temperatura ambiente por 0,5 h antes de evaporação, tratamento com água e extração com DCM (x3). Os extratos orgânicos combinados foram secados e evaporados para renderem o produto desejado (0,50 g, 88%). Este material conteve aproximadamente 10% do (5-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) acetaldeído isomérico.

MS(ES+) m/z 206 (MH<sup>+</sup>).

(e) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) acetaldeído (123 mg, 0,602 mmol) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144 Exemplo 99(h)) (210 mg, 0,602 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,5 mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (383 mg, 1,806 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aq. Sat. (10 mL). A reação foi então extraída com MeOH 10% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH / DCM de 0-10% para prover o desejado composto (240 mg, 74%). Este material conteve aproximadamente 10% do (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(5-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-

dimetil etila.

MS(ES<sup>+</sup>)m/z 539 (MH<sup>+</sup>).

(f) Compostos títulos

A uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (240 mg, 0,446 mmoles) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (5 mL) foi adicionado HCl 4 M em 1,4-dioxano (5 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 h antes de evaporação, tratamento com NaHCO<sub>3</sub> aq. Sat. (10 mL). A reação foi então extraída com MeOH 10% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH / DCM de 0-20% para prover 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H) quinolinona (178 mg, 91%). Este material conteve aproximadamente 10% da 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-2 (1H) quinolinona isomérica.

Este material foi separado por HPLC preparativa através de múltiplas injeções sobre uma coluna luna C18(2) (3 micra) eluindo com H<sub>2</sub>O (TFA 0,1%) e CH<sub>3</sub>CN (TFA 0,1%) em uma taxa de fluxo de 1,0 mL / minuto com detecção UV em 254 nm para render a base livre dos compostos títulos 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H) quinolinona (46 mg, 98% de pureza) e 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-2 (1H) quinolinona (4,6 mg, 98% de pureza).

Dados para o principal isômero (1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H) quinolinona

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 439 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.48-1.55 (2H, m), 1.58-2.00 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.51-2.71 (3H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 3.70 (2H, s), 4.25-4.44 (m, 6H), 6.58-6.62 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.80-6.95 (1H, m), 7.70 (1H, d, J 11Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.62 (1H, d, J 10Hz), 8.09 (s, 1H).

Dados para o isômero menor 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-2 (1H) quinolinona

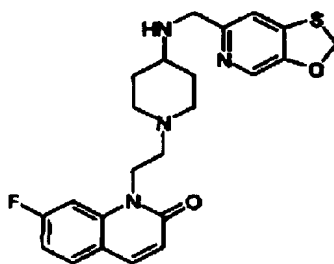
MS (ES<sup>+</sup>) m/z 439 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (500MHz) δ (MeOD) 1.31-1.44 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.39-2.58 (3H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 3.68 (2H, s), 4.15-4.41 (m, 6H), 6.61 (1H, d, J 10Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, t, J 9Hz), 7.34 (1H, d, 9Hz), 7.55 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.00 (1H, d J 10Hz).

Estes compostos são então convertidos a seus sais de HCl através de dissolução em DCM / metanol e adição de 1 equivalente de 4 M HCl / 1,4-dioxano então evaporando à

secura.

Exemplo 4: dicloridrato de 7-flúor-1-(2-{4-[[[1,3] oxatiol[5,4-c] piridin-6-il metil] amino]-1-piperidinil} etil)-2 (1H) quinolinona



(a) {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil

5 etila

Uma mistura de (7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) acetaldeído (594 mg; 2,89 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (578 mg; 2,89 mmoles) em uma mistura 1:1 de clorofórmio e metanol (20 mL : 20 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio por 1 h. A mistura foi então tratada com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,83 g; 8,67 mmoles) e agitada em temperatura ambiente por 1 h. Mais 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (297 mg; 1,45 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada sob as mesmas condições por ainda 0,5 h. Esta foi então novamente tratada com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (915 mg; 4,34 mmoles) e agitada em temperatura ambiente por ainda 0,75 h. Mais 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (118 mg; 0,578 mmol) foi então adicionado, a reação foi agitada em temperatura ambiente por ainda 10 minutos, seguido pela adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (366 mg; 1,73 mmoles), a reação foi agitada por ainda 25 minutos. Os solventes foram removidos e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH / DCM 0-10% para prover o desejado composto impuro (1,32 g, 117%)

MS(ES<sup>+</sup>)m/z 390(MH<sup>+</sup>).

20

(b) 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H) quinolinona

{1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (1,32 g; 3,39 mmoles) foi dissolvido em uma mistura de clorofórmio (10 mL) e HCl (12 mL) e agitado em temperatura ambiente sob argônio por 1 h. Os sais foram então dissolvidos em MeOH e todos os solventes removidos. Os resíduos foram redissolvidos em MeOH e agitados com resina de troca de íons amberlyst até um pH neutro ser alcançado. Este foi então filtrado e o solvente removido. O resíduo bruto foi submetido a cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 2 M  $\text{NH}_3$ :MeOH/DCM de 0-20% para prover o desejado composto (632 mg; 64%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 290 (MH<sup>+</sup>).

30

(c) Composto título

Uma mistura de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H) quinolinona (100 mg; 0,364 mmol) e [1,3] oxatiol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído (para uma síntese ver

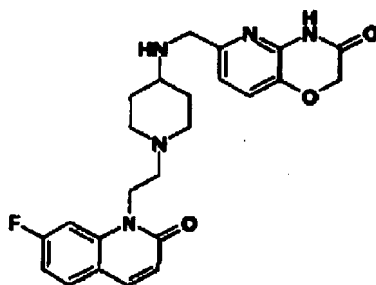
WO2004058144, Exemplo 61) (57 mg; 0,364 mmol) foi dissolvida em uma mistura 5:1 de clorofórmio e metanol (5 mL : 1 mL) e agitada em temperatura ambiente sob argônio por 1 hora. A mistura foi então tratada com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (231 mg; 1,092 mmoles) e agitada por ainda 1 h. Os solventes foram então removidos e os resíduos brutos purificados por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH / DCM de 0-15% para prover o composto título como base livre (140 mg; 92%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 441 (MH<sup>+</sup>).

$\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400MHz) 1.68(m, 2H), 2.01 (s, 2H), 2.04(s, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.74(t, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.43 (t, 2H), 5.48 (bs, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.24(m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.00 (s, 1H).

Este composto foi convertido ao sal di-HCl através de dissolução de base livre obtida em MeOH adicionando HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura.

Exemplo 5: dicloridrato de 6-[(1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil] amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



O composto título foi preparado através de processo genérico de Exemplo 4(d) usando 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H) quinolinona (100 mg; 0,346 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003087098, Exemplo 31(e)) (66 mg; 0,346 mmol) e purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH / DCM de 0-20% para obter o composto título como base livre (100 mg; 64%).

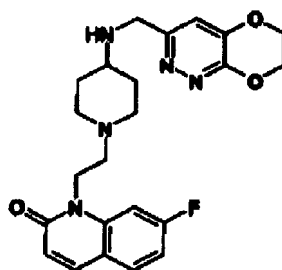
MS (ES<sup>+</sup>) m/z 453 (MH<sup>+</sup>)

$\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400MHz) 1.76 (dd, 2H), 2.05 (m, 6H), 2.31 (t, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.82(bs, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.63 (d, 1H).

Este material foi convertido ao dicloridrato através de dissolução de base livre em DCM / metanol e adicionando 4M HCl / 1,4-dioxano então evaporando à secura para render um sólido amarelo.

Exemplo 6: dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil] amino}-1-piperidinil) etil)-7-flúor-2 (1H) quinolinona





(a) 3,4,6-tricloro piridazina

Esta foi preparada através de uma leve variação do processo de Kasnar et al., Nucleosides & Nucleotides (1994), 13(1-3), 459-79.

Sal sulfato de hidrazina (51g) foi suspenso em água (250 mL), aquecido a refluxo e  
 5 anidrido bromo maléico (90,38 g) foi adicionado em gotas. A mistura foi aquecida a refluxo por 4 horas então resfriada para temperatura ambiente. A reação foi repetida com 29 g de sulfato de hidrazina, 53 g de anidrido bromo maléico e 130 mL de água. Os precipitados foram coletados por filtração, lavados com água e acetona e secados como uma batelada combinada em vácuo para renderem 4-bromo-1,2-diidro-3,6-piridazinadiona como um sólido  
 10 branco (113 g).

O sólido em duas bateladas foi tratado com oxicloreto de fósforo (2x200 mL) e aquecido a refluxo por 3,5 horas. A mistura foi resfriada, evaporada e submetida a azeotropia com tolueno. O resíduo foi particionado entre diclorometano e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com duas vezes mais com DCM. Os extratos orgânicos fo-  
 15 ram secados e evaporados. Este resíduo foi redissolvido em diclorometano, e cromatografado sobre sílica gel (300 g) (DCM como eluente) para render um sólido branco (101,5 g, 87%).

(análise LC/MS mostrou aproximadamente 20-30% de impurezas, isômeros de bromo dicloro piridazina). MS (+vê eletrospray de íons) m/z 184/185/186 (MH<sup>+</sup>), tricloro piri-  
 20 dazina. MS (+vê eletrospray de íons) m/z 228/229/231 ((MH<sup>+</sup>), bromo dicloro piridazina.

(b) 2-[(3,6-dicloro-4-piridazinil) oxi] etanol

Uma solução de etileno glicol (55 mL) em tetraidrofurano (200 mL) foi tratada ao redor de 0°C (resfriamento com banho de gelo) com hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo, 5,9 g) por 40 minutos. Após a adição ser completa, 3,4,6-tricloro piridazina (27 g) contendo  
 25 isômeros de bromo dicloro piridazina como impureza foi adicionada em porções e lavada com mais THF anidro (50 mL) e a mistura foi agitada a 0°C por 1 hora e então em temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi concentrada (para 1/3 de volume) então diluída com solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraída com clorofórmio (5x) e acetato de etila (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secados sobre sulfato de sódio e evaporados e os sólidos filtrados e lavados com CHCl<sub>3</sub> (x3) e secados em um  
 30 forno à vácuo por toda noite a 40°C rendendo um sólido branco (25,5 g, 83%), contendo

algum derivado de bromo (10-15%).

MS (+vê eletrospray de íons) m/z 209/211 (MH+).

MS (+vê eletrospray de íons) m/z 255/7 (MH+), derivado de bromo.

(c) 3-cloro-6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazina

- 5 Uma solução de 2-[(3,6-dicloro-4-piridazinil) oxi] etanol contendo algum derivado de bromo (15,46 g; 0,0703 mol) em 1,4-dioxano seco (1,2 L) foi tratada com hidreto de lítio (2,3 g; 0,28 mol) em porções e agitada em temperatura ambiente por 1 hora sob argônio, então aquecida a 110°C por toda noite. A mistura de reação foi rapidamente resfriada com 1,4-dioxano úmido, então água gelada. A solução foi evaporada para metade do volume, levada para pH 8 com ácido clorídrico 5M e evaporada à secura. Água foi adicionada e o resíduo foi extraído 5x com clorofórmio, secado (sulfato de sódio) e evaporado para render um sólido branco (12,4 g, aproximadamente 77%) (contendo aproximadamente 15% de espécies bromo).

MS (+vê eletrospray de íons) m/z 173/5 (Cl MH+); 217/9 (Br MH+)

- 15 (d) 3-etenil-6,7-diidro[1,4] dioxino [2,3-c] piridazina

Uma solução de 3-cloro-6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazina (13,6 g, 0,079 mol) contendo aproximadamente 15% de uma espécie bromo em dimetoxi etano (400 mL) foi desgaseificadasob argônio por 10 minutos, então tetrakis ( trifenil foisfino) paládio (0) (2 g), carbonato de potássio (10,33 g), complexo de 2,4,6-trivinil ciclo triboroxano – piridina (11,32 g) e água (55 mL) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 95°C por 48 horas e resfriada e evaporada à secura. A mistura foi tratada com solução aquosa de bicarbonato de sódio e extraída (5x) com DCM. Extratos foram secados (sulfato de sódio), evaporadose o resíduo cromatografado sobre sílica gel (500g), eluindo com acetato de etila – hexano 0-100%, rendendo o produto (6,43 g, 50%); [também algumas frações impuras (1,8 g)].

- 25 MS (+vê eletrospray de íons) m/z 165 (MH+).

(e) 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído

- 30 Uma solução de 3-etenil-6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazina (11,58g) em 1,4-dioxano / água (600 mL / 180 mL), resfriada em gelo, foi tratada com uma solução aquosa de tetróxido de ósmio (4% peso / volume, 25 mL) e periodato de sódio (43 g). Esta mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e após 7 horas sob agitação a mistura foi evaporada à secura e submetida a azeotropia com 1,4-dioxano. Sílica gel, 1,4-dioxano e clorofórmio foram adicionados e a mistura foi evaporada à secura por toda noite, então adicionada a uma coluna de sílica (400 g) e cromatografada, eluindo com clorofórmio então 0-100% de acetato de etila em hexano, para render um sólido branco (7,55 g, 64%).

- 35 MS (+vê eletrospray de íons) m/z 167 (MH+).

(f) Composto título

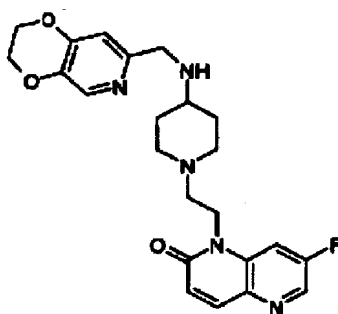
O composto título foi preparado através do processo genérico de Exemplo 4(d) u-

sando 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H) quinolinona (100 mg, 0,346 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (57 mg, 0,346 mmol) e purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de MeOH / DCM 0-12% para obter o composto título como base livre (86 mg, 66%).

$\delta$ H CDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.65 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 2.06 (s, 4H), 2.40 (t, 2H), 2.75 (m, 3H), 3.17 (d, 2H), 3.93 (bs, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.65 (d, 1H)  
MS (ES<sup>+</sup>) m/z 440 (MH<sup>+</sup>).

- 5 Este material foi convertido ao dicloridrato através de dissolução de base livre em DCM / metanol e adição de 4M HCl / dioxano então evaporando à secura para render um sólido amarelo.

Exemplo 7: cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



- 10 (a) 7-flúor-2-(metoxi)-1,5-naftiridina

8-bromo-7-flúor-2-(metoxi)-1,5-naftiridina (para uma síntese ver WO 2004058144, Exemplo 53(g)) (5,040 g, 19,61 mmoles) foi agitada em MeOH (200 mL) com hidrogeno carbonato de sódio (3,29 g, 39,22 mmoles) e paládio sobre carbono 10% (2,5 g), e a resultante suspensão foi hidrogenada em 1 atmosfera de pressão de hidrogênio por 4 h. A mistura foi filtrada com sucção através de celite e os sólidos foram lavados com MeOH (500 mL). O filtrado combinado plus lavagens foram concentrados para cerca de 50 mL sob pressão reduzida e então tratados com água (200 mL) e DCM (300 mL). A fase aquosa foi separada e extraída duas vezes mais com DCM (300 mL). As fases orgânicas combinadas foram separadas, secadas sobre sde magnésio anidro, filtradas e evaporadas para renderem o desejado composto como um sólido quase branco (3,044 g, 87%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 179 (MH<sup>+</sup>).

- (b) 7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

Uma suspensão de 7-flúor-2-(metoxi)-1,5-naftiridina (3,044 g, 17,101 mmoles) em ácido acético glacial (50 mL) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com HBr 33% em ácido acético (50 mL). Após agitação em temperatura ambiente por 18 horas, os solventes foram evaporados (fumos copiosos de HBr foram produzidos). O resíduo foi tratado com ácido acético (100 mL) e re-evaporado, então agitado com água (200 mL) e o pH da

suspensão foi ajustado para pH 4 através de adição de hidrogeno carbonato de sódio sólido. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 1 hora então o sólido foi isolado por filtração com sucção para render um sólido úmido quase branco. O produto foi secado sobre o tufo com sucção por 2 horas então secado em um dessecador à vácuo sobre  $P_2O_5$  por toda noite para render o desejado composto como um sólido branco (2,412 g, 86%).

MS (ES+) m/z 165 ( $MH^+$ ).

(c) 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (2,152 g, 13,122 mmoles) foi suspensa em DMF seca (40 mL) sob argônio a 0°C, e a suspensão agitada foi tratada com hidreto de sódio (1,155 g de uma dispersão 60% peso : peso em óleo, 2,2 eq.) adicionado em porções. A suspensão foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Após agitação por 30 minutos em temperatura ambiente, a mistura foi tratada com iodeto de alila (2,67 mL, 2,2 eq.) e então agitada por ainda 30 minutos antes de adição de água (100 mL). A mistura foi então extraída com DCM (3x200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados para renderem um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica com um gradiente de 0-10% metanol em DCM para render o desejado produto como um sólido marrom claro (1,683 g, 63%).

MS (ES+) m/z 205 ( $MH^+$ ).

(d) (7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)

7-flúor-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (1,683 g, 8,25 mmoles) foi dissolvida em 1,4-dioxano (100 mL) e água (50 mL) foi adicionada. A solução foi resfriada para 0°C e periodato de sódio (5,29 g, 24,75 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (9 mL de solução aquosa 4%). A mistura agitada foi deixada aquecer para temperatura ambiente, então agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi então tratada com ainda 100 mL de água e periodato de sódio (10,58 g, 49,5 mmoles) e agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi evaporada para aproximadamente 50 mL e o resíduo foi extraído com metanol 20% em DCM (3x300 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados para renderem (7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (principalmente como o metil hemiacetal) como um sólido quase branco (1,531 g, 90%). MS (ES+) m/z 239 ( $MH^+$ ) consistente com a estrutura hemiacetal proposta, NMR (400 MHz, metanol- $d_4$ ) também foi consistente com a estrutura de hemiacetal proposta.

(e) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (principalmente como o metil hemiacetal) (441 mg) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144 Exemplo

99(h)) (747 mg, 2,141 mmoles) em clorofórmio (20 mL) e MeOH (1 mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,36 g, 6,422 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  saturado aquoso (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% MeOH / DCM para prover o desejado composto como uma espuma branca (900 mg, 78%).

MS(ES+) m/z 540( $\text{MH}^+$ ).

(f) Composto título

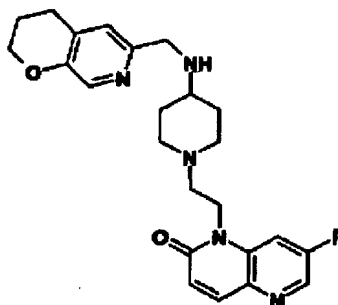
Uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (900 mg, 1,67 mmoles) em clorofórmio (10 mL) e MeOH (10 mL) foi adicionado HCl 4 M em 1,4-dioxano (10 mL) e a reação foi agitada sob argônio em temperatura ambiente por 0,5 h antes de evaporação, tratamento com  $\text{NaHCO}_3$  saturado aquoso. A reação foi então extraída com MeOH 10% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% de MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (595 mg, 81%).

MS (ES+) m/z 440 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.25-1.42 (2H, m), 1.81-1.98 (2H, m), 2.01-2.21 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.62-2.74 (2H, t), 3.00-3.12 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.25-4.35(m, 4H), 4.63 (2H, t), 6.81 (1H, s), 6.84(1H, d, J 10Hz), 7.51 (1H, d, J 8Hz), 7.68 (1H, d, J 10Hz), 7.98 (1H, d, J 8 Hz), 8.08 (1H, s).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura para render um sólido branco (597 mg).

Exemplo 8: cloridrato de 1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (1,09 g, 5,291 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (1,06 g, 5,291

mmoles) em clorofórmio (50 mL) e MeOH (2,5 mL) foi agitada por 2 h antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (3,37 g, 15,873 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado. A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% de MeOH / DCM para prover o desejado composto (1,591 g, 77%).

MS(ES+) m/z 391 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

A uma solução de {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (1,591 g, 4,079 mmoles) em clorofórmio (15 mL) e MeOH (15 mL) foi adicionado HCl 4M em 1,4 -dioxano (15 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 h antes de evaporação para prover o desejado composto como um sólido branco levemente impuro que foi usado sem ainda purificação (1,633 g, 110%).

MS(ES+) m/z 291 ( $\text{MH}^+$ ).

(c) Composto título

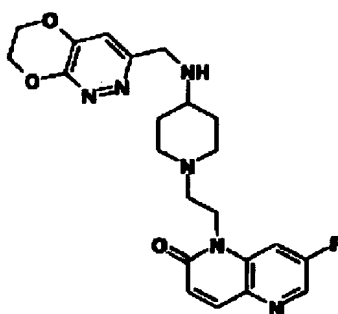
Uma mistura de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (145 mg, 0,399 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,1 mL) foi tratada com trietilamina (161  $\mu\text{L}$ , 1,162 mmoles) e agitada por 0,25 h antes de adição de 3,4-diidro-2H-pirano[2m,3-c] piridino-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 126(e)) (59 mg, 0,363 mmol). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (231 mg, 1,089 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (132 mg, 76%).

MS(ES+) m/z 438 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.39-1.58 (2H, m), 1.88-2.09 (4H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.50-2.72 (3H, m), 2.72-2.82 (2H, t), 2.92-3.03 (2H, m), 3.82(2H, s), 4.21(2H, t), 4.33 (2H, t) 6.86 (1H, d, J 10Hz), 6.99(1H, s), 7.58 (1H, dd, J 10.5, 2Hz), 7.90 (1H, d, J 10Hz), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, d J 2.5Hz).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 9: cloridrato de 1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



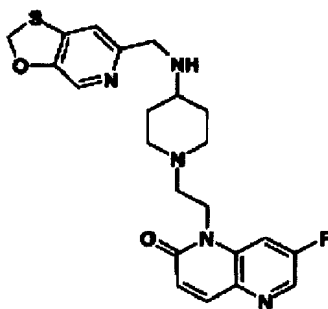
Uma mistura de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (127 mg, 0,350 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,1 mL) foi tratada com trietilamina (154  $\mu$ L, 1,018 mmoles) e agitada por 0,25 h antes de adição de 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (53 mg, 0,3318 mmol). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (202 mg, 0,954 mmol). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (46 mg, 30%).

MS (ES+) m/z 441 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz)  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 1.39-1.58 (2H, m), 1.88-2.09 (4H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.50-2.72 (3H, m), 2.72-2.82 (2H, t), 2.92-3.03 (2H, m), 3.82(2H, s), 4.21(2H, t), 4.33 (2H, t) 6.86 (1H, d, J 10Hz), 6.99(1H, s), 7.58 (1H, dd, J 10.5, 2Hz), 7.90 (1H, d, J 10Hz), 8.08 (1H, s), 8.42 (1H, d J 2.5Hz).

10 Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 10: cloridrato de 1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



15 Uma mistura de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (141 mg, 0,388 mmoles) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,1 mL) foi tratada com trietilamina (156  $\mu$ L, 1,130 mmoles) e agitada por 0,25 h antes de adição de [1,3]oxatíol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 61) (59 mg, 0,353 mmol). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (224 mg, 1,058

mmoles). A reação foi agitada por 0,5 h antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% de MeOH / DCM para prover a base livre do

5 composto título (110 mg, 64%).

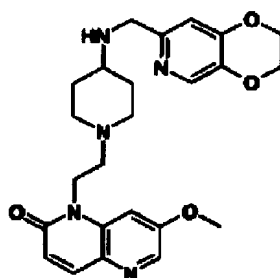
MS (ES+) m/z 442 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.38-1.56 (2H, m), 1.85-2.01 (2H, m), 2.11-2.30 (2H, m), 2.49-2.72 (3H, m), 2.91-3.03 (2H, m), 3.84 (2H,s), 4.30-4.36 (m, 2H), 5.74 (2H, s), 6.85(1H, d, J 10Hz), 7.21 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J 10.5, 2 Hz), 7.88 (1H, d, J 10Hz), 8.00 (1H, s), 8.42 (1H, d J 2.5Hz).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 11: cloridrato de 1-(2-[4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

10



(a) 8-bromo-2,7-bis(metoxi)-1,5-naftiridina

8-bromo-7-fluor-2-(metoxi)-1,5-naftiridina (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 53 (g)) (11,215 g, 43,64 mmoles) foi agitada em metanol (100 mL) em temperatura ambiente sob argônio e uma solução de metóxido de sódio em metanol (94 mL de uma solução aproximadamente 25%, 10 eq.) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 50°C por 1 hora. A mistura foi deixada resfriar para temperatura ambiente, então foi diluída com água (500 mL) e salmoura (500 mL), e extraída com DCM (2x300 mL). Os extratos de DCM foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem 8-bromo-2,7-bis(metoxi)-1,5-naftiridina como um sólido creme

15

20 (11,21 g, 95%).

MS(ES+) m/z 269/271 (MH<sup>+</sup>).

(b) 2,7-bis-(metoxi)-1,5-naftiridina

8-bromo-2,7-bis(metoxi)-1,5-naftiridina (11,21 g, 41,673 mmoles) foi agitada em MeOH (400 mL) com hidrogeno carbonato de sódio (7,00 g, 83,35 mmoles) e paládio sobre carbono 10% (2,8 g), e a resultante suspensão foi hidrogenada em 1 atmosfera de pressão de hidrogênio por 18 horas. A mistura foi filtrada com sucção através de celite e os sólidos foram lavados com etanol (300 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o re-

25



síduo tratado com DCM (300 mL) e água (300 mL). A fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 300 mL). As fases orgânicas combinadas foram separadas, secadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida para renderem 2,7-bis(metoxi)-1,5-naftiridina como um sólido creme (7,45 g, 94%).

5 MS(ES+) m/z 191 (MH<sup>+</sup>).

(c) 7-(metoxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

2,7-bis(metoxi)-1,5-naftiridina (7,45 g, 39,210 mmoles) agitada em ácido acético glacial (100 mL) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com HBr 33% em ácido acético (100 mL). Após agitação em temperatura ambiente por 18 horas, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida (copiosos fumos de HBr foram produzidos). O resíduo sólido laranja foi agitado com água (aproximadamente 250 mL) e o pH da suspensão foi ajustado para aproximadamente pH 6 através de adição de hidrogeno carbonato de sódio sólido. A mistura foi então filtrada e secada em um dessecador à vácuo sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> por toda noite para render 7-(metoxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona como um sólido quase branco (5,958 g, 86%)

15 MS(ES+) m/z 177 (MH<sup>+</sup>).

(d) 7-(metoxi)-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

7-(metoxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (5,958 g, 33,852 mmoles) foi suspensa em DMF seco (100 mL) sob argônio em temperatura ambiente, e a suspensão agitada foi tratada com hidreto de sódio (2,98 g, suspensão 60% em óleo, 74,48 mmoles) e agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora. Iodeto de alila (6,88 mL, 74,475 mmoles) foi então adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora e então a mistura foi diluída com água para 300 mL e extraída com DCM (3x300 mL). Os extratos de DCM foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem uma goma marrom que foi purificada por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% de MeOH / DCM para prover o desejado composto (4,096 g, 56%). Frações mistas podem ser trituradas com éter dietílico para ainda proverem composto (0,95 g, 13%).

25 MS (ES+) m/z 217 (MH<sup>+</sup>).

(e) [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal)

30 7-(metoxi)-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (5,046 g, 23,361 mmoles) foi dissolvida em 1,4-dioxano (100 mL) e água (100 mL). Periodato de sódio (12,49 g, 58,402 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (5 mL de solução aquosa 4%). A mistura agitada em temperatura ambiente por 1 hora, água (200 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por ainda 1 hora. A reação foi concentrada para cerca de 300 mL e extraída com 20% MeOH / DCM (3x400 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) como um

sólido amarelo (3,807 g, 75%).

MS(ES+) m/z 219,251 (MH<sup>+</sup>) (consistente com a estrutura hemiacetal proposta)

(f) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) (1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

5 Uma mistura de [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (530 mg, 2,431 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144 Exemplo 99(h)) (848 mg, 2,431 mmoles) em clorofórmio (20 mL) e MeOH (1 mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,546 mg, 7,293 mmoles). A reação foi agitada por 0,5  
10 hora antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas, e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover o desejado composto (833 mg, 62%).

MS(ES+) m/z 552 (MH<sup>+</sup>).

15 (g) Composto título

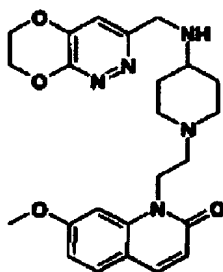
Uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) (1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (833 mg, 1,512 mmoles) em clorofórmio (1 mL) e MeOH (10 mL) foi adicionado HCl 4M em 1,4-dioxano (10 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora antes de evaporação e  
20 tratamento com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas foram secadas, evaporadas, e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover o desejado composto (462 mg, 68%).

MS (ES+) m/z 452 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.35-1.53 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.43-2.71 (3H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.26-4.40(m, 6H), 6.74 (1H, d, J 10Hz), 6.82 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.82 (1H, d, J 10Hz), 8.10 (1H, s), 8.28 (1H, d J 2.5Hz).

25 Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 12: dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi-2 (1H)-quinolinona



(a) 1-[2-(7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] acetaldeído (2,31 g, 10,65 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (3,15 g, 15,98 mmoles) foram agitados em uma mistura 1:1 de clorofórmio e metanol (140 mL) por 1 hora em temperatura ambiente sob argônio. Esta mistura foi então tratada com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (10,16 g, 47,93 mmoles) e agitada por ainda 45 minutos. Os solventes foram então removidos da reação e resíduos brutos purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente 0-35% MeOH / DCM, para render o desejado produto (2,0 g; 47%).

MS(ES+) m/z 402 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

1-[2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (2,25 g; 5,61 mmoles) foi dissolvido em uma mistura de clorofórmio (20 mL) e HCl (15 mL) e agitado em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio por 1 hora. Os sais foram dissolvidos em MeOH e uma pequena quantidade de tolueno adicionada, todos os solventes foram então removidos. Os resíduos foram redissolvidos em MeOH e agitados com resina de troca de íons amberlyst até um pH neutro ser atingido. A resina foi filtrada e o solvente removido e os resíduos brutos foram purificados por cromatografia e coluna sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% 2M  $\text{NH}_3$ :MeOH / DCM, para render o desejado produto (900 mg; 54%).

(c) Composto título

1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (300 mg; 0,99 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (164 mg; 0,99 mmol) foram dissolvidos em uma mistura 5:1 de clorofórmio e metanol (10 mL : 2 mL) e agitados em temperatura ambiente sob argônio por 4 dias. Isto foi então tratado com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (634 mg, 2,97 mmoles) e deixado agitar por 1 hora. Mais 6,7-diidro[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (25 mg; 0,15 mmol) foi então adicionado e a mistura agitada por toda noite em temperatura ambiente. Mais  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (300 mg; 1,38 mmoles) foi então adicionado e agitado por 30 minutos. Os solventes foram então removidos e os resíduos brutos foram purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-30% MeOH / DCM. Frações contendo o desejado foram concentradas para renderem o produto como o sal acetato (306 mg;

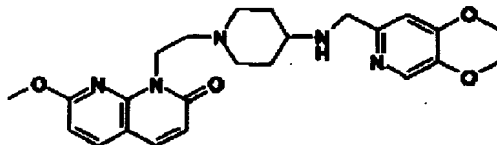
68%).

$\delta$ H CDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.57 (m, 2H), 2.0 (m, 3H), 2.33 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.51 (m, 4H), 6.51(d, 1H), 6.82(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 7.04(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.59 (d, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 452 (MH<sup>+</sup>).

Este composto foi convertido no sal di-HCl através de dissolução de base livre em MeOH e tratando a mesma com HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à securo.

Exemplo 13: dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,8-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) 1-(2-propen-1-il)-7-(2-propen-1-iloxi)-1,8-naftiridin-2 (1H)-ona

Uma suspensão de 1,8-naftiridino-2,7(1H,8H)-diona (8,0 g, 49,4 mmoles) (preparada de acordo com o processo de Newkome, Geroge R et al., Journal of Organic Chemistry (1981), 46(5), 833-9) em DMF (200 mL) foi tratada sob argônio com hidreto de sódio (2,2 g de dispersão 60% com óleo mineral, 1,3 g, 55 mmoles) então aquecida para 40°C por 20 minutos. Brometo de alila (~5mL) foi adicionado. Após 2 horas a 40°C mais hidreto de sódio (2,2 g de dispersão 60% com óleo mineral, 1,3 g, 55 mmoles) e iodeto de alila (~5 mL) foram adicionados. Após ainda 1 hora a 40°C a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e rapidamente resfriada com cloreto de amônio aquoso saturado (5 mL). A mistura foi evaporada e o resíduo cromatografado eluindo com 0-10% acetato de etila em hexano rendendo o produto como um óleo amarelo (5,2 g, 45%).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 243 (MH<sup>+</sup>).

(b) 1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridino-2,7(1H,8H)-diona

Uma solução de 1-(2-propen-1-il)-7-(2-propen-1-iloxi)-1,8-naftiridin-2 (1H)-ona 440 mg, 1,8 mmoles) em ácido acético (1 mL) foi tratada com brometo de hidrogênio 33% em ácido acético (1 mL) e aquecida por 1 hora a 50°C e 10 horas a 80°C. A mistura foi evaporada à securo e levada para pH 4 com bicarbonato de sódio aquoso saturado (~5 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila, secada e evaporada. O resíduo foi cromatografado eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano rendendo o produto como um óleo amarelo (123 mg, 34%).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 203 (MH<sup>+</sup>).

(c) 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2 (1H)-ona

Uma solução de 1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridino-2,7(1H,8H)-diona (123 mg, 0,61 mmol) em DMF (2 mL) foi tratada sob argônio com uma solução de t-butoxido de potássio em THF (1M; 0,7 mL, 0,7 mmol) então iodeto de metila (0,06 mL, 142 mg, 1 mmol) foi adicionado. Após 30 minutos a mistura foi evaporada e o resíduo cromatografado eluindo com

0-100% de acetato de etila em hexano rendendo um óleo (120 mg, 92%).

MS(ES+) m/z 217(MH<sup>+</sup>).

(d) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

- 5 Uma solução de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2 (1H)-ona (110 mg, 0,51 mmol) em 1,4-dioxano / água (6 mL / 6 mL) foi tratada com solução de tetróxido de ósmio (4% em água, 0,6 mL) seguido por periodato de sódio (500 mg, 2,3 mmoles). Após 2 horas mais água (6 mL) foi adicionada. Após ainda 2 horas mais periodato de sódio (1,3 g, 6 mmoles) e mais água (6 mL) foram adicionados. Após 1 hora a mistura foi concentrada e
- 10 particionada entre salmoura (30 mL) e metanol 10% em diclorometano (30 mL). A fase aquosa foi ainda extraída com metanol 10% em diclorometano (2x30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados e evaporados para renderem um óleo marrom (100 mg) que foi dissolvido em diclorometano / metanol (3 mL/0,3 mL) então tratado com (2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para
- 15 uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 99(h)) (160 mg, 0,46 mmol) e triacetoxi boroi-dreto de sódio (320 mg, 1,5 mmoles). Após 1 hora a mistura foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado. O extrato orgânico foi adicionado a coluna de sílica eluindo com 0-30% metanol em diclorometano rendendo um óleo (170 mg, 67% nos dois estágios).

MS(ES+) m/z 552 (MH<sup>+</sup>).

- 20 (e) Composto título

- Uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (160 mg, 0,3 mmol) em TFA / diclorometano (2 mL/2 mL) foi deixada em repouso em temperatura ambiente por 1 hora então evaporada à secura, submetendo a azeotropia com clorofórmio. O
- 25 resíduo foi dissolvido em diclorometano / metanol (10 mL/10 mL) e tratado com resina MP – carbonato (2,5 mmoles de carbonato por grama, 4 g, 10 mmoles). Após 15 minutos a mistura foi filtrada, lavando com diclorometano então metanol (duas vezes) seguido por evaporação rendendo a base livre do composto título.

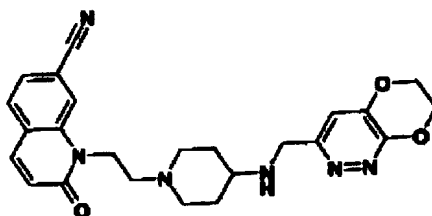
MS (ES+) m/z 452 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H CDCI<sub>3</sub>, (250 MHz) 1.35-1.55 (2H, m), 1.60-2.25 (4H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.95-4.20 (5H, m), 4.25-4.40 (4H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 6.50-6.60 (2H, m), 6.80 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.10 (1H, s).

- O resíduo foi suspenso em diclorometano / metanol (1 mL/1 mL) e uma pequena
- 30 quantidade de material insolúvel foi removida por centrifugação seguida por decantação do sobrenadante. O sobrenadante foi tratado com uma solução de ácido clorídrico 1M em éter (1 mL) e diluído com éter. O composto título foi isolado por centrifugação como um sólido (115 mg).

Exemplo 14: diformato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)

amino]-1-piperidinil} etil)-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila



(a) triflúor metano sulfonato de 7-quinolinila

Uma suspensão de 7-hidroxi quinolina (1 g, 6,9 mmoles) em DCM (50 mL) foi trata-  
da com piridina (1,22 mL, 15,2 mmoles) sob argônio. A mistura de reação foi então resfriada  
5 para 0°C e anidrido triflúor metano sulfônico foi adicionado. A reação foi então agitada em  
temperatura ambiente por 05 hora. Uma solução saturada de cloreto de amônio foi então  
adicionada e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída com  
DCM duas vezes mais. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de  
amgnésio, filtradas e evaporadas para renderem o desejado produto como um sólido (1,88  
10 g, 98%).

MS (ES+) m/z 278 (MH<sup>+</sup>).

(b) 7-quinolino carbonitrila

Uma solução de triflúor metano sulfonato de 7-quinolinila (1,88 g, 6,8 mmoles) em  
DMF (40 mL) foi desgaseificada por 10 minutos com argônio. Cianeto de zinco (II) (0,48 g,  
15 4,08 mmoles), tris(dibenzilideno acetona) di-paládio(0)) (155 mg, 2,5 mmoles) e 1,1'-  
bis(difenil fosfino) ferroceno (188 mg, 5 mmoles %) foi então adicionado e a mistura foi a-  
quecida a 100°C sob argônio por 1,5 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido  
em DCM e a fase orgânica lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A  
fase aquosa foi extraída com DCM (3x80 mL). As fases orgânicas combinadas foram seca-  
20 das, evaporadas e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol  
– DCM para render o desejado composto (1,01 g, 97%).

MS(ES+) m/z 155 (MH<sup>+</sup>).

(c) iodeto de 7-ciano-1-(2-propen-1-il) quinolínio

7-quinolino carbo nitrila (1,01 g, 6,6 mmoles) e iodeto de alila (1,2 mL, 13,2 mmoles)  
25 em tolueno (10 mL) foram aquecidos a 90°C então a 120°C por 2 horas. Mais iodeto de alila  
foi então adicionado (1,2 mL, 13,2 mmoles). Após outras 2 horas mais iodeto de alila foi adi-  
cionado (1,2 mL, 13,2 mmoles). Após 2 horas mais a reação foi resfriada para temperatura  
ambiente. O sólido foi filtrado, lavado com tolueno e secado em vácuo a 45°C por toda noite  
para render o desejado composto (1,75 g, 82%).

MS(ES+) m/z 195 (MH<sup>+</sup>).

(d) 2-oxo-1-(2-propen-1-il)-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila

Uma mistura de iodeto de 7-ciano-1-(2-propen-1-il) quinolínio (1,75 g, 5,4 mmoles),

hidróxido de potássio (1,33 g, 23,76 mmoles) e ferricianeto de potássio (3,9 g, 11,9 mmoles) em 50% 1,4-dioxano / água foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Água (50 mL) foi então adicionada e a fase orgânica foi extraída com 10% metanol / DCM (2x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) então secadas e evaporadas. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 0-5% metanol – DCM para render o desejado composto (0,6 g, 55%).

MS(ES+) m/z 211 (MH<sup>+</sup>).

(e) 2-oxo-1-(2-oxo etil)-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila

Uma solução de 2-oxo-1-(2-propen-1-il)-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila (600 mg, 2,9 mmoles) em 1,4-dioxano (30 mL) e água (20 mL) foi resfriada para 0°C e tratada com OsO<sub>4</sub> (4% em água, 3 mL) e periodato de sódio (1,4 g, 6,67 mmoles). A reação foi aquecida para temperatura ambiente; 0,6 g e então 3,7 g mais de periodato de sódio foram adicionados. Após 4 horas no total, o solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre água e 20% metanol – DCM. As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada e evaporada para render o desejado composto (660 mg, 107%).

MS(ES+) m/z 213 (MH<sup>+</sup>).

(f) {1-[2-(7-ciano-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de 2-oxo-1-(2-oxo etil)-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila (0,60 g, 2,8 mmoles) e 4-t-butoxi carbonil amino piperidina (0,68 g, 2,8 mmoles) em clorofórmio (30 mL) e MeOH (20 mL) foi agitada a 60°C por 1 hora. A mistura foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,8 g, 8,5 mmoles), agitada em temperatura ambiente por 1 hora, mais 4-t-butoxi carbonil amino piperidina (340 mg, 1,4 mmoles) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,2 g, 5,7 mmoles) foram então adicionados e a reação agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Os solventes foram então removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-10% metanol – DCM para render o desejado composto (1,1 g, 98%).

MS(ES+) m/z 397 (MH<sup>+</sup>).

(g) 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila

A uma solução de {1-[2-(7-ciano-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (1,1 g, 2,8 mmoles) em clorofórmio (15 mL) foi adicionado HCl 4N em 1,4-dioxano (15 mL) e a reação agitada em temperatura ambiente por 45 minutos. Tolueno foi então adicionado e a solução foi evaporada, dissolvida em MeOH e tratada com resina básica Amberlyst A21 por 30 minutos até pH da solução ser básico. A resina foi filtrada e o solvente removido; o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-15% amônia 2M em metanol – DCM para render o desejado composto (0,82 g, 99%).

MS(ES+) m/z 297(MH<sup>+</sup>).

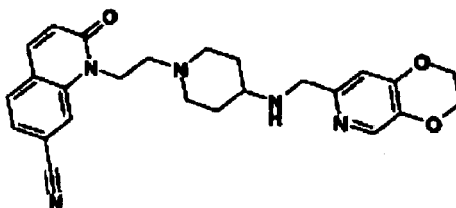
## (h) Composto título

Uma solução de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila (200 mg, 0,68 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (113 mg, 0,68 mmol) em clorofórmio (15 mL) e metanol (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio por toda noite e então  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (432 mg, 2,04 mmoles) foi adicionado. Após 2 horas em temperatura ambiente, DMF (1 mL) foi adicionada à mistura. Após 1 hora, 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (113 mg, 0,68 mmol) e DMF (1 mL) foram adicionados e então a reação agitada em temperatura ambiente por toda noite. Os solventes foram então removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 20% amônia 2M em metanol – DCM para render 70 mg de composto impuro que foi submetido a MDAP para render o composto título (15 mg) diretamente como o sal diformato.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.81 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.9-3.00 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.40-4.64(m, 10H), 6.81(d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.93(s, 1H), 8.31 (s, 2H).

MS (ES+) m/z 447 ( $\text{MH}^+$ ).

Exemplo 15A: cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila



Uma suspensão de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila (300 mg, 1,01 mmoles) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (167 mg, 1,01 mmoles) em clorofórmio (10 mL), metanol (15 mL) e DMF (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (642 mg, 3,03 mmoles) foi adicionada. A reação foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Os solventes foram removidos e resíduo secado sob vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-20% metanol – DCM para render a base livre do composto título (247 mg, 55%).

MS (ES+) m/z 446( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.55(m, 2H), 1.97(d, 2H), 2.23(t, 2H), 2.6-2.7 (m, 3H), 3.04(d, 2H), 3.37 (bs, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.20-4.35 (m, 4H), 4.41 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80, (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM / metanol e adicionando 1 equivalente de 4M HCl / 1,4-dioxano então evaporando à secura. Sal dissol-

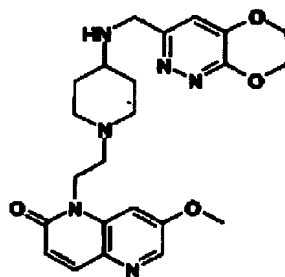


vido em quantidade mínima de metanol e éter dietílico adicionado para precipitar o mesmo; após trituração, solvente decantado e sólido secado em forno à vácuo a 40°C.

Exemplo 15B: diformato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila

5 Purificação de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila por MDAP rendeu o composto título diretamente como o sal diformato.

Exemplo 16: cloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



10 (a) (1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (3,807 g, 17,463 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (3,493 g, 17,463 mmoles) em clorofórmio (100 mL) e MeOH (5 mL) foi agitada por 1 hora antes de  
15 adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11,11 g, 52,39 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de água (100 mL) e NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (100 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% MeOH / DCM para prover o desejado composto (5,453 g, 78%).

20 MS(ES<sup>+</sup>) m/z 403 (MH<sup>+</sup>).

(b) dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

Uma solução de (1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (5,453 g, 13,565 mmoles) em clorofórmio (30 mL) foi adicionada a HCl 4M em 1,4-dioxano (30 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por  
25 0,5 hora antes de adição de MeOH (30 mL). A reação foi agitada ainda 1 hora antes de evaporação para prover o desejado composto como um sólido branco levemente impuro (5,323 g, 105%), que foi usado sem ainda purificação.

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 303 (MH<sup>+</sup>).

30 (c) Composto título

Uma mistura de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-

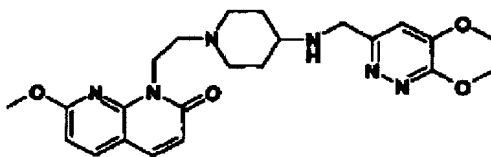
naftiridin-2 (1H)-ona (145 mg, 0,399 mmol) em clorofórmio (20 mL) e MeOH (2 mL) foi tratada com trietilamina (0,62 mL, 4,49 mmoles) e agitada por 0,25 h antes de adição de 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (226 mg, 1,360 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (577 mg, 2,72 mmoles). Após 1 hora de agitação em temperatura ambiente  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (577 mg, 2,72 mmoles) foi adicionado. Após ainda 1 hora ainda mais  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (577 mg, 2,72 mmoles) foi adicionado. A reação foi então agitada ainda por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (20 mL). A reação então foi extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (473 mg, 70%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz)  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 1.45-1.62 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.25-2.42 (2H, m), 2.52-2.79 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 4.01 (5H, m), 4.30-4.56(m, 6H), 6.73 (1H, d, J 10Hz), 7.04 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.85 (1H, d, J 10Hz), 8.28 (1H, d J 2Hz).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secra.

Exemplo 17: dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,8-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) (1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2 (1H)-ona (240 mg, 1,1 mmoles) em 1,4-dioxano / água (12 mL / 20 mL) foi tratada com solução de tetróxido de ósmio (4% em água, 1 mL) seguido por periodato de sódio (2,1 g, 10 mmoles). Após 30 minutos mais água (15 mL) foi adicionada. Após ainda 1 hora a mistura foi diluída com uma mistura igual de salmoura e extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos secos foram evaporados para renderem um óleo amarelo. Este foi dissolvido em dicloro metano / metanol (6 mL / 0,6 mL) e tratado com 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (240 mg, 1,2 mmoles) então triacetoxi boroidreto de sódio (626 mg, 3 mmoles). Após 2 horas a mistura foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e diclorometano. O extrato orgânico foi adicionado a uma coluna de sílica, eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano então 0-20% metanol em acetato de etila, rendendo uma espuma marrom (320 mg, 72% em 2 etapas).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 403 (MH<sup>+</sup>).

(b) Composto título

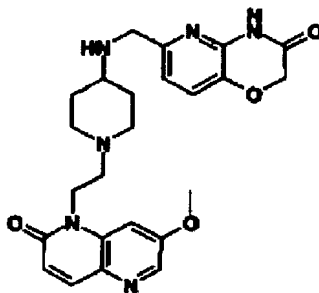
Uma solução de (1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (310 mg, 0,77 mmol) em TFA / diclorometano (10 mL/10 mL) foi deixada em repouso em temperatura ambiente por 1 hora então evaporada à secura, sofreu azeotropia com clorofórmio então trituração com éter. O resultante sólido foi secado em vácuo por 1 hora e então dissolvido em diclorometano / metanol (10 mL/10 mL) e tratado com resina MP – carbonato (2,5 mmoles de carbonato por grama, 2,7 g, 7,3 mmoles). Após 15 minutos a mistura foi filtrada, lavagem com diclorometano então metanol (duas vezes) seguida por evaporação para render um óleo. Este foi dissolvido em diclorometano / metanol (5 mL / 0,5 mL) então tratado com 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (172 mg, 1,04 mmoles) e triacetoxi boroidreto de sódio (500 mg, 2,4 mmoles). Após 1 hora mais 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (85 mg, 0,5 mmol) foi adicionado. Após ainda 1 hora a mistura foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e diclorometano. O extrato orgânico foi secado e evaporado. O resíduo foi adicionado a uma coluna de sílica eluindo com 0-20% (amônia 2M em metanol) em dicloroemntano rendendo a base livre do composto título como um óleo (210 mg, 60% em dois estágios).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

$\delta$ H CDCl<sub>3</sub>, (250 MHz) 1.35-1.55 (2H, m), 1.70-2.00 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.38 (2H, m), 4.50 (3H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 6.57 (1H, d), 6.62 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.74 (1H, d).

Este óleo foi dissolvido em clorofórmio e tratado com uma solução de ácido clorídrico 1 M em éter (5 mL) e diluído com éter. O composto título foi isolado por centrifugação como um sólido (250 mg).

Exemplo 18: cloridrato de 6-[[1-(2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil]-4-piperidinil) amino] metil]-2H-pirido[3,2-b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona



Uma mistura de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (164 mg, 0,440 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,5 mL) foi tratada com trietilamina (194  $\mu$ L, 1,40 mmoles) e agitada por 0,25 hora antes de adição de 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, Exemplo 31(e)) (71 mg, 0,40 mmol). A reação foi agitada por 0,5 hora antes

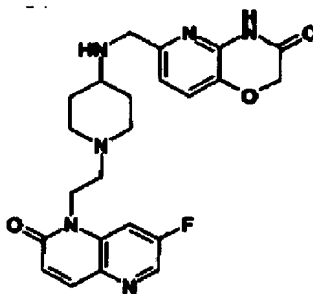
de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (254 mg, 1,20 mmoles). A reação foi agitada por ainda 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (20 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (144 mg, 71%).

MS (ES+)  $m/z$  465 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.39-1.53 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.48-2.72 (3H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.34-4.40 (m, 2H), 4.64 (2H, s), 6.73 (1H, d, J 10Hz), 6.93 (1H, d, J 8Hz), 7.20 (1H, d, J 8Hz), 7.23 (1H, d, J 2Hz), (7.84 (1H, d, J 10Hz), 8.28 (1H, d, J 2.5Hz).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura.

Exemplo 19: cloridrato de 6-[[{1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} amino) metil]-2H-pirido[3,2-b] [1,4] oxazin-3 (4H)-ona



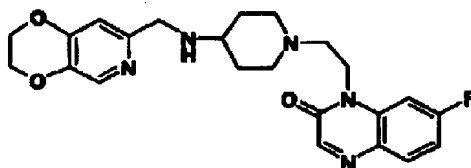
Um mistura de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (180 mg, 0,496 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,1 mL) foi tratada com trietilamina (218  $\mu\text{L}$ , 1,58 mmoles) e agitada por 0,25 hora antes de adição de 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, Exemplo 31(e)) (80 mg, 0,451 mmol). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (315 mg, 1,49 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (187 mg, 83%).

MS (ES+)  $m/z$  453 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.34-1.65 (2H, m), 1.72-1.99 (2H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.48-2.72 (3H, m), 2.89-3.03 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.30-4.36 (m, 2H), 4.63 (2H, s), 6.84 (1H, d, J 10Hz), 6.93 (1H, d, J 8Hz), 7.19 (1H, d, J 8Hz), 7.55 (1H, dd, J 10, 2Hz), 7.88 (1H, d, J 10Hz), 8.41 (1H, d, J 2Hz).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura.

Exemplo 20: dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H) quinoxalinona



(a) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

5 Uma solução de 7-flúor-2-oxo-1 (2H)quinoxalinil) acetaldeído (aproximadamente 70% puro, 0,63g; 2,16 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144 Exemplo 99(h)) (0,75 g, 2,16 mmoles) em metanol seco (1 mL) e clorofórmio (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (1,37 g, 6,49 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1,5 horas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado para basifi-  
10 car e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM várias vezes, e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% metanol / DCM, seguido por uma segunda cromatografia eluindo com 50-100% acetato de etila / hexano, rendeu o produto (0,43 g, 37%).

15 MS (+ve eletrospray de íons) m/z 540 (MH+).

(b) Composto título

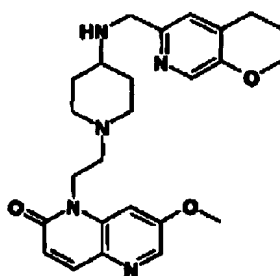
Uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila(0,43 g, 0,80 mmol) em DCM (8 mL) e metanol (5 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (8  
20 mL), agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas e evaporada à secura (finalmente se- cada a 50°C sob vácuo) para render a base livre do composto título (0,41 g, 100%).

$\delta$ H (DMSO- $d_6$ ), (250 MHz) 2.07 (2H, m), 2.38 (2H, br.d), 3.10 (2H, m), 3.32 (3H, broad), 3.53 (2H, m), 4.25(2H, br. s), 4.38 (2H, m), 4.44 (2H, m), 4.62 (2H, m), 5.30 (3H, v. Broad), 7.29 (1H, td), 7.39 (1H, s), 7.82 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 8.22 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.88 (2H, AMPLO), 10.89 (2H AMPLO).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 440 (MH+).

Este composto foi convertido ao sal di-HCl através de dissolução de base livre obti- da em DCM : MeOH 1:1 e adição de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à  
25 secura.

Exemplo 21: cloridrato de 1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) ami- no]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



## (a) Composto título

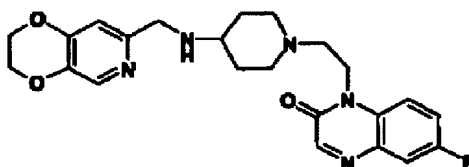
Uma mistura de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (174 mg, 0,466 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,1 mL) foi tratada com trietilamina (205  $\mu$ L, 1,484 mmoles) e agitada por 0,25 hora antes de adição de 3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 126(e)) (69 mg, 0,424 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (270 mg, 1,272 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% de MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (157 mg, 75%).

MS (ES+)  $m/z$  450( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.37-1.58 (2H, m), 1.82-2.10 (4H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.40-2.82 (5H, m), 3.80 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.19-4.23(m, 2H), 4.35-4.41(m, 2H), 6.73 (1H, d, J 10Hz), 6.97 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.82 (1H, d, J 10Hz), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, s).

Este composto foi convertido ao sal di-HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adição de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura.

Exemplo 22: dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil amino]-1-piperidinil} etil)-6-flúor-2 (1H)-quinoxalinona



## (a) 6-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído

Uma solução de 6-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona (0,86 g; 4,22 mmoles) em 1,4-dioxano (50 mL) e água (100 mL) foi tratada com tetróxido de ósmio (solução 4% em água; 5,1 mL) e periodato de sódio (4,14 g) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3,5 horas. Dioxano foi removido por evaporação e o resíduo foi extraído várias vezes com 10% metanol / DCM. Os extratos foram secados e evaporados, e o produto bruto foi cromatografado sobre sílica, eluindo com 50-100% acetato de etila / hexano para render

o aldeído (0,54 g, 62%. Espectros mostram uma mistura de aldeído e metil hemiacetal).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 207 (MH<sup>+</sup>), 221 (M.CH<sub>3</sub><sup>+</sup> de hemiacetal).

(b) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(6-flúor-2-oxo-1 (2H) quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1.1-dimetil etila

5 Uma solução de 6-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído (0,54 g; 2,62 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144 Exemplo 99(h)) (0,92 g, 2,62 mmoles) em metanol seco (0,5 mL) e cloiofórmio (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Triacetoxi boroidreto de sódio (1,66 g, 7,87 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada por 10 2,5 horas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado para basificar e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM várias vezes, e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-15% metanol / acetato de etila, rendeu o produto (0,66 g, 47%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 540 (MH<sup>+</sup>).

15 (c) Composto título

Uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(6-flúor-2-oxo-1 (2H) quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1.1-dimetil etila (0,66 g, 1,22 mmoles) em DCM (12 mL) e metanol ((8 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (12 mL), agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas e evaporada à secura (finalmente 20 secada a 50°C sob vácuo) para render o composto título (0,66 g, 106%).

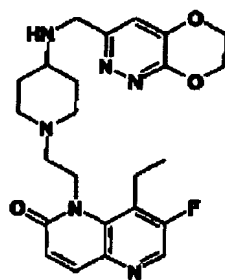
MS(+ve eletrospray de íons) m/z 440 (MH<sup>+</sup>).

Uma pequena porção (15 mg) do sal dicloridrato foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso e extraída três vezes com DCM. Os extratos foram secados e evaporados para renderem uma pequena amostra da base livre.

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.42 (2H, m), 1.90 (2H, br.d), 2.17 (2H, td), , 2.50 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.95 (2H, br. d), 3.79 (2H, s), 4.32 (4H, m), 6.82 (1H, s). 7.32 (1H, td), 7.39 (1H, dd), 7.58 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 8.31 (1H, s).

25 Adição de um equivalente de cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano a solução solução de DCM / MeOH da base livre de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-flúor-2 (1H)-quinoxalinona, seguido por evaporação, rendeu o sal mono cloridrato.

Exemplo 23: dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona 30



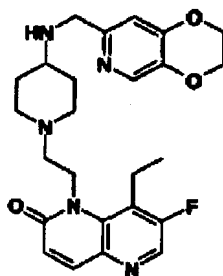
1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona ((0,117 g, 0,368 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (0,061 g, 0,368 mmol) foram dissolvidos em  $\text{CHCl}_3$  (2 mL) e MeOH (0,2 mL) em temperatura ambiente sob argônio.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,234 g, 1,10 mmoles) foi adicionado e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 16 horas. Após o que ela foi purificada por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-30% de MeOH em DCM para render a base livre do composto título como um óleo claro (0,045 g, 26%).

MS (ES+) m/z 469 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ (MeOD) 1.38 (3H, t), 1.58-1.70 (2H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.16-2.35 (2H, m), 2.76-2.87 (2H, m), 2.91-3.21 (5H, m), 4.30 (2H, s), 4.38-4.63 (6H, m), 6.82 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.44 (1H, s).

Este composto foi convertido ao sal HCl através de dissolução de base livre obtida em MeOH (1 mL) e adicionando HCl 1 M em MeOH (0,3 mL). Esta solução foi então evaporada à secua para render o sal di-HCl.

Exemplo 24: dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) 8-etil-7-flúor-2-(metiloxi)-1,5-naftiridina

8-etil-7-flúor-2-(metoxi)-1,5-naftiridina (para uma síntese ver WO 2004/058144

Exemplo 53(h)) (1,0 g, 4,90 mmoles) foi agitado em EtOH (50 mL) com paládio sobre carbono 10% (0,2 g) e a resultante suspensão foi hidrogenada sob pressão de 1 atmosfera de hidrogênio por 3 horas. A mistura foi filtrada com sucção através de celite e os sólidos foram lavados com MeOH (500 mL). O filtrado combinado plus lavagens foram concentrados para renderem o composto título como um óleo claro (1,045 g, 103%).

MS(ES+) m/z 207 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) 8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



Uma suspensão de 8-etil-7-flúor-2-(metiloxi)-1,5-naftiridina (1,045 g, 5,07 mmoles) em ácido acético glacial (10 mL) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com HBr 33% em ácido acético (10 mL). Após agitação em temperatura ambiente por 18 horas, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida. Mais ácido acético glacial (10 mL) foi adicionado à mistura de reação e o solvente foi removido para render um sólido amarelo. Quando este resíduo foi colocado em água (aproximadamente 50 mL) um precipitado branco saiu de solução. O pH foi ajustado para pH 6-7 através de adição de hidrogeno carbonato de sódio sólido. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 2 horas, após o que o sólido foi isolado por filtração com sucção para render um sólido úmido branco. Este produto foi secado sobre sinterizador com sucção por 2 horas e então secado em um forno à vácuo por 18 horas a 40°C para render o composto título como um sólido branco (0,81 g, 83%).

MS(ES+) m/z 193 (MH<sup>+</sup>).

(c) 8-etil-7-flúor-2-(2-propen-1-iloxi)-1,5-naftiridina

8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,810 g, 4,22 mmoles) foi suspensa em DMF anidra (12,5 mL) sob argônio a 0°C, isto foi então tratado com hidreto de sódio (0,371 g de uma dispersão 60% peso : peso em óleo, 2,2 eq.) adicionado em porções. A suspensão foi deixada aquecer para temperatura ambiente; após agitação por 30 minutos em temperatura ambiente, a mistura foi tratada com iodeto de alila (0,858 mL, 2,2 eq.). Ela foi agitada por ainda 30 minutos antes de adição de água (10 mL). A mistura foi então extraída com MeOH / DCM 10% (3x20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem um óleo marrom. Este resíduo foi então purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel (50 g) eluindo com gradiente de 0-100% de EtOAc em hexano para render o composto título como um óleo marrom (0,9588 g, 98%).

MS(ES+) m/z 233 (MH<sup>+</sup>).

(d) 8-etil-7-flúor-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

8-etil-7-flúor-2-(2-propen-1-iloxi)-1,5-naftiridino (0,660 g, 2,84 mmoles) foi dissolvida em xileno (14 mL) em temperatura ambiente sob argônio, com o que tetrakis(trifenil fosfino) paládio (0,329 g, 0,284 mmol) foi adicionado. A reação foi então aquecida para 150°C por 30 minutos. A reação foi então resfriada, um sólido precipitou, o qual foi filtrado. O filtrado foi então purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-100% EtOAc em hexano então gradiente de 0-20% MeOH em EtOAc para render composto título como um sólido branco (0,181 g, 27%).

MS(ES+) m/z 233 (MH<sup>+</sup>).

(e) (8-etil-7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-acetaldeído

8-etil-7-flúor-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,181 g, 0,781 mmoles) foi

dissolvido em 1,4-dioxano (4,0 mL) e água (3,5 mL) em temperatura ambiente sob argônio. Então periodato de sódio (0,418 g, 1,95 mmoles) foi adicionado seguido por tetróxido de ósmio (0,175 mL de solução aquosa 4%). Após 10 minutos um precipitado branco saiu de solução, ainda adição de água (2 mL) foi requerida para redissolver tudo. Após a reação ter sido deixada agitar por toda noite, ela foi então diluída com salmoura (20 mL) e EtOAc (20 mL). A camada aquosa foi então separada e ainda lavada com EtOAc (3x20 mL). As camadas orgânicas foram então combinadas, secadas usando sulfato de sódio, filtradas e solvente removido para render o produto bruto como um sólido amarelo (0,168 g).

(f) {1-[2-(8-etil-7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

(8-etil-7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-acetaldeído (0,168 g, 0,718 mmoles) e 1,1-dimetil etil-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,172 g, 0,860 mmol) foram dissolvidos em  $\text{CHCl}_3$  (6 mL) e MeOH (0,6 mL) em temperatura ambiente sob argônio, com o que  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,497 g, 2,34 mmoles) foi adicionado, após o que agitados por 3 horas. A reação foi então purificada por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% de MeOH em EtOAc para render o composto título como um óleo amarelo (0,234g, 72%).

MS(ES+) m/z 419 ( $\text{MH}^+$ ).

(g) 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

A uma solução de {1-[2-(8-etil-7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (0,234 g, 0,559 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado TFA (1 mL) e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 1 hora antes de evaporação de solvente. O resíduo foi dissolvido em DCM e MeOH 1:1 (2 mL) e então tratado com resina MP-carbonato até o pH atingir 8. A reação foi então filtrada, resina lavada com MeOH e o filtrado foi evaporado à secura para render um óleo amarelo (0,176 g, 99%).

MS(ES+) m/z 319 ( $\text{MH}^+$ ).

(h) Composto título

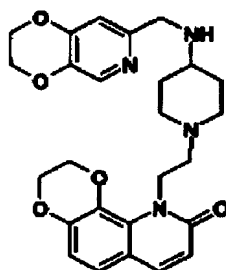
1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,056 g, 0,184 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (0,030 g, 0,184 mmol) foram dissolvidos em  $\text{CHCl}_3$  (1 mL) e MeOH (0,1 mL) em temperatura ambiente sob argônio.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,117 g, 0,552 mmol) foi então adicionado e a reação deixada agitar em temperatura ambiente por 16 horas após o que ela foi purificada por cromatografia sobre sílica gel (10 g) usando um gradiente de 0-30% MeOH em DCM para render a base livre do composto título como um óleo amarelo (0,041 g, 48%).

MS (ES+) m/z 468 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ (MeOD) 1.38 (3H, t), 1.51-1.67 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.18-2.27 (2H, m), 2.65-2.85 (2H, m), 3.00-3.21 (5H, m), 4.18 (2H,s), 4.30-4.41(4H, m), 4.55 (2H, t), 6.84(1H, d), 6.99 (1H, s), 7.93 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.45 (1H, s).

Este composto foi convertido ao sal HCl através de dissolução de base livre obtida em MeOH (1 mL) e adicionando HCl 1M em MeOH (0,1 mL). Esta solução foi então evaporada à secura para render o sal di-HCl.

Exemplo 25: cloridrato de 10-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona



(a) 5-nitro-2,3-diidro-1,4-benzo dioxina

3-nitro-1,2-benzeno diol (5 g; 32,26 mmoles), dibromo etano (12,13 mL; 64,52 mmoles), brometo de tetra-(n-butil) amônio (1,1 g; 32,26 mmoles) e  $K_2CO_3$  (13,35 g; 96,78 mmoles) foram agitados em refluxo em tolueno por toda noite. A reação foi então vertida sobre água (150 mL) e extraída duas vezes com éter dietílico (2x150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) e salmoura (100 mL), então secadas com  $MgSO_4$  e os solventes removidos para renderem o desejado produto (5,4 g; 93%).

(b) 2,3-diidro-1,4-benzo dioxin-5-amina

5-nitro-2,3-diidro-1,4-benzo dioxina (5,4 g; 29,83 mmoles) foi dissolvida em etanol (130 mL) e HCl conc. Adicionado (1,13 mL; 29,83 mmoles) isto foi então agitado com Pc/C 10% sob hidrogênio em temperatura ambiente e pressão atmosférica por toda noite. O catalisador foi então filtrado e lavado com MeOH. Os solventes foram removidos e o produto bruto purificado por SCX. Frações contendo produto foram concentradas para renderem o desejado produto (4,6 g).

MS(ES+) m/z 153 ( $MH^+$ ).

(c) 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolina

Uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (30 mL), ácido bórico (2,29 g; 47,20 mmoles) sulfato de ferro (II) heptaidratado (1,09 g; 3,93 mmoles) e sal de sódio de ácido 3-nitro benzeno sulfônico (9,5 g; 42,36 mmoles) foi resfriada para 0°C antes de adição de glicerol (11 mL; 151,31 mmoles) e 2,3-diidro-1,4-benzo dioxin-5-amina (4,6 g; 30,36 mmoles) seguido por água (30 mL). A mistura foi então aquecida para 140°C e agitada por 4 horas. A reação foi então resfriada para temperatura ambiente sendo vertida sobre água gelada (150 mL) e filtrada. A resultante mistura foi então basificada para pH 8 com NaOH 6N e agitada com EtOAc por 30 minutos. Os orgânicos foram separados e a camada aquosa extraída com EtOAc x 3. As camadas orgânicas combinadas foram filtradas através de kieselguhr, lavadas com salmoura e secadas com sulfato de magnésio. Os solventes foram removidos

para render o desejado produto (3,65 g; 65%).

MS(ES+) m/z 188 (MH<sup>+</sup>).

(d) iodeto de 10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolín-10-io

2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolina (3,65 g; 19,52 mmoles) e iodeto de alila (6,52 mL; 39,04 mmoles) foram refluxados em tolueno (50 mL) a 100°C. Após 2,5 horas mais iodeto de alila (0,65 mL; 3,9 mmoles) foi adicionado à mistura e a reação continuada sob as mesmas condições por ainda 0,5 hora. O solvente foi removido e o produto semelhante a alcatrão lavado com tolueno. Este foi secado sob alto vácuo por toda noite para render o desejado produto (5,91 g; 85%).

10 MS(ES+) m/z 229 (MH<sup>+</sup>).

(e) 10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona

Iodeto de 10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolín-10-io (5,91 g; 16,65 mmoles), KOH (4,10 g; 73,26 mmoles) e K<sub>3</sub>[Fé(CN)<sub>6</sub>] (12,05 g; 36,63 mmoles) foram agitados em 1,4-dioxano aquoso 50% em temperatura ambiente por 1,5 horas. Água (250 mL) foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com 10% MeOH / DCM (150 mL) e as camadas orgânicas foram lavadas com água (250 mL). As camadas orgânicas foram secadas com MgSO<sub>4</sub> e os solventes removidos. Os resíduos brutos foram purificados por cromatografia de colunas sobre sílica gel usando um gradiente de 0-7% MeOH / DCM para render o desejado produto (2,6 g; 65%).

20 MS(ES+) m/z 244 (MH<sup>+</sup>).

(f) (9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) acetaldeído

10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona (1,3 g; 5,35 mmoles) foi dissolvida em DCM (70 mL) e resfriada para -78°C. Esta mistura foi então agitada sob O<sub>3</sub> por 65 minutos antes de adição de DMS (1,4 mL; 21,4 mmoles) e aquecida para temperatura ambiente. Uma vez em temperatura ambiente foi agitada por ainda 20 minutos. Os solventes foram então removidos para render o desejado produto (1,5 g).

MS(ES+) 246 (MH<sup>+</sup>).

(g) {1-[2-(9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

30 (9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) acetaldeído (1,5 g; 6,12 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (1,84 g; 9,18 mmoles) foram dissolvidos em uma mistura 1:1 de clorofórmio e MeOH (50 mL : 50 mL) e agitados em temperatura ambiente por 30 minutos. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,81 g; 27,54 mmoles) foi adicionado e a reação deixada por toda noite. Os solventes foram então removidos e os resíduos purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-12% MeOH / DCM para render o desejado produto (1 g; 38%).

MS(ES+) m/z 430 (MH<sup>+</sup>).

(h) 10-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona

{1-[2-(9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (1g; 2,34 mmoles) foi dissolvido em clorofórmio (8 mL) e HCl 4M em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado. Isto foi então agitado em temperatura ambiente por 1 hora. Os sais da reação foram dissolvidos em MeOH e todos os solventes então removidos. Os resíduos foram redissolvidos em MeOH e agitados com resina de troca de íons amberlyst até um pH neutro ser atingido. A resina foi filtrada e todos os solventes foram removidos. Os resíduos brutos foram submetidos a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% 2M NH<sub>3</sub>:MeOH/DCM para render o desejado produto (425 mg; 55%).

MS(ES+) m/z 330 (MH<sup>+</sup>).

(i) Composto título

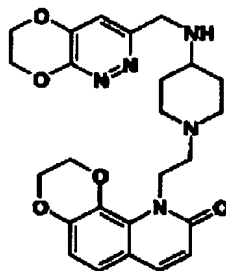
10-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona (100 mg; 0,304 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (50 mg; 0,304 mmol) foram dissolvidos em uma mistura 5:1 de clorofórmio e MeOH (5 mL : 1 mL) e agitados em temperatura ambiente por 2,5 horas. Mais 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carbaldeído (10 mg; 0,031 mmol) foi adicionado à reação e agitado por 20 minutos. Esta foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (20 mg; 0,092 mmol) e agitada por 30 minutos. Mais 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (10 mg; 0,031 mmol) foi adicionado à reação e agitado por 15 minutos. Esta foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (20 mg; 0,092 mmol) e agitada por 15 minutos. Os solventes então foram removidos e os resíduos brutos purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% 2M NH<sub>3</sub>:MeOH/DCM. Frações contendo o desejado produto foram concentradas para renderem a base livre do com posto título (140 mg; 96%).

$\delta$ H CDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.49 (m, 2H), 1.8-2.6 (m, 8H), 2.76 (m, 2H), 3.04 (d, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.2-4.4 (m, 8H), 4.71 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83(s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.1 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 479 (MH<sup>+</sup>).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre em MeOH e tratamento com 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura.

Exemplo 26: cloridrato de 10-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona



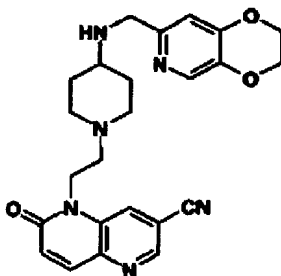
10[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona (100 mg; 0,304 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (50 mg; 0,0304 mmol) foram dissolvidos em uma mistura 5:1 de clorofórmio e MeOH (5 mL:1 mL) e agitados em temperatura ambiente por 7 horas. Esta foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (194 mg; 0,912 mmoles) e deixada agitando por toda noite. Mais 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (25 mg; 0,152 mmol) foi adicionado e agitado por ainda 20 minutos então a mistura foi tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (32 mg; 0,152 mmol) e agitada por 1 hora. Os solventes foram então removidos e os resíduos brutos foram purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente 0-15% 2M NH<sub>3</sub>:MeOH/DCM e frações contendo o desejado produto foram concentradas para renderem o composto título como base livre (110 mg, 75%).

MS (ES+) m/z 480 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.44 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 2.06 (bs, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.3 – 4.4 (m, 6H), 4.51 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.49 (d, 1H).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre em MeOH e tratamento da mesma com 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura.

Exemplo 27: dicloridrato de 5-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila



(a) 4-bromo-6-(metiloxi)-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila

A uma solução de ácido 4-bromo-6-(metoxi)-[1,5] naftiridino-3-carboxílico (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 53(d)) (8,28 g, 29,3 mmoles) em DMF (200 mL) foi adicionado carbonato de potássio (5,934 g, 43 mmoles) e iodometano (2,18 mL, 35 mmoles) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 72 horas. A reação foi particionada en-

tre EtOAc e água. A fase orgânica foi separada e lavada duas vezes mais com água. As fases aquosas foram novamente extraídas com EtOAc e esta fase de EtOAc separada e lavada com água. As fases orgânicas combinadas foram secadas e evaporadas para renderem o desejado produto como um sólido. (7g, 80%).

5 MS(ES+) m/z 297/299 (MH<sup>+</sup>).

(b) 6-(metiloxi)-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila

A uma mistura de 4-bromo-6-(metiloxi)-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila (1,67 g, 5,64 mmoles) e NaHCO<sub>3</sub> (0,84 g, 10 mmoles) em MeOH (20 mL) e 1,4-dioxano (15 mL) foi adicionado Pd/C 10% (0,75 g) e a mistura foi então agitada em temperatura ambiente sob  
10 1 atmosfera de hidrogênio por 3 horas. A mistura de reação foi então filtrada através de uma almofada fina de Celite, lavando com EtOH. O filtrado foi evaporado e agitado em 50 mL de água, o sólido foi então filtrado e secado em vácuo para render o desejado produto (1,19g, 96%).

MS(ES+) m/z 219 (MH<sup>+</sup>).

15 (c) 6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila

Uma mistura de 6-(metiloxi)-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila (1,45 g, 6,65 mmoles) em HBr 30% em ácido acético (40 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas antes de evaporação e secagem à vácuo. O sólido foi lavado com Et<sub>2</sub>O e secado em vácuo para render o desejado produto como o sal dibromidrato (2,425 g, 99%).

20 MS(ES+) m/z 205 (MH<sup>+</sup>).

(d) 6-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila

Uma solução de 6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila (1,963 g, 5,36 mmoles) em DMF (32 mL) foi tratada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,95 g, 21,3 mmoles), agitada por 10 minutos e então tratada com iodeto de alila (0,535 mL, 5,88 mmoles), aquecida por 7 horas  
25 a 75°C, ainda iodeto de alila (0,15 mL, 0,89 mmol) foi adicionado e a reação aquecida por ainda 2 horas. A reação foi tratada com EtOAc, lavada três vezes com água. As fases aquosas combinadas foram então reextraídas com EtOAc e isto lavado duas vezes com água. As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente 1:1 de EtOAc : hexano para prover o  
30 desejado composto (0,809 g, 62%).

MS(ES+) m/z 245 (MH<sup>+</sup>).

(e) ácido 3-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxílico

A uma solução de 6-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxilato de metila (0,809 g, 3,32 mmoles) em 1,4-dioxano (10 mL) e água (5 mL) foi adicionado NaOH  
35 2M (2 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O pH da mistura foi então ajustado para 2-3 com HCl 2M e extraída três vezes com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram então secadas e evaporadas para renderem o desejado produto como

um sólido (0,689 g, 90%).

MS(ES+) m/z 231 (MH<sup>+</sup>).

(f) 6-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxamida

Uma suspensão de ácido 3-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxílico (0,689 g, 3 mmoles) em DCM (20 mL) e DMF (2 gotas) foi resfriada para 0°C e tratada com cloreto de oxalila (0,306 mg, 3,5 mmoles), deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi evaporada para um baixo volume e tratada com amônia aquosa e o resultante sólido foi filtrado e secado em vácuo para render o desejado produto (690 mg, 100%).

10 MS(ES+) m/z 230 (MH<sup>+</sup>).

(g) 6-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbo nitrila

A uma suspensão de 6-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carboxamida (0,69 g, 3 mmoles) em DCM (30 mL) a 0°C foi adicionada trietilamina (1,0 mL, 7,2 mmoles) e anidrido triflúor metano sulfônico (0,605 mL, 3,6 mmoles) e a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 1 hora em temperatura ambiente. Outros quatro tratamentos seqüenciais de trietilamina (1,0 mL, 7,2 mmoles) e anidrido triflúor metano sulfônico (0,605 mL, 3,6 mmoles) acima de seguintes 6 horas foram necessárias para levar a reação quase ao término. A mistura de reação foi tratada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e a camada aquosa extraída mais duas vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram então secadas, evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de EtOAc : hexano para prover o desejado produto (0,570 g, 90%).

MS(ES+) m/z 212 (MH<sup>+</sup>).

25 (h) 6-oxo-5-(2-oxo etil)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila (como metil hemiacetal 5-[2-hidroxi-2-(metiloxi) etil]-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila).

Uma solução de 6-oxo-5-(2-propen-1-il)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbo nitrila (0,465 mg, 2,20 mg) em 1,4-dioxano (22 mL) e água (4,4 mL) foi resfriada para 0°C e tratada com periodato de sódio (1,10 g, 5,14 mmoles) e OsO<sub>4</sub> (4% em água, 1,99 mL). A reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 18 horas antes de tratamento com água e extração com DCM e 20% MeOH / DCM (x20). As camadas orgânicas combinadas foram secadas e evaporadas para renderem o produto existindo principalmente como o metil hemiacetal levemente impuro (0,50 g, 93%).

MS(ES+) m/z 214 (MH<sup>+</sup>), 246 (metil hemiacetal H<sup>+</sup>)

35 (i) {1-[2-(7-ciano-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de 6-oxo-5-(2-oxo etil)-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila (0,50 g, 2,05 mmoles), 4-t-butoxi carbonil amino piperidina (0,80 g, 4,00 mmoles) e peneiras molecu-



lares 3ª em DCM (4,5 mL) e MeOH (4,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi então tratada com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,94 g, 4,43 mmoles), agitada em temperatura ambiente por 18 horas, filtrada através de uma almofada fina de celite, evaporada, dissolvida em 10% MeOH / DCM e lavada com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado. A fase aquosa foi reextraída duas vezes com 10% MeOH / DCM, as camadas orgânicas combinadas secadas, e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de DCM : MeOH :  $\text{NH}_3$  aq. Para prover o desejado composto (0,411 g, 50%).

MS(ES+) m/z 398 ( $\text{MH}^+$ ).

(j) 5-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila

A uma solução de {1-[2-(7-ciano-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (0,411 g, 1,03 mmoles) em DCM (16 mL) foi adicionado TFA (9 mL) e a reação agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi evaporada, dissolvida em MeOH e passada através de uma coluna de resina básica Amberlyst A21. As frações contendo o desejado produto foram evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de DCM : MeOH :  $\text{NH}_3$  aq. Para prover o desejado composto (0,214 g, 70%).

MS(ES+) m/z 298( $\text{MH}^+$ ).

(k) Composto título

Uma solução de 5-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila (44 mg, 0,148 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c]piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (24,5 mg, 0,148 mmol) e peneiras moleculares 3ª em clorofórmio (1 mL) e MeOH (1 mL) foi aquecida a 65°C por 5 horas, resfriada e então  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (63 mg, 0,30 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, filtrada através de celite e evaporada. O resíduo foi tratado com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e uma mistura 4:1 de DCM : MeOH. A fase aquosa foi extraída duas vezes com uma mistura 4:1 de DCM : MeOH e então as fases orgânicas combinadas foram secadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de DCM, MeOH e amônia aquosa para prover a base livre do composto título (0,061 g, 92%).

MS (ES+) m/z 447( $\text{MH}^+$ ).

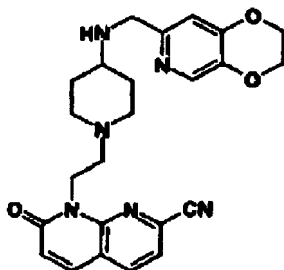
$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.35-1.58 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.45-2.56 (1H, m), 2.62-2.68 (2H, t), 2.90-2.96 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.26-4.35(m, 6H), 6.68 (1H, s), 7.05 (1H, d, J 10Hz), 7.94 (1H, d, J 10Hz), 8.10 (2H, s), 8.72 (1H, s).

Este material foi convertido ao dicloridrato através de dissolução em DCM/MeOH e adicionando 1M HCl / éter dietílico então evaporando à secura. MS como aquele de base livre.

Adição de um equivalente de ácido benzóico a uma solução de 5-(2-{4-[(2,3-

diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila, seguido por evaporação, rendeu o sal benzoato.

Exemplo 28: cloridrato de 8-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-oxo-7,8-diidro-1,8-naftiridino-2-carbonitrila



5 (a) triflúor metano sulfonato de 7-oxo-8-(2-propen-1-il)-7,8-diidro-1,8-naftiridin-2-ila

A uma solução de 1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridino-2,7 (1H,8H)-diona (1,172 g, 5,80 mmoles) em DMF (100 mL) a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo, 278 mg, 6,96 mmoles) e a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora. N-fenil triflúor metano sulfonimida (2,48 g, 6,96

10 mmoles) foi então adicionada e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora antes de adição de água (5 mL) e evaporação. O resíduo foi tratado com água (500 mL) e então extraído com éter dietílico (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando gradiente de acetato de etila / hexano para prover o desejado composto (697 mg, 36%).

15 MS(ES+) m/z 335 (MH<sup>+</sup>).

(b) 7-oxo-8-(2-propen-1-il)-7,8-diidro-1,8-naftiridino-2-carbonitrila

A uma solução desgaseificada de triflúor metano sulfonato de 7-oxo-8-(2-propen-1-il)-7,8-diidro-1,8-naftiridin-2-ila (697 mg, 2,087 mmoles) em DMF (10mL) foi adicionado Zn(CN)<sub>2</sub> (147 mg, 1,252 mmoles) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (48 mg, 0,052 mmol), e 1,1'-bis(difenil fosfino)

20 ferroceno (58 mg, 0,104 mmol). A reação foi então aquecida a 50°C por 1 hora e então a 70°C por ainda 1 hora e a 100°C por ainda 1 hora. Mais Zn(CN)<sub>2</sub> (147 mg, 1,252 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (48 mg, 0,052 mmol), e 1,1'-bis(difenil fosfino) ferroceno (58 mg, 0,104 mmol) foram então adicionados e a reação foi aquecida para 100°C por ainda 1 hora. A reação foi então resfriada e tratada com água (200 mL). A reação foi então extraída com DCM (3x200

25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de acetato de etila / hexano para prover o desejado composto (374 mg, 85%).

MS(ES+) m/z 212 (MH<sup>+</sup>).

(c) 7-oxo-8-(2-oxo etil)-7,8-diidro-1,8-naftiridino-2-carbonitrila

30 7-oxo-8-(2-propen-1-il)-7,8-diidro-1,8-naftiridino-2-carbonitrila (374 mg, 1,773 mmoles) foi dissolvida em 1,4-dioxano (10 mL) e água (10 mL). Periodato de sódio (948 mg,

4,433 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (0,38 mL de solução aquosa 4%). A mistura agitada em temperatura ambiente por 1 hora, água (40 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada por ainda 1 hora. A reação foi concentrada para cerca de 50 mL e extraída com 20% MeOH / DCM (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem 7-oxo-8-(2-oxo etil)-7,8-diidro-1,8-naftiridino-2-carbonitrila como um sólido marrom impuro (423 mg, 112%).

MS(ES+) m/z 214 (MH<sup>+</sup>).

(d) {1-[2-(7-ciano-2-oxo-1,8-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4- piperidinil} (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de 7-oxo-8-(2-oxo etil)-7,8-diidro-1,8-naftiridino-2-carbonitrila (329 mg, 1,545 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144 Exemplo 99(h)) (539 mg, 1,545 mmoles) em clorofórmio (15 mL) e MeOH (1 mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (982 mg, 4,635 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover o desejado composto (620 mg, 73%).

MS(ES+) m/z 547 (MH<sup>+</sup>).

(e) Composto título

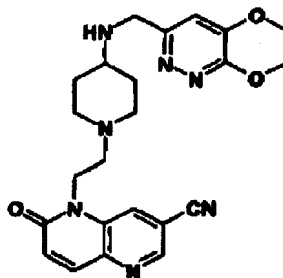
Uma solução de {1-[2-(7-ciano-2-oxo-1,8-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-4- piperidinil} (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (600 mg, 1,100 mmoles) em DCM (10 mL) a 0°C foi adicionada a HCl 1M em éter dietílico (10 mL) e a reação foi agitada a 0°C por 0,5 hora e então deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes de evaporação, tratamento com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com 20% MeOH em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% de MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (314 mg, 64%).

MS (ES+) m/z 447 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.22-1.41 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.42-2.58 (1H, m), 2.60-2.72 (2H, t), 2.59-3.12 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.25-4.62 (4H, m), 4.62 (2H, t), 6.81 (1H, s), 6.73 (1H, d, J 10Hz), 7.51 (1H, d, J 8Hz), 7.66 (1H, d, J 10Hz), 7.97 (1H, d, J 8Hz), 8.08 (1H, s).

Este composto foi convertido ao sal HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM:MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secua.

Exemplo 29: dicloridrato de 5-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila



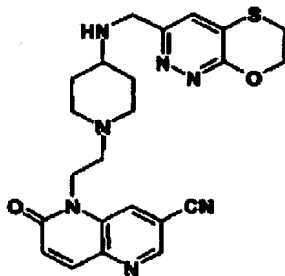
O composto título foi preparado através do procedimento genérico de Exemplo 27(k) a partir de 5-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila (20 mg) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (11,2 mg) para render a base livre do composto título (16 mg, 53%).

MS (ES+) m/z 448 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.31-1.45 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.65 (2H, t), 2.88-2.98 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31-4.42 (4H, m), 4.52 (2H, t), 7.04 (2H, m), 7.92 (1H, d, J 10Hz), 8.12 (1H, s), 8.72 (1H, s).

Este material foi convertido ao dicloridrato através de dissolução em DCM / MeOH e adicionando 1M HCl / éter dietílico e então evaporando à secura. MS como aquele de base livre.

Exemplo 30: dicloridrato de 5-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila



O composto título foi preparado através do procedimento genérico de Exemplo 27(k) a partir de 5-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbonitrila (20 mg) e 6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (13,3 mg) para render a base livre do composto título (17 mg, 45%).

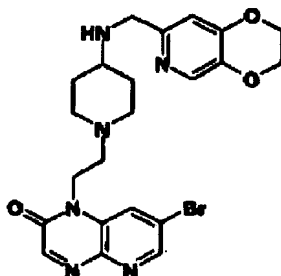
MS (ES+) m/z 464 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.31-1.46 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 2.49-2.51 (1H, m), 2.57 (2H, t), 2.88-2.95 (2H, m), 3.23 (2H, t), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, t), 4.65 (2H, t), 7.04 (1H, d, J 10Hz), 7.34 (1H, s), 7.93 (1H, d, J 10Hz), 8.13 (1H, s), 8.72 (1H, s).

Este material foi convertido ao dicloridrato através de dissolução em DCM / MeOH e adicionando 1M HCl / éter dietílico e então evaporando à secura. MS como aquele de base

livre.

Exemplo 31: formato de 7-bromo-1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona



(a) 7-bromo pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona

5 Uma solução de 5-bromo-2,3-piridino diamina (465 mg, 2,473 mmoles) e monoidrato de ácido glioxílico (284 mg, 3,09 mmoles) em água (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e o resultante precipitado foi filtrado e lavado com água (50 mL), Me-OH (20 mL) e finalmente éter dietílico (20 mL) antes de secagem em vácuo rendeu o produto desejado como um sólido marrom claro (368 mg, 66%).

10 MS(ES+) m/z 226/228 (MH<sup>+</sup>).

(b) 7-bromo-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona

7-bromo pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona (368 mg, 1,628 mmoles) foi suspensa em DMF anidro (10 mL) aob argônio em temperatura ambiente, e a suspensão agitada foi tratada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (741 mg, 5,372 mmoles) e iodeto de alila (331 µL, 3,581 mmoles). Esta foi então agitada por 2 horas antes de adição de água (100 mL). A mistura foi então extraída com DCM (3x200 mL). Os extratos de DCM foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem um sólido marrom que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica com um gradiente de 0-10% de MeOH em DCM para render o desejado produto como um sólido marrom claro (278 mg, 64%).

20 MS(ES+) m/z 266/268 (MH<sup>+</sup>).

(c) (7-bromo-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o hidrato)

7-bromo-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona (278 mg, 1,045 mmoles) foi dissolvida em 1,4-dioxano (10 mL) e água (10 mL). Periodato de sódio (559 mg, 2,613 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (0,22 mL de solução aquosa 4%). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, 40 mL de água foram adicionados e a mistura foi agitada por ainda 1 hora. A reação foi concentrada para cerca de 50 mL e extraída com 20% MeOH / DCM (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem (7-bromo-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (existindo principalmente como o hidrato) como um óleo marrom impuro (423 mg, 107%).

MS(ES+) m/z 268/270 (MH<sup>+</sup>) 286/288 (hidratoH<sup>+</sup>).

(d) {1-[2-(6-bromo-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il) etil]-4-piperidinil}(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (7-bromo-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (como  
5 uma mistura de aldeído e o hidrato do aldeído) (299 mg, 1,116 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 99(h)) (389 mg, 1,116 mmoles) em clorofórmio (15 mL) e MeOH (1 mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (709 mg, 3,348 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50  
10 mL). A reação foi então extraída com 20% MeOH em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% de MeOH / DCM para prover o desejado composto como uma espuma amarela impura (298 mg, 44%).

MS(ES+) m/z 601/603 (MH<sup>+</sup>).

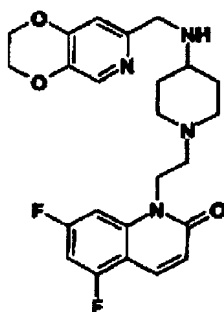
15 (e) Composto título

Uma solução de {1-[2-(6-bromo-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il) etil]-4-piperidinil}(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (900 mg, 1,67 mmoles) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (5 mL) foi adicionada a HCl 4M em 1,4-dioxano (5 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora antes de evaporação, tratamento com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi extraída com 20% MeOH em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM e então por MDAP para prover o composto título diretamente como o sal formato (595 mg, 81%).

MS (ES+) m/z 501/303 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.59-1.72 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 2.32-2.42 (1H, m), 2.73 (2H, t), 3.01-3.08 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.28-4.36(m, 6H), 6.84 (1H, s), 8.10 (2H, s), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, s).

25 Exemplo 32: diformato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5,7-difluór-2 (1H)-quinolinona



(a) N-(3,5-difluór fenil)-3,3-bis-(metiloxi) propanamida

Uma solução de 3,5-difluór anilina (5 g, 38,8 mmoles), 3-metoxi acrilato de metila (4,6 mL, 42,7 mmoles) e solução de metóxido de sódio (25% em MeOH, 12 mL) em tolueno (50 mL) sob argônio foi agitada a 70°C por 3 horas. Mais solução de metóxido de sódio (25% em MeOH, 6 mL) adicionada e reação agitada por toda noite. Ainda mais solução de metóxido de sódio (25% em MeOH, 12 mL) e 3-metoxi acrilato de metila (5 mL, 46,4 mmoles) foram então adicionados e a reação foi aquecida a 70°C por 5 horas. MeOH foi adicionado e o volume de tolueno foi reduzido para cerca de 10 mL. O resíduo foi acidulado para pH 7 usando uma solução saturada de cloreto de amônio, cloreto de amônio sólido e HCl 5 N. A fase aquosa foi extraída usando acetato de etila (2x500 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 0-100% acetato de etila-40-60°C éter de petróleo para render o composto desejado impuro (12 g, 126%).

$\delta$ H DMSO, (400MHz) 2.64 (2H, d), 3.27 (6H, s), 4.78 (2H, t), 6.90 (1H, m), 7.30(2H, m), 10.4 (1H, s).

(b) 5,7-difluór-2 (1H)-quinolinona

Uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 70% foi obtida através de adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> resfriado (70 mL) a água resfriada (30 mL) assegurando que a temperatura permaneceu entre 10-20°C. O ácido foi então lentamente adicionado à água mantendo a temperatura entre 10 e 20°C. N-(3,5-difluór fenil)-3,3-bis-(metiloxi) propanamida finamente triturada (12 g, 49 mmoles) foi adicionada à solução resfriada em 1 hora e então agitada a 5°C por 1,5 horas. Uma mistura de gelo – água (100 mL) foi cuidadosamente adicionada, seguida por água (400 mL). A mistura foi agitada por 0,5 hora e então o sólido formado foi filtrado e secado no forno a vácuo a 40°C pelo fim de semana. O sólido ainda estava úmido de modo que foi secado no dessecador com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para render o desejado composto impuro (12 g, 136%).

MS(ES+) m/z 182 (MH<sup>+</sup>).

(c) 5,7-difluór-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona

Uma suspensão de 5,7-difluór-2 (1H)-quinolinona (640 mg, 3,54 mmoles) em DMF (15 mL) sob argônio a 0°C foi tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 312 mg, 7,8 mmoles) e então ela foi aquecida para temperatura ambiente. Após 0,5 hora em temperatura ambiente iodeto de alila (0,72 mL, 7,8 mmoles) foi adicionado. Após 0,5 hora hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 200 mg, 5 mmoles) e iodeto de alila (0,35 mL, 3,8 mmoles) foram adicionados. Água (15 mL) foi adicionada e a camada aquosa foi extraída usando DCM (3x50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 0-4% MeOH – DCM para render 350 mg do desejado composto (45%).

MS(ES+) m/z 222 (MH<sup>+</sup>).

(d) (5,7-difluór-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído

5,7-diflúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (1,65 g; 7,46 mmoles) foi dissolvida em DCM (80 mL) em um frasco de 3 gargalos e resfriada para -78°C. Isto foi então agitado sob O<sub>3</sub> por 1,5 horas antes de argônio ser borbulhado através de reação para remover qualquer excesso de O<sub>3</sub> e a reação foi então rapidamente resfriada com DMS (2 mL; 29,84 mmoles). Esta foi então deixado aquecer para temperatura ambiente e agitada por toda noite. Os solventes foram removidos para renderem o produto impuro (2,1 g).

(e) {1-[2-(5,7-diflúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

(5,7-diflúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (2,1 g; 9,4 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (2,82 g; 14,1 mmoles) foram dissolvidos em uma mistura 1:1 de clorórmio e MeOH (60 mL : 60 mL) e agitados em temperatura ambiente por 1 hora. Esta foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8,92 g; 42,3 mmoles) e agitada por ainda 1 hora. Mais 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (470 mg; 2,35 mmoles) foi adicionado e a reação agitada sob as mesmas condições por 20 minutos, esta foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,98 g; 9,4 mmoles) e agitada por 25 minutos. Mais 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (470 mg; 2,35 mmoles) foi então adicionado e a reação agitada por 20 minutos. Mais NaBH(OAc)<sub>3</sub> (500 mg; 2,38 mmoles) foi então adicionado à reação e ela foi agitada por toda noite em temperatura ambiente. Os solventes foram então removidos e o resíduo bruto purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-15% MeOH / DCM para render o desejado produto (2 g; 52%).

MS(ES+) m/z 408 (MH<sup>+</sup>).

(f) 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-5,7-diflúor-2 (1H)-quinolinona

{1-[2-(5,7-diflúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (2 g; 4,9 mmoles) foi dissolvido em clorórmio (20 mL) e HCl 4 M em 1,4-dioxano adicionado (20 mL), isto foi agitado em temperatura ambiente por 1 hora. Os sais foram então dissolvidos em MeOH e todos os solventes removidos. Os resíduos foram redissolvidos em MeOH e agitados com resina de troca de íons amberlyst até um pH neutro ser atingido, a resina foi filtrada e solventes removidos. Os resíduos brutos foram purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% 2M NH<sub>3</sub>:MeOH/DCM para render o desejado produto (970 mg; 65%).

MS(ES+) m/z 308 (MH<sup>+</sup>).

(g) Composto título

1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-5,7-diflúor-2 (1H)-quinolinona (150 mg; 0,49 mmoles) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, exemplo 19(d)) (80 mg; 0,49 mmol) foram dissolvidos em uma mistura 5:1 de clorórmio e MeOH (5 mL : 1 mL) e agitados em temperatura ambiente por 1 hora. Isto foi então tratado com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (310 mg; 1,47 mmoles) e

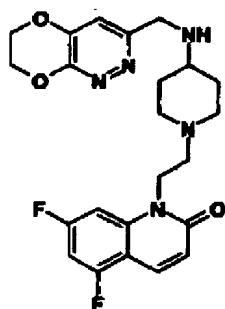


agitado por ainda 2 horas sob as mesmas condições. Os solventes então foram removidos da reação e os resíduos brutos purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% 2M NH<sub>3</sub>:MeOH/DCM. Frações contendo o desejado produto foram concentradas para renderem a base livre do composto título (200 mg; 89%) entretanto este foi mostrado ser impuro de modo que foi ainda purificado por MDAP para render o composto título (30 mg; 14%) diretamente como o sal diformato.

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 457 (MH<sup>+</sup>).

$\delta$ H MeOD, (400MHz) 1.74 (m, 2H), 2.17 (d, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (bs, 2H).

Exemplo 33: diformato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5,7-difluór-2 (1H)-quinolinona

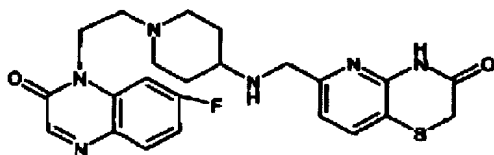


O composto título foi preparado pelo processo genérico de Exemplo 32(g) usando 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-5,7-difluór-2 (1H)-quinolinona e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído para render o desejado produto diretamente como o sal diformato (34 mg; 15%).

$\delta$ H MeOD, (400MHz) 1.75 (m, 2H), 2.19 (d, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.25-3.4 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.45 – 4.52 (m, 4H), 4.59 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.28 (bs, 2H).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 458 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 34: dicloridrato de 6-[[{1-[2-(7-fluór-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona



(a) 7-fluór-2 (1H)-quinoxalinona (e 6-fluór-2 (1H)-quinoxalinona)

Uma mistura de 4-fluór-1,2-benzeno diamina (44,9 g) e glicoxalato de etila 50% em tolueno (74,53 mL) em etanol (1 L) foi aquecida sob refluxo por 3,5 horas, resfriada em um banho de gelo, e o resultante sólido foi coletado e lavado duas vezes com etanol e secado sob vácuo a 40°C, para render um sólido (51,4 g; 88%) que foi uma mistura 1:2 de 7-fluór-2 (1H)-quinoxalinona e 6-fluór-2 (1H)-quinoxalinona.

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 165 (MH+).

(b) 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona

Uma mistura de 7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona e 6-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (20g, 0,122 mol) em DMF anidra (250 mL) e carbonato de potássio anidro (50,5 g, 0,38 mol) foi tratada com iodeto de alila (12,3 mL, 0,134 mol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi evaporada à secura, água foi adicionada e a mistura extraída (3x) com DCM, lavada com água, secada (sulfato de sódio) e evaporada. Ela foi cromatografada duas vezes sobre sílica gel, eluindo com 0-40% de acetato de etila – hexano. As frações iniciais renderam 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona (4,7 g) [frações posteriores contiveram o isômero 6-flúor isomérico (6,7 g)].

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 205 (MH+).

(c) 7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído

Uma solução de 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona (2,4 g, 11,77 mmoles) em 1,4-dioxano (140 mL) e água (250 mL) foi tratada com tetróxido de ósmio (solução 4% em água, 14,5 mL) e periodato de sódio (11,9 g) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. Ela foi evaporada à secura sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel de 300 g, eluindo com 1:1 acetato de etila – hexano então acetato de etila. As frações iniciais renderam ((7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído que foi triturado com éter / DCM 3:1 para render produto (1,56 g).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 207 (MH+).

(d) {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de 7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído (2,48 g, 12 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (3,61 g, 18 mmoles) em MeOH (10 mL) e clorofórmio (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite e triacetoxi boroidreto de sódio (7,6 g, 36 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Água e solução de carbonato de sódio foram adicionados e a mistura foi extraída (3x) com DCM, secada (sulfato de sódio), evaporada, e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% MeOH-DCM para render o produto como uma espuma (4,0 g).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 391 (MH+).

(e) dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

Uma solução de {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (4,0g) em MeOH anidro (15 mL) e DCM anidra (30 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio 4 M em 1,4-dioxano (30 mL) e agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Ela foi evaporada à secura e o produto insolúvel foi aquecido em MeOH (50 mL), resfriado, filtrado, lavado com MeOH frio, então éter, para render um sólido (3,05 g).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 291 (MH+).

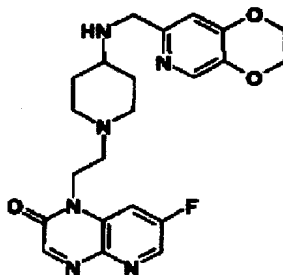
## (f) Composto título

Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (60 mg; 0,166 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese, ver WO 2004/058144, Exemplo 7(d)) (32 mg, 0,166 mmol) em MeOH (3 mL), clorofórmio (3 mL) e trietilamina (0,06 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e então aquecida a 70°C por toda noite. Ela foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,106 g; 0,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. Mais 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carbaldeído (4 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. Triacetoxi boroidreto de sódio (53 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 72 horas. Água e solução de carbonato de sódio foram adicionados e a mistura foi extraída (3x) com 10% MeOH – DCM, secada (sulfato de sódio), evaporada, e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-15% MeOH-DCM para render a base livre do composto título.

$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>), (400 MHz) 1.40-1.53 (2H, m), 1.92 (2H, br.d), 2.20 (2H, t), 2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.30 (2H, m), 6.98 (1H, d), 7.06 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.86 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.30 (1H, br.s).

Este material foi convertido no dicloridrato através de dissolução em DCM / MeOH e adição de 1M HCl/éter dietílico então evaporando à secura. MS como aquele de base livre.

Exemplo 35: cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil)-7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona



## (a) 5-flúor-3-nitro-2-piridinamina

Uma solução de 2-bromo-5-flúor-3-nitro piridina (1,176 g, 5,321 mmoles) em NH<sub>3</sub> 2M em MeOH (20 mL) foi selada em uma autoclave e então aquecida a 75°C por 6 horas e então a 90°C por ainda 18 horas. A mistura de reação foi então resfriada e evaporada, tratada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (100 mL) e então extraída com 5% MeOH / DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas e o solvente foi removido. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-5% MeOH em DCM para prover o desejado composto como um sólido amarelo (561 mg, 67%).

MS(ES+) m/z 158 (MH<sup>+</sup>).

## (b) 5-flúor-2,3-piridino diamina

Uma suspensão de 5-flúor-3-nitro-2-piridinamina (561 mg, 3,573 mmoles) em etanol (100 mL) foi tratada com Pd/C 10% (100 mg) e a mistura foi agitada em temperatura ambi-

ente sob 1 atmosfera de hidrogênio por 5 horas. A mistura de reação foi então filtrada através de uma almofada fina de celite, lavando com EtOH (500 mL). O filtrado foi evaporado para render o desejado produto como um sólido cinza (435 mg, 96%).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 128 (MH<sup>+</sup>).

- 5 (c) 7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona e 7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

Uma solução de 5-flúor-2,3-piridino diamina (435 mg, 3,425 mmoles) e monoidrato de ácido glioílico (410 mg, 4,453 mmoles) em água (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A reação foi então concentrada para cerca de 5 mL e o resultante precipitado foi filtrado e triturado com acetato de etila, re-filtrado e lavado com éter dietílico antes de secagem em vácuo render o desejado produto como um sólido marrom levemente impuro (306 mg, 54%).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 166 (MH<sup>+</sup>).

A 7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona isomérica foi obtida como um sólido marrom impuro através de evaporação de orgânicos usados na trituração.

- 15 (d) 7-flúor-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona

7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona (306 mg, 1,855 mmoles) foi suspensa em DMF anidro (10 mL) sob argônio em temperatura ambiente, e a suspensão agitada foi tratada com carbonato de potássio (845 mg, 6,12 mmoles) e iodeto de alila (223 µL, 2,41 mmoles). Ela foi então agitada por 1 hora antes de adição de água (100 mL). A mistura foi então extraída com DCM (2x200 mL) e 5% MeOH / DCM (100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados e purificados por cromatografia de coluna sobre sílica com um gradiente de 0-10% de MeOH em DCM para render o desejado produto como um sólido amarelo (177 mg, 47%).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 206 (MH<sup>+</sup>).

- 25 (e) (7-flúor-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)

7-flúor-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona (163 mg, 0,795 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (5 mL) e água (5 mL). Periodato de sódio (426 mg, 1,99 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (0,17 mL de solução aquosa 4%). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e então tratada com água (20 mL) e extraída com 20% MeOH / DCM (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados para renderem (7-fluor-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H) acetaldeído (existindo principalmente como o metil hemiacetal) como um óleo marrom impuro (193 mg, 117%).

- 35 MS(ES<sup>+</sup>) m/z 207 (MH<sup>+</sup>) 240 (metil hemiacetalH<sup>+</sup>).

(f) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(6-flúor-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (7-flúor-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (existe principalmente como o metil hemiacetal) (193 mg, presumido 0,795 mmol) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 99(h)) (277 mg, 0,795 mmol) em clorofórmio (10 mL) e Me-OH (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio por 2 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (377 mg, 1,59 mmoles). A reação foi agitada por 1 hora antes de adição de mais NaBH(OAc)<sub>3</sub> (377 mg, 1,59 mmoles). A reação foi agitada por mais 1 hora antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com DCM (3x100 mL). As fases aquosas orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-10% MeOH / DCM para prover o desejado composto como um óleo impuro (195 mg, 45%).

MS(ES+) m/z 541 (MH<sup>+</sup>).

(g) Composto título

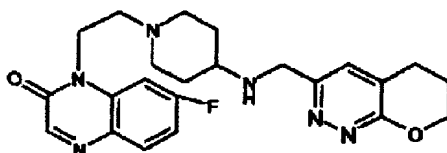
Uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(6-flúor-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (195 mg, 0,361 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (5 mL) foi adicionada a HCl 4M em 1,4-dioxano (5 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora antes de evaporação e tratamento com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (30 mL). A reação foi então extraída com 20% MeOH em DCM (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% MeOH/DCM para prover o composto título como um óleo amarelo (58 mg, 37%).

MS (ES+) m/z 441 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.32-1.65 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.51-2.72 (3H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.26-4.63(m, 6H), 6.83 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J 9, 3Hz), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.51 (1H, d, J 2.5Hz).

Este composto foi convertido no sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM:MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 1M em éter dietílico. Isto foi então evaporado à secura para render um sólido amarelo (33 mg).

Exemplo 36: dioxalato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil))-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona



(a) 4-bromo-2-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-6-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi]-3 (2H)-piridazinona e 5-bromo-2-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-6-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi]-3 (2H)-piridazinona

Uma solução de álcool 4-metoxi benzílico (6,2 mL, 50 mmoles) em éter anidro (120

mL) foi tratada em gotas com tribrometo de fósforo (2,07 mL, 22 moles). A mistura foi aquecida sob refluxo por 1 hora, resfriada, lavada duas vezes com água, secada e o solvente foi evaporado. O brometo de 4-metoxi benzila assim produzido foi adicionado a uma mistura de 4-bromo-1,2-diidro-3,6-piridazino diona (para uma preparação ver Exemplo 6(a)) (4 g, 21 mmoles) e carbonato de potássio (8,28 g, 60 mmoles) em DMF anidro (60 mL) e agitada por toda noite em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada 3 vezes com água, secada sobre sulfato de magnésio e evaporada para pequeno volume. Algum sólido foi filtrado e lavado com acetato de etila. O filtrado foi evaporado à secura e o resíduo cromatografado sobre sílica, eluindo com 20% acetato de etila / hexano e então 100% acetato de etila. Isto rendeu o menos polar dos dois produtos desejados (3,233 g), o mais polar dos dois produtos desejados (1,626 g) e uma mistura destes (1,351 g). Rendimento total: 6,30 g, 70%).

Produto menos polar: MS (+ve eletrospray de íons m/z 431 e 433 (MH<sup>+</sup>, 15%), 121 (100%).

Produto mais polar: MS (+ve eletrospray de íons) m/z 431 e 433 (MH<sup>+</sup>, 15%), 121 (100%).

(b) (2E)-3-[2-([4-(metiloxi) fenil] metil)-6-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butila e (2E)-3-[1-([4-(metiloxi) fenil] metil)-3-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi]-6-oxo-1,6-diidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butila

Argônio foi borbulhado através de uma mistura de 4-bromo-2-([4-(metiloxi) fenil] metil)-6-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi)-3 (2H)-piridazinona e 5-bromo-2-([4-(metiloxi) fenil] metil)-6-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi)-3 (2H)-piridazinona (1,35 g, 3,14 mmoles) em 1,4-dioxano anidro (7,5 mL) por 20 minutos. A solução foi então tratada com bis-(tri-t-butil fosfino) paládio(0) (32 mg, 0,0628 mmol), tris-(dibenzilideno acetona) di-paládio (0) (29 mg, 0,0314 mmol), diciclo hexil metil amina (0,74 mL, 3,45 mmoles) e acrilato de n-butila (0,543 mL, 3,78 mmoles), agitada sob argônio em temperatura ambiente por 1 hora e a 95°C por toda noite. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água, separada, e a camada aquosa re-extraída com acetato de etila. A solução orgânica combinada foi secada e evaporada e o resíduo foi cromatografado, eluindo com 15% acetato de etila / hexano e então 35% acetato de etila / hexano.

Produto menos polar ((2E)-3-[2-([4-(metiloxi) fenil] metil)-6-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi]-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butila (838 mg, 55%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 479 (MH<sup>+</sup>, 70%), 121 (100%).

Produto mais polar (2E)-3-[1-([4-(metiloxi) fenil] metil)-3-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi]-6-oxo-1,6-diidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butila (580 mg, 39%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 479 (MH<sup>+</sup>, 70%), 121 (100%).

(c) 6,7-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridazin-3 (5H)-ona

# Processo A

(1) 3-(2-([4-(metiloxi) fenil] metil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-4-piridazinil) propanoato de butila

Uma solução de (2E)-3-[2-([4-(metiloxi) fenil] metil)-6-([4-(metiloxi) fenil] metil) oxi)-3-oxo-2,3-diidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butila (838 mg) em etanol (15 mL) / 1,4-dioxano (10 mL) foi tratada com Pd/C 10% (400 mg) e agitada sob hidrogênio em pressão atmosférica e temperatura ambiente por 2 horas. O catalisador foi filtrado usando kieselguhr e o filtrado foi evaporado e redissolvido em 1,4-dioxano e a solução evaporada à securo para render o produto como um óleo incolor (0,56 g, 89%).

MS (+ve eletrospray) m/z 361 (MH<sup>+</sup>, 60%), 121 (100%).

(2) 5-(3-hidroxi propil)-1-([4-(metiloxi) fenil] metil)-1,2-diidro-3,6-piridazino diona

3-(2-([4-(metiloxi) fenil] metil)-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-4-piridazinil) propanoato de butila (0,56 g, 1,56 mmoles) foi dissolvido em THF anidro (30 mL). A solução sob argônio foi resfriada para -30°C, tratada em gotas com uma solução 1 M de hidreto de alumínio lítio em THF (1,8 mL, 1,8 mmoles), deixada aquecer gradualmente para 0°C e agitada em um banho de gelo por 30 minutos. Ácido clorídrico 2 M foi adicionado até pH 3 ser obtido, e a mistura foi particionada entre água e acetato de etila. A camada aquosa foi reextraída com acetato de etila e a solução orgânica combinada secada e evaporada. Cromatografia do resíduo sobre sílica, eluindo com acetato de etila rendeu o produto como um sólido branco (300 mg, 67%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 291 (MH<sup>+</sup>, 30%), 121 (100%).

(3) 4-(3-hidroxi propil)-1,2-diidro-3,6-piridazino diona

5-(3-hidroxi propil)-1-([4-(metiloxi) fenil] metil)-1,2-diidro-3,6-piridazino diona (2,734 g) foi tratada com anisol (10 mL) e TFA (100 mL) e agitada a 40°C por toda noite. A solução foi resfriada, evaporada à securo e mantida sob alto vácuo por 30 minutos. O resíduo foi tomado em MeOH (150 mL), refluxado por 12 horas, resfriado e evaporado. O resíduo foi mantido por 1 hora sob alto vácuo, triturado sob éter e o sólido foi filtrado. Secagem sob vácuo rendeu o produto como um sólido (1,48 g, 92%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 171 (MH<sup>+</sup>, 100%).

(4) Composto título

Uma suspensão de 4-(3-hidroxi propil)-1,2-diidro-3,6-piridazino diona (1,48 g, 8,7 mmoles) em THF (105 mL) foi mantida em um banho de ultrassom por 5 minutos, então resfriada sob argônio em um banho de gelo. Trifenil fosfina (3,67 g, 14 mmoles) foi adicionada, seguida por azodicarboxilato de diisopropila (2,76 mL, 14 mmoles). Após 30 minutos o solvente foi evaporado e o resíduo mantido sob alto vácuo por toda noite. Cromatografia sobre sílica, eluindo primeiro com 2,5% MeOH / DCM até óxido de trifenil fosfina ser removido e então com 5% MeOH / DCM, rendeu o produto como um sólido quase branco (1,049 g,

79%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 153 (MH<sup>+</sup>, 100%).

#### Processo B

(5) 3-(1-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-4-piridazinil) propanoato de butila

Uma solução de (2E)-3-[1-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-3-([4-(metiloxi) fenil] metil)oxi]-6-oxo-1,6-diidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butila (580 mg) em etanol (15 mL) / 1,4-dioxano (5 mL) foi tratada com Pd/C 10% (400 mg) e agitada sob hidrogênio em pressão atmosférica e temperatura ambiente por 2 horas. O catalisador foi filtrado usando kieselguhr e o filtrado foi evaporado e redissolvido em 1,4-dioxano e a solução evaporada à secura para render o produto (0,43 g, 98%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 361 (MH<sup>+</sup>, 50%), 121 (100%).

(6) 4-(3-hidroxi propil)-1-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-1,2-diidro-3,6-piridazino diona

3-(1-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidro-4-piridazinil) propanoato de butila (0,43g, 1,19 mmoles) foi dissolvido em THF anidro (20 mL). A solução sob argônio foi resfriada para -30°C, tratada em gotas com uma solução 1M de hidreto de lítio alumínio em THF (1,4 mL, 1,4 mL), deixada aquecer gradualmente para 0°C e agitada em um banho de gelo por 30 minutos. Ácido clorídrico 2M foi adicionado até o pH ser 3 e a mistura foi particionada entre água e acetato de etila. A fase aquosa foi novamente extraída com acetato de etila e a solução orgânica combinada secada e evaporada. O resultante sólido foi triturado sob acetato de etila, filtrado, lavado com acetato de etila e secado sob vácuo para render o produto (241 mg, 70%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 291 (MH<sup>+</sup>, 10%), 121 (100%).

(7) 2-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-6,7-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridazin-3 (5H)-ona

Uma suspensão de 4-(3-hidroxi propil)-1-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-1,2-diidro-3,6-piridazino diona (2,624 g, 9,1 mmoles) em THF (100 mL) foi mantida em um banho de ultrassom por 15 minutos. Trifenil fosfina (3,57 g, 13,6 mmoles) foi adicionada sob argônio, a mistura de reação foi então resfriada para -10°C e azodicarboxilato de diisopropila (2,68 mL, 13,6 mmoles) foi adicionado, e a mistura foi deixada aquecer gradualmente para temperatura ambiente. Após 1 hora o solvente foi evaporado. Cromatografia sobre sílica, eluindo primeiro com acetato de etila para remover subprodutos e então com 10% etanol / acetato de etila, rendeu o produto (2,55 g) contaminado com um pouco de óxido de trifenil fosfina (2,55 g).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 273 (MH<sup>+</sup>, 50%), 121 (100%).

(8) Composto título

2-[[4-(metiloxi) fenil] metil]-6,7-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridazin-3 (5H)-ona (2,75 g, 10,1 mmoles) foi tratada com anisol (10 mL) e TFA (100 mL) e aquecida a 70°C por 24 ho-



ras. A solução foi resfriada e evaporada e o resíduo tomado em 2,5% MeOH / DCM. Este foi aplicado a uma coluna de sílica, e então eluição com esta mistura solvente seguida por 5% MeOH / DCM rendeu o produto como um sólido quase branco (1,36 g, 88%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 153 (MH<sup>+</sup>, 100%).

5 (d) triflúor metano sulfonato de 6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazin-3-ila

Uma solução de 6,7-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridazin-3 (5H)-ona (152 mg, 1 mmol) em DMF (2,5 mL) sob argônio foi resfriada com gelo, tratada com hidreto de sódio (60 mg, de uma dispersão 60% em óleo, 1,5 mmoles) e agitada por 1 hora, deixando aquecer para temperatura ambiente. N-fenil-bis-(triflúor metano sulfonimida) (505 mg, 1 mmol) foi adicionada e agitação continuada por 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água (duas vezes), secada sobre sulfato de magnésio e evaporada. Cromatografia, eluindo com 40% acetato de etila / hexano, rendeu o produto como um sólido branco (228 mg, 80%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 285 (MH<sup>+</sup>, 100%).

15 (e) 3-etenil-6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazina

Argônio foi borbulhado por 15 minutos através de uma solução de triflúor metano sulfonato de 6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazin-3-ila (228 mg, 0,8 mmoles) em 1,2-dimetoxi etano (6,5 mL). Tetrakis(trifenil fosfina) paládio (0) (50 mg, 0,0475 mmol) foi adicionado e a solução agitada por 20 minutos sob argônio. A mistura foi então tratada com carbonato de potássio (111 mg, 0,8 mmol), água (1,9 mL) e complexo de piridina – trietenil boroxina (180 mg, 0,75 mmol). Após agitação por 2 horas a 80°C, a mistura foi resfriada e particionada entre DCM e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Camadas foram separadas e as camadas aquosas foram extraídas duas vezes com 20% MeOH / DCM. A solução orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio, evaporada e o resíduo cromatografado sobre sílica, eluindo com acetato de etila para render o produto como um sólido branco (100 mg, 77%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 163 (MH<sup>+</sup>, 100%).

(f) 6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído

Uma solução de 3-etenil-6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazina (100 mg, 0,617 mmol) em 1,4-dioxano (5,5 mL) / água (1,1 mL) foi resfriada em gelo / água e tratada com periodato de sódio (306 mg, 1,43 mmoles) e uma solução aquosa 4% de tetróxido de ósmio (0,55 mL). A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente, e após um total de 4,75 horas de agitação, o solvente foi evaporado. 1,4-dioxano foi adicionado e evaporado, uns poucos mL de DCM foram adicionados e a mistura brevemente mantida em um banho de ultrassom. A mistura inteira foi aplicada a uma COLUNA DE SÍLICA E ELUÍDA COM ACETATO DE ETILA PARA RENDER O PRODUTO (55 mg, 54%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 165 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## (g) Composto título

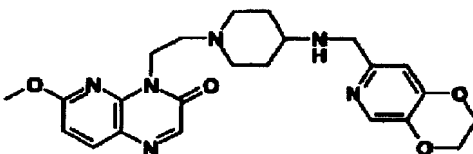
Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-fúor-2 (1H)-quinoxalinona (60 mg; 0,166 mmol) e 6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (30 mg, 0,183 mmol) em MeOH (3 mL), clorofórmio (3 mL) e trietil amina (0,06 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Ela foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,106 g; 0,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Mais 6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (10 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Triacetoxi boroidreto de sódio (53 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Água e solução de carbonato de sódio foram adicionados e a mistura extraída (3x) com 10% MeOH – DCM, secada (sulfato de sódio), evaporada, e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM para render a base livre (25 mg) do composto título.

MS (+ve ion electrospray) m/z 439 (MH<sup>+</sup>).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (400 MHz) 1.40-1.52 (2H, m), 1.92 (2H, br.d), 2.10 (2H, m), 2.20 (2H, t), 2.65 (1H, m), 2.70 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.01 (2H, d), 4.02 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.42 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.86 (1H, m), 8.22 (1H, s).

A base livre em clorofórmio / DCM foi tratada com um excesso de ácido oxálico (~20 mg) em éter (2 mL) e a solução foi evaporada à secura. Éter foi adicionado e o sólido amarelo claro foi coletado e lavado com éter, rendendo o composto título (31 mg).

Exemplo 37: dicloridrato de 4-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona



(a) {1-[2-({[4-fenil metil) oxi] carbonil} amino) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (2-bromo etil) carbamato de fenil metila (12,9 mg, 50 mmoles) (preparado a partir de (2-bromo etil) carbamato de fenil metila e clorido carbonato de fenil metila de acordo com o processo de A. J. Brouwer e R.M.J. Liskamp, European Journal of Organic Chemistry (2005), (3), 487-495), 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (10 g, 50 mmoles), carbonato de potássio (6,9 g, 50 mmoles), acetonitrila (100 mL) e DMF (30 mL) foi aquecida a 40°C por 2,5 dias. Os solventes foram decantados de resíduos inorgânicos e evaporados. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e salmoura diluída. O extrato orgânico foi secado (sulfato de magnésio) e evaporado rendendo um sólido branco (17,6 g, 93%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z: 378 (MH<sup>+</sup>).

(b) [1-(2-amino etil)-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de {1-[2-({[4-fenil metil] oxi] carbonil} amino) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (8,2 g, 21,8 mmoles) em etanol (500 mL) foi hidrogenada por toda noite sobre paládio sobre carvão 10% (dispersão 50% com água, 4,0 g). A mistura foi filtrada, evaporada, e submetida a azeotropia com clorofórmio para render o intermediário título

5 (5,4 g, 100%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z: 244 (MH<sup>+</sup>).

(c) [1-(2-{{[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil] amino} etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de 2-cloro-6-(metiloxi)-3-nitro piridina (1,9 g, 10 mmoles), [1-(2-amino etil)-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (2,43 g, 10 mmoles) e carbonato de potássio (1,4 g, 10 mmoles) em acetonitrila (35 mL) e DMF (10 mL) foi aquecida a 40°C por 30 minutos. A mistura foi filtrada, lavada com acetonitrila, e evaporada. O resíduo foi dissolvido no volume mínimo de DCM (15 mL) e lavado com água (1 mL). O extrato orgânico foi adicionado a uma coluna de sílica que foi então eluída com 0-100% acetato de etila em hexano rendendo um sólido amarelo (3,1 g, 78%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z: 396 (MH<sup>+</sup>).

(d) {1-(2-{{[3-amino-6-(metiloxi)-2-piridinil] amino} etil]-4-piperidinil} carbamato 1,1-dimetil etila

Uma solução de [1-(2-{{[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil] amino} etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (3,0 g, 7,6 mmoles) em etanol (500 mL) foi hidrogenada por 2 horas sobre paládio sobre carvão 10% (dispersão 50% com água, 1,5 g). A mistura foi filtrada, evaporada, e sofreu azeotropia com clorofórmio para render um óleo púrpura (2,8g, 100%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z: 366 (MH<sup>+</sup>).

(e) N-[2-({2-[4-({[(1,1-dimetil etil) oxi] carbonil} amino)-1-piperidinil] etil} amino)-6-(metiloxi)-3-piridinil] glicinato de etila

Uma mistura de {1-(2-{{[3-amino-6-(metiloxi)-2-piridinil] amino} etil]-4-piperidinil} carbamato 1,1-dimetil etila (2,8 g, 7,6 mmoles), bromo acetato de etila (0,85 mL, 1,3 g, 7,6 mmoles) e carbonato de potássio (2 g, 15,2 mmoles) em acetonitrila (40 mL) e DMF (20 mL) foi agitada sob argônio por toda noite. A mistura foi filtrada, lavada com acetonitrila, e evaporada. O resíduo foi dissolvido no volume mínimo de DCM (20mL) e lavado com água (20 mL). O extrato orgânico foi adicionado a uma coluna de sílica que foi então eluída com 0-100% de acetato de etila em hexano rendendo um óleo marrom (1,3 g, 38%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z: 452 (MH<sup>+</sup>).

(f) (1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de N-[2-({2-[4-({[(1,1-dimetil etil) oxi] carbonil} amino)-1-piperidinil] etil}

amino)-6-(metiloxi)-3-piridinil] glicinato de etila (1,2 g, 2,7 mmoles) em tolueno (400 mL) foi aquecida a refluxo sob argônio por 24 horas. Esta solução foi tratada em temperatura ambiente com dióxido de manganês (2,0 g, 23 mmoles). Após 7 horas a mistura foi filtrada, lavada com tolueno quente então evaporada rendendo um óleo escuro. Cromatografia sobre sílica gel eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano rendeu um sólido amarelo (470 mg, 43%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z: 404 (MH<sup>+</sup>).

(g) 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

Uma solução de (1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo piridio[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (470 mg, 1,2 mmoles) em DCM / ácido trifluor acético (10 mL / 10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos então evaporada à secura. O resíduo foi triturado com éter e então o resultante sólido secado em vácuo. O sólido foi dissolvido em DCM / MeOH (20 mL/20 mL) e tratado com resina MP-carbonato (2,3 mmoles de carbonato por grama, 3 g, aproximadamente 8 mmoles). Após 1,5 horas a mistura foi filtrada, lavando alternadamente com pequenos volumes de DCM e MeOH. Os filtrados combinados foram evaporados rendendo um óleo amarelo (contaminado com material em partículas a partida da resina). Este resíduo foi tratado com 20% MeOH em DCM (20 mL) filtrado e evaporado rendendo um óleo amarelo (350 mg, 100%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z: 304 (MH<sup>+</sup>).

(h) Composto título

Uma solução de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (150 mg, 0,494 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (82 mg, 0,496 mmol) em DCM anidro (10mL) e MeOH anidro (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 5 minutos. Triacetoxi boroidreto de sódio (316 mg, 1,49 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada, sob argônio, por 18 horas, tratada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) e 10:1 DCM : MeOH (10 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com DCM : MeOH 10:1 (5 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, passados através de uma frita hidrofóbica e evaporados a uma goma laranja. Purificação sobre uma coluna de sílica de 20 g eluída com um gradiente de 0% a 30% de DCM / MeOH rendeu a base livre do com posto título como uma goma incolor (128 mg, 57%).

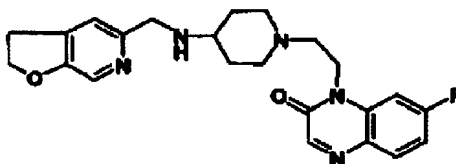
MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.44 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.74 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.27 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.58 (2H, t, J= 7.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, s), 8.15 (1H, s).

Uma solução da base livre (128 mg, 0,283 mmol) em clorofórmio (3,5 mL) foi trata-

da com HCl 1M em éter dietílico (1 mL) e éter dietílico anidro (4 mL). Após centrifugação o solvente foi decantado e o sólido secado para render o composto título como um sólido creme (154 mg).

Exemplo 38: dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona



(a) acetato de {5-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxo)-4-[(trimetil silil) etinil]-2-piridinil} metila

Acetato de (5-([4-(metoxi) fenil] metil} oxo)-4-[(trifluór metil) sulfonil] oxo)-2-piridinil metila (para uma síntese, ver WO 2004/058144, Exemplo 60(d)) (10 g, 23 mmoles) foi dissolvido em acetonitrila (400 mL) e trietilamina (65 mL) e iodeto de cobre (I) (0,44 g, 2,3 mmoles) foram adicionados. A mistura foi desgaseificada e colocada sob uma camada de argônio. Trimetil silil acetileno (10 mL, 69 mmoles) e dicloreto de bis-(trifenil fosfina) paládio (II) (0,645 g, 0,9 mmol) foram adicionados e a mistura aquecida a 45°C por 18 horas. A mistura foi então deixada resfriar e filtrada. O filtrado foi evaporado à securo e o resíduo particionado entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e secada (sulfato de sódio). Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com um gradiente de 20-75% de acetato de etila em éter de petróleo a 40-60°C, rendeu um óleo (8,4 g, 96%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 384 (MH<sup>+</sup>).

(b) trifluór acetato, acetato de {5-hidroxi-4-[(trimetil silil) etinil]-2-piridinil} metila acetato de {5-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxo)-4-[(trimetil silil) etinil]-2-piridinil} metila (8,45 g, 22 mmoles) em DCM (70 mL) foi tratado com ácido trifluór acético (9,4 mL) e trietil silano (3,33 mL) e agitado em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi evaporada à securo e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com um gradiente de 2-8% de MeOH em DCM. Isto rendeu um óleo (10g , 100%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 264 (MH<sup>+</sup>).

(c) acetato de furo[2,3-c] piridin-5-il metila

trifluór acetato, acetato de {5-hidroxi-4-[(trimetil silil) etinil]-2-piridinil} metila (10g, 22 mmoles) foi dissolvido em piridina (200 mL) e tratado com iodeto de cobre (II) (5,2 g, 27 mmoles) então aquecido sob refluxo por 18 horas. A mistura foi deixada resfriar, evaporada à securo e o resíduo particionado entre acetato de etila e água. Esta mistura foi filtrada através de kieselguhr para remover resíduos de cobre. A camada orgânica foi separada do filtrado, secada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com um gradiente de 10-60% acetato de etila em éter de petróleo a 40-60°C. Isto rendeu acetato de furo[2,3-c] piridin-5-il me-

tila (1,15 g, 27%) e um produto menos polar acetato de [2-(trimetil siliil) furo[2,3-c] piridin-5-il] metila (1,3 g, 23%) como óleos.

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 192 S (+ve eletrospray de íons) m/z 264 (MH+).

(d) furo[2,3-c] piridin-5-il metanol

5 Uma solução de acetato de furo[2,3-c] piridin-5-il metila (1,15 g) em 1,4-dioxina (30 mL) e água (10 mL) foi tratada com hidróxido de sódio 2M (12 mL) então agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi então particionada entre acetato de etila e água. As frações orgânicas foram separadas e secadas e então evaporadas à secura. Isto rendeu um óleo (0,63 g, 70%).

10 MS(+ve eletrospray de íons) m/z 150 (MH+).

(e) 2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metanol

Furo[2,3-c] piridin-5-il metanol (1,29 g, 8,7 mmoles) foi dissolvido em etanol (50 mL) e hidrogenado em temperatura ambiente, 1 atmosfera sobre pasta de paládio sobre carvão 10% por 18 horas. A mistura foi filtrada através de kieselguhr e o filtrado evaporado à secu-  
15 ra, para render (1,31 g, 100%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 152 (MH+).

(f) 2,3-diidro furo[2,3-c] piridino-5-carbaldeído

2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metanol (1,31 g, 8,7 mmoles) foi dissolvido em DCM (100 mL), tratado com dióxido de manganês (IV) (6 g, 69 mmoles) e aquecido sob refluxo por 18 horas. Filtração através de kieselguhr e evaporação do filtrado à secura renderam um  
20 óleo (0,9 g, 70%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 150 (MH+).

(g) Composto título

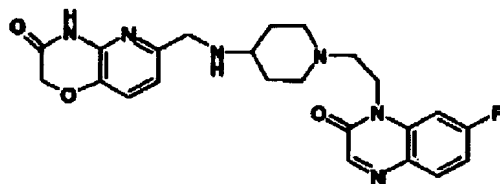
Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-  
25 quinoxalinona (60 mg; 0,166 mmoles) e 2,3-diidro furo[2,3-c] piridino-5-carbaldeído (30 mg, 0,20 mmol) em MeOH (3 mL) e trietilamina (0,06 mL) foi aquecida sob refluxo com peneiras moleculares 3A por toda noite. Isto foi resfriado e triacetoxi boroidreto de sódio (0,11 g; 0,52 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Solu-  
ção aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e a fase aquosa foi extraí-  
30 da várias vezes com MeOH-DCM 10%. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM rendeu a base livre do composto título (50 mg, 71%).

MS (+ve ion electrospray) m/z 424 (MH+).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.49 (2H, m), 1.93 (2H, br.d), 2.19 (2H, t), 2.59 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.98 (2H, br. d), 3.22 (2H, t), 3.87 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.61 (2H, t), 7.08 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 8.07 (1H, s), 8.22 (1H, s)

A base livre em clorofórmio / DCM foi tratada com cloreto de hidrogênio 0,4M em 1,4-dioxano (0,6 mL) e evaporada à secura para render o sal dicloridrato.

Exemplo 39: dicloridrato de 1-[2-{4-[(2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metil) amino]-1-piperidinil} etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

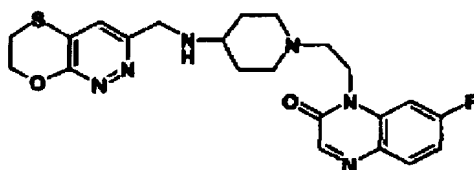


Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (60 mg; 0,166 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003 087098, Exemplo 31(e)) (35 mg, 0,20 mmol) em MeOH (3 mL), clorofórmio (3 mL) e trietilamina (0,06 mL) foi aquecida sob refluxo com peneiras moleculares de 3A por toda noite. Esta foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,11 g; 0,52 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 7-8 horas. Solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e a fase aquosa foi extraída várias vezes com 10% MeOH – DCM. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM rendeu a base livre do composto título (68 mg, 91%).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.49 (2H, m), 1.92 (2H, br.d), 2.19 (2H, t), 2.55 (1H, m), 2.69 (2H, t), 2.99 (2H, br. d), 3.83 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.63 (2H, s), 6.95 (1H, d), 7.08 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.20 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 8.22 (1H, s)

A base livre em clorofórmio / DCM foi tratada com cloreto de hidrogênio 0,4 M em 1,4-dioxano (0,75 mL) e evaporada à secura para render o sal dicloridrato.

Exemplo 40: dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona



(a) 2-[(3,6-dicloro-4-piridazinil) tio] etanol

Uma solução de 3,4,6-tricloro piridazino (25 g) em tetraidrofurano (200 mL) e trietil amina (19 mL) foi tratada a 0°C (resfriamento com banho de gelo) com 2-mercapto etanol (8,33 mL) em 5 minutos. Após a adição ser completa, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 72 horas. A mistura foi agitada com solução aquosa de bicarbonato de sódio e DCM e o sólido foi coletado, lavado com água, éter e pentano e secado em vácuo, rendendo 22,9 g. A fração aquosa e orgânica combinadas foi evaporada para metade do volume ainda rendendo sólido, que foi lavado e secado como acima (5,0 g). O rendimento toal de sólidos (27,9 g; 91%) conteve algum análogo – bromo (5-10%) por RNM.

(b) 3-cloro-6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazina

Uma solução de 2-[(3,6-dicloro-4-piridazinil) tio] etanol (13g) (previamente secado a 50° em vácuo) em 1,4-dioxano anidro (250 mL) foi tratada com hidreto de lítio (3 g) em porções e aquecido a 105-110°C por 24 horas. A mistura de reação foi resfriada e rapidamente resfriada com água gelada. A solução foi levada para pH 10-11 com ácido clorídrico 5 M e evaporada. Água foi adicionada e a mistura foi extraída 4x com DCM, secada (sulfato de sódio), evaporada, e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-100% de acetato de etila – hexano, para render um sólido branco (1,61 g) (contendo aproximadamente 10% das espécies bromo).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 189/191 (Cl MH+); 233/5 (Br MH+).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 3,23 (2H,m), 4,67 (2H, m), 7,26 (1H, s) (para principal composto cloro).

(c) 3-etenil-6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazina

Uma solução de 3-cloro-6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazina (1,0 g) em dimetoxi etano (2 mL) foi desgaseificada sob argônio e então tetrakis (trifenil fosfino) paládio (0) (135 mg), carbonato de potássio (0,695 g), complexo de trietenil boroxina – piridina (0,8 g) e água (3,7 mL) foram adicionados. A mistura foi aquecida por toda noite a 105°C. Mais complexo de trietenil boroxina piridina (0,4g) e tetrakis (trifenil fosfino) paládio (0) (30 mg) foram adicionados e aquecimento foi continuado por 24 horas. A mistura foi resfriada, tratada com solução aquosa de bicarbonato de sódio, extraída (4x) com DCM, secada (sulfato de sódio), evaporada e cromatografada sobre sílica gel (70 g), eluindo com 0-100% acetato de etila – hexano, rendendo um sólido (0,56 g) (87% puro por LC-MS).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 181 (MH+).

(d) 6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazina-3-carbaldeído

Uma solução de 3-etenil-6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazina (320 mg) em 1,4-dioxano / água (200 mL / 5 mL) foi tratada com uma solução aquosa de tetróxido de ósmio (4% peso / volume, 2 mL) e periodato de sódio (1,0 g), inicialmente agitada em um banho de gelo, então deixada aquecer para temperatura ambiente. Após 2,5 horas a mistura foi evaporada à secura e dissolvida em 1,4-dioxano e clorofórmio. Sílica gel foi adicionada e a mistura foi evaporada à secura, adicionada a uma coluna de sílica (50 g) e cromatografada, eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano, para render um sólido branco (116 mg, 36%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 183 (MH+).

(e) Composto título

Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (60 mg; 0,166 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b]oxazino-6-carbaldeído (35 mg, 0,20 mmol) em MeOH (3 mL), clorofórmio (3 mL) e trietilamina (0,06 mL) foi aquecida sob refluxo com peneiras moleculares 3A por toda noite. Ela foi resfriada e triacetoxi bo-



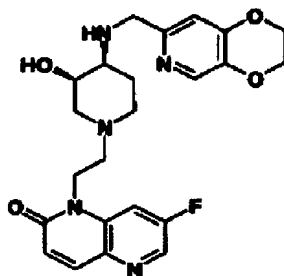
roidreto de sódio (0,11 g; 0,52 mmol) foi adicionado e agitação foi continuada por toda noite. Ainda adição de triacetoxi boroidreto (100 mg) foi feita, seguida por outros 50 mg, junto com mais aldeído (5 mg) após 8 horas. Agitação foi novamente continuada por toda noite. Solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e a fase aquosa foi extraída várias vezes com 10% MeOH – DCM. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM renderam a base livre do composto título (25 mg, 33%).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.54 (2H, m), 1.99 (2H, br.d), 2.28 (2H, t), 2.66 (1H, m), 2.72 (2H, t), 3.05 (2H, br. d), 3.21 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.37 (2H, t), 4.67 (2H, m), 7.07 (1H, m), 7.21 (1H, dd), 7.36 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 8.22 (1H, s).

MS (+ve ion electrospray) m/z 457 (MH<sup>+</sup>).

A base livre em clorofórmio / DCM foi tratada com cloreto de hidrogênio 0,4M em 1,4-dioxano (0,25 mL) e evaporada à secura para render o sal dicloridrato.

Exemplo 41: cloridrato de 1-(2-((3R,4S)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-3-hidroxi-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) ((3R,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-3-hidroxi-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído metil hemiacetal (200 mg, 0,8396 mmol) e [(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1) (182 mg, 1 eq.) foram agitados em clorofórmio (10 mL) plus MeOH (0,5 mL) sob argônio por 2 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (534 mg, 3 eq.) foi adicionado em uma porção e a mistura foi agitada por toda noite em temperatura ambiente, então rapidamente resfriada pela adição de hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) e extraída com 20% v:v MeOH em DCM (3x200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica, eluída com 0-20% (amônia 2M em MeOH) em DCM. Apropriadas frações foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para renderem composto título (247 mg) como uma espuma quase branca.

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 407 (MH<sup>+</sup>).

(b) dicloridrato de 1-(2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil)-7-flúor-1,5-

naftiridin-2 (1H)-ona

{(3R,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-3-hidroxi-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (240 mg, 0,5905 mmoles) foi dissolvido em DCM (10 mL) e a solução foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (2 mL). Efervescência e formação de um precipitado foram observadas. Após 2 horas, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi secado sob pressão reduzida por toda noite, para render dicloridrato de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona como um sólido quase branco (220 mg).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 307 (MH<sup>+</sup>).

10 (c) Composto título

dicloridrato de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (100 mg, 0,2637 mmoles) foi agitado em clorofórmio : MeOH 9:1 v:v (5 mL) em temperatura ambiente sob argônio e trietilamina (129 µL, 3,5 eq.) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (44 mg, 0,264 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora antes de ser tratada com triacetoxi boroidreto de sódio (168 mg) adicionado em uma porção. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente pelo fim de semana. Hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (2 mL) foi então adicionado e a fase orgânica foi diluída com DCM para levar o volume total para aproximadamente 20 mL. A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x20 mL). Os extratos de DCM combinados foram evaporados sob pressão reduzida e purificados por MDAP para renderem a base livre do composto título como uma espuma quase branca (66 mg).

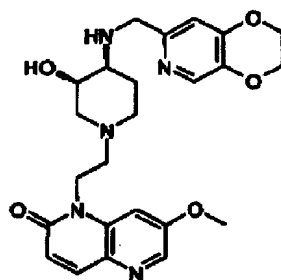
<sup>1</sup>H NMR δ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.44 (1H, d, J 2Hz), 8.34 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.91 (1H, d, J 10Hz), 7.54 (1H, dd, J 8Hz, 2Hz), 6.89-6.86 (2H, m), 4.53-4.44 (1H, m), 4.36-4.20

(5H, m), 4.12 (1H, s), 4.08 (2H, s), 3.32-3.28 (1H, m), 3.03-2.99 (2H, m), 2.80-2.71 (2H, m), 2.39 (1H, d, J 11Hz), 2.32-2.25 (1H, m), 1.95-1.84 (2H, m).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 456 (MH<sup>+</sup>).

25 Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM e adição de 1 equivalente de 1 M HCl / éter dietílico então evaporando à secura. MS como aquele da base livre.

Exemplo 42: cloridrato de 1-(2-[(3R,4S)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-3-hidroxi-1-piperidinil] etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) ((3R,4S)-3-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

[7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído metil hemiacetal (200 mg, 0,7992 mmol) e [(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma  
5 síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1)(173 mg, 1 eq.) foram agitados em clorofórmio (10 mL) plus MeOH (0,5 mL) sob argônio por 2 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (508 mg, 3 eq.) foi adicionado em uma porção e a mistura foi agitada em temperatura ambiente pelo fim de semana, então rapidamente resfriada pela adição de hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) e extraída com 20% v:v MeOH em DCM (3x200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob  
10 pressão reduzida para renderem o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica, eluído com 0-20% (amônia 2M em MeOH) em DCM. Apropriadas frações foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para renderem ((3R,4S)-3-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (263 mg) como uma espuma quase branca.

MS(ES+) m/z 419 (MH+).

(b) dicloridrato de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

20 ((3R,4S)-3-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (258 mg, 0,6165 mmoles) foi dissolvido em DCM (10 mL) e a solução foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (2 mL). Efervescência e formação de um precipitado foram observadas. Após 2 horas, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi secado sob pressão reduzida por toda noite, para renderem o composto título como um sólido rosa pálido (223 mg).

MS(ES+) m/z 319 (MH+).

(c) Composto título

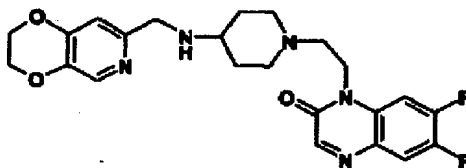
dicloridrato de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (100 mg, 0,2556 mmol) foi agitado em clorofórmio : MeOH 9:1 v:v (5  
30 mL) em temperatura ambiente e trietilamina (125 µL, 3,5 eq.) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridi-

no-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora antes de ser tratada com triacetoxi boroidreto de sódio (163 mg) adicionado em uma porção. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente pelo fim de semana. Hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (3 mL) foi então adicionado e a fase orgânica foi diluída com DCM para levar o volume total para aproximadamente 20 mL. A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x20 mL). Os extratos de DCM combinados foram evaporados sob pressão reduzida e purificados por MDAP para renderem a base livre do composto título como uma espuma quase branca (45 mg).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$  8.71 (1H, s), 8.294 (1H, d, J 2Hz), 8.10 (1H, s), 7.87 (1H, d, J 10Hz), 7.21 (1H, d, J 2Hz), 6.85 (1H, s), 6.75 (1H, d, J 10Hz), 4.58-4.46 (2H, m), 4.39-4.28 (4H, m), 4.08 (1H, s), 4.02 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.33-3.29 (1H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.83-2.70 (2H, m), 2.42 (1H, d, J 11Hz), 2.35-2.28 (1H, m), 1.92-1.81 (2H, m). MS (ES+) m/z 468 ( $\text{MH}^+$ ).

Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM e adição de 1 equivalente de 1M HCl / éter dietílico então evaporando à secura. MS como aquele da base livre.

Exemplo 43: dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil amino]-1-piperidinil} etil)-6,7-difluor-2 (1H)-quinoxalinona



(a) 6,7-difluor-2 (1H) quinoxalinona

Uma mistura de 4,5-difluor-1,2-benzeno diamina (0,60 g) e 50% glioxalato de etila em tolueno (0,87 mL) em etanol (25 mL) foi aquecida sob refluxo por 2 horas e então resfriada. Após refrigeração por toda noite, o sólido resultante foi coletado e lavado com etanol resfriado com gelo e secado sob vácuo para render um sólido (0,57 g; 75%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 183 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) 6,7-difluor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona

Uma solução de 6,7-difluor-2 (1H)-quinoxalinona (0,57 g; 3,13 mmoles) em DMF anidro (10 mL) contendo carbonato de potássio anidro (1,3 g; 9,4 mmoles) foi tratada com iodeto de alila (0,31 mL; 3,45 mmoles) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Os solventes foram evaporados, água foi adicionada e a mistura foi extraída (3x) com DCM. Os extratos foram secados e evaporados, e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 0-50% acetato de etila / hexano para render o produto (0,44 g, 63%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 223 ( $\text{MH}^+$ ).

## (c) 6,7-difluór-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído

Uma solução de 6,7-difluór-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona (0,44 g; 1,98 mmoles) em 1,4-dioxano (25 mL) e água (50 mL) foi tratada com tetróxido de ósmio (solução 4% em água; 2,49 mL) e periodato de sódio (1,95 g) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,75 horas. 1,4-dioxano foi removido por evaporação e o resíduo aquoso foi extraído várias vezes com DCM / MeOH. Os extratos foram secados e evaporados e o resíduo foi cromatografado sobre uma coluna de sílica gel, eluindo com 50-100% acetato de etila / hexano para render uma mistura do aldeído e o correspondente metil hemiacetal (aprox. 1:1, 0,38 g, 80%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 225 (MH<sup>+</sup>), 239 (M.CH<sub>3</sub><sup>+</sup> de hemiacetal).

(d) (2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(6,7-difluór-2-oxo1 (2H) quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de mistura de 6,7-difluór-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído / metil hemiacetal (aprox. 1:1, 0,19 g; 0,79 mmol) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 99(h)) (0,2 g, 0,8 mmol) em MeOH anidro (0,2 mL) e clorofórmio (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,5 g, 2,37 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada por 7 horas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado para basificar e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM umas poucas vezes, e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-10% MeOH / acetato de etila, rendeu o produto (0,26 g, 59%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 558 (MH<sup>+</sup>).

## (e) Composto título

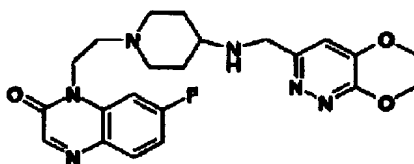
Uma solução de (2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(6,7-difluór-2-oxo1 (2H) quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (0,26 g, 0,46 mmol) em DCM (5 mL) e MeOH (3 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (5 mL), agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas e evaporada à securo (secada finalmente a 50°C sob vácuo) para render o composto título (0,256 g, 105%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 458 (MH<sup>+</sup>).

Uma pequena porção (6-7 mg) do sal dicloridrato foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso e extraída três vezes com DCM. Os extratos foram secados e evaporados para renderem uma pequena amostra da base livre.

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.43 (2H, m), 1.90 (2H, br.d), 2.18 (2H, td), , 2.55 (1H, m), 2.65 (2H, t), 2.94 (2H, br. d), 3.79 (2H, s), 4.30 (4H, m), 6.82 (1H, s). 7.29 (1H, m), 7.68 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 8.25 (1H, s).

Exemplo 44: dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-fluór-2 (1H)-quinoxalinona



(a) 4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidino carboxilato de fenil metila

Uma mistura de 4-amino-1-piperidino carboxilato de fenil metila (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 99(e)) (14,4 g bruto, equivalentes a 11 g, 47 mmoles) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (para uma preparação ver Exemplo 6(e)) (6,46 g, 39 mmoles) em DCM (200 mL) e MeOH (10 mL) foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente, então resfriada em gelo quando triacetoxi borodreto de sódio (12 g) foi adicionado em 15 minutos. Após agitação por outras 2 horas, a mistura foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso para neutralizar. A fase aquosa foi extraída com DCM e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica (750 g), eluindo com 0-10% MeOH / DCM, rendeu o produto (11,1 g, 62%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 385 (MH+).

(b) 4-((6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) {[1,1-dimetil etil] oxi] carbonil} amino)-1-piperidino carboxilato de fenil metila

Bicarbonato de sódio (7,34 g) foi lentamente adicionado a uma solução de 4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidino carboxilato de fenil metila (11,1 g, 29 mmoles) em MeOH (200 mL) e a mistura foi resfriada em um banho de gelo antes de adição em porções de dicarbonato de di-t-butila (6,98 g, 32 mmoles). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 3 dias, então filtrada e evaporada. Cromatografia sobre sílica (500 g), eluindo com 0-100% acetato de etila / hexano rendeu o produto como um sólido branco (11,89 g, 85%).

MS(+ve eletrospray) m/z 485 (MH+).

(c) (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila

4-((6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) {[1,1-dimetil etil] oxi] carbonil} amino)-1-piperidino carboxilato de fenil metila (11,89 g, 25 mmoles) em etanol (90 mL) foi hidrogenado com paládio sobre carvão 10% (pasta aquosa, 2 g) por 21 horas. A mistura foi filtrada e evaporada para render um sólido branco (8,5 g, 97%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 351 (MH+).

(d) (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,68 g, 1,94 mmoles) e 7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído (para uma preparação ver Exemplo 34(c)) (0,4 g, 1,94 mmoles) em MeOH anidro (0,5

mL) e clorofórmio (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Triacetoxi boro-  
 roidreto de sódio (1,23 g, 5,82 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2,5 horas.  
 Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado para basificar e as fases foram separadas. A  
 fase aquosa foi extraída com DCM várias vezes, e as frações orgânicas foram secadas e  
 5 evaporadas. Cromatografia sobre sílica (50 g), eluindo com 0-20% MeOH / acetato de etila,  
 renderam o produto (0,37 g, 35%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 541 (MH+).

(e) Composto título

Uma solução de (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-  
 10 1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (0,37 g, 0,68 mmol) em  
 DCM (7 mL) e MeOH (5 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (7  
 mL), agitada em temperatura ambiente por 1 hora e evaporada à secura (secada finalmente  
 a 50°C sob vácuo) para render o composto título como um sólido amarelo claro (0,35 g,  
 100%). Uma porção do sal (10 mg) foi tratada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso e extraída com 10%  
 15 MeOH / DCM e a camada orgânica foi separada, secada e evaporada para render a base  
 livre.

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.44 (2H, m), 1.91 (2H, br.d), 2.18 (2H, t), 2.54 (1H, m), 2.65  
 (2H, t), 2.96 (2H, br. d), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, t), 4.35 (2H, m), 4.50 (2H, m), 7.03 (1H,  
 s), 7.09 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 8.22 (1H, s). Small impurity signals also at  $\delta$  3.90 (t),  
 6.66 (s).

MS (+ve ion electrospray) m/z 441 (MH+).

Exemplo 44B: benzoato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)  
 amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

Ainda purificação de dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-  
 20 3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona dissolvido em metanol : iso-  
 propanol : acetonitrila (0,2 : 0,2 : 1,2) com excesso de isopropilamina por HPLC (coluna Chi-  
 ralpak IA 5u, 21x250 mm, eluindo com 80:20:0,1-acetonitrila : isopropanol : isopropilamina  
 em 20 mL / minuto, 330 mg em injeções de 50 mg, detecção uv em 254 nm) rendeu a base  
 livre do composto título (177 mg).

25 A base livre foi feita pasta em MeOH, e 1,0 equiv. De ácido benzóico foi adicionado  
 para render uma solução completa. Concentração a um semi – sólido, adição de metil t-butil  
 éster e nova concentração (5x), e secagem do sólido amarelo a 45°C rendeu o sal benzoato  
 (226 mg).

$\delta$ H (CD<sub>3</sub>OD), (400 MHz) 1.57 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.95  
 (1H, m), 3.19 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.45 (4H, m), 4.59 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.26 (1H,  
 s), 7.42 (3H, m), 7.52 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.00 (2H, m), 8.18 (1H, s).

Exemplo 44C: fumarato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)  
 30 amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

Processo 1

Adição de um equivalente de ácido fumárico 0,5 M em MeOH (5,9 mL) a uma solução de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (1,30 g, 2,95 mmoles) em DCM, seguida por evaporação, rendeu o sal fumarato do composto título como um sólido quase branco (1,55 g).

## 5 Processo 2

### (a) N-(4-flúor-2-nitro fenil) glicinato de metila

Uma mistura de 2,5-diflúor nitro benzeno (54,6 g, 343 mmoles), cloridrato de éster de metil glicina (47,3 g, 374 mmoles) e trietilamina (114,5 mL, 818 mmoles) foi aquecida a 65°C (temperatura interna) em THF (1500 mL) por um período de 3 noites. Adicional cloridrato de éster de metil glicina (30 g) e trietilamina (20 mL) foram adicionados e o aquecimento continuado por ainda 2 noites. A mistura foi resfriada, filtrada e evaporada à secura. O resíduo foi tratado com ácido clorídrico 5 M e o sólido laranja foi filtrado, bem lavado com água (total ~2 L) e secado sob vácuo para render o produto (58,5 g). O produto foi então extraído com acetato de etila (total de 600 mL), filtrado e evaporado. O resíduo foi feito pasta com água (1 L), filtrado e secado para render produto (40 g, 51%).

MS (+ve eletrospray de íons) 229 (MH+).

### (b) 7-flúor-3,4-diidro-2 (1H)-quinoxalinona

N-(4-flúor-2-nitro fenil) glicinato de metila (40 g, 175 mmoles) em água (2000 mL) foi aquecido a 90°C. Ditionito de sódio (243,8 g, 1401 mmoles) foi adicionado em porções. A resultante mistura foi aquecida a 100°C por 2 horas, então deixada resfriar. O sólido foi filtrado, lavado com água e secado para render o produto (13,75 (?), 47%). Concentração do licor por evaporação para ~70 mL ainda rendeu precipitado que foi filtrado, lavado e secado como antes para render mais produto (1,90 g: rendimento total 15,65 g, 54%).

MS (+ve eletrospray de íons) 167 (MH+).

### 25 (c) 7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

Uma solução de 7-flúor-3,4-diidro-2 (1H)-quinoxalinona (15,65 g, 92,88 mmoles) em diclorometano / metanol (1:1, 600 mL) foi agitada com dióxido de manganês (78,25 g) em temperatura ambiente por 1,5 horas. A mistura foi filtrada através de kieselguhr, lavando várias vezes com 10% metanol / diclorometano (~1L), e o filtrado foi evaporado para render o produto (7,27 g). Extração dos sólidos residuais de filtração várias vezes com dimetil formamida a 60-70°C, seguida por filtração e evaporação dos extratos, rendeu mais produto (6,66 g), o peso total sendo 13,93 g (91,5%).

MS(+ve eletrospray de íons) 165 (MH+).

### (d) 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona

35 Uma mistura de 7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (3,84 g, 23 mmoles), iodeto de alila (2,39 mL, 25,5 mmoles) e carbonato de potássio (9,56 g, 69,3 mmoles) em dimetil formamida (60 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, então evaporada. O resíduo foi



dissolvido em dicloro metano / água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída (3x) com diclorometano e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas.

O produto bruto foi cromatografado sobre 200 g de sílica, eluindo com 0-50% acetato de etila / hexano para render o produto (3,29 g, 70%).

5 MS (+ve eletrospray de íons) 205 (MH+)

(e) 7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído

Uma solução de 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinoxalinona (7,9 g, 38,7 mmoles) e periodato de sódio (38,15 g, 178,3 mmoles) em 2-butanol (500 mL) e água (920 mL) foi tratada com tetróxido de ósmio (solução 4% em água; 10 mL) e a mistura foi agitada em  
10 temperatura ambiente por 24 horas. Ela foi evaporada à secura e o resíduo foi dissolvido em água e extraído com diclorometano / tetraidrofurano. Os extratos orgânicos foram secados e evaporados sob vácuo em temperatura ambiente para renderem o aldeído (7,82 g, 80%, 82% puro por LCMS).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 207 (MH+).

15 A oxidação pode alternativamente ser realizada através de ozonólise em DCM / MeOH 3:1, seguida por tratamento com sulfeto de metila, gerando uma mistura de aldeído e hemiacetal que pode ser usada na etapa seguinte.

(f) {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

20 Uma solução de 7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído (9,56 g, 46,4 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (10,2 g, 51 mmoles) em metanol (200 mL) e clorofórmio (400 mL) foi agitada com peneiras moleculares de 3A em temperatura ambiente por 2 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (30 g, 140 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. Ainda uma porção de triacetoxi boroidreto de  
25 sódio (15 g) foi adicionada e agitação foi continuada por toda noite. Solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e as fases foram separadas. A fase aquosa foi levada para pH 8 pela adição de hidróxido de sódio 2 M, e então extraída quatro vezes com 10% metanol / diclorometano. Frações orgânicas foram secadas e evaporadas. O produto bruto foi cromatografado sobre sílica gel (1 kg), eluindo com 50-70% acetato de etila /  
30 hexano, para render o produto (6,25 g). Material impuro (6,7 g) foi cromatografado novamente, junto com outros 1,08 g de material impuro de uma preparação similar, sobre sílica (600 g), eluindo como acima para ainda render produto (3,65 g).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 391 (MH+).

O uso de 1,2-dicloroetano como solvente e manutenção de temperatura abaixo de  
35 5°C durante a reação com triacetoxi boroidreto de sódio pode prevenir a formação de um produto de redução de anel.

(g) dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

Uma solução de {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (8,72 g, 22,36 mmoles) em metanol (90 mL) e diclorometano (150 mL) foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (150 mL) (adicionado em uma lenta corrente, alguma exoterma e rápida precipitação observadas) e agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura foi evaporada à securo e o resíduo foi triturado com éter. O sólido foi filtrado, lavado com éter e secado para render o sal amina como um sólido cinza – verde (8,06 g, 99%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 291 (MH<sup>+</sup>).

TFA em DCM pode ser usada ao invés de HCl e resulta no sal triflúor acetato que pode ser usado na etapa seguinte.

(h) Composto título

dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (8,06 g, 22,2 mmoles), 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (4,08 g, 24,45 mmoles) e trietilamina (8,03 mL, 55,5 mL) foram misturados em clorofórmio anidro (250 mL) e metanol anidro (200 mL) e aquecidos sob refluxo com peneiras moleculares 3<sup>a</sup> por 6-7 horas. Após resfriamento, triacetoxi boroidreto de sódio (18,9 g, 89,1 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Ainda uma porção de acetoxi boroidreto (10 g) foi adicionada, seguida por uma outra (5 g) após 6 horas. Após ainda 2 horas de agitação, bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado para basificar. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída várias vezes com 10% metanol / diclorometano. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas, e o produto bruto foi cromatografado sobre sílica (500 g), eluindo com 0-20% metanol / diclorometano para render o produto base livre (eluído como dois conjuntos de frações em aprox. 10 e 20% metanol, 5,98g, 61%).

Sal TFA pode ser usado no lugar de sal de HCl, e dimetil acetamida / isopropanol como solvente no lugar de clorofórmio / metanol, com ainda um equivalente de TFA adicionado após adição do boroidreto.

Uma solução de ácido fumárico (1,58 g, 1 eq.) em metanol (aprox. 40 mL) foi adicionada à base livre em diclorometano / metanol (aprox. 200 mL). Evaporação do solvente rendeu o sal fumarato como um sólido quase branco (7,41 g).

Uma pequena porção de sal fumarato foi dissolvida em uma quantidade mínima de metanol com aquecimento. A solução foi filtrada e deixada evaporar lentamente em temperatura ambiente para render cristais finos quase brancos. Cristalização também pode ser obtida a partir de etanol, para render sal fumarato cristalino (ponto de fusão 230-232°C).

(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila bruto base livre (266,6 g, variando em pureza de 77%-99%) foi quimicamente purificado para 99,5% de pureza através de HPLC quiral preparativa usando Chiralpak AD (20 micra, 101,6 mm x 250 mm) com

50:50:0,1 acetonitrila : metanol : isopropilamina como a fase móvel. As soluções de frações desejadas foram combinadas e concentradas sob alto vácuo a 50-55°C para um volume de agitação mínimo até o produto ter cristalizado para render uma pasta branca espessa. Após resfriamento para temperatura ambiente, o produto foi coletado por filtração e rinsado com metanol. Após secagem para um peso constante a 50-55°C/<5 mmHg, um total de 215,5 g de base livre pura foram obtidos. Início de fusão 187,84°C por calorimetria de exploração diferencial (conduzida em um instrumento TA model Q100 Differential Scanning Calorimeter. A amostra é colocada e pesada em uma caçarola A1 DSC. A caçarola é selada usando a prensa manual fornecida pelo vendedor. A amostra é aquecida de 35°C para 300°C em 15°C / minuto).

Exemplo 44D: cloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

30 mg de fumarato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona foram feitos pasta em 0,25 mL de metanol e 3 gotas de isopropilamina foram adicionadas seguidas por 0,25 mL de isopropanol e 1,0 mL de acetonitrila e a mistura aquecida a 60°C para dissolver a amostra e então resfriada para 30°C. A mistura foi eluída sobre uma coluna Chiralpak IA (5 µm, 21x250 mm) com 80:20:0,1 acetonitrila : isopropanol : isopropilamina e sua principal fração concentrada a um sólido branco (20 mg). Este foi dissolvido em metanol quente (5 mL) e 1 eq. De HCl 6N aquoso adicionado. A mistura foi concentrada e secada a 50°C sob alto vácuo para render o sal monoclórato (22 mg).

Exemplo 44E: citrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3 il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

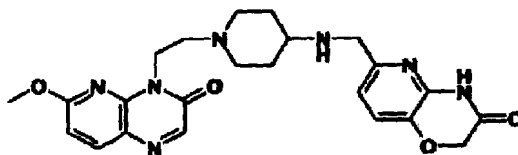
Acetona (7,0 mL) foi adicionada a base livre (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila cristalina (152,90 mg, 0,3471 mmol). A pasta foi aquecida para 50°C por uma hora e resfriada para temperatura ambiente. À pasta, ácido cítrico (solução 3,0 M em água, 1,0 equivalente) foi adicionado em temperatura ambiente. Adição de ácido produziu uma pasta espessa que foi combinada com uma segunda alíquota de acetona (3,0 mL). A pasta foi então aquecida a 50°C por 12 horas, lentamente resfriada para 23°C (taxa de resfriamento de 0,1°C/minuto) e deixada em agitação a 23°C por 6 horas. A pasta foi resfriada para 5°C (taxa de resfriamento de 0,1°C / minuto) e deixada em agitação a 5°C por 12 horas. L) da pasta. A pasta foi filtrada, lavada com acetona e secada em ar por 15 minutos. O peso do sal citrato cristalino foi 187,3 mg.

Exemplo 44F: L-tartarato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3 il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona

Isopropanol (500 µL) foi adicionado a base livre cristalina (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila cristalina (152,90 mg, 0,3471 mmol).

no[2,3-c] piridazin-3-il metil){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} carba-  
mato de 1,1-dimetil etila (20,40 mg, 0,0463 mmol). A pasta foi aquecida para 40°C por uma  
hora e resfriada para temperatura ambiente. À pasta, ácido L-tartárico (solução 1,0 M em  
metanol, 2,0 equivalentes) foi adicionado em temperatura ambiente. A pasta foi então aque-  
cida a 40°C por 5 horas, lentamente resfriada para 23°C (taxa de resfriamento de  
0,1°C/minuto) e deixada em agitação a 23°C por 5 horas. A pasta foi resfriada para 5°C (taxa  
de resfriamento de 0,1°C / minuto) e deixada em agitação a 5°C por 48 horas. Uma amostra  
do sal L-tartarato foi obtida por filtração de uma alíquota (75 µL) da pasta.

Exemplo 45: 6-(((1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-4-  
piperidinil) amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

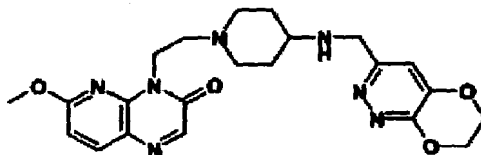


Uma solução de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3  
(4H)-ona (50 mg, 0,1648 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-  
carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, Exemplo 31 (e)) (29,4 mg, 0,1648  
mmol) em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (0,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente  
por 5 minutos. Triacetoxi boroidreto de sódio (104,7 mg, 0,494 mmol) foi adicionado e a mis-  
tura foi agitada, sob argônio, por 24 horas. A reação foi tratada com solução aquosa satura-  
da de NaHCO<sub>3</sub> (2 ML) e 9:1 DCM:MeOH (5 mL). As camadas foram separadas e a camada  
aquosa foi lavada com 9:1 DCM : MeOH (10 mL) e 5:1 DCM : MeOH (2x20 mL). Os extratos  
orgânicos foram combinados, passados através de uma frita hidrofóbica e evaporados a  
uma goma laranja. Purificação sobre uma coluna de sílica de 10 g eluída com uma eluição  
80:20 DCM : MeOH rendeu o produto como uma goma amarela (39,8 mg, 52%).

MS (ES+) m/z 466 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 1.49 (2H, m). 1.93 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.59 (1H, m),  
2.77 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.58 (4H, m), 6.71( 1H, d, J 8.4  
Hz), 6.94 (1H, d, J 8 Hz), 7.18 (1H, d, J 8 Hz), 8.00 (1H, d, J 8.4 Hz), 8.12 (1H, s).

Exemplo 46A: dicloridrato de 4-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il me-  
til) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona



Uma solução de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3  
(4H)-ona (50 mg, 0,1648 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (30,1  
mg, 0,181 mmol) em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (0,5 mL) foi agitada em temperatu-  
ra ambiente por 5 minutos. Triacetoxi boroidreto de sódio (115 mg, 0,543 mmol) foi adicio-

- nado e a mistura foi agitada, sob argônio, por 24 horas. Ainda 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-6-carbaldeído (15 mg, 0,09 mmol) e triacetoxi boroidreto de sódio (50 mg, 0,236 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada por 5 horas, tratada com solução aquosa satura de  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) e DCM : MeOH 9:1 (5 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com DCM : MeOH 9:1 (10 mL) e DCM : MeOH 5:1 (2x20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, passados através de uma frita hidrofóbica e evaporados a uma goma laranja. Purificação sobre uma coluna de sílica de 20g eluída com um gradiente 20:1 a 10:1 de DCM : MeOH rendeu a base livre do composto título como uma goma amarelo claro (26,1 mg, 35%)

MS (ES+) m/z 454 ( $\text{MH}^+$ ).

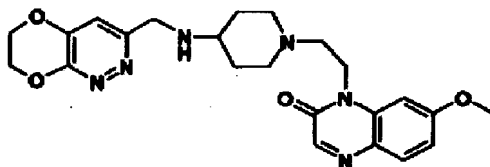
$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.42 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.75 (2H, m), 3.06 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.37 (2H, m), 4.51 (2H, m), 4.58 (2H, m), 6.73 (1H, d, J 8.4 Hz), 7.03 (1H, s), 8.01 (1H, d, J 8.4 Hz), 8.15 (1H, s).

- 10 A solução da base livre (26,1 mg, 0,058 mmol) em clorofórmio (2 mL) foi tratada com HCl 1M em éter dietílico (1 mL) e éter dietílico anidro (1 mL) e evaporada para render o dicloridrato como uma espuma verde claro, MS como aquele da base livre.

Exemplo 46B: fumarato de 4-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

- 15 Adição de um equivalente de ácido fumárico a uma solução de 4-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona, seguido porevaporação, rendeu o composto título.

Exemplo 47: dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinoxalinona



- 20 (a) 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinoxalinona

- A uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (0,363 g, 1 mmol) em MeOH seco (5 mL) foi adicionada uma solução 25% em peso de metóxido de sódio em MeOH (0,87 mL, 4 mmoles). Após aquecimento sob refluxo por toda noite, ainda uma porção de solução de metóxido de sódio (0,22 mL) foi adicionada e aquecimento foi continuado por 24 horas. Cloreto de amônio aquoso (96 gotas) foi adicionado e a mistura foi evaporada à secura. O resíduo foi extraído várias vezes com 10% MeOH / DCM, e os extratos foram filtrados e evaporados. O resíduo foi cromatografado sobre sílica, eluindo com 0-20% (2M amônia / MeOH) / DCM para render o produto (0,20 g, 66%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 303 ( $\text{MH}^+$ ).

- 30 (b) Composto título

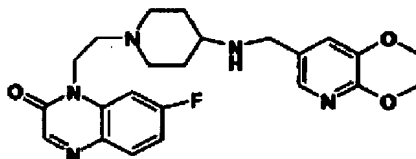
Uma solução de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinoxalinona (200 mg; 0,66 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (116 mg, 0,70 mmol) em MeOH (8 mL) e clorofórmio (8 mL) foi aquecida sob refluxo com peneiras moleculares 3A por toda noite. Ela foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,54 g; 2,55 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Mais aldeído (20 mg) e acetoxi boroidreto (100 mg) foram adicionados, e isto foi repetido após 7 horas. A mistura foi deixada agitando por três dias, então solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída três vezes com 10% MeOH – DCM, e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM rendeu a base livre do composto título (155 mg, 52%).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.45 (2H, m), 1.92 (2H, br.d, PARTE OBSCURECIDA POR ÁGUA), 2.21 (2H, t), 2.56 (1H, m), 2.68 (2H, t), 2.99 (2H, br. d), 3.93 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.35 (4H, m), 4.52 (2H, m), 6.88 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.78 (1H, d), 8.12 (1H, s).  
MS (+ve ion electrospray) m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

A base livre em clorofórmio /DCM / MeOH foi tratada com cloreto de hidrogênio 0,4 M em 1,4-dioxano (1,7 mL) e evaporada à secura para render o composto título, sal dicloridrato.

Adição de um equivalente de ácido benzóico a uma solução de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinoxalinona, seguida por evaporação, rendeu o sal benzoato.

Exemplo 48: fumarato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4]~dioxino[2,3-b] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona



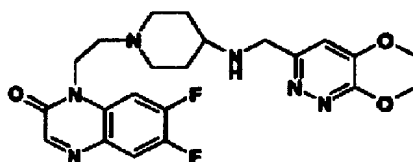
Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (60 mg; 0,166 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-b] piridino-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, exemplo 20 (e)) (33 mg, 0,197 mmol) em MeOH (3 mL), clorofórmio (3 mL) e trietilamina (0,06 mL) foi aquecida sob refluxo com peneiras moleculares de 3A por toda noite. Ela foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,11 g; 0,52 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 7 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,11 g) foi adicionado e a misatura foi agitada por outros 5 dias, com adição de mais duas porções de triacetoxi boroidreto (0,11 g). Solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e a fase aquosa foi extraída várias vezes com MeOH / DCM 10%. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM rendeu a base livre do composto título

(20 mg, 27%).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.42 (2H, m), 1.90 (2H, br.d), 2.18 (2H, t), 2.52 (1H, m), 2.66 (2H, t), 2.98 (2H, br. d), 3.73 (2H, s), 4.25 (2H, m), 4.31 (2H, t), 4.41 (2H, m), 7.08 (1H, td), 7.13 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 8.22 (1H, s).  
MS (+ve ion electrospray) m/z 440 (MH<sup>+</sup>).

A base livre em DCM foi tratada com um equivalente de ácido fumárico 0,5 M (0,1 mL) e evaporada à secura. O sólido foi triturado com éter e MeOH e secado para render o composto título.

- 5 Exemplo 49: trifluor acetato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6,7-difluor-2 (1H)-quinoxalinona



(a) {1-[2-(6,7-difluor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil}(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

- 10 Uma solução de (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,31 g, 0,89 mmol) e mistura de 6,7-difluor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído / metil hemiacetal (aprox. 1:1, 0,2 g, 0,89 mmol) em MeOH seco (0,25 mL) e clorofórmio (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,57 g, 2,67 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada por 6 horas.  
15 Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado para basificar e as fases foram separadas. A fase foi extraída com DCM várias vezes, e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-20% MeOH / acetato de etila, rendeu o produto (0,17 g, 34%).

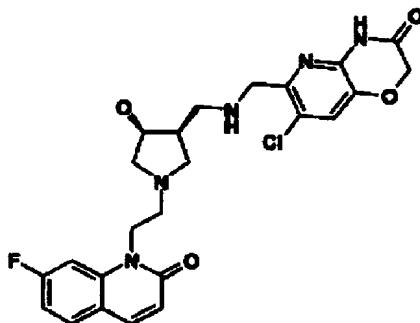
MS (+ve eletrospray íon) m/z 559 (MH<sup>+</sup>).

(b) Composto título

- 20 Uma solução de {1-[2-(6,7-difluor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil}(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (0,17 g, 0,305 mmol) em DCM (0,65 mL) foi tratada com ácido trifluor acético (0,43 mL, 5,78 mmoles) agitada em temperatura ambiente por 1 hora e evaporada. O resíduo foi triturado com éter e secado a 50°C sob vácuo para render o composto título (0,149 g).

$\delta$ H (CD<sub>3</sub>OD), (250 MHz) 2.04 (2H, m), 2.49 (2H, br.d), 3.15 (2H, t), , 3.55 (2H, m), 3.60 (1H, m), 4.02 (2H, br. d), 4.46 (4H, m), 4.59 (2H, m), 4.676 (2H, t), 7.24 (1H, s). 7.69 (1H, dd), 7.83 (1H, dd),), 8.23 (1H, s).  
MS (+ve ion electrospray) m/z 459 (MH<sup>+</sup>).

- 25 Exemplo 50: 7-cloro-6-{[(((3S,4S)-1-[2-(7-fluor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil) amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

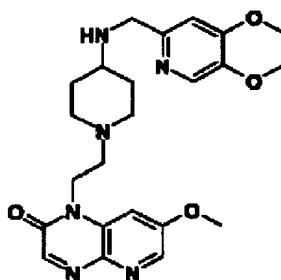


Uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (100 mg; 0,33 mmol) e 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/064421, Exemplo 15(c)) (70 mg, 0,33 mmol) em metanol (2 mL), cloreto de metileno (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (130 mg; 0,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol – DCM-1% NH<sub>4</sub>OH para render o composto título como um sólido (80 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.38 - 2.48 (m, 1 H) 2.58 - 2.67 (m, 2 H) 2.73 (dd, *J*=11.75, 6.44 Hz, 1 H) 2.76 - 2.88 (m, 2 H) 2.90 - 2.99 (m, 2 H) 3.12 (dd, *J*=10.36, 5.56 Hz, 1 H) 3.31 (dt, *J*=3.28, 1.64 Hz, 2 H) 3.35 (s, 3 H) 3.85 - 3.95 (m, 2 H) 4.36 (td, *J*=6.06, 3.28 Hz, 1 H) 4.43 (ddd, *J*=8.21, 6.06, 5.94 Hz, 2 H) 4.66 (s, 2 H) 6.59 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H) 7.08 (td, *J*=8.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.39 (dd, *J*=11.49, 2.15 Hz, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.59, 6.32 Hz, 1 H) 7.85 - 7.91 (m, 2 H).  
MS (+ve ion electrospray) *m/z* 502 (M+H)<sup>+</sup>.

Adição de 1 equivalente de ácido benzóico a uma solução de 7-cloro-6-[[[(3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona em MeOH, seguida por evaporação, rendeu o sal benzoato do composto título.

Exemplo 51A: cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil] amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona



(a) 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona

Uma solução de 7-flúor-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona (196 mg, 0,956 mmol) em MeOH (5 mL) foi tratada com metóxido de sódio (25% peso / volume em MeOH (1,03 mL, 4,780 mmoles) e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi



repetida com mais 7-flúor-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona (657 mg, 3,204 mmol) em MeOH (15 mL) e metóxido de sódio (25% peso / volume em MeOH, 3,45 mL, 16,02 mmoles). Esta reação também foi agitada por 1 hora após cujo tempo ambas misturas de reação foram combinadas e tratadas com água (100 mL). A mistura foi então extraída com DCM (3x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica com acetato de etila para render o desejado produto como um sólido marrom (846 mg, 94%).

MS (ES+) m/z 218 (MH<sup>+</sup>).

(b) [7-(metiloxi-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal)

7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona (846 mg, 3,900 mmoles) foi dissolvido em 1,4-dioxano (20 mL) e água (10 mL). Periodato de sódio (2,09 g, 9,75 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (0,83 mL de solução aquosa 4%). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, e então extraída com 20% MeOH / DCM (3x200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem [7-(metiloxi)-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il] acetaldeído (existindo principalmente como o metil hemiacetal) como um sólido marrom impuro (969 mg, 113%).

MS(ES+) m/z 220 (MH<sup>+</sup>) 252 (metil hemiacetalH<sup>+</sup>).

(c) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de [7-(metiloxi-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (969 mg, 3,510 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 99(h)) (1,22 g, 3,510 mmoles) em clorofórmio (40 mL) foi agitada por 1 hora antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (377 mg, 1,59 mmoles). A reação foi agitada por mais 1 hora antes de adição de mais NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (100 mL). A reação foi então extraída com 10% MeOH em DCM (3x200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% de MeOH / DCM para prover o desejado composto como uma espuma amarela impura (1,408 g, 73%).

MS(ES+) m/z 553 (MH<sup>+</sup>).

(d) Composto título

Uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (1,408 g, 2,551 mmoles) em clorofórmio (20 mL) e MeOH (5 mL) foi adicionada a HCl 4M em 1,4-

dioxano (10 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora antes de evaporação, tratamento com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com 20% MeOH em DCM (3x100mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% de MeOH / DCM para prover a base livre do composto título como um sólido amarelo (266 mg, 23%).

MS (ES+)  $m/z$  453 ( $\text{MH}^+$ ).

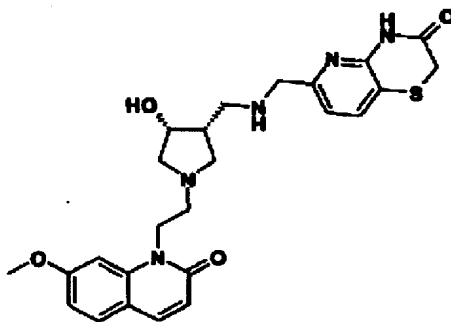
$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.32-1.52 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 2.42-2.2.61 (1H, m), 2.61-2.72 (2H, t), 2.85-3.01 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.26-4.34(m, 6H), 6.81 (1H, s), 7.21 (1H, d,  $J$  2.5Hz), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J$  2.5Hz).

Este composto foi convertido ao sal de HCl através de dissolução de base livre obtida em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura.

Exemplo 51B: diformato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona

Purificação de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona por MDAP rendeu o composto título.

Exemplo 52: dicloridrato de 6-((((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinoliniu] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino) metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona



(a) cloreto de (2)-3-(etiloxi)-2-propenoíla

A uma solução de cloreto de oxalila (40 mL, 0,453 mol) resfriada a  $0^\circ\text{C}$  sob  $\text{N}_2$  foi adicionado via funil de adição éter etil vinílico (29 mL, 0,302 mol) em uma taxa tal de modo a manter a temperatura interna a  $0^\circ\text{C}$ . Após adição ser completa, a mistura de reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 18 horas. A mistura de reação foi aquecida a  $90^\circ\text{C}$  por 90 minutos, então a  $120^\circ\text{C}$  por 1 hora. O produto foi isolado como um óleo amarelo por destilação à vácuo para render 22 g (54%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHLOROFORM}-d$ )  $\delta$  ppm 1.37 (t,  $J$  7.07 Hz, 3 H) 4.04 (q,  $J$  7.07 Hz, 2 H) 5.48 (d,  $J$  12.13 Hz, 1 H) 7.77 (d,  $J$  12.13 Hz, 1 H).

(b) (2E)-3-(etiloxi)-N-[3-(metiloxi) fenil]-2-propenamida

A uma mistura de m-anisidina (18 mL, 0,163 mol) em DCM (400 mL) a 0°C sob N<sub>2</sub> foi adicionada piridina (15,8 mL, 0,196 mol). A esta mistura de reação foi adicionado via funil de adição cloreto de (2E)-3-(etiloxi)-2-propenoíla (22 g, 0,163 mol). Após aquecimento para temperatura ambiente a reação foi agitada por 18 horas, então diluída com NaHCO<sub>3</sub> saturado (400 mL). O produto bruto foi lavado sucessivamente com NaHCO<sub>3</sub> sat. (2x400 mL), salmoura (1x250 mL), e HCl 0,25M (1x250 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada a um óleo marrom que solidificou com repouso para render 34 g (94%) do composto título como um sólido marrom.

MS(ES+) m/z 222 (MH<sup>+</sup>).

10 (c) 7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

(2E)-3-(etiloxi)-N-[3-(metiloxi) fenil]-2-propenamida (25g; 0,113 mol) foi dissolvida em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. E agitada por 1 hora. A mistura de reação foi vertida sobre gelo e filtrada. O produto bruto foi lavado com água e secado para render o composto título (12 g; 60%) como um sólido castanho.

MS (ES+) m/z 175.6 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.80 (s, 3H), 6.30 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 6.77 - 6.83 (m, 2 H) 7.55 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 11.63 (s, 1 H).

15 (d) 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona

Uma solução de 7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (5 g, 0,029 mol) em DMF (70 mL) a 0°C sob N<sub>2</sub> foi adicionada a NaH (dispersão 60% em óleo; 2,5 g; 0,063 mol) agitada por 10 minutos, aquecida para temperatura ambiente e agitada por ainda 30 minutos. A esta mistura de reação foi adicionado iodeto de alila (3,13 mL, 0,034 mol) e agitada por toda noite. A reação foi rapidamente resfriada com água (20 mL) e concentrada. O produto foi obtido após cromatografia de coluna (gradiente-5% MeOH em DCM) para render 4,2 g (68%).

MS(ES+) m/z 215,8 (MH<sup>+</sup>).

(e) [7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] acetaldeído

A uma solução agitada de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (4,41 g, 0,019 mol) em 1,4-dioxano (80 mL) e água (40 mL) sob N<sub>2</sub> foi adicionado periodato de sódio (9,5 g; 0,044 mol) e tetróxido de ósmio (10 mL, solução aquosa 4%) e agitada toda noite. A reação foi concentrada e particionada em 20% MeOH / DCM (300 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada. O produto foi obtido após cromatografia de coluna (acetato de etila puro) para render (??) g (71%) do composto título como um sólido verde.

MS(ES+) m/z 217,8 (MH<sup>+</sup>).

(f) {[[(3S,4R)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] carbamato de fenil metila

A uma solução agitada de (3R,4R)-3-hidroxi-4-[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-pirrolidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2006/002047,

35 Preparação 24(c)cis-3-hidroxi-4-[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-pirrolidino car-

boxilato de (+/-)-1,1-dimetil etila isômero E2) (2g, 5,7 mmoles) em DCM (50 mL) foi adicionada a ácido trifluor acético (50 mL) e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e colocada sob alto vácuo por 3 horas. Ao sal TFA dissolvido em 100 mL de 10:1 CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> : MeOH foi adicionado resina MP-carbonato (8g; 22,8mmoles) e agitada por toda noite. A  
5 mistura de reação foi filtrada e concentrada para prover o composto título como um óleo amarelo claro (1,4 g; 100%).

MS(ES+) m/z 251,3 (MH<sup>+</sup>).

(g) [((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila

10 [((3S,4R)-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila (300 mg, 1,20 mmoles) e [7-(metiloxi-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] acetaldeído (260 mg, 1,12 mmoles) foram combinados em DCM (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 1 hora então triacetoxi boroi-  
15 dreto de sódio (762 mg, 3,6 mmoles) foi adicionado e agitado por toda noite. A mistura de reação foi concentrada e o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (337 mg, 62%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH).

MS(ES+) m/z 452,3 (MH<sup>+</sup>).

(h) 1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

20 A uma solução de [((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila (337 mg, 0,746 mmol) foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20%, desgaseificada e colocada sob 1 atmosfera de H<sub>2</sub> por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada para obter o composto título como um óleo amarelo (235 mg, 100%).

25 MS(ES+) m/z 318,3 (MH<sup>+</sup>).

(i) Composto título

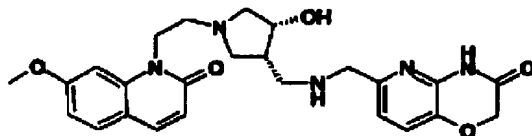
1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (118 mg, 0,372 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese, ver WO 2004/058144, Exemplo 7(d)) (77 mg, 0,398 mmol)  
30 foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas e então triacetoxi boroidreto de sódio (241 mg, 1,09 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo amarelo pálido (148 mg, 82%) após cromatografia de coluna.

MS (ES+)  $m/z$  496.5 ( $MH^+$ ).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 3.45-3.56 (m, 3 H) 3.74 (s, 4 H) 4.00 (s, 5 H) 4.24 (dd,  $J$  5.68, 2.15 Hz, 1 H) 4.39 (s, 3 H) 4.66 (s, 1 H) 4.73 - 4.82 (m, 3 H) 6.58 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H) 7.01 (dd,  $J$  8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.08 (d,  $J$  1.77 Hz, 1 H) 7.16 (d,  $J$  7.83 Hz, 1 H) 7.69 (d,  $J$  8.59 Hz, 1 H) 7.84 (d,  $J$  7.83 Hz, 1 H) 7.92 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H).

O sal dicloridrato foi obtido através de adição de 149  $\mu$ L de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 53: dicloridrato de 6-((((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



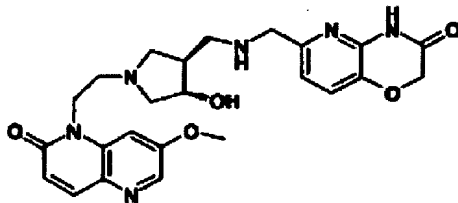
- 5 1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (111 mg, 0,350 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, exemplo 31(e)) (68 mg; 0,385 mmol) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas e então
- 10 triacetoxi boroidreto de sódio (233 mg, 1,05 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre como um óleo amarelo pálido (97 mg, 58%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM : MeOH :  $NH_4OH$ )

MS (ES+)  $m/z$  496.5 ( $MH^+$ ).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 3.49 (dd,  $J$  10.99, 1.64 Hz, 3 H) 3.69 - 3.81 (m, 4 H) 3.96 - 4.02 (m, 4 H) 4.23 (dd,  $J$  5.56, 2.02 Hz, 1 H) 4.34 (s, 3 H) 4.66 (s, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 4.73 - 4.82 (m, 3 H) 6.59 (d,  $J$  8.84 Hz, 1 H) 7.00 (d,  $J$  8.59 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.14 (d,  $J$  8.08 Hz, 1 H) 7.39 (d,  $J$  8.08 Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J$  8.59 Hz, 1 H) 7.90 (d,  $J$  9.60 Hz, 1 H).

O sal dicloridrato foi obtido através de adição de 102  $\mu$ L de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

- 15 Exemplo 54: fumarato de 6-((((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a) [((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila

- 20 A uma solução de [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o me-

til hemiacetal) (0,500 g, 2,29 mmoles) em 1:1 (MeOH / CHCl<sub>3</sub>) (40 mL) foram adicionados {[[(3S,4R)-4-hidroxi pirrolidin-3-il] metil] carbamato de fenil metila (0,658 g, 2,29 mmoles) e trietilamina (0,351 mL, 2,52 mmoles). A resultante solução foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,46g, 6,87 mmoles) foi adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por adicionais 18 horas. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor (0,760 g, 73%).

LCMS: m/z 453 (M+H)+.

(b) 1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

A uma solução de {[[(3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil]-3-pirrolidinil] metil] carbamato de fenil metila (0,76 g, 1,68 mmoles) em MeOH (10 mL) foi adicionado paládio sobre carbono 10% (0,20 g) e a resultante solução submetida a H<sub>2</sub> a 20 psi em um agitador Parr por 1 hora. Nenhuma reação foi observada. A solução foi então submetida a H<sub>2</sub> em 50 psi em um agitador Parr. A solução foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada sob pressão reduzida (0,408g, 76%).

LCMS:m/z 319,2 (M+H)+.

(c) Composto título

A uma solução de 1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,140 g, 0,44 mmol) em 1:1 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e)) (0,078 g, 0,44 mmol) e sulfato de sódio (0,100 g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,28 g, 1,32 mmoles) foi então adicionado e a solução agitada em temperatura ambiente por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor. O material foi ainda purificado por HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 1% em peso TFA) para render o composto título como o sal trifluor acetato (0,066g). A base livre foi obtida por tratamento com excesso de polímero suportado em resina carbonato em MeOH por 3 horas.

LCMS: m/z 481 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 3.04 - 3.12 (m, 3 H) 3.14 - 3.24 (m, 3 H) 3.26 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 3.37 (s, 5 H) 4.02 - 4.07 (m, 3 H) 4.27 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 4.46 - 4.57 (m, 2 H) 4.60 - 4.68 (m, 1 H) 4.70 (d, J=1.26 Hz, 2 H) 6.63 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 6.68 (s, 3 H) 7.09 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.31 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

O sal fumarato foi formado através de tratamento de 6-([[(3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil]-3-pirrolidinil] metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona com 1 equivalente de ácido fumárico em MeOH rendendo um sólido quase branco (0,026g, 10%).

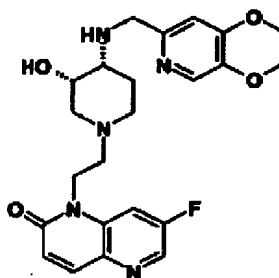
Exemplo 55: fumarato de 6-((((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona

A uma solução de 1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,140 g, 0,44 mmol) em 1:1 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 7(d)) (0,085 g, 0,44 mmol) e sulfato de sódio (0,100 g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,28 g, 1,32 mmoles) foi adicionado e a reação agitada adicionais 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel) [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) (CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH)] para render um óleo incolor. O material foi purificado por HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O 1% em peso TFA) para render o composto título como o sal trifluor acetato (0,090 g). A base livre foi obtida através de tratamento com excesso de polímero suportado em resina carbonato em MeOH por 3 hhoras. A sílica gel foi então filtrada e a solução concentrada.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.21 (dd, J = 10.34 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.46 (m, 1H).

O sal fumarato foi formado através de tratamento de 6-((((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona com 1 equivalente de ácido fumárico para render um sólido quase branco (0,035 g, 13%)

Exemplo 56: cloridrato de 1-(2-{(3S,4R)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil] amino]-3-hidroxi-1-piperidinil) etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) {(3S,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il etil]-3-hidroxi-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído metil hemiacetal (200 mg, 0,8396 mmol) e [(3S,4R)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 2) (182 mg, 1 eq.) foram agitados em clorofórmio (10 mL) plus MeOH (0,5 mL)

sob argônio por 2 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (534 mg, 3 eq.) foi adicionado em uma porção e a mistura foi agitada em temperatura ambiente pelo fim de semana, então rapidamente resfriada através de adição de hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (2 mL). A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para render o produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica, eluída com 0-20% (2 M amônia em MeOH) em DCM. Apropriadas frações foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para renderem {(3S,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil]-3-hidroxi-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (310 mg) como uma espuma castanha.

MS(ES+) m/z 407 (MH<sup>+</sup>).

(b) dicloridrato de 1-{2-[(3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

{(3S,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il etil]-3-hidroxi-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (310 mg, 0,7627 mmol) foi dissolvido em DCM (1 mL) e a solução foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (1 mL). Efervescência e formação de um precipitado foram observadas. Após 2 horas, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi secado sob pressão reduzida por toda noite, para render dicloridrato de 1-{2-[(3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona como um sólido quase branco (253 mg).

MS(ES+) m/az 307 (MH<sup>+</sup>).

(c) Composto título

dicloridrato de 1-{2-[(3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (247 mg, 0,6513 mmol) foi agitado em 9:1 v:v clorofórmio : MeOH (10 mL) em temperatura ambiente sob argônio e trietilamina (318 µL, 3,5 eq.) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (108 mg, para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas antes de ser tratada com triacetoxi boroidreto de sódio (414 mg) adicionado em uma porção. A mistura foi então agitada por toda noite em temperatura ambiente. Hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (5 mL) foi então adicionado e a fase orgânica foi diluída com DCM para levar o volume total para aproximadamente 100 mL. A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x50 mL). Os extratos de DCM combinados foram evaporados sob pressão reduzida e purificados por MDAP para renderem a base livre do composto título como uma espuma branca (130 mg).

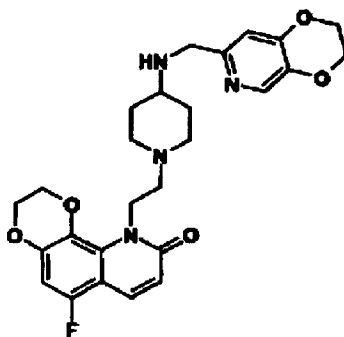


NMR  $\delta$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.44 (1H, d, J 2Hz), 8.34 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.91 (1H, d, J 10Hz), 7.54 (1H, dd, J 8Hz, 2Hz), 6.89-6.86 (2H, m), 4.53-4.44 (1H, m), 4.36-4.20 (5H, m), 4.12 (1H, s), 4.08 (2H, s), 3.32-3.28 (1H, m), 3.03-2.99 (2H, m), 2.80-2.71 (2H, m), 2.39 (1H, d, J 11Hz), 2.32-2.25 (1H, m), 1.95-1.84 (2H, m).

MS (ES+)  $m/z$  456 ( $\text{MH}^+$ ).

Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM e adição de 1 equivalente de 1M HCl / éter dietílico e então evaporando à secura. MS como aquele da base livre.

Exemplo 57: cloridrato de 10-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-flúor-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9 (10H)-ona



(a) 5-flúor-3-nitro-1,2-benzeno diol

Ácido bórico (20,45 g, 330,7 mmoles), e peróxido de hidrogênio (35%, 36,8 mL) em tetraidrofurano (150 mL) foram tratados com ácido sulfúrico concentrado (15 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. 1-(5-flúor-2-hidroxi-3-nitro fenil) etano-  
 10 na (15g, 75,4 mmoles) em tetraidrofurano (45 mL) foi adicionado e reação aquecida por 48 horas a 75°C. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com DCM (3x500 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente 20%-80% EtOAc:40-60 éter de petróleo para prover o dese-  
 15 do composto (6,55 g, 50%), uma mistura 5:1 de desejado produto e 1-(5-flúor-2-hidroxi-3-nitro fenil) etanona (4g) e 1-(5-flúor-2-hidroxi-3-nitro fenil) etanona recuperada (1,5 g).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ (DMSO) 6.91-6.97(m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 10.5 (bs, 2H).

(b) 7-flúor-5-nitro-2,3-diidro-1,4-benzo dioxina

Uma mistura de 5-flúor-3-nitro-1,2-benzeno diol (6,55g, 37,9 mmoles), carbonato de potássio anidro (21 g, 151,6 mmoles) e 1,2-dibromo etano (8,2 mL) em DMF (70 mL) foi aquecida a 80°C sob argônio por 5 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, água (200 mL) adicionada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x200 mL). As fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas, filtradas e evaporadas para rende-  
 20 rem o desejado composto (6,96 g, 93%).

$^1\text{H}$  NMR (250MHz)  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 4.38 (m, 4H), 6.88 (m, 1H), 7.25 (m 1H).

## (c) 7-flúor-2,3-diidro-1,4-benzo dioxin-5-amina

7-flúor-5-nitro-2,3-diidro-1,4-benzo dioxina (6,96 g, 35 mmoles) e Pd/C 5% (4g) em MeOH (500 mL) foram agitados por toda noite na presença de hidrogênio em pressão atmosférica em temperatura ambiente. O catalisador foi filtrado e solvente removido; o resíduo foi dissolvido em MeOH (100 mL), mais Pd/C 5% (pasta, 3 g) foi adicionado e mistura agitada por toda noite na presença de hidrogênio (45 psi) em temperatura ambiente. O catalisador foi filtrado e solvente removido; o resíduo tratado com DCM (20 mL), o sólido filtrado e composto em DCM carregado sobre sílica (pré-umedecida com éter de petróleo) e purificada usando um gradiente 10%-50% EtOAc: 40-60 éter de petróleo para prover o desejado composto (3 g, 51%).

MS(ES+) m/z 170 (MH<sup>+</sup>).

## (d) 6-flúor-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolina

Ácido sulfúrico concentrado (25 mL), ácido bórico (2,222g, 35,6 mmoles), sulfato de ferro (II) heptaidratado (831mg, 2,99 mmoles) e sal de sódio de ácido 3-nitro benzeno sulfônico (7,25 g, 32,2 mmoles) foram agitados em um frasco resfriado com um banho de gelo; glicerol (8,4 mL, 23 mmoles) e 7-flúor-2,3-diidro-1,4-benzo dioxin-5-amina (3,9 g, 23 mmoles) foram adicionados seguidos por água (25 mL). A reação foi aquecida a 140°C por 3 horas, então resfriada para temperatura ambiente. A mistura foi vertida sobre gelo – água (100 mL) e filtrada. O filtrado foi basificado para pH 8 com hidróxido de sódio 6N (130 mL) e então agitado com acetato de etila (300 mL) por 0,5 hora. A mistura foi então filtrada através de celite e as fases separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x300 mL), as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secadas, sobre sulfato de magnésio, filtradas e reduzidas para renderem um produto bruto que dissolveu em acetato de etila e purificado por filtração sobre uma almofada de sílica para render o composto como um sólido verde claro (2,78g, 60%).

MS(ES+) m/z 206 (MH<sup>+</sup>).

## (e) iodeto de 6-flúor-10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10-ium

6-flúor-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolina (2,78g, 13,6 mmoles) e iodeto de alila (2,5 mL, 27,2 mmoles) em tolueno (50 mL) sob argônio foram aquecidos a 90°C então a 120°C por 5 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, o solvente decantado e o sólido secado no forno a vácuo a 40°C por toda noite para render o desejado produto (4g, 80%).

MS(ES+) m/z 246(MH<sup>+</sup>).

## (f) 7-flúor-10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] quinolin-9 (10H)-ona

iodeto de 6-flúor-10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10-ium (4g; 10,7 mmoles), KOH (2,6g; 47,1 mmoles) e K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>] (7g; 21,4 mmoles) foram agitados em 1,4-dioxano aquoso 50% (100 mL) em temperatura ambiente, então a 45°C por toda noite.

Água (100 mL) foi adicionada e a camada aquosa extraída com 15% MeOH / DCM. As camadas orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio, e os solventes removidos. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-4% MeOH / DCM para render o desejado produto (0,62 g; 22%).

5 MS(ES+) m/z 261 (MH<sup>+</sup>).

(g) (7-flúor-9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) acetaldeído

7-flúor-10-(2-propen-1-il)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] quinolin-9 (10H)-ona (0,62g, 2,4 mmoles) foi dissolvida em DCM (20 mL) e resfriada para -78°C. Esta mistura foi então agitada com borbulhamento de O<sub>3</sub> por 25 minutos antes de adição de DMS (0,79 mL; 5,5 mmoles) e a reação foi aquecida para temperatura ambiente. Uma vez em temperatura ambiente esta foi agitada por ainda 30 minutos. Os solventes foram então removidos para renderem o desejado produto (0,75g, >100%).

MS(ES+), 264 (MH<sup>+</sup>)

15 (h) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de (7-flúor-9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) acetaldeído (375mg, 1,4 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 99(h)) (489 mg, 1,4 mmoles) em clorofórmio (10 mL) e MeOH (2 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora. A mistura foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (594 mg, 2,8 mmoles), agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Os solventes foram então removidos e o resíduo particionado entre solução saturada de bicarbonato de sódio e 10% MeOH / DCM. As fases foram separadas e a camada aquosa extraída com 10% MeOH / DCM (2x100mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-20% MeOH – DCM e depois para render 330 mg do desejado composto.

MS(ES+) m/z 597 (MH<sup>+</sup>).

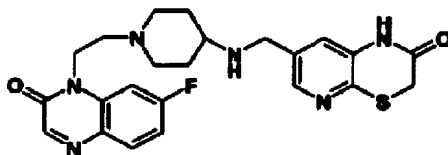
(i) Composto título

30 A uma solução de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-9-oxo-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-10 (9H)-il) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (330 mg) em clorofórmio (6 mL) ou adicionado HCl 4N em 1,4-dioxano (6 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Tolueno (10 mL) foi então adicionado e a solução foi evaporada, dissolvida em MeOH e tratada com resina básica Amberlyst A21 por 30 minutos. A resina foi filtrada e o solvente removido; o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-30% MeOH – DCM para render a base livre do composto título (200 mg; 73%).

$\delta$ H CD<sub>3</sub>OD, (250MHz) 1.57 (m, 2H), 2.04 (d, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.81 (m, 3H) 3.15 (d, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.30-4.41 (m, 8H), 4.73 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.06 (s, 1H).  
MS (ES+) m/z 497 (MH<sup>+</sup>).

Este composto foi convertido no sal de HCl através de dissolução de base livre em MeOH e tratamento com 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Este foi então evaporado à secura para render um sólido quase branco. LCMS como da base livre.

Exemplo 58: fumarato de 7-[[{1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} amino) metil]-1H-pirido[2,3-b][1,4] tiazin-2 (3H)-ona

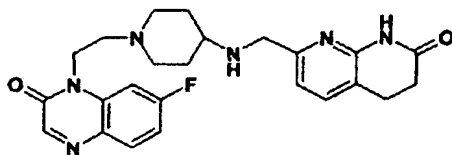


Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (60 mg, 0,166 mmol) e 2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido[2,3-b][1,4] tiazino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 48(e)) (85% puro, 44 mg, 0,197 mmol) em MeOH (3 mL), clorofórmio (3 mL), e trietilamina (0,06 mL) foi aquecida sob refluxo com peneiras moleculares de 3A por toda noite. Ela foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,11g) foi adicionado e a mistura foi agitada por outros 4 dias, com adição de mais duas porções de triacetoxi boroidreto (0,11g e 0,22g). Solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e a fase aquosa foi extraída várias vezes com MeOH / DCM 10%. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM rendeu a base livre do composto título (16 mg, 21%).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.40 (2H, m), 1.90 (2H, br.d), 2.18 (2H, t), 2.52 (1H, m), 2.68 (2H, t), 2.98 (2H, br. d), 3.57 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.31 (2H, t), 7.07 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 8.13 (1H, d), 8.23 (1H, s).  
MS (+ve ion electrospray) m/z 440 (MH<sup>+</sup>).

A base livre em DCM foi tratada com ácido fumárico 0,5 M (0,07 mL, um equivalente) e evaporada à secura. O sólido foi triturado com éter e secado para render o sal fumarato.

Exemplo 59: fumarato de 7-flúor-1-[2-(4-[[{7-oxo-1,5,6,7-tetraidro-1,8-naftiridin-2-il) metil] amino]-1-piperidinil) etil]-2 (1H)-quinoxalinona



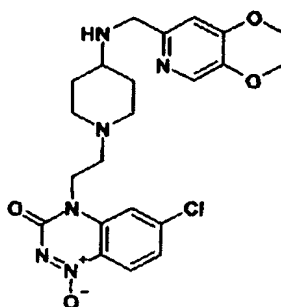
Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (60 mg; 0,166 mmol) e 7-oxo-1,5,6,7-tetraidro-[1,8] naftiridino-2-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, exemplo 307(f)) (35 mg, 0,197 mmol) em MeOH (3

mL), clorofórmio (3 mL) e trietilamina (0,06 mL) foi aquecida sob refluxo com peneiras moleculares de 3A por toda noite. Clorofórmio (2 mL) e MeOH (2 mL) foram adicionados, a mistura foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,11g; 0,52 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por toda noite em temperatura ambiente. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,11g) foi adicionado e a mistura foi agitada por toda noite novamente. Solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e a fase aquosa foi extraída várias vezes com 10% MeOH / DCM. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH – DCM rendeu a base livre do composto título (23 mg, 31%).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.46 (2H, m), 1.95 (presumed 2H, m, mostly obscured by water), 2.19 (2H, t), 2.56 (1H, m), 2.66 (4H, m), 2.97 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.31 (2H, t), 6.94 (1H, d), 7.07 (1H, td), 7.14 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 8.03 (1H, br. s), 8.22 (1H, s).

- 10 A base livre em DCM foi tratada com ácido fumárico 0,5M (0,1 mL, um equivalente) e evaporada à secura. O sólido foi triturado com éter, dissolvido em MeOH, evaporado e secado para render o sal fumarato.

Exemplo 60: 1-óxido cloridrato de 6-cloro-4-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona



- 15 (a) N-(5-cloro-2-nitro fenil) uréia

A uma solução de trifosgênio (3,613g, 12,175 mmoles) em tolueno (15 mL) foi adicionada uma solução de 5-cloro-2-nitro anilina (2,100 g, 12,175 mmoles) em tolueno (15 mL) em 0,5 hora e então a reação foi aquecida a 80°C por 24 horas. A reação foi então resfriada e cuidadosamente vertida sobre NH<sub>3</sub> aquoso. Esta mistura foi agitada por 1 hora, filtrada, lavada com água (100 mL), MeOH (50 mL) e acetato de etila (50 mL) para deixar o desejado produto como um sólido amarelo (1,558, 60%).

- (b) 1-óxido de 6-cloro-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona

Uma suspensão de N-(5-cloro-2-nitro fenil) uréia (1,558g, 7,230 mmoles) em uma solução aquosa de NaOH (4,34 g NaOH em 15 mL de água) foi aquecida a refluxo por 0,5 hora antes de resfriamento e tratamento com água (100 mL). A mistura foi então aquecida a

refluxo novamente e a mistura quente filtrada através de um funil de Buchner. O filtrado foi então acidulado com HCl conc. e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água (20 mL) e esecado em vácuo para render o desejado produto (700 mg, 49%).

MS(ES+) m/z 198/200 (MH<sup>+</sup>).

5 (c) 1-óxido de 6-cloro-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona

Óxido de 6-cloro-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona (700 mg, 3,544 mmoles) foi suspenso em DMF seco (20 mL) sob argônio em temperatura ambiente, e a suspensão agitada foi tratada com carbonato de potássio (1,614 mg., 11,695 mmoles) e iodeto de aliula (0,43 mL, 4,607 mmoles). Isto foi então agitado em temperatura ambiente por 2 horas antes de  
10 adição de ainda iodeto de alila (0,86 mL, 9,214 mmoles) e então a reação foi aquecida a 60°C por 1 hora antes de adição de água (100 mL). A mistura foi então extraída com DCM (3x200 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica com um gradiente 0-5% MeOH em  
15 DCM para render o desejado produto como um sólido amarelo claro (472 mg, 56%).

MS(ES+) m/z 238/240 (MH<sup>+</sup>).

(d) (6-cloro-1-óxido-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il) acetaldeído

1-óxido de 6-cloro-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona (104 mg, 0,438 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (4 mL) e água (2 mL). Periodato de sódio (234 mg, 1,096 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (0,09 mL de solução aquosa 4%). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas, e então extraída com 20% MeOH / DCM (3x100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem (6-cloro-1-  
20 óxido-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il) acetaldeído como um óleo amarelo impuro (89 mg, 85%).

MS(ES+) m/z 240/242 (MH<sup>+</sup>).

(e) {1-[2-(6-cloro-1-óxido-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il) etil]-4-piperidinil}(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (6-cloro-1-óxido-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il) acetaldeído (89 mg, 0,372 mmol) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 99(h)) (117mg, 0,334 mmol) em clorofórmio (5 mL) e MeOH (0,5 mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (212mg, 1,002 mmoles). A reação foi agitada por 1 hora antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com 10% MeOH em DCM  
30 (3x200mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% MeOH / DCM para prover o desejado composto como um óleo amarelo (81 mg, 42%).

MS(ES+) m/z 573/574 (MH<sup>+</sup>).

(f) Composto título

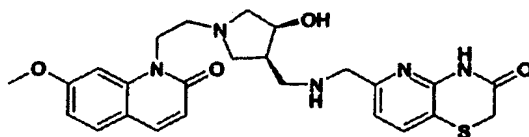
Uma solução de {1-[2-(6-cloro-1-óxido-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il) etil]-4-piperidinil}(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (81 mg, 0,141 mmol) em clorofórmio (1 mL) e MeOH (1 mL) foi adicionada a HCl 4M em 1,4-dioxano (1 mL) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora antes de evaporação, tratamento com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (50 mL). A reação foi então extraída com 20% MeOH em DCM (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título como uma espuma amarela (60 mg, 90%).

MS(ES+) m/z 473/475 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.38-1.51 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.52-2.82 (3H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.27-4.38(m, 6H), 6.81 (1H, s), 7.28 (1H, d, J 10Hz), 7.58 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, d, J 10.5Hz).

Este composto foi convertido ao sal de HCl por dissolução de base livre obtida em 1:1 DCM : MeOH e adição de 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 61: dicloridrato de 6-((((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino) metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona



(a) {[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila

A uma solução agitada de (3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-pirrolidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2006/002047 preparação 24(c), cis-3-hidroxi-4-[[[(fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-pirrolidino carboxilato de (+/-)-1,1-dimetil etila, isômero E1) (1 g, 2,85 mmoles) em DCM (50 mL) foi adicionado ácido trifluor acético (50 mL) e agitado por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e colocada sob alto vácuo por 3 horas. Ao sal TFA dissolvido em DCM (50 mL) foi adicionada resina MP-carbonato (4 g; 11,4 mmoles) e agitada por toda noite. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para prover o composto título como um óleo amarelo pálido (840 mg, 100%).

MS(ES+) m/z 251,3 (MH<sup>+</sup>).

(b) [(3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-3-pirrolidinil) me-

til] carbamato de fenil metila

5        [[[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] carbamato de fenil metila (840 mg, 3,35 mmoles) e [7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] acetaldeído (663 mg, 3,05 mmoles) foram combinados em DCM anidro (10 mL) e MeOH anidro (2 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 1 hora, então triacetoxi boroidreto de sódio (2,03g, 9,12 mmoles) foi adicionado e agitado por toda noite. A mistura de reação foi concentrada e o composto título foi obtido como um óleo amarelo pálido (1g, 71%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

MS(ES+) m/z 452,8 (MH<sup>+</sup>).

10        (c)1-{2-[(3S,4S)-3-(aminometil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

15        A uma solução de [[[3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-3-pirrolidinil] metil] carbamato de fenil metila (1 g, 2,21 mmoles) foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20%, desgaseificada e colocada sob 1 atm de H<sub>2</sub> por 2 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite e concentrada para obter o composto título como um óleo amarelo (622 mg, 89%).

MS (ES+) m/z 318,3 (MH<sup>+</sup>).

(d)Composto título

20        1-{2-[(3S,4S)-3-(aminometil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (146 mg, 0,460 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 7(d)) (98 mg, 0,506 mmol) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas e então triacetoxi boroidreto de sódio (306 mg; 1,38 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A  
25        mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo amarelo pálido (91 mg, 40%) após cromatografia de coluna (90::10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

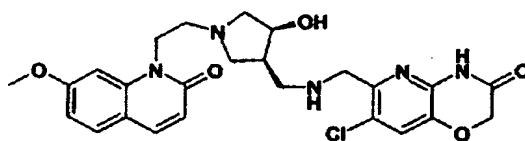
MS (ES+) m/z 496.4 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3.43 - 3.55 (m, 3 H) 3.58 (s, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 4.00 (s, 4 H) 4.38 (s, 2 H) 4.65 (s, 1 H) 4.76 (t, *J* 5.94 Hz, 3 H) 6.59 (d, *J* 9.35 Hz, 1 H) 7.02 (dd, *J* 8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.16 (d, *J* 7.83 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J* 8.59 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J* 7.83 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J* 9.35 Hz, 1 H).

O sal dicloridrato foi obtido pela adição de 92 µL de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

30        Exemplo 62:dicloridrato de 7-cloro-6-([[(3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil]-3-pirrolidinil] metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona





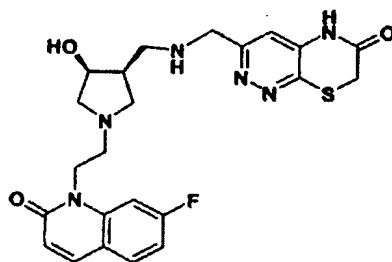
1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (68 mg, 0,214 mmol) e 7-cloro-3-oxo3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/064421, exemplo 15(c)) (50 mg, 0,236 mmol) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de car-  
 5 bonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas e então triacetoxi boroidreto de sódio (143 mg, 0,643 mmol) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre de composto título como um óleo pálido (96 mg; 87%) após cromatografia de coluna

MS (ES+)  $m/z$  514 ( $MH^+$ ).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 3.40 (dd,  $J$  12.63, 6.06 Hz, 2 H) 3.57 (dd,  $J$  12.38, 6.57 Hz, 2 H) 3.68 (s, 1 H) 3.75 (t,  $J$  5.43 Hz, 3 H) 4.00 (s, 4 H) 4.47 (s, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 4.73 - 4.82 (m, 5 H) 6.61 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H) 7.01 (dd,  $J$  8.72, 1.89 Hz, 1 H) 7.08 (d,  $J$  1.52 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.69 (d,  $J$  8.84 Hz, 1 H) 7.91 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H).

O sal dicloridrato foi obtido através de adição de 93  $\mu$ L de 4N HCl / 1,4-dioxano a  
 10 uma solução da base livre.

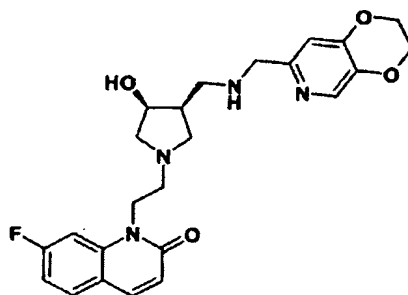
Exemplo 63:3-[[[(3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil) amino] metil]-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazin-6 (7H)-ona



Uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (100 mg; 0,33 mmoles) e 6-oxo-6,7-diidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazino-  
 15 3-carbaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 58) (65 mg, 0,33 mmol) em metanol (2 mL), DCM (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (210 mg; 1,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatu-  
 ra ambiente por 4 horas. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol – DCM – 1%  $NH_4OH$  para render 42 mg do composto título como um  
 20 óleo que solidificou a um pulverizado quase branco com repouso.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.39 - 2.50 (m, 1 H) 2.68 - 2.80 (m, 3 H) 2.86 - 2.99 (m, 4 H) 3.13 (dd, *J*= 10.5, 5.6 Hz, 1 H) 3.49 (dd, *J*=14.1, 7.1 Hz, 2 H) 3.73 - 3.81 (m, 2 H) 4.35 - 4.49 (m, 3 H) 6.60 (d, *J*=9.49 Hz, 1 H) 7.07-7.10 (m, 2 H) 7.43 (d, *J*=11.9 Hz, 1 H) 7.76 (dd, *J*=8.6, 6.3 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=9.5 Hz, 1 H) MS (+ve ion electrospray) *m/z* 485 (M+H)+.

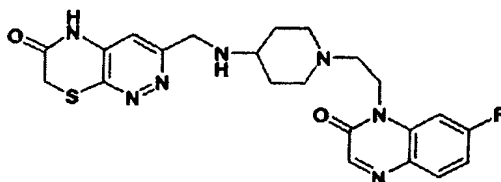
Exemplo 64: dicloridrato de 1-[2-((3S,4S)-3-[[[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinolinona



Uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (60 mg; 0,2 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (32mg, 0,2 mmol) em metanol (1 mL), DCM (3mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (85 mg; 0,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol-DCM-1% NH<sub>4</sub>OH para render um óleo. O óleo foi tratado com HCl 1M em Et<sub>2</sub>O para render o composto título (50 mg) como um sal cloridrato.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.35 - 2.45 (m, 1 H) 2.57 (t, *J*=8.84 Hz, 1 H) 2.62 - 2.70 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 2 H) 2.96 (dd, *J*=9.09, 7.83 Hz, 1 H) 3.14 (dd, *J*=10.36, 5.56 Hz, 1 H) 3.33 (dt, *J*=3.28, 1.64 Hz, 1 H) 3.73 - 3.81 (m, 2 H) 4.31 (dd, *J*=5.05, 2.78 Hz, 2 H) 4.35 - 4.46 (m, 5 H) 6.61 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.10 (td, *J*=8.53, 2.40 Hz, 1 H) 7.42 (dd, *J*=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.59, 6.32 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H).  
MS (+ve ion electrospray) *m/z* 455 (M+H)+.

Exemplo 65: fumarato de 3-[[[1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil] amino]metil]-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazin-6 (7H)-ona



Uma solução de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (90 mg; 0,25 mmol) e 6-oxo-6,7-diidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazino-3-

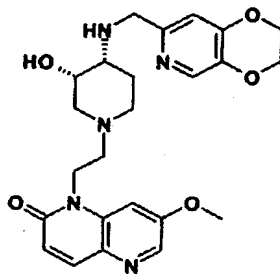
carbaldeído (para a síntese ver WO 2004/058144, exemplo 58(d)) (48mg, 0,25 mmol) em MeOH (5 mL), clorofórmio (5 mL) e trietilamina (0,09 mL) foi aquecida sob refluxo com pe-  
neiras moleculares 3A por toda noite. Ela foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio  
5 (0,166g; 0,78 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 8  
horas. Ainda triacetoxi boroidreto (0,166 g) foi adicionado e agitação continuada por toda  
noite. Solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para basificar e a fase aquosa  
foi extraída várias vezes com 10% MeOH – DCM. As frações orgânicas foram secadas e  
evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% MeOH-DCM rendeu a base  
livre do com posto título (61 mg, 52%).

$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.41 (2H, m), 1.90 (2H, br.d), 2.18 (2H, t), 2.57 (1H, m), 2.68  
(2H, t), 2.97 (2H, br. d), 3.65 (2H, s), 4.09 (2H, s), 4.31 (2H, t), 7.08 (3H, m), 7.20 (1H,  
d), 7.86 (1H, dd), 8.23 (1H, s)

MS (+ve ion electrospray) m/z 470 (MH<sup>+</sup>).

10 A base livre em clorofórmio foi tratada com um equivalente de ácido fumárico 0,5 M  
em MeOH e evaporada à secua para render o sal fumarato.

Exemplo 66:cloridrato de 1-(2-((3S,4R)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il  
metil) amino]-3-hidroxi-1-piperidinil) etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



(a)((3S,4R)-3-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil)

15 carbamato de 1,1-dimetil etila

[7-(metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H) acetaldeído metil hemiacetal (200 mg) e  
[(3S,4R)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO  
2004/058144, exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico E-  
nantiômero 2) (182mg) foram agitados em clorofórmio (10 mL) plus MeOH (0,5 mL) sob ar-  
gônio por 2 horas. Triacetoxi boroidreto de sódio (534 mg) foi adicionado em uma porção e a  
20 mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite, então rapidamente resfriada  
pela adição de hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (2 mL). A fase orgânica foi  
separada usando uma frita hidrofóbica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x20mL). Os  
extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e  
25 evaporados sob pressão reduzida para renderem o produto bruto, que foi purificado por  
cromatografia de coluna sobre sílica, eluída com 0-20% (2M amônia em MeOH) em DCM.  
Apropriadas frações foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para renderem

o composto título (226 mg) como uma espuma quase branca.

MS(ES+) m/z 419(MH<sup>+</sup>).

(b)dicloridrato de 1-{2-[(3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

5 ((3S,4R)-3-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (223mg) foi dissolvido em DCM (2 mL) e a solução foi tratada com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (2 mL). Efervescência e formação de um precipitado foram observadas. Após 2 horas, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi secado sob pressão reduzida por toda noite, para render o composto

10 título como um sólido amarelo claro (209 mg).

MS(ES+) m/z 319 (MH<sup>+</sup>).

(c)Composto título

Dicloridrato de 1-{2-[(3S,4R)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (209 mg) foi agitado em 9:1 v:v clorofórmio : MeOH (5 mL) em temperatura ambiente sob argônio, e trietilamina (250 µL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos, então 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (88 mg, para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 2(c) ou WO 03/087098, exemplo 19(d)) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas antes de ser tratada com triacetoxi boroidreto de sódio (360 mg) adicionado em

15 uma porção. A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por toda noite. Hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (2 mL) foi então adicionado e a fase orgânica foi diluída com DCM para levar o volume total para aproximadamente 50 mL. A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram evaporados sob pressão reduzida e purificados por

20 MDAP para renderem a base livre do composto título como goma incolor (30 mg).

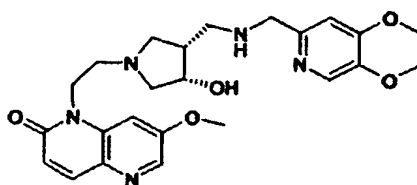
NMR δ (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.71 (1H, s), 8.29 (1H, d, J 2Hz), 8.10 (1H, s), 7.87 (1H, d, J 10Hz), 7.21 (1H, d, J 2Hz), 6.85 (1H, s), 6.75 (1H, d, J 10Hz), 4.58-4.46 (2H, m), 4.39-4.28 (4H, m), 4.08 (1H, s), 4.02 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.33-3.29 (1H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.83-2.70 (2H, m), 2.42 (1H, d, J 11Hz), 2.35-2.28 (1H, m), 1.92-1.81 (2H, m).

MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM e adição de 1 equivalente de HCl / éter dietílico 1M então evaporando à secura. MS como aquele da base livre.

Exemplo 67:fumarato de 1-[2-((3S,4S)-3-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

30



(a)[[(3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila

A uma solução de [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (0,654 g, 3,0 mmoles) em 1:1 (MeOH / CHCl<sub>3</sub>) (50 mL) foi adicionados  
 5 {[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (0,750 g, 3,0 mmoles) e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,100 g) e a resultante solução agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,91 g, 9,0 mmoles) foi adicionado e a solução agitada por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor  
 10 (0,897 g, 66%).

LCMS: m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

(b)1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

A uma solução de [(3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila (0,90 g, 1,99 mmoles) em MeOH (30 mL) foi adicionado paládio sobre carbono 10% catalítico (0,20 g) e a resultante solução submetida a H<sub>2</sub> em 50 psi em uma agitador Parr. A solução foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada sob pressão reduzida para render o produto (0,571 g, 90%).

LCMS: m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>.

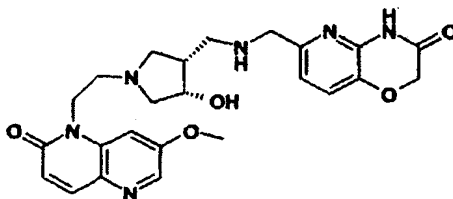
20 (c)Composto título

A uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,114 g, 0,358 mmol) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (0,059g, 0,358  
 25 mmol) e sulfato de sódio (0,100 g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,228 g, 1,07 mmoles) foi adicionado e a solução agitada por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor. O composto título como sal fumarato foi formado através de tratamento de 1  
 30 equivalente de ácido fumárico para render um sólido quase branco (0,048 g, 23%).

LCMS:  $m/z$  468 (M+H)+.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2.64 - 2.73 (m, 1 H) 3.04 - 3.14 (m, 6 H) 3.24 (ddd,  $J=18.44, 12.51, 5.94$  Hz, 2 H) 3.33 (dt,  $J=3.28, 1.64$  Hz, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 4.19 (s, 2 H) 4.31 - 4.36 (m, 2 H) 4.36 - 4.41 (m, 2 H) 4.51 - 4.62 (m, 3 H) 6.64 - 6.68 (m, 3 H) 6.98 (s, 1 H) 7.47 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H) 7.84 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.30 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H).

Exemplo 68:fumarato de 6-((((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

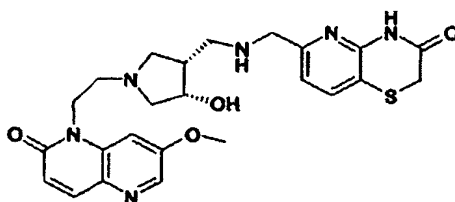


A uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-amino metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,114g, 0,358 mmol) em 1:1 (MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (25 mL) foram adicionados 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, exemplo 31(e)) (0,064g, 0,358 mmol) e sulfato de sódio (0,10g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente.  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (0,228g, 1,07 mmoles) foi adicionado e a solução agitada por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100%  $\text{CHCl}_3$  / (90:10:1)  $\text{CHCl}_3$  / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$ ] para render um óleo incolor. Um sal fumarato foi formado através de tratamento com 1 equivalente de ácido fumárico para render o composto título como um sólido quase branco (0,038g, 18%).

LCMS:  $m/z$  481 (M+H)+.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2.68 - 2.78 (m, 1 H) 2.96 - 3.06 (m, 3 H) 3.06 - 3.16 (m, 3 H) 3.23 (dd,  $J=12.51, 5.18$  Hz, 1 H) 3.33 (dt,  $J=3.28, 1.64$  Hz, 3 H) 4.01 - 4.07 (m, 3 H) 4.26 (d,  $J=1.77$  Hz, 2 H) 4.45 - 4.57 (m, 2 H) 4.59 - 4.67 (m, 1 H) 4.69 (d,  $J=1.26$  Hz, 2 H) 6.62 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 6.66 (s, 2 H) 7.09 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H) 7.36 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H) 7.46 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H) 7.86 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 8.29 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H)

Exemplo 69:fumarato de 6-((((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona



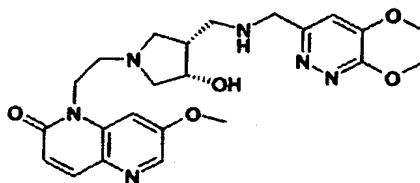
A uma solução 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-

1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,114g, 0,358 mmol) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25mL) foram adicionados 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 7(d)) (0,070g, 0,358 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,228g, 1,07 mmoles) foi adicionado e a solução agitada por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor. Um sal fumarato foi formado através de tratamento com 1 equivalente de ácido fumárico para render o composto título como um sólido quase branco (0,053g, 24%).

LCMS: m/z 497 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 2.96 - 3.07 (m, 3 H) 3.07 - 3.17 (m, 3 H) 3.24 (dd, J=12.63, 5.05 Hz, 1 H) 3.33 (dt, J=3.28, 1.64 Hz, 3 H) 3.37 (m, 1 H) 3.51 - 3.59 (m, 2 H) 4.01 - 4.07 (m, 3 H) 4.27 - 4.35 (m, 2 H) 4.45 - 4.57 (m, 2 H) 4.58 - 4.69 (m, 1 H) 6.59 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 6.66 (s, 2 H) 7.12 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.53 Hz, 1 H).

Exemplo 70:fumarato de 1-[2-((3S,4S)-3-[[[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



A uma solução de 1-[2-((3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,114g, 0,358 mmol) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (0,060g, 0,358 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,228g, 1,07 mmoles) foi adicionado e a solução agitada por adicionais 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor.

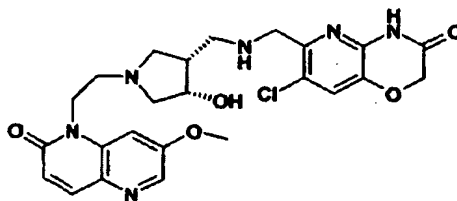
LCMS: m/z 469 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.41 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.61 (t, J=8.72 Hz, 1 H) 2.66 - 2.74 (m, 2 H) 2.81 - 2.90 (m, 3 H) 2.92 - 2.98 (m, 1 H) 3.13 (dd, J=10.36, 5.56 Hz, 1 H) 3.96 (d, J=2.53 Hz, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 4.38 (td, J=6.00, 3.16 Hz, 1 H) 4.43 - 4.52 (m, 4 H) 4.54 - 4.61 (m, 2 H) 6.74 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.52 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

Um sal fumarato foi formado através de tratamento com 1 equivalente de ácido fumárico para render o composto título como um sólido quase branco (0,018g, 8%).

Exemplo 71:fumarato de 7-cloro-6-([[(3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil]-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-

ona

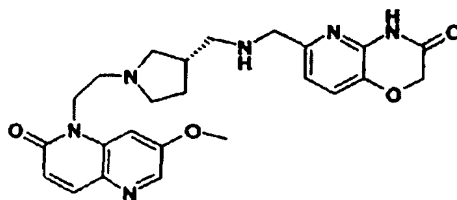


A uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,114g, 0,358 mmol) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/064421, Exemplo 15(c)) (0,076g, 0,358 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,228g, 1,07 mmoles) foi adicionado e a solução agitada por adicionais 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor. Um sal fumarato foi formado através de tratamento com 1 equivalente de ácido fumárico para render o composto título como um sólido quase branco (0,078g, 34%).

LCMS: m/z 515 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.23 - 2.34 (m, 1 H) 2.63 - 2.71 (m, 2 H) 2.71 - 2.80 (m, 2 H) 2.85 (dd, *J*=11.75, 7.20 Hz, 1 H) 2.90 - 2.95 (m, 1 H) 3.08 (dd, *J*=10.11, 5.81 Hz, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 3.98 (s, 4 H) 4.20 (td, *J*=6.13, 3.66 Hz, 1 H) 4.31 - 4.41 (m, 2 H) 4.68 (s, 3 H) 6.56 (s, 3 H) 6.64 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.85 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H).

Exemplo 72: 6-([(((3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino) metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a)[(((3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila

A uma solução de [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (0,500g, 2,29 mmoles) 1:4 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (40mL) foram adicionados [(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (para uma síntese ver WO 2006/002047 Preparação 23(b)) (0,536g, 2,29 mmoles) e trietilamina (0,351 mL, 2,52 mmoles) e a resultante solução agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,46g, 6,87 mmoles) foi adicionado e a solução agitada por 18 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor, (0,333g, 33%).



LCMS: m/z 437 (M+H)+.

(b)1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

A uma solução de [((3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila (0,33g, 0,761 mmoles) em MeOH (30 mL) foi adicionado paládio sobre carbono 10% catalítico (0,20g) e a resultante solução foi submetida a H<sub>2</sub> em 50 psi em um agitador Parr. A solução foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada sob pressão reduzida para render um óleo incolor (0,100g, 43%).

LCMS: m/z 303 (M+H)+.

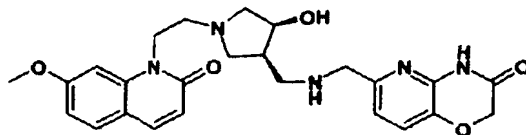
(c)Composto título

10 A uma solução de 1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,050g, 0,165 mmol) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (15 mL) foram adicionados 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, Exemplo 31(e)) (0,029g, 0,165 mmol) e sulfato de sódio (0,05g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,105g, 0,496 mmol) foi adicionado e a solução agitada por 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CH-Cl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor. O óleo foi purificado por HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O) para render o composto título como um sólido branco (0,0065g, 9%).

LCMS: m/z 465 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.53 (dd, J=13.01, 6.19 Hz, 1 H) 2.02 - 2.12 (m, 1 H) 2.40 - 2.52 (m, 2 H) 2.63 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 2.72 - 2.81 (m, 3 H) 2.82 - 2.86 (m, 1 H) 2.87 - 2.95 (m, 1 H) 3.74 - 3.82 (m, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 4.49 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.76 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.53 Hz, 1 H).

20 Exemplo 73:cloridrato de 6-(((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H) quinolinil] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



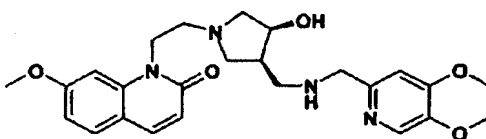
25 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (116mg, 0,365 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, Exemplo 31(s)) (72 mg, 0,402 mmol) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas e então triacetoxi boroidreto de sódio (243 mg, 1,1 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo amarelo pálido (91 mg, 40%) após cromatografia de coluna

MS (ES+)  $m/z$  480.3 ( $MH^+$ ).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 2.72 (d,  $J$  5.05 Hz, 1 H) 2.99 (d,  $J$  17.68 Hz, 3 H) 3.06 - 3.14 (m, 1 H) 3.14 - 3.20 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.33 (s, 4 H) 3.38 (s, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.23 - 4.33 (m, 2 H) 4.41 - 4.51 (m, 1 H) 4.55 (s, 1 H) 4.63 - 4.73 (m, 3 H) 6.34 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H) 7.11 (d,  $J$  7.83 Hz, 1 H) 7.39 (d,  $J$  7.83 Hz, 1 H) 7.65 (d,  $J$  8.59 Hz, 1 H) 7.80 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H).

O composto título sal cloridrato foi obtido através de adição de 43  $\mu$ L (um equivalente) de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 74:cloridrato de 1-[2-((3S,4S)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil] amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona



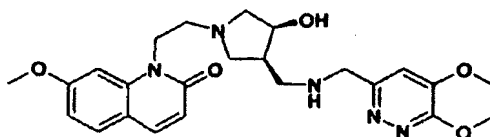
5 1-[2-((3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (94 mg, 0,296 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (54mg, 0,326 mmol) foram combinados em DCM anidro (5mL) e MeOH anidro (1mL) com uma espátula mde carbonato de sódio. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18  
10 horas e então triacetoxi boroidreto de sódio (197 mg, 0,884 mmol) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo claro (62 mg, 45%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

MS (ES+)  $m/z$  467.5 ( $MH^+$ ).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm 2.62 - 2.72 (m, 1 H) 2.87 (dd,  $J$  9.60, 7.58 Hz, 1 H) 2.94 - 3.00 (m, 3 H) 3.02 - 3.06 (m, 2 H) 3.23 (d,  $J$  5.56 Hz, 2 H) 3.33 (dt,  $J$  3.28, 1.64 Hz, 1 H) 3.94 - 4.00 (m, 3 H) 4.19 (s, 2 H) 4.31 - 4.41 (m, 5 H) 4.50 - 4.60 (m, 3 H) 6.37 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H) 6.94 - 7.03 (m, 3 H) 7.60 (d,  $J$  8.84 Hz, 1 H) 7.75 (d,  $J$  9.35 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H).

15 O composto título sal cloridrato foi obtido através de adição de 33  $\mu$ L (um equivalente) de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 75:cloridrato de 1-[2-((3S,4S)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil] amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona



20 1-[2-((3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (118 mg, 0,372 mmol) e 6,7-diidro[1,4] dioxina[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (68mg, 0,409 mmol) foram combinados em DCM anidro (5mL) e MeOH anidro (1mL) com uma espátula de carbonato de sódio. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas e então triacetoxi boroidreto de sódio (247 mg, 1,12 mmoles) foi adicionado e agitado

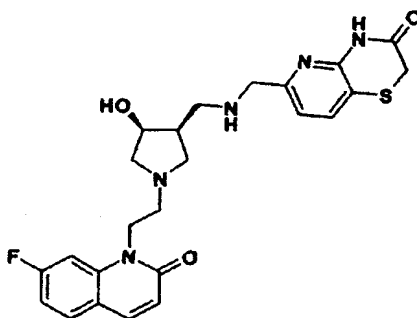
por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo claro (35 mg, 20%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

MS (ES<sup>+</sup>) *m/z* 468.3 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 2.65 (d, *J* 5.05 Hz, 1 H) 3.07 (s, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 3 H) 3.20 - 3.29 (m, 4 H) 3.97 (s, 3 H) 4.31 (d, *J* 2.02 Hz, 2 H) 4.48 (d, *J* 4.04 Hz, 2 H) 4.53 (s, 1 H) 4.59 (s, 5 H) 6.40 (d, *J* 9.35 Hz, 1 H) 6.96 - 7.06 (m, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.62 (d, *J* 8.59 Hz, 1 H) 7.78 (d, *J* 9.35 Hz, 1 H).

O composto título sal cloridrato foi obtido através de adição de 19  $\mu$ L (um equivalente) de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 76:cloridrato de 6-[[[(3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona



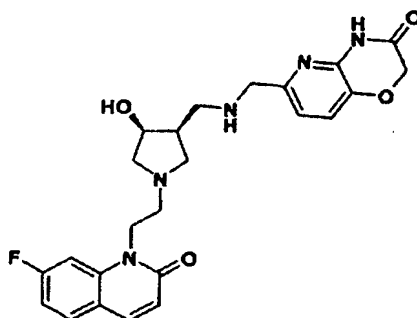
Uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (100 mg; 0,33 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese, ver WO 2004/058144, Exemplo 7(d)) (64 mg, 0,33 mmol) em metanol (2 mL), DCM (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,13g; 0,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol – DCM – 1% NH<sub>4</sub>OH para render um óleo. O óleo foi tratado com HCl 1M em Et<sub>2</sub>O para render o composto título (60 mg) como o sal dicloridrato.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 2.37 - 2.46 (m, 1 H) 2.59 (t, *J*=8.72 Hz, 1 H) 2.63 - 2.71 (m, 2 H) 2.77 - 2.89 (m, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.15 (dd, *J*=10.48, 5.43 Hz, 1 H) 3.33 (dt, *J*=3.28, 1.64 Hz, 3 H) 3.52 (s, 2 H) 3.77 - 3.85 (m, 2 H) 4.37 (td, *J*=5.94, 3.28 Hz, 1 H) 4.42 - 4.48 (m, 2 H) 6.62 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H) 7.03 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.10 (td, *J*=8.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.42 (dd, *J*=11.62, 2.27 Hz, 1 H) 7.69 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.75 (dd, *J*=8.72, 6.19 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H).

MS (+ve ion electrospray) *m/z* 484 (M+H)<sup>+</sup>.

Adição de um equivalente de ácido benzóico a uma solução de 6-[[[(3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona, seguida por evaporação, rendeu o sal benzoato.

Exemplo 77:dicloridrato de 6-[[[(3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a)1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona

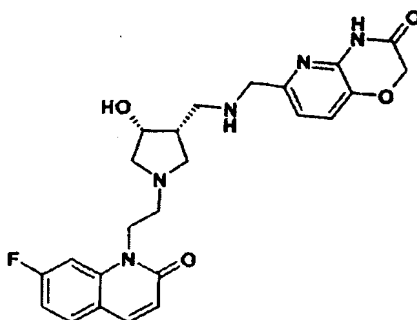
Preparada como o exemplo 78 (a)-(b) usando 7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldéido (0,205g, 1 mmol) e {[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila

5 (b)6-[[[(3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

Uma solução de 1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (100 mg; 0,33 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese, ver WO 2003/087098, Exemplo 31(e)) (60 mg, 0,33 mmol) em metanol (2 mL), DCM (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,13g; 0,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-20% metanol – DCM – 2% NH<sub>4</sub>OH para render um óleo. O óleo foi tratado com HCl 1M em Et<sub>2</sub>O para render o composto título (73 mg) como o sal dicloridrato.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.36 - 2.46 (m, 1 H) 2.58 (t, J=8.84 Hz, 1 H) 2.62 - 2.71 (m, 2 H) 2.78 - 2.84 (m, 1 H) 2.85 - 2.88 (m, 1 H) 2.98 (dd, J=9.09, 7.83 Hz, 1 H) 3.15 (dd, J=10.36, 5.56 Hz, 1 H) 3.33 (dt, J=3.28, 1.64 Hz, 3 H) 3.73 - 3.81 (m, 2 H) 4.36 (td, J=6.06, 3.28 Hz, 1 H) 4.42 - 4.47 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 6.62 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.10 (td, J=8.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=11.49, 2.15 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.59, 6.32 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=9.60 Hz, 1 H).

15 Exemplo 78:dicloridrato de 6-[[[(3R,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a){[(3R,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila

Uma solução de 7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (0,205 g, 1 mmol) e {[{(3S,4R)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (para uma síntese ver Exemplo 52(f) ou WO 2006/002047 Preparação 24(d) {[cis-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de (+/-)-fenil metila isômero E2) (0,25 g, 1 mmol) em metanol (1 mL) e clorofórmio (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite e triacetoxi boroidreto de sódio (0,636g; 3 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi extraída (3x) com DCM, secada (sulfato de sódio), evaporada, e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol – DCM – 1% NH<sub>4</sub>OH para render o produto como uma espuma (0,3 g).

10 MS(+ve eletrospray de elétrons) m/z 440 (M+H)+.

(b)1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona

Uma solução de ({(3R,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil) carbamato de fenil metila (0,3g) em metanol seco (15 mL) foi tratada com Pd/C 10% (0,08 g) e agitada sob 15 psi em temperatura ambiente por 2 horas. O catalisador Pd foi filtrado através de Celite. O filtrado foi evaporado à secua para render um óleo (0,2 g).

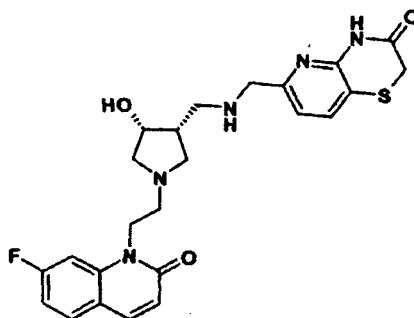
MS(+ve eletrospray de íons) m/z 305 (M+H)+.

(c)Composto título

20 Uma solução de 1-{2-[(3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (90 mg; 0,3 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, Exemplo 31(e)) (53 mg, 0,3 mmol) em metanol (2 mL), DCM (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,127g; 0,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-15% metanol – DCM – 1% NH<sub>4</sub>OH para render um óleo. O óleo foi tratado com HCl 1M em Et<sub>2</sub>O para render o composto título (36 mg) como o sal dicloridrato.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.38 - 2.46 (m, 1 H) 2.58 (t, J=8.84 Hz, 1 H) 2.63 - 2.71 (m, 2 H) 2.79 - 2.84 (m, 1 H) 2.86 - 2.91 (m, 1 H) 2.98 (dd, J=8.97, 7.96 Hz, 1 H) 3.15 (dd, J=10.48, 5.43 Hz, 1 H) 3.33 (dt, J=3.28, 1.64 Hz, 5 H) 3.78 (d, J=1.52 Hz, 2 H) 4.36 (td, J=6.06, 3.28 Hz, 1 H) 4.43 - 4.48 (m, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.62 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.11 (td, J=8.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=11.49, 2.15 Hz, 1 H) 7.76 (dd, J=8.59, 6.32 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=9.60 Hz, 1 H). MS (+ve ion electrospray) m/z 468 (M+H)+.

Exemplo 79:dicloridrato de 6-{[({(3R,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil) amino] metil}-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona

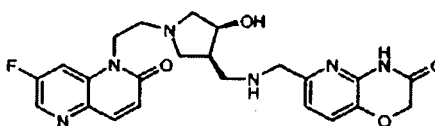


Uma solução de 1-((2-((3R,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil)-7-flúor-2-(1H)-quinolinona (90 mg; 0,3 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 7(d)) (60 mg, 0,3 mmol) em metanol (2 mL), DCM (4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,127g; 0,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-15% metanol – DCM – 1% NH<sub>4</sub>OH para render um óleo. O óleo foi tratado com HCl 1M em Et<sub>2</sub>O para render o composto título (40 mg) como o sal dicloridrato.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 3.37 (none, 21 H) 2.38 - 2.47 (m, 1 H) 2.59 (t,  $J=8.84$  Hz, 1 H) 2.63 - 2.71 (m, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 2 H) 2.88 - 2.91 (m, 1 H) 2.97 (dd,  $J=9.09, 7.83$  Hz, 1 H) 3.15 (dd,  $J=10.36, 5.56$  Hz, 1 H) 3.33 (dt,  $J=3.28, 1.64$  Hz, 3 H) 3.52 (s, 2 H) 3.77 - 3.85 (m, 2 H) 4.34 - 4.40 (m, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 2 H) 6.62 (d,  $J=9.35$  Hz, 1 H) 7.03 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 7.10 (td,  $J=8.46, 2.27$  Hz, 1 H) 7.42 (dd,  $J=11.49, 2.15$  Hz, 1 H) 7.69 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 7.75 (dd,  $J=8.59, 6.32$  Hz, 1 H) 7.90 (d,  $J=9.35$  Hz, 1 H).

MS (+ve ion electrospray)  $m/z$  484 (M+H)+.

Exemplo 80:cloridrato de 6-(((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H) etil)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil) amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a) (((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H) etil)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil) carbamato de fenil metila

[[[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil] carbamato de fenil metila (1,17g; 4,560 mmoles) e (7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (855 mg, 4,17 mmoles) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 1 hora e então triacetoxi boroidreto de sódio (2,76g; 12,44 mmoles) foi adicionados e agitados por toda noite. A mistura de reação foi concentrada e o composto título foi obtido como um óleo amarelo claro (1,69 mg, 87%) após cromatografia de coluna (90:10:DCM:MeOH).

MS(ES+)  $m/z$  442,4 (MH<sup>+</sup>).

(b) 1-2-[[[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2

(1H)-ona

A uma solução de (((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil} metil) carbamato de fenil metila (1,7 g; 3,85 mmoles) foi adicionado Pd/C 10%, desgaseificada e colocada sob 1 atm de H<sub>2</sub> por 18 horas. A mistura de reação foi filtrada  
5 através de celite e concentrada para obter o composto título como um óleo amarelo (1,3g; 100%).

MS(ES+) m/z 307,3 (MH<sup>+</sup>).

(c)Composto título

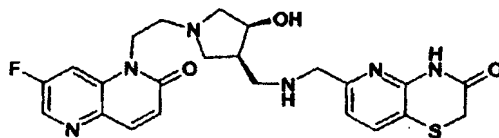
1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-  
10 ona (108mg; 0,353 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, Exemplo 31(e)) (69mg; 0,388 mmol) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas então triacetoxi boroidreto de sódio (235 mg; 1,06 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de  
15 reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo amarelo claro (80 mg; 48%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

MS (ES+) m/z 470.5 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2.69 (d, *J* 6.06 Hz, 1 H) 2.84 (d, *J* 7.07 Hz, 1 H) 2.88 - 2.95 (m, 2 H) 2.99 - 3.09 (m, 1 H) 3.12 (dd, *J* 9.60, 4.80 Hz, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 3.68 (s, 2 H) 4.24 - 4.31 (m, 2 H) 4.32 - 4.42 (m, 1 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 4.57 - 4.68 (m, 1 H) 4.71 (d, *J* 1.77 Hz, 2 H) 6.72 (d, *J* 9.85 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J* 7.83 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J* 8.08 Hz, 1 H) 7.89 - 8.00 (m, 2 H) 8.52 (d, *J* 2.02 Hz, 1 H).

O composto título, sal cloridrato foi obtido através de adição de 43 µL (um equivalente) de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 81:cloridrato de 6-[[(((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil} metil) amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona  
20



1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-  
ona (130mg; 0,423 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 7(d)) (90mg; 0,465 mmol) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas então triacetoxi boroidreto de sódio (282 mg; 1,27 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de  
25 reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo

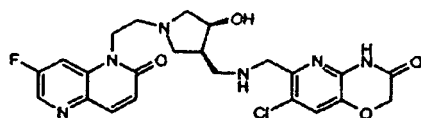
amarelo claro (95 mg; 46%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

MS (ES+) *m/z* 485.5 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 2.61 - 2.70 (m, 1 H) 2.72 - 2.82 (m, 3 H) 2.84 - 2.89 (m, 2 H) 2.94 - 3.06 (m, 2 H) 3.17 - 3.26 (m, 1 H) 3.57 (s, 2 H) 3.68 (s, 2 H) 4.29 (d, *J* 9.85 Hz, 2 H) 4.36 (ddd, *J* 14.65, 5.81, 5.56 Hz, 1 H) 4.51 (ddd, *J* 7.52, 4.04, 3.85 Hz, 1 H) 4.54-4.65 (m, 1 H) 6.68 (d, *J* 9.85 Hz, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 1 H) 7.80 - 7.86 (m, 1 H) 7.91-7.98 (m, 2 H) 8.52 (d, *J* 2.27 Hz, 1 H).

O composto título, sal cloridrato foi obtido através de adição de 43  $\mu$ L (um equivalente) de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 82:cloridrato de 7-cloro-6-[[[(3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



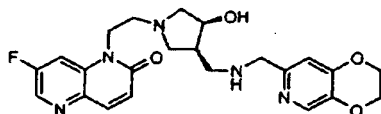
1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (118mg; 0,386 mmol) e 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/064421, Exemplo 15(c)) (90mg; 0,425 mmol) foram combinados em DCM anidro (5 mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espátula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas então triacetoxi boroidreto de sódio (257 mg; 1,16 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo amarelo claro (83 mg; 43%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

MS (ES+) *m/z* 503.3 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 2.69 - 2.78 (m, 3 H) 2.86 (dd, *J* 10.74, 6.19 Hz, 1 H) 2.91-3.00 (m, 1 H) 3.01-3.12 (m, 2 H) 3.23 (dd, *J* 9.22, 3.66 Hz, 1 H) 3.68 (s, 2 H) 4.29-4.39 (m, 3 H) 4.56 (td, *J* 6.63, 2.40 Hz, 1 H) 4.64 (ddd, *J* 14.78, 8.72, 6.32 Hz, 1 H) 4.71-4.75 (m, 2 H) 6.63 (d, *J* 9.60 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.87 (d, *J* 9.60 Hz, 1 H) 7.95 (dd, *J*=10.48, 2.15 Hz, 1 H) 8.51 (d, *J* 2.27 Hz, 1 H).

O composto título, sal cloridrato foi obtido através de adição de 41  $\mu$ L (um equivalente) de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 83:cloridrato de 1-[2-[(3S,4S)-3-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil] amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



1-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (110mg, 0,359 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO 03/087098, Exemplo 19(d)) (65 mg; 0,395 mmol) foram combinados em DCM anidro (mL) e MeOH anidro (1 mL) com uma espá-



tula de carbonato de sódio sólido. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 18 horas então triacetoxi boroidreto de sódio (239 mg, 1,08 mmoles) foi adicionado e agitado por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e purificada para obter a base livre do composto título como um óleo amarelo claro (46 mg, 28%) após cromatografia de coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH).

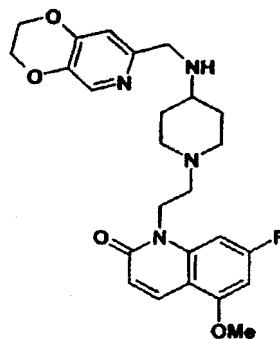
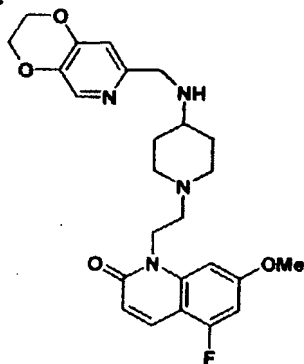
MS (ES<sup>+</sup>) *m/z* 456.4 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 2.54 (d, *J* 5.81 Hz, 1 H) 2.78 (dd, *J* 9.47, 7.20 Hz, 1 H) 2.82 - 2.91 (m, 5 H) 3.09 (d, *J* 5.56 Hz, 2 H) 3.33 (dt, *J* = 3.28, 1.64 Hz, 1 H) 4.03 - 4.12 (m, 2 H) 4.33 (dd, *J* 5.31, 2.53 Hz, 2 H) 4.37 - 4.41 (m, 2 H) 4.44 - 4.51 (m, 3 H) 6.78 (d, *J* 9.60 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.87-7.92 (m, 2 H) 7.96 (dd, *J* 10.61, 2.02 Hz, 1 H) 8.51 (d, *J* 2.27 Hz, 1 H).

O composto título, sal cloridrato foi obtido através de adição de 25  $\mu$ L (um equivalente) de 4N HCl / 1,4-dioxano a uma solução da base livre.

Exemplo 84:benzoato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

Exemplo 85:benzoato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-5-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona



(a)7-flúor-5-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona e 5-flúor-7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (mistura 1:1)

5,7-diflúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (350 mg, 1,58 mmoles) foi dissolvida em MeOH seco (7 mL). Metóxido de sódio (85 mg, 1,58 mmoles) foi lentamente adicionado e a reação aquecida a refluxo sob argônio por toda noite. Mais metóxido de sódio (42,5 mg, 0,79 mmol) foi adicionado e então após 3 horas mais metóxido de sódio (63,8 mg, 1,18 mmoles) foi adicionado. A reação foi agitada por toda noite em refluxo e então mais metóxido de sódio (85 mg, 1,58 mmoles) foi adicionado e a reação agitada em refluxo por toda noite. O MeOH foi removido e resíduo particionado entre água e acetato de etila. As camadas orgânicas secadas (sulfato de sódio) e evaporadas para renderem um óleo amarelo claro que foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 0-50% acetato de etila-40-60°C éter de petróleo para render 240 mg da mistura dos dois isômeros (62%).

MS(ES<sup>+</sup>) *m/z* 222 (MH<sup>+</sup>).

(b)7-flúor-5-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona e 5-flúor-7-(metiloxi)-1-(2-

propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (mistura 1:1)

7-flúor-5-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona e 5-flúor-7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (mistura 1:1) (240mg; 1,03 mmoles) foi dissolvida em DCM (8 mL) em um frasco de 3 gargalos e resfriada para -78°C. Esta foi então agitada sob O<sub>3</sub> por 20 minutos e a reação foi então rapidamente resfriada com DMS (0,29 mL; 4,12 mmoles). Esta foi então deixada aquecer para temperatura ambiente. Os solventes foram removidos para render produtos impuros (304 mg).

MS(ES+) m/z 236(MH<sup>+</sup>).

(c)(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[5-flúor-7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[7-flúor-5-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (mistura 1:1)

7-flúor-5-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona e 5-flúor-7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (mistura 1:1) (304mg; 1,29 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO 2004/058144, Exemplo 99(h)) (848 mg, 2,431 mmoles) (450 mg; 1,29 mmoles) foram dissolvidos em uma mistura 5:1 de clorofórmio e MeOH (25 mL: 5mL) e agitada em temperatura ambiente sob argônio por 1 hora. Esta foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (820 mg, 3,87 mmoles) e agitada por ainda uma hora. Solventes foram então removidos e o resíduo bruto purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% de MeOH / DCM. Frações contendo o desejado composto foram concentradas (300mg; 41%).

MS(ES+) m/z 569 (MH<sup>+</sup>).

(d)Composto título

(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[5-flúor-7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[7-flúor-5-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (mistura 1:1) (300mg; 0,53 mmol) foram dissolvidos em clorofórmio (5mL) e HCl 4M em solução de 1,4-dioxano foi adicionada (1mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob argônio por 1 hora. O sólido formado foi dissolvido em MeOH e os solventes removidos. Os sólidos foram redissolvidos em MeOH e agitados com resina Amberlyst até pH neutro ser atingido. A resina foi filtrada e solvente removido para render 220 mg de material bruto que foi purificado por cromatografia para render 82 mg de uma mistura 1:1 das bases livres dos compostos títulos.

MS(ES+) m/z 469 (MH<sup>+</sup>).

Este material foi separado por HPLC preparativa através de injeção simples sobre uma coluna Chiralpak AS-H eluindo com MeOH (0,1% isopropil amina) em uma taxa de fluxo de 20,0 mL / minuto com detecção UV em 254 nm para render as bases livres dos com-

postos títulos 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (39 mg, >99,8% pureza) e 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-5-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona (32mg, >99,8% de pureza).

- 5 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-b] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

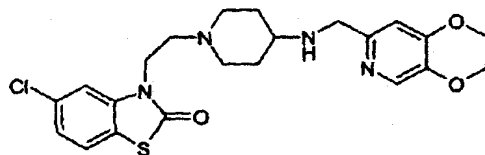
$^1\text{H NMR}$  (400MHz)  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD) 1.65 (1H, m), 2.10 (2H, d), 2.25 (2H, t), 2.73 (2H, t), 2.98 (1H, m), 3.19 (2H, d), 3.96 (3H, s), 4.1 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.49 (2H, t), 6.54 (1H, d), 6.78 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.39 (2H, m), 7.46 (1H, m), 7.99 (3H, m), 8.11 (1H, s).

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-b] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-5-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona

$^1\text{H NMR}$  (400MHz)  $\delta$  (CD<sub>3</sub>OD) 1.65 (2H, m), 2.10 (2H, d), 2.24 (2H, t), 2.72 (2H, t), 2.99 (1H, m), 3.18 (2H, d), 3.99 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.55 (1H, d), 6.75 (1H, m), 7.00 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.46 (1H, m), 7.99 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.20 (1H, d).

- Estes compostos foram convertidos aos compostos títulos, sais de ácido mono benzóico através de tratamento com 1 equivalente de ácido benzóico.

Exemplo 86: dicloridrato de 5-cloro-3-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-1,3-benzo tiazol-2 (3H)-ona



(a) 5-cloro-3-(2-propen-1-il)-1,3-benzo tiazol-2 (3H)-ona

- 5-cloro-1,3-benzo tiazol-2 (3H)-ona (1,85g, 10 mmoles) foi dissolvida em DMF (50 mL) e tratada com carbonato de potássio (1,66 g, 12 mmoles) e iodeto de alila (1,1mL, 12 mmoles) então aquecida a 100°C por 18 horas. O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo particionado entre água (100 mL) e acetato de etila (2x100 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, separada e secada. Cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de 10-50% acetato de etila / 40-60 éter de petróleo rendeu o composto título como um óleo que foi cristalizado em repouso (2,14g, 95%).

MS(ES+) m/z 226 e 228 (MH<sup>+</sup>, 100 e 30% respectivamente).

(b) (5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3 (2H)-il) acetaldeído

- 5-cloro-3-(2-propen-1-il)-1,3-benzo tiazol-2 (3H)-ona (0,43g, 1,9 mmoles) foi dissolvida em 1,4-dioxano (20 mL) e água (22 mL) foi adicionada. Periodato de sódio (0,94 g, 4,4 mmoles) foi adicionado seguido por tetróxido de ósmio 4% em água (2,1 mL) e agitados em temperatura ambiente por 30 minutos após cujo tempo formou-se um precipitado pesado. Água (20 mL) foi adicionada seguida por mais periodato de sódio (1,9g, 8,9 mmoles) e a

mistura agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi concentrada em vácuo par aum pequeno volume e particionada entre água (50 mL) e DCM (2x50 mL). As camadas orgânicas foram separadas e secadas. Cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradi-  
 ente de 25-100% de acetato de etila / 40-60 éter de petróleo rendeu 0,21 g, 48%) do com-  
 5 posto título.

MS(ES+) m/z 226 e 228 (M-H), 100 e 35%, respectivamente).

(c)Composto título

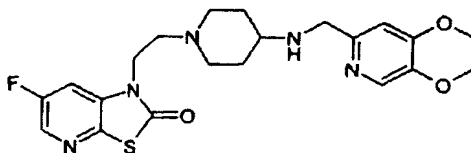
(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3 (2H)-il) acetaldeído (0,10g, 0,44 mmol) e (2,3-  
 diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,154g,  
 10 0,44 mmol) (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 99(h)) foram dissolvidos em  
 clorofórmio (10 mL) e MeOH (1,5 mL) e tratados com ácido acético (8 gotas) e ciano boro-  
 dreto de (poli estiril metil) trimetil amônio (Novabiochem) (4,1 mmoles/g, 0,87g), e a mistura  
 agitada em temperatura ambiente por 60 horas. A reação foi filtrada e evaporada à secura.  
 Cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de 0-12% MeOH / DCM rendeu {1-  
 15 [2-(5-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3 (2H)-il) etil]-4-piperidinil}(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piri-  
 din-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila como um óleo (0,25g, 100%). MS(ES+) m/z 561  
 e 563 (MH<sup>+</sup>). Este foi dissolvido em DCM (10 mL) e tratado com ácido trifluór acético (3 mL)  
 em temperatura ambiente por 18 horas e então evaporado à secura. O resíduo foi particio-  
 nado entre carbonato de potássio 10% em água (30 mL) e MeOH 10% em DCM (3x30 mL).  
 20 As camadas orgânicas foram secadas, filtradas e evaporadas à secura. Cromatografia sobre  
 sílica gel eluindo com um gradiente de 0-10% amônia 2M em MeOH / DCM rendeu a base  
 livre do composto título como um óleo (0,138g, 67%).

<sup>1</sup>H NMR δ( CDCl<sub>3</sub>) 1.29–1.45 (2H, m), 1.73 (2H, s), 1.80–1.93 (2H, m), 2.05–2.18 (2H,  
 m), 2.42–2.55 (1H, m), 2.66 (2H, t, J 6.5 Hz), 2.85–2.96 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H,  
 t, J 6.5Hz), 4.22–4.35 (4H, m), 6.82 (1H, s), 7.07–7.13 (2H, m), 7.33 (1H, d, J 4.8Hz),  
 8.10 (1H, s).

MS (ES+) m/z 461 and 463 (MH<sup>+</sup>, 30 and 10% respectively).

Este foi dissolvido em MeOH e tratado com excesso de HCl 1M em éter. A solução  
 foi evaporada à secura para render o composto título, dicloridrato como um sólido branco.

25 Exemplo 87:dicloridrato de 1-(2—{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)  
 amino]-1-piperidinil} etil)-6-flúor[1,3] tiazol[5,4-b] piridin-2 (1H)-ona



(a)2-cloro-5-flúor-3-nitro piridina

O composto título foi preparado a partir de 5-flúor-3-nitro-2 (1H)-piridinona (1,0 g,  
 6,3 mmoles) através do processo genérico de Sugimoto et al., Tetrahedron Letters (1999),  
 30 40, 7477-7478 para render 0,7g, 62%) de um óleo marrom que cristalizou em repouso.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{CDCl}_3)$  7,90-8,05 (1H,m), 8,55 (1H,d,J 2,8Hz).

(b)6-flúor[1,3] tiazol[5,4-b] piridin-2 (1H)-ona

2-cloro-5-flúor-3-nitro piridina (0,7g, 3,9 mmoles) foi suspensa em THF (20 mL) e tratada com água (0,43 mL), trietilamina (2,3 mL) e flocos de enxofre (0,63g). Esta mistura  
5 foi colocada em uma bomba de pressão Bergoff e pressurizada para 1500 kPa (15 bar) com monóxido de carbono então aquecida para 90°C por 18 horas. A reação foi deixada resfriar e excesso de monóxido de carbono foi ventilado, a solução / suspensão foi evaporada à secura e o resíduo particionado entre DCM e água. A fase orgânica foi secada, filtrada e evaporada à secura. Cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de 0-10% de  
10 MeOH / DCM seguido por ainda cromatografia com um gradiente de 0-100% de acetato de etila / 40-60 éter de petróleo rendeu o composto título (0,05 g, 7,4%).

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 171 (MH<sup>+</sup>, 100%).

(c)6-flúor-1-(2-propen-1-il)[1,3]tiazol[5,4-b] piridin-2 (1H)-ona

6-flúor[1,3] tiazol[5,4-b] piridin-2 (1H)-ona (0,045g, 0,31 mmol) foi dissolvida em  
15 DMF (3 mL) e tratada com carbonato de potássio (0,43g, 0,31 mmol) e iodeto de alila (0,03 mL, 0,33 mmol) então aquecida a 100°C por 18 horas. O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo particionado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, separada e secada. Cromatografia sobre sílica gel eluindo com um gradiente de 10-50% acetato de etila /40-60 éter de petróleo rendeu o composto título  
20 (0,046g, 83%) como um óleo.

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 211 (MH<sup>+</sup>, 100%).

(d)(6-flúor-2-oxo[1,3] tiazol[5,4-b] piridin-1 (2H) acetaldeído

6-flúor-1-(2-propen-1-il)[1,3]tiazol[5,4-b] piridin-2 (1H)-ona (0,046g, 0,22 mmol) foi dissolvido em DCM (8 mL) e MeOH (1 mL) e a solução resfriada para -70°C. Uma mistura  
25 gasosa contendo ozônio em oxigênio foi borbulhada através da solução por 20 minutos para render uma solução verde clara. Argônio foi então borbulhado através da solução por 5 minutos e então sulfeto de dimetila (0,064 mL, 0,87 mmol) adicionado. A mistura foi deixada aquecer para temperatura ambiente e então evaporada à secura para render um produto bruto que foi usado sem ainda purificação.

30 MS(ES<sup>+</sup>) m/z 245 (MH<sup>+</sup> para MeOH hemiacetal, 100%).

(e)Composto título

(6-flúor-2-oxo[1,3] tiazol[5,4-b] piridin-1 (2H)-il) acetaldeído (0,046g, 0,22 mmol) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,060g, 0,2 mmol) (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 99(h)) foram dissolvi-  
35 dos em clorofórmio (5 mL) e MeOH (1 mL) e tratados com ácido acético (10 gotas) e ciano boroidreto de (poli estiril metil) trimetil amônio (Novabiochem) (4,1 mmoles/g, 0,39g), e a mistura agitada em temperatura ambiente por 60 horas. A reação foi filtrada e evaporada à

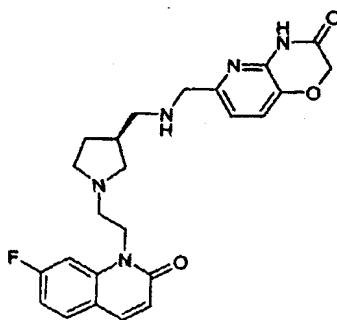
secura para render 1,1-dimetil etil-(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(6-flúor-2-oxo[1,3] tiazol[5,4-b] piridin-1 (2H)-il) etil]-4-piperidinila}. Esta foi dissolvida em DCM (3 mL) e tratada com ácido trifúor acético (1 mL) em temperatura ambiente e então evaporada à securo. O resíduo foi dissolvido em MeOH, agitado com resina carbonato suportada em polímero e então filtrada e evaporada. Cromatografia sobre sílica gel do resíduo, eluindo com um gradiente de 0-12% de amônio 2M em MeOH/DCM rendeu a base livre do composto título (0,05g, 51%).

$^1\text{H NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.29–1.45 (2H, m), 1.73 (2H, s), 1.80–1.93 (2H, m), 2.05–2.18 (2H, m), 2.42–2.55 (1H, m), 2.66 (2H, t, J 6.5 Hz), 2.80–2.92 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.99 (2H, t, J 6.5Hz), 4.22–4.35 (4H, m), 6.80 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J 2.5 and 9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J 1 and 2.5 Hz).

MS (ES+) m/z 446 ( $\text{MH}^+$ , 100%).

Isto foi dissolvido em MeOH e tratado com excesso de HCl 4M em 1,4-dioxano. A solução foi evaporada à securo para render o composto título, dicloridrato como um sólido quase branco.

Exemplo 88:6-[[[(3S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-3-pirrolidinil] metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a) (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído

Uma solução de 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona (5,0 g, 0,025 mmol) em 3:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH (500 mL) foi resfriada a  $-70^\circ\text{C}$  e  $\text{O}_3$  foi borbulhado através de solução por 20 minutos. Sulfeto de dimetila (19 mL, 0,25 mol) foi adicionado e a reação foi agitada por 90 minutos a  $-70^\circ\text{C}$ , então deixada aquecer para temperatura ambiente por toda noite. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida rendendo um óleo laranja espesso. Purificação por cromatografia de coluna sobre sílica el (gradiente de 1% a 100% hexano : acetato de etila) rendeu um sólido amarelo escuro (4,2g, 82%).

MS(ES+) m/z 206 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

(b){[(3S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-3-pirrolidinil] metil] carbamato de fenil metila

A uma solução de (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (1,17g, 5,71 mmoles) e [(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (pode ser preparada analogamente ao isômero 3R de preparação 23(b) em WO 2006/002047, a partir de (R)-3-(amino metil)-1-N-

Boc-pirrolidina)(1,34g, 5,71 mmoles) em 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH (80 mL) foram adicionados 8 eq. De Sulfato de sódio (6,5 g, 46 mmoles) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O intermediário imina foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (3,63g, 17,0 mmoles) e agitado por adicionais 16 horas. Os solventes foram removidos sob pressão  
 5 reduzida; o resíduo foi particionado entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado aquoso e a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia de coluna sobre sílica gel gradiente de 1% a 20% metanol : diclorometano) rendeu um óleo âmbar claro (820 mg, 34%).

MS(ES+) m/z [M+H]<sup>+</sup>.

10 (c)1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona

A uma solução de (((3S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-3-pirrolidinil) metil) carbamato de fenil metila (820 mg, 1,94 mmoles) em MeOH (30mL) foi adicionado paládio sobre carbono 5% (200mg, 50% em peso com água). A mistura foi hidrogenada a 15 psi por 2,5 horas, filtrada através de uma almofada de celite, e concentrada para render um óleo  
 15 claro que escureceu e solidificou em repouso (555mg, 99%).

MS(ES) m/z 290 [M+H]<sup>+</sup>.

(d)6-((((3S)-1-[2-(7-flúor -2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-3-pirrolidinil) metil) amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

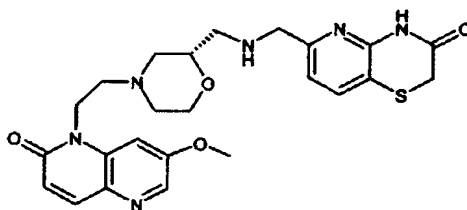
A uma solução de 1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-pirrolidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-  
 20 quinolinona (87mg, 0,30 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/087098, exemplo 31(e)) (54mg, 0,302 mmol) foi adicionado sulfato de sódio (355mg, 2,50 mmoles) e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. O intermediário imina foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (160 mg, 0,75 mmoles) e agitado por adicionais 16 horas). Os solventes foram removidos  
 25 sob pressão reduzida; o resíduo foi particionado entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso, e a camada orgânica foi secada (sulfato de sódio). Purificação por cromatografia de coluna sobre sílica gel (gradiente de 1% a 20% metanol : diclorometano) rendeu o composto título como um sólido quase branco amorfo (69 mg, 51%).

<sup>1</sup>H NMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.6Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.5 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.46-4.37 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.95 (apparent t,

1H), 2.80 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.91 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.48-2.07 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.58-1.28 (m, 1H).

MS(ES) m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 89:cloridrato de 6-((((2S)-4-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5 naftirin-1 (2H)-il] etil}-  
 30 2-morfolinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona



(a)racêmico 2-[[[(2R,S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil]-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona

A uma solução de 4-benzil-2-(cloro metil) morfolina (2,0g, 8,86 mmoles) em DMF (10 mL) foi adicionada ftalimida de potássio (1,96g, 10,6 mmoles) e a mistura foi aquecida a 165°C por 4 horas. Com resfriamento, a mistura de reação foi vertida em água (20 mL) e o produto foi extraído em CHCl<sub>3</sub> (3X) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma pequena quantidade de água, salmoura, e secadas (sulfato de sódio). Evaporação do solvente rendeu um sólido castanho claro que foi usado diretamente na etapa seguinte.

LC/MS (ES) m/e 337 (M+H)<sup>+</sup>.

(b)racêmico {[(2R,S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} amina

2-[[[(2R,S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil]-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona bruta (~8,8 mmoles) foi suspensa em etanol absoluto (15 mL) e tratada com monohidrato de hidrazina (0,75 mL, 15,4 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante cujo tempo a solução de reação tornou-se amarela e homogênea seguido por precipitação de um sólido branco. Após 2 horas, a reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com CHCl<sub>3</sub>, e os sólidos foram filtrados. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi tomado em CHCl<sub>3</sub> e lavado com uma pequena quantidade de água, salmoura, e secado (sulfato de sódio). Evaporação do solvente rendeu um óleo amarelo (1,69g) que foi usado diretamente na etapa seguinte.

LC/MS(ES) m/e 207 (M+H)<sup>+</sup>.

(c)racêmico {[(2R,S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila

A uma solução de {[(2R,S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} amina bruta (1,69g, 8,2 mmoles) em DCM (15 mL) a 0°C foi adicionado dicarbonato de di-t-butila (1,88 g, 8,6 mmoles). O banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido em vácuo e o resultante óleo foi purificado sobre sílica gel eluindo com CHCl<sub>3</sub> – MeOH – NH<sub>4</sub>OH, 96:4:1, provendo o composto título como um sólido branco (1,94g, 71% em 3 etapas):LC/MS (ES) m/e 307 (M+H)<sup>+</sup>.

(d){[(2S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila e {[(2R)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila

{[(2R,S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila (10g) foi resolvido via HPLC preparativa quiral (coluna Chiralcel OD 77 mm x 240 mm, 95:5 hexano : etanol, taxa de fluxo de 280 mL/minuto, 0,5 g por injeção, UV@ 254 nm) para prover {[(2S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila (4,9g, 99% ee, tempo de retenção + 4,194 minutos, [alfa]<sub>D</sub> = -14,6°) como um óleo incolor e {[(2R)-4-(fenil metil)-2-



morfolinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila (4,9g, >98% ee, tempo de retenção = 3,477 minutos,  $[\alpha]_D = +14,6^\circ$ ) como um óleo incolor.

(e)[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila

A uma solução de {[[(2S)-4-(fenil metil)-2-morfolinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila (4,9 g, 16 mmoles) em etanol (160 mL) foi adicionado Pd/C 10% (1,5g). A suspensão foi hidrogenada em 50 psi usando uma aparelhagem agitadora Parr por 8 horas. A reação foi filtrada através de uma almofada de celite e a almofada foi lavada várias vezes com metanol. O filtrado foi concentrado para render o composto título (3,35g, 97%) como um sólido incolor que não foi ainda purificado: LC/MS (ES) m/e 217 (M+H)<sup>+</sup>. A estereoquímica absoluta do composto título foi determinada através de dicroísmo circular vibracional (VCD).

(f)[[(2S)-4-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-2-morfolinil] metil] carbamato de 1,1-dimetil etila

A uma solução de [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (0,500g, 2,29 mmoles) em 1:1 (MeOH/CHCl<sub>3</sub>) (25 mL) foram adicionados [(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila (0,500g, 2,29 mmoles) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,46g, 6,87 mmoles) foi adicionado e a solução foi agitada 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% hexanos / EtOAc] para render um óleo amarelado (0,460g, 48%)

LCMS: m/z 419 (MH<sup>+</sup>).

(g)1-{2-(2S)-2-(aminometil)-4-morfolinil] etil}-7-(metilxoi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

A uma solução de [[(2S)-4-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-2-morfolinil] metil] carbamato de 1,1-dimetil etila (0,46g, 1,10 mmoles) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) foi adicionado HCl em 1,4-dioxano (1,10 mL, 4,40 mmoles) e a resultante solução agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Após concentração sob pressão reduzida, a base livre foi formada através de tratamento com excesso de carbonato MP para render um óleo amarelo (0,300g, 85%).

LCMS: m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>.

(h)Composto título

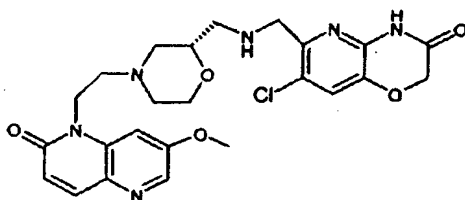
A uma solução de 1-{2-(2S)-2-(aminometil)-4-morfolinil] etil}-7-(metilxoi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,100g, 0,314 mmol) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 7(d))(0,061g, 0,314 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,200g, 0,942 mmol) foi adicionado e a solução agitada por adicionais 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor. O sal mono-HCl foi formado

através de tratamento com HCl 1N (um equivalente) em éter que rendeu o composto título como um sólido quase branco (0,094g, 56%).

LCMS:  $m/z$  497 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 1.26 (t,  $J=7.07$  Hz, 1 H) 1.98 - 2.04 (m, 2 H) 2.28 (td,  $J=11.37, 3.28$  Hz, 1 H) 2.61 - 2.72 (m, 4 H) 2.92 (dd,  $J=18.82, 11.24$  Hz, 2 H) 3.52 (s, 2 H) 3.58 - 3.69 (m, 2 H) 3.75 - 3.83 (m, 2 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 4.12 (q,  $J=7.16$  Hz, 1 H) 4.50 (t,  $J=7.20$  Hz, 2 H) 6.75 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 7.01 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 7.50 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 7.92 (d,  $J=9.85$  Hz, 1 H) 8.29 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H).

Exemplo 90: cloridrato de 7-cloro-6-((((2S)-4-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il]-2-morfolinil} metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

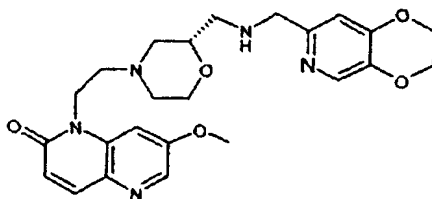


5 A uma solução de 1-{2-[(2S)-2-(amino metil)-4-morfolinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,100g, 0,314 mmoles) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/064421, Exemplo 15(c)) (0,067g, 0,314 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. NA(OAc)<sub>3</sub>BH (0,200g, 10 0,942 mmol) foi adicionado e a solução agitada 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub> / (90:10:1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor. O sal mono-HCl foi formado por tratamento com HCl 1N (um equivalente) em éter que rendeu o composto título como um sólido quase branco (0,095g, 54%).

LCMS:  $m/z$  515 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 2.02 (t,  $J=10.61$  Hz, 1 H) 2.28 (td,  $J=11.37, 3.28$  Hz, 1 H) 2.64 - 2.74 (m, 4 H) 2.88 - 2.98 (m, 2 H) 3.62 (td,  $J=11.37, 2.27$  Hz, 1 H) 3.67 (td,  $J=4.99, 2.65$  Hz, 1 H) 3.84 - 3.92 (m, 3 H) 4.04 (s, 3 H) 4.43 - 4.53 (m, 2 H) 4.67 (s, 2 H) 6.74 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.48 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H) 7.90 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 8.27 (d,  $J=2.27$  Hz, 1 H).

15 Exemplo 91: 1-[2-((2S)-2-(((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino} metil)-4-morfolinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



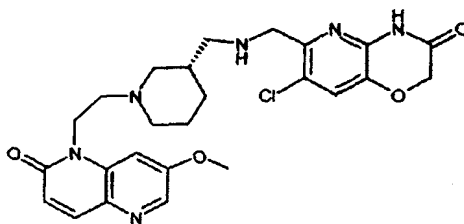
A uma solução de 1-{2-[(2S)-2-(amino metil)-4-morfolinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-

naftiridin-2 (1H)-ona (0,100g, 0,3314 mmol) em 1:1 (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (25 mL) foram adicionados 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 2(c) ou WO 03/087098, exemplo 19(d)) (0,052g, 0,314 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução foi agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,200g, 0,942 mmol) foi adicionado e a solução agitada por adicionais 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada para render um óleo incolor e ainda purificado por HPLC (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O) para render o composto título como um pulverizado branco (0,049g, 33%).

LCMS: m/z 468 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 2.28 (td, J=11.31, 3.16 Hz, 1 H) 2.61 - 2.72 (m, 4 H) 2.92 (dd, J=17.68, 11.12 Hz, 2 H) 3.58 - 3.67 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 2 H) 3.89 (ddd, J=9.98, 1.52, 1.39 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 4.30 - 4.40 (m, 4 H) 4.51 (td, J=7.07, 1.52 Hz, 2 H) 6.75 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.52 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.30 (d, J=2.53 Hz, 1 H).

Exemplo 92: 7-cloro-6-((((3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5 naftirin-1 (2H)-il] etil}-3-piperidinil) metil] amino) metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a)(3S)-3-((((fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila

A uma solução de (3S)-3-(amino metil)-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (2,0g, 9,33 mmoles) em DCM (12 mL) a 0°C foram adicionados trietilamina (1,7 mL, 12,1 mmoles) seguida por N-(benziloxi carboniloxi) succinimida (2,56g, 10,3 mmoles). Após uns poucos minutos o banho de resfriamento foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água (2X0,1N, bicarbonato de sódio aquoso saturado, salmoura, secada (sulfato de sódio) e concentrada. O produto foi purificado sobre sílica gel eluindo com 10% acetato de etila – DCM para render 3,48g de material contendo uma pequena quantidade de N-(benziloxi carboniloxi) succinimida que foi usada diretamente na etapa seguinte.

LC/MS (ES) m/e 349 M+H)+.

(b)[(3R)-piperidinil metil] carbamato de fenil metila

(3S)-3-((((fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (~9,3 mmoles) foi dissolvido em DCM (25 mL) e tratado com uma solução 4M de

HCl em 1,4-dioxano (24 mL, 96 mmoles). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, em cujo tempo LC/MS indicou que todo material de partida foi consumido. A reação foi concentrada em vácuo para render uma goma espessa. Este material foi dissolvido em água e extraído com acetato de etila. A fase aquosa foi separada e tratada com carbonato de sódio sólido para levar o pH para ~10. O produto foi então extraído em CHCl<sub>3</sub> (3X) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas para renderem o produto desejado como um óleo laranja (2,3 g, 100% para duas etapas).

LC/MS (ES) m/e 249 (M+H)<sup>+</sup>.

(c)[[(3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-piperidinil) metil] carbamato de fenil metila

A uma solução de [7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (0,250g, 1,15 mmoles) em 1:1 (MeOH / CHCl<sub>3</sub>) (25 mL) foram adicionados [(3R)-3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila (0,210g, 0,90 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,57g, 2,7 mmoles) foi adicionado e a solução agitada 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% hexanos / EtOAc] para render um óleo incolor (0,207g, 51%) LCMS: m/z 451 (M+H)<sup>+</sup>.

(d)1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-piperidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

A uma solução de [(3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] etil}-3-piperidinil) metil] carbamato de fenil metila (0,21 g, 0,44 mmol) em MeOH (30 mL) foi adicionado paládio sobre carbono 10% (0,20g) e a solução submetida a H<sub>2</sub> em 50 psi em um agitador Parr. A solução foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada sob pressão reduzida para render o desejado produto (0,149g, 100%).

LCMS: m/z 317,3 (MH<sup>+</sup>).

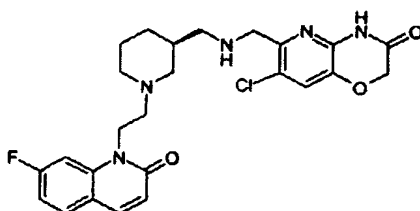
(e) Composto título

A uma solução de 1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-piperidinil] etil}-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,149g, 0,472 mmol) em 1:1 MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) foram adicionados 7-cloro-3-oxo-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/064421, exemplo 15(c)) (0,100g, 0,472 mmol) e sulfato de sódio (0,100g) e a resultante solução agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,300g, 1,42 mmoles) foi adicionado e a solução agitada 2 horas adicionais. A mistura de reação foi concentrada sobre sílica gel e cromatografada sobre uma coluna de sílica gel [0-100% CHCl<sub>3</sub> / (90:10;1) CHCl<sub>3</sub> / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] para render um óleo incolor e então ainda purificado por HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) para render o composto título como um pulverizado branco (0,041g, 17%).

LCMS: m/z 513 (M+H)+.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.04 (t, J=6.95 Hz, 1 H) 1.57 - 1.68 (m, 1 H) 1.73 - 1.78 (m, J=10.01, 3.46, 3.46, 3.28 Hz, 1 H) 1.80 - 1.91 (m, 3 H) 2.12 - 2.23 (m, 1 H) 2.56 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 2.97 (s, 1 H) 3.10 - 3.16 (m, 1 H) 3.85 - 3.93 (m, 2 H) 4.05 (s, 3 H) 4.48 - 4.56 (m, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 6.79 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.54 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

Exemplo 93: dicloridrato de 7-cloro-6-({[(3S)-1-{2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil}-3-piperidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



(a) 1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona

- Uma solução de (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (0,205g, 1 mmol) e
- 5 [(3R)-3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila (0,275g, 1 mmol) em metanol (1 mL) e DCM (3 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite e triacetoxi boroidreto de sódio (0,424g; 2 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi extraída (3x) com DCM, secada (sulfato de sódio), evaporada, e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol – DCM – 1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O para
- 10 render o produto como uma espuma (0,2g). A espuma (0,2g) em metanol seco (15 mL) foi tratada com Pd/C 10% (0,08g) e agitada sob 15 psi em temperatura ambiente por 2 horas. O catalisador Pd foi removido por filtração através de celite. O filtrado foi evaporado à secura para render um óleo (0,18g).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 304 (M+H)+.

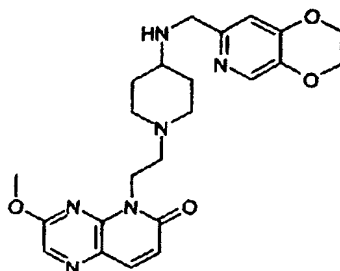
- 15 (b) 7-cloro-6-({[(3S)-1-{2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil}-3-piperidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

- Uma solução de 1-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (90mg; 0,3 mmol) e 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO 2003/064421, Exemplo 15(c)) (64 mg, 0,3 mmol)
- 20 em metanol (2mL), DCM (4mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,127g; 0,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi evaporada e cromatografada sobre sílica gel eluindo com 0-15% de metanol – DCM – 1% NH<sub>4</sub>OH para render um óleo. O óleo foi tratado com HCl 1M em Et<sub>2</sub>O para render o composto título (14 mg) como o sal dicloridrato.

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 1.07 (s, 1 H) 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 2 H) 1.83 - 1.94 (m, 2 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.56 - 2.61 (m, 2 H) 2.63 - 2.75 (m, 3 H) 2.97 (s, 1 H) 3.13 - 3.20 (m, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.49 (td,  $J=14.21, 7.71$  Hz, 2 H) 6.67 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 7.11 (td,  $J=8.46, 2.27$  Hz, 1 H) 7.38 - 7.50 (m, 2 H) 7.75 (dd,  $J=8.72, 6.19$  Hz, 1 H) 7.91 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H)

MS (+ve ion electrospray)  $m/z$  500 (M+H)+.

Exemplo 94:cloridrato de 5-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-3-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-6 (5H)-ona



(a)6-cloro-3-nitro-2-piridinamina

A uma solução resfriada em gelo de 2,6-dicloro-3-nitro piridina (55,65g, 288 mmoles) em EtOH (500 mL) foi adicionado carbonato de sódio (76,32g, 720 mmoles) seguido por amônia aquosa (35%, 21 mL). A reação foi então deixada aquecer para temperatura ambiente, agitada e, temperatura ambiente por 1 hora, então a 50°C por 1 hora e então a 90°C por 1 hora. Outros 20 mL de amônia aquosa foram adicionados e aquecimento continuado a 90°C por ainda 1 hora. Outros 50 mL de amônia aquosa foram adicionados e aquecimento continuado a 90°C por ainda 1 hora. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e o sólido foi filtrado, lavado com água (500 mL) e secado em vácuo para render o composto título como um sólido amarelo (37,25g, 75%).

<sup>1</sup>H NMR(250MHz)  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 6,94 (2H,d,  $J=8,5$ Hz), 8,38(2H,d,  $J=8,5$ Hz).

(b)6-({4-(metiloxi) fenil} metil} oxi)-3-nitro-2-piridinamina

Álcool 4-metoxi benzílico (4,8g, 34,7 mmoles) foi adicionado a sódio (0,8g, 34,7 mmoles) em tolueno (100 mL). Após maior parte do sódio ter dissolvido, 6-cloro-3-nitro-2-piridinamina (5g, 28,9 mmoles) foi adicionado e a reação foi aquecida a 120°C por 4 horas. Na medida em que ainda havia algum material de partida restante, mais anion do álcool 4-metoxi benzílico foi preparado em um frasco separado (0,6g de sódio em 300 mL de tolueno e 4g de álcool 4-metoxi benzílico foram usados) e adicionado à reação em temperatura ambiente. A reação foi então agitada em temperatura ambiente por 5 horas e então água (250 mL) foi adicionada e o volume reduzido para 200 mL. Éter dietílico foi então adicionado e a fase aquosa foi extraída (3x500 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), filtradas e evaporadas. O resíduo foi então cromatografado sobre sílica gel, eluindo com DCM para render 4,8g do composto título (60%).

$^1\text{H}$  NMR(250MHz)  $\delta$ (DMSO) 3.75 (3H, s), 5.31 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.94 (2H, m), 7.44 (2H, m), 8.20 (2H, bs), 8.25 (1H, s).

(c)6-([4-(metiloxi)-fenil] metil} oxi)-2,3-piridino diamina

A uma suspensão de 6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi)-3-nitro-2-piridinamina (4,8g, 17,5 mmoles) e zinco (11g, 175 mmoles) em metanol (200 mL) foi adicionado em gotas ácido acético (5 mL) em temperatura ambiente. Após 0,5 hora a reação foi filtrada através de celite e então o solvente foi evaporado. O resíduo foi particionado entre água (500 mL) e acetato de etila (500 mL), as fases foram separadas e a água extraída com acetato de etila (5x500 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, filtradas e evaporadas para renderem 3,9g do composto título como um sólido negro (91%).

MS (ES+) m/z 246 (MH<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$  NMR(250MHz)  $\delta$ (DMSO) 3.74 (3H, s), 4.12 (2H, bs), 5.03 (2H, s), 5.35 (2H, bs), 5.81 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.89 (2H, m), 7.32 (2H, m).

(d)N-[2-amino-6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi)-3-piridinil] glicinato de etila

A 6-([4-(metiloxi)-fenil] metil} oxi)-2,3-piridino diamina (3,9g, 15,9 mmoles) em DMF (200 mL) sob argônio, carbonato de potássio (4,8g, 35 mmoles) e então acetato de etil bromo (1,77mL, 15,9 mmoles) foram adicionados em temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas, então o solvente foi removido e o resíduo seco sob alto vácuo por 1 hora. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-5% metanol – DCM para render 5g do composto título (95%).

MS(ES+) m/z 332 (MH<sup>+</sup>).

(e)6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

N-[2-amino-6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi)-3-piridinil] glicinato de etila (5g, 15,1 mmoles) foi dissolvido em tolueno (500 mL) e aquecido em refluxo por 2,5 dias, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e dióxido de manganês (2,4g, 27,5 mmoles) foi adicionado. Após agitação por 5 horas em temperatura ambiente, 0,8 g de dióxido de manganês foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. A reação foi filtrada através de celite e a celite foi lavada plenamente com 20% metanol / DCM. O solvente foi removido e o sólido foi triturado com éter dietílico, filtrado, e lavado com mais éter dietílico para render o composto título como um sólido negro (2,1g, 50%).

$^1\text{H}$  NMR(250MHz)  $\delta$ (DMSO) 3.75 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.77(1H, d), 6.93 (2H, m), 7.50 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.08 (1H, d), 12.9 (1H, bs).

(f)trifluor metano sulfonato de 6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazin-3-ila

Uma solução de 6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (1g, 3,5 mmoles) em DMF (100mL) sob argônio foi resfriada para 0°C e tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 180 mg, 4,2 mmoles). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora antes de adição de N-fenil-bis-(trifluor metano sulfonimida) (1,1,1-

trifluór-N-fenil-N-[(trifluór metil) sulfonyl] metano sulfonamida) (1,54g, 4,2 mmoles). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, então água foi adicionada e os solventes foram evaporados a 35°C. O resíduo foi tratado com água e extraído com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e submetidas a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com DCM para render 1,54g do composto título (100%).

<sup>1</sup>H NMR(400MHz) δ(CDCI<sub>3</sub>) 3.83 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.94(2H, m), 7.31 (1H, d), 7.46 (2H, m), 8.33 (1H, d), 8.71 (1H, s).

(g)3-bromo-6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazina

trifluór metano sulfonato de 6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazin-3-ila (1,39g, 3,35 mmoles) foi dissolvido em tolueno seco (100 mL) sob argônio e brometo de tetra butil amônio (2,16g, 6,7 mmoles) foi adicionado. A reação foi aquecida a 85°C por 4 horas; 1,08g de brometo de tetra butil amônio foram adicionados e a reação foi aquecida para 90°C por outras 6 horas; 0,54g de brometo foi adicionado e a reação foi aquecida por 3 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, o tolueno foi evaporado, o resíduo foi particionado entre água (200 mL) e éter dietílico (400 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com éter dietílico (2x300 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água (300 mL) então secadas e evaporadas para renderem o composto título (1,19g, 100%).

<sup>1</sup>H NMR(250MHz) δ(CDCI<sub>3</sub>) 3.83 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.94 (2H, m), 7.27 (1H, under the solvent peak), 7.45 (2H, m), 8.57 (1H, d), 8.79 (1H, s).

(h)3-(metiloxi)-6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazina

3-bromo-6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazina (1,19g, 3,44 mmoles) foi suspensa em metanol e uma solução de metóxido de sódio (25% em metanol, 1,1 mL) foi adicionada em temperatura ambiente sob argônio. Após 20 minutos todos os sólidos entraram em solução, a reação foi agitada por toda noite em temperatura ambiente. O solvente foi removido e o resíduo particionado entre água (250 mL) e 10% MeOH / DCM (200 mL). A fase aquosa foi extraída com 10% MeOH / DCM (2x100mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e submetidas a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com DCM para render 0,6g do composto título (59%).

<sup>1</sup>H NMR(400MHz) δ(CDCI<sub>3</sub>) 3.83 (3H, s), 4.19 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.94 (2H, m), 7.04 (1H, d), 7.44 (2H, m), 8.19 (1H, d), 8.39 (1H, s).

(i)3-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-6 (5H)-ona

3-(metiloxi)-6-([4-(metiloxi) fenil] metil} oxi) pirido[2,3-b] pirazina (0,6g, 2 mmoles) foi dissolvida em acetonitrila (100 mL) e então nitrato de cério(IV) amônio (1,09g, 2 mmoles) dissolvido em água (50 mL) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 0,5 hora e então 20% MeOH / DCM e água foram adicionados. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 20% MeOH / DCM mais duas vezes. As fases



orgânicas combinadas foram secadas, filtradas e evaporadas e o bruto foi purificado por trituração com éter dietílico para render o composto título (0,3g, 85%).

MS(ES+) m/z 178 (MH<sup>+</sup>).

(l)3-(metiloxi)-5-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-6 (5H)-ona

5 3-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-6 (5H)-ona (0,3g, 1,7 mmoles) foi suspensa em DMF (10 mL) sob argônio em temperatura ambiente e então ela foi tratada com carbonato de potássio (0,47g, 3,4 mmoles) seguido por iodeto de alila (0,19 mL, 2,04 mmoles).

Após 1 hora em temperatura ambiente e reação foi completa. Água (50 mL) foi adicionada seguida por 10% MeOH / DCM (100 mL). Camadas separadas e as aquosas extraídas mais 2 vezes com 10% MeOH / DCM (2x100mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), filtradas, evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-5% metanol - DCM para render 176 mg de produto puro e 190 mg de produto menos puro.

MS(ES+) m/z 218 (MH<sup>+</sup>).

15 (m)[3-(metiloxi)-6-oxo pirido[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] acetaldeído

3-(metiloxi)-5-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-6 (5H)-ona (176 mg, 0,81 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (10 mL) e água (5 mL) em temperatura ambiente e então tratada com periodato de sódio (433mg, 3,09 mmoles) e solução 4% de tetróxido de ósmio em água (0,17 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e então o 1,4-dioxano foi evaporado e a fase aquosa extraída com 20% MeOH / DCM (3x50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), então tolueno foi adicionado e os solventes evaporados para renderem 185 mg do composto título (100%).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 3.97 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.83 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.15(1H, s), 9.71(1H, s).

(n)(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[3-(metiloxi)-6-oxo pirido[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

25 Uma suspensão de [3-(metiloxi)-6-oxo pirido[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] acetaldeído (185 mg, 0,84 mmol) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver, WO2004/058144, Exmeplo 99(h)) (283mg, 0,84 mmol) em clorofórmio (10 mL) e metanol (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio por 1 hora antes de adição de triacetoxi boroidreto de sódio (515mg, 2,52 mmoles).

30 A reação foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) foi adicionada à reação e a fase aquosa foi extraída com 10% MeOH/DCM (3x50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), filtradas e evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-10% metanol - DCM para render 252 mg do composto título (60%).

35 MS(ES+) m/z 553 (MH<sup>+</sup>).

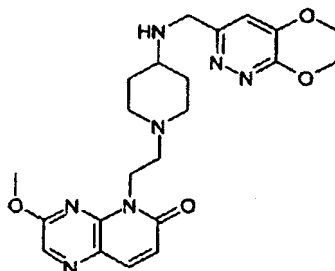
(o) Composto título

(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)(1-{2-[3-(metiloxi)-6-oxo pirido[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (250 mg, 0,45 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (5 mL) e então tratado com HCl 4N em 1,4-dioxano (5 mL). Após 1,5 horas a reação foi completa. Tolueno foi adicionado e todos os solventes foram removidos. O resíduo foi dissolvido em MeOH e tratado com resina Amberlyst A21 até pH ser básico. A resina foi filtrada, o metanol foi removido e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-10% NH<sub>3</sub> 2M em metanol – DCM para render 141 mg do composto título como a base livre (70%).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.40 (2H, m), 1.88 (2H, d), 2.01 (1H, bs), 2.17 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.70 (2H, m), 3.03 (2H, d), 3.78 (2H, s), 4.07 (3H, s), 4.30 (4H, m), 4.58 (2H, m), 6.75 (1H, d), 6.82 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.10 (1H, s).  
MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

Este material foi convertido no cloridrato pela dissolução em diclorometano / metanol e adição de 1 equivalente de 4M HCl / 1,4-dioxano e então evaporando à secura. O resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol e éter dietílico adicionado para precipitar o mesmo; solvente foi então decantado e o sólido secado no vácuo sobre desseccante P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Exemplo 95: fumarato de 5-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-3-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-6 (5H)-ona



(a)(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)(1-{2-[3-(metiloxi)-6-oxo pirido[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma suspensão de [3-(metiloxi)-6-oxo pirido[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] acetaldeído (240 mg, assumindo 191 mg de aldeído) e (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (305 mg) em clorofórmio (10 mL) e metanol (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio por 1 hora antes de adição de triacetoxi boroidreto de sódio (553 mg). A reação foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) foi adicionada à reação e a fase aquosa foi extraída com MeOH / DCM 10% (3x50mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), evaporadas e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-10% metanol – DCM para render 358 mg do composto título (60%).

MS(ES+) m/z 554 (MH<sup>+</sup>).

(b) Composto título

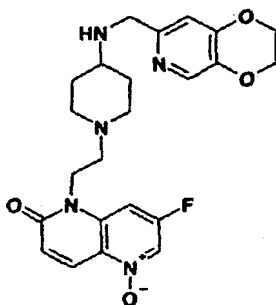
(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)(1-{2-[3-(metiloxi)-6-oxo pirido [2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (358 mg, 0,65 mmol) foi dissolvido em DCM (5mL) e então ácido trifluor acético (5 mL) foi adicionado. Após 1 hora todos os solventes foram removidos e o resíduo foi dissolvido em MeOH e tratado com resina amberlyst A21 até o pH ser básico. A resina foi filtrada, o metanol foi removido e o resíduo foi submetido a cromatografia de coluna sobre sílica gel eluindo com 0-10% NH<sub>3</sub> 2M em metanol – DCM para render 207 mg do composto título como a base livre (70%).

<sup>1</sup>H NMR (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>) 1.38 (2H, m), 1.89 (3H, d), 2.16 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.70 (2H, m), 3.03 (2H, d), 3.99 (2H, s), 4.07 (3H, s), 4.37 (2H, m), 4.50-4.60 (4H, m), 6.75 (1H, d), 7.04 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.11 (1H, s).

MS (ES+) m/z 454(MH<sup>+</sup>).

10 Este material foi convertido ao fumarato através de dissolução em metanol e adição de 1 equivalente de solução 0,5M de ácido fumárico e então evaporando à secura.

Exemplo 96: 5-óxido cloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



(a) 5-óxido de 7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

15 7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (1,280g, 7,798 mmoles) e ácido m-cloro peroxi benzóico (2,123g, aproximadamente 1,2 eq. Baseado em um teor de mCPBA de 75%) foram agitados em clorofórmio (60 mL) a refluxo por toda noite. Ainda mCPBA (0,420g) foi adicionado e a mistura foi agitada em refluxo por 6 horas adicionais. A mistura foi diluída com DCM para um volume total de aproximadamente 100 mL e filtrada com sucção. O sólido  
20 coletado foi lavado com DCM (2x20mL) e aecado a ar para render 5-óxido de 7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona como um sólido castanho (1,045g, contaminado com aproximadamente 12% de material de partida).

MS(ES+) m/z 181 (MH<sup>+</sup>).

(b) 5-óxido de 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

25 5-óxido de 7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona bruto (0,995g, 5,524 mmoles) e carbonato de potássio foram agitados em DMF anidra (20 mL) sob argônio, e iodeto de alila (1,5 mL, aproximadamente 3 eq.) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por

toda noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre DCM (100 mL) e água (50 mL). A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e evaporados sob pressão reduzida para  
 5 rtenderem o produto bruto como uma goma marrom. Esta foi purificada por cromatografia de coluna sobre sílica gel eluída com 0-10% metanol em DCM. Apropriadas frações foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para renderem 5-óxido de 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (0,341g) como um sólido amorfo castanho.

MS(ES+) m/z 221 (MH<sup>+</sup>).

10 (c)(7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)

5-óxido de 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (340mg, 1,544 mmoles) foi agitada em 1,4-dioxano (16mL) e água (8 mL), seguido por periodato de sódio (990mg, 2,3 eq.) e tetróxido de ósmio (1 mL de solução aquosa 4%). A mistura foi agitada em tempe-  
 15 ratura ambiente por 3 horas. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida (temperatura de banho de água de 30°C) para um volume de aproximadamente 10 mL, e o resíduo foi extraído com metanol 20% em DCM (v:v, 3x50mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem (7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído largamente como  
 20 seu metil hemiacetal) como uma espuma castanha (327mg). LCMS mostrou principais picos para o aldeído hidratado (32%) e o metil hemiacetal (64%).

MS(ES+) m/z 241 (MH<sup>+</sup> para aldeído hidratado), m/z 255 (MH<sup>+</sup> para metil hemiacetal).

(d){1-[2-(7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil] -4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

25 Uma mistura de (7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (327mg, 1,286 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (283 mg, 1,1 eq.) em clorofórmio : metanol (9:1 v:v) (5 mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (481 mg, 2 eq.). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (5 mL). A reação foi então diluída com DCM (80mL) e a fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica. A fase aquosa foi extraída com DCM  
 30 (2x50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados, evaporados e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% NH<sub>3</sub> 2M em MeOH/DCM para prover o desejado composto (345mg, 66%) como uma espuma castanha.

MS(ES+) m/z 407 (MH<sup>+</sup>).

35 (e)5-óxido de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona

{1-[2-(7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) etil] -4-piperidinil} carbamato de

1,1-dimetil etila (335mg, 0,824 mmol) foi dissolvido em DCM (3mL) e HCl 4M em 1,4-dioxano (0,830 mL (aproximadamente 4 eq.) foi adicionado. Ainda 10mL de DCM foram adicionados para dispersar o sólido, e então aoinda 0,830 m de HCl 4M em 1,4-dioxano foi adicionado. A mistura foi deixada em temperatura ambiente por 30 minutos, então os solventes  
5 foram removidos sob pressão reduzida para renderem o composto título como um sólido branco (315 mg).

MS(ES+) m/z 307(MH<sup>+</sup>).

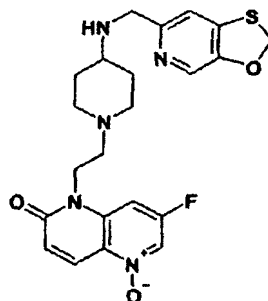
(f)Composto título

5-óxido de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2  
10 (1H)-ona (100 mg, 0,264 mmol) foi agitado em clorofórmio (2mL) plus metanol ((,1 mL), e trietilamina (0,130 mL) foi adicionada. Após agitação por 10 minutos em temperatura ambiente, 3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO 2004/058144, exemplo 126(e)) (44mg. 1 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por ainda 3 horas antes de adição de triacetoxi boroidreto de sódio  
15 (168mg, 3 eq.). Após ainda 3 horas, hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (1 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi diluída com DCM para levar o volume total para aproximadamente 50 mL. A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofílica e a fase aquosa foi extraída com DCM (2x20 mL). Os extratos de DCM combinados foram evaporados sob pressão reduzida e purificados por MDAP para renderem a base livre do composto título  
20 como um sólido amorfo castanho (39mg).

MS(ES+) m/z 456 (MH<sup>+</sup>).

Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM e adição de 1 equivalente de 1M HCl / éter dietílico e então evaporando à secura. MS como aquele da base livre.

25 Exemplo 97:5-óxido cloridrato de 7-flúor-1-(2-{4-[[[1,3] oxatiol[5,4-c] piridin-6-il metil] amino]-1-piperidinil} etil)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona



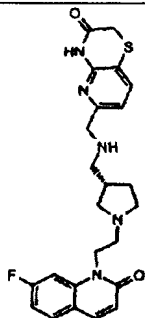
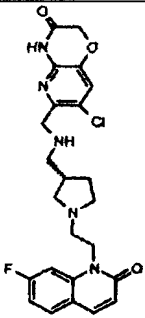
5-óxido de cloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-  
ona (91 mg) foi agitado em 9:1 v:v clorofórmio : metanol (3 mL) e trietilamina (0,117 mL) foi  
adicionada. Após agitação por 5 minutos em temperatura ambiente, [1,3]oxatiol[5,4-c] piridi-  
30 no-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 61) (40mg, 1 eq.) foi  
adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por ainda 3 horas antes de adi-

ção de triacetoxi boroidreto de sódio (152mg, 3 eq.). Após ainda 1 hora, hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (1 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi diluída com DCM para levar o volume total para aproximadamente 20 mL. A fase orgânica foi separada usando uma frita hidrofóbica, evaporada sob pressão reduzida e purificada por MDAP para render a base livre do composto título como uma espuma branca (56 mg).

MS(ES+) m/z 458(MH<sup>+</sup>).

Este material foi convertido ao cloridrato através de dissolução em DCM e adição de 1 equivalente de 1M HCl / éter dietílico e então evaporando à secura. MS como aquele da base livre.

10 Tabela 1:Exemplos 98-101 foram feitos a partir de (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído, [(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (pode ser preparado análogamente a WO2006/002047, Preparação 23(b)) e o aldeído especificado pelo processo genérico de Exemplo 72.

| Número de exemplo | Forma testada | Estrutura                                                                            | Aldeído                                                                                                                     |
|-------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 98                | Base livre    |   | 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 7(d))          |
| 99                | Base livre    |  | 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/064421, Exemplo 15(c)) |
| 100               | Mono-HCl      |                                                                                      | 2,3-dihidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou               |

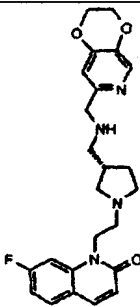
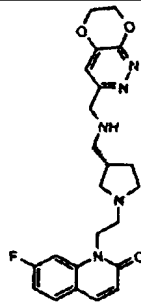
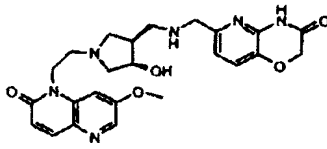
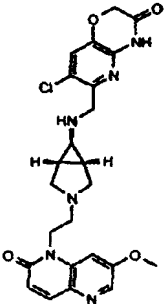
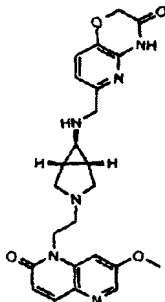
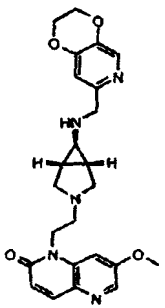
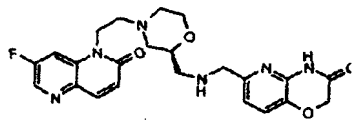
|     |          |                                                                                    |                                                                   |
|-----|----------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|     |          |  | WO03/087098,<br>exemplo 19(d))                                    |
| 101 | Mono-HCl |  | 6,7-diidro[1,4- dio-<br>xino[2,3-c] piridazi-<br>no-3-carbaldeído |

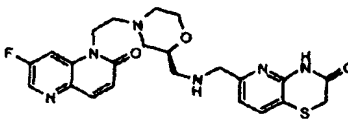
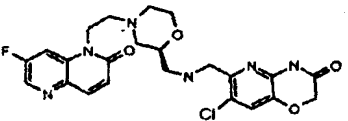
Tabela 2:Exemplos 102-112 foram realizados a partir de especificados materiais de partida através do procedimento genérico de Exemplo 50.

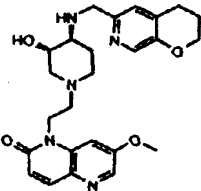
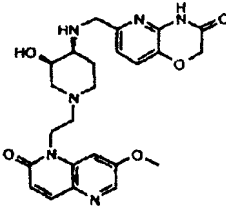
| Número de exem-<br>plo | Forma testada   | Estrutura                                                                            | Materiais de partida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 102                    | Mono – fumarato |  | [7-(metoxi)-2-oxo-<br>1,5-naftiridin-1<br>(2H)-il] acetaldeído<br>(como o metil he-<br>miacetal)<br><br>{[(3S,4R)-4-hidroxi-<br>3-pirrolidinil] metil}<br>carbamato de fenil<br>metila<br><br>3-oxo-3,4-diidro-<br>2H-pirido[3,2-<br>b][1,4] oxazino-6-<br>carboxaldeído (pa-<br>ra uma síntese ver<br>WO2003/087098,<br>Exemplo 31(e)) |

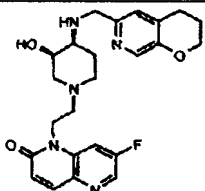
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 103 | Base livre |    | <p>[7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldéido (como o metil hemiacetal)</p> <p>3-aza biciclo[3.1.0] hex-6-il carbamato de exo-fenil metila (ver Preparação 1 abaixo para uma síntese)</p> <p>7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldéido (para uma síntese ver WO2003/064421, Exemplo 15(c))</p> |
| 104 | Base livre |  | <p>[7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldéido (como o metil hemiacetal)</p> <p>3-aza biciclo[3.1.0] hex-6-il carbamato de exo fenil metila (ver Preparação 1 abaixo para uma síntese)</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-</p>                                                                          |

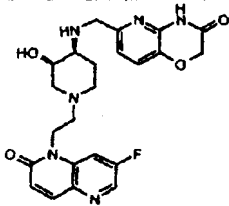


|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e))                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 105 | Base livre |    | <p>[7-(metoxi-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>3-azabíciclo[3.1.0] hex-6-il carbamato de exo fenil metila (ver Preparação 1 abaixo para uma síntese)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dióxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 106 | Mono-HCl   |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-</p>                                                                                                                                                         |

|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e))                                                                                                                                                                                                    |
| 107 | Mono-HCl |    | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 7(d))</p>         |
| 108 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>7-cloro-3-oxo-3,4-diidro2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/064421, Exemplo 15(c))</p> |

|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 109 | Mono-HCl |    | <p>(7-metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1)</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 126(e))</p> |
| 110 | Mono-HCl |  | <p>[7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144,</p>                                                                                                                                                                                                            |

|     |          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                    | <p>Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1)</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p>                                                                                                                                                                                  |
| 111 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1)</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 126(e))</p> |

|     |          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 112 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal)</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cios-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1)</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p> |
|-----|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Preparação 1

Síntese de carbamato de exo-fenil metil-3-aza biciclo[3.1.0] hex-6-ila

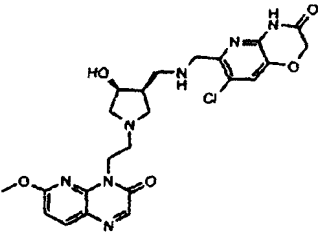
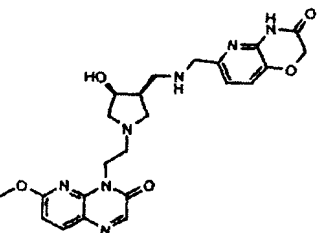
Carbamato de exo-fenil metil-3-aza biciclo[3.1.0] hex-6-ila foi sintetizado a partir de conhecido 6-[bis(fenil metil) amino]-3-aza biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxilato de exo-1,1-dimetil etila (para síntese ver De Meijere, A.; Williams, C. M.; Kourdioukov, A.; Sviridov, S.V.; Chaplinski, V.; Kordes, M.; Savchenko, A.I.; Atratman, C.; Noltemeyer, M. Chemistry-A European Journal (2002), 8(16), 3789-3801), através da seguinte seqüência de três etapas.

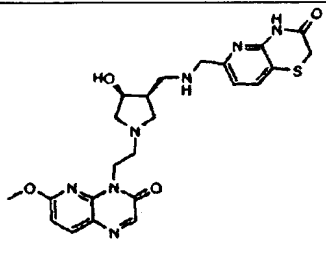
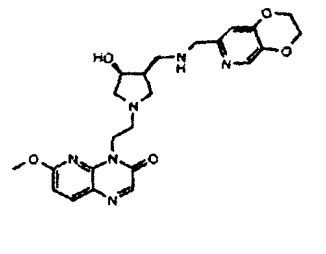
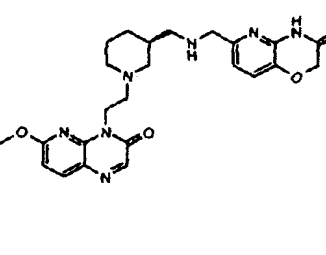
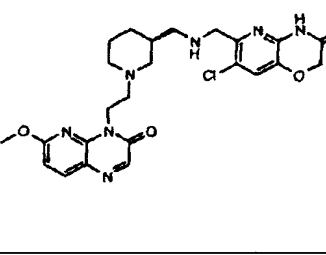
(1) Hidrognação com catalisador  $\text{Ph}(\text{OH})_2$  para render 6-amino-3-aza biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxilato de exo-1,1-dimetil etila,

(2) Proteção da amina primária de 6-amino-3-aza biciclo[3.1.0] hexano-3-carboxilato de exo-1,1-dimetil etila com cloroformato de benzila para render 6-([[(fenil metil) oxi] carbonil] amino)-3-azabicyclo[3,1,0] hexano-3-carboxilato de exo-1,1-dimetil etila e então

(3) Desproteção de 6-({[(fenil metil) oxil] carbonil} amino)-3-azabicyclo[3,1,0] hexano-3-carboxilato de exo-1,1-dimetil etila com HCl / DCM para render o composto título.

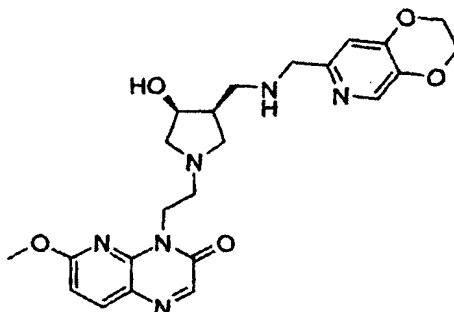
Tabela 3: Exemplos 113-118 foram obtidos a partir de [6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (ver Exemplo 126(e) abaixo para uma síntese) e os especificados materiais de partida através do processo genérico de Exemplo 50.

| Número de exemplo | Forma testada | Estrutura                                                                            | Materiais de partida                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 113               | di-HCl        |    | {[(3R,4S-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila<br><br>7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/064421, Exemplo 15(c)) |
| 114               | di-HCl        |  | {[(3R,4S-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila<br><br>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e))         |
| 115               | di-HCl        |                                                                                      | {[(3R,4S-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila                                                                                                                                   |

|     |        |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |    | 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/058144, Exemplo 7(d))                                                                                                    |
| 116 | di-HCl |    | {[(3R,4S-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila<br><br>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) |
| 117 | di-HCl |  | {[(3R)-3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila<br><br>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e))                                      |
| 118 | di-HCl |  | {[(3R)-3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila<br><br>7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-                                                                                                                |

|  |  |  |                                                                                     |
|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | b)[1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/064421, Exemplo 15(c)) |
|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------|

Exemplo 116A: dicloridrato de 4-[2-((3S,4S)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil] amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona



(a)[((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila

5 Uma solução de 6-(metiloxi)-2,3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (0,348g incluindo algum hemiacetal) (para uma preparação ver Exemplo 126(e)) e {[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (0,395 g) (para uma preparação ver Exemplo 61(a)) em metanol (2 mL) e clorofórmio (6 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,671g) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi extraída com DCM (3x), secada (sulfato de sódio), evaporada, e cromatografada sobre sílica gel, eluindo com 0-10% metanol - clorofórmio - 1% NH<sub>4</sub>OH para render o produto. A reação foi repetida com 0,220g de aldeído, 0,395 g de amina e 0,414g de boroidreto e as bateladas combinadas (1,0g, 85%).

LCMS: m/z 454 (MH<sup>+</sup>).

15 (b)4-[2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

20 Uma solução de [((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] carbamato de fenil metila (1,0 g, 2,2 mmoles) em metanol foi tratada com Pd/C 10% (0,44g) e agitada sob 15 psi em temperatura ambiente por 2 horas. Pd foi filtrado através de celite, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi redissolvido em DCM (20 mL) e metanol (5 mL), tratado com óxido de manganês (IV) (561mg, 6,6 mmoles), e agitado em temperatura ambiente por 2 horas. Sólido foi filtrado e filtrado foi concentrado para render produto (0,6g, 85%).

LCMS: m/z 320 (MH<sup>+</sup>).



## (c) Composto título

Uma solução de 4-{2-[(3S,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil] etil}-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (70mg; 0,22 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, exemplo 19(d)) (36mg, 0,22 mmol) em metanol (1 mL), DCM (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Triacetoxi boroidreto de sódio (0,03g; 0,44 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi evaporado e cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 0-20% metanol – DCM – NH<sub>4</sub>OH 2% para render um óleo.

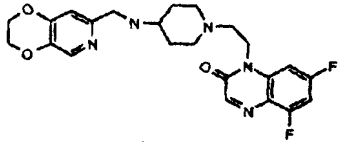
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 2.30 - 2.41 (m, 1 H) 2.55 (t, *J*=8.97 Hz, 1 H) 2.60 - 2.68 (m, 2 H) 2.83 - 2.93 (m, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 2 H) 3.19 (dd, *J*=10.61, 5.56 Hz, 1 H) 3.71 - 3.80 (m, 2 H) 4.08 (s, 3 H) 4.29 - 4.40 (m, 5 H) 4.57 - 4.65 (m, 2 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.06 - 8.10 (m, 2 H)  
LCMS: *m/z* 469 (MH<sup>+</sup>).

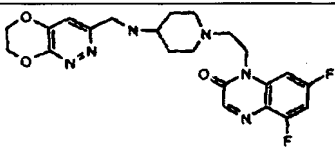
10 O óleo foi tratado com HCl 1M (2 eq.) para render o composto título (25mg, 21%) como sal dicloridrato.

Exemplo 116B: benzoato de 4-[2-((3S,4S)-3-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

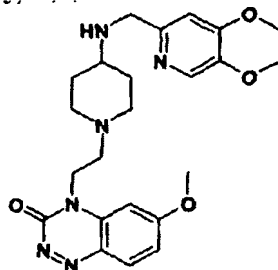
15 O sal benzoato foi preparado através de dissolução de base livre em MeOH e adição de 1 equivalente de ácido benzóico. O solvente foi evaporado e o sal benzoato foi recuperado.

20 Tabela 4: Exemplos 119-120 foram obtidos a partir de 5,7-difluór-2-oxo-1 (2H)-quinoxalínil acetaldeído (preparado a partir de (2-amino-3,5-difluór fenil) amina através do processo genérico de Exemplo 34(a)-(c)) e o material de partida especificado pelo processo genérico de exemplo 43(d)-(e).

| Número de exemplo | Forma testada   | Estrutura                                                                            | Materiais de partida                                                                                                                                 |
|-------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 119               | Mono – fumarato |  | (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 99(h)) |
| 120               | Mono – fumarato |                                                                                      | (6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil)-4-                                                                                             |

|  |  |                                                                                    |                                            |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  |  |  | piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

Exemplo 121:cloridrato de 4-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi)-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona



(a)6-(metiloxi)-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona

A uma solução de 1-óxido de 6-cloro-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona (ver exemplo 60(c) ara uma preparação) (420 mg, 1,77 mmoles) em MeOH (10mL) foi adicionado solução de metóxido de sódio (25% peso / volume, 8,84 mmoles, 1,9 mL) e então a reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi então tratada com água (100 mL) e extraída com DCM (2x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando gradiente de 0-5% MeOH / DCM, seguido por trituração com éter dietílico (50 mL) para prover o desejado composto como uma espuma amarela (205 mg, 53%).

MS(ES+) m/z 218 (MH<sup>+</sup>).

(b)[6-(metiloxi-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal)

6-(metiloxi)-4-(2-propen-1-il)-1,2,4-benzotriazin-3(4H)-ona (75 mg, 0,346 mmol) foi dissolvida em 1,4-dioxano (5mL) e água (2mL). Periodato de sódio (185mg, 0,865 mmol) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (0,1mL de solução aquosa 4%). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, e o 1,4-dioxano foi evaporado em vácuo, e então a fase aquosa restante foi extraída com 20% MeOH / DCM (3x200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados, e evaporados sob pressão reduzida para renderem (6-[6-(metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il] acetaldeído (existindo principalmente como o metil hemi acetal) como um óleo amarelo impuro (89mg, 117%).

MS(ES+) m/z 220 MH<sup>+</sup>, 252 (metil hemiacetalH<sup>+</sup>).

(c)(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de [6-(metiloxi-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il] acetaldeído (como o

metil hemiacetal) (89mg, 0,346 mmol) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (69mg, 0,346 mmol) em clorofórmio (5mL) e MeOH (0,5mL) foi agitada por 2 horas antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (220mg, 1,038 mmoles). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (20 mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x100mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-5% MeOH / DCM para prover o desejado composto (48mg, 34%).

MS(ES+) m/z 404 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) dicloridrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi)-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona

A uma solução de (1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo-1,2,4-benzo triazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila 48mg, 0,119 mmol) em clorofórmio ((2mL) foi adicionado HCl 4M em 1,4-dioxano (2mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora antes de evaporação e trituração com acetato de etila para prover o desejado composto como um óleo amarelo que foi usado sem ainda purificação (42mg, 94%).

ME(ES+) m/z 304 ( $\text{MH}^+$ ).

(e) Composto título

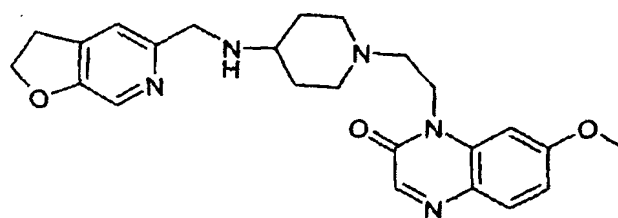
Uma mistura de dicloridrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi)-1,2,4-benzo triazin-3 (4H)-ona (42mg, 0,112 mmol) em clorofórmio (2mL) e MeOH (0,1mL) foi tratada com trietilamina (50  $\mu\text{L}$ , 0,358 mmol) e agitada por 0,25 hora antes de adição de 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) (18mg, 0,112 mmol). A reação foi agitada por 0,5 hora antes de adição de  $\text{NaBH}(\text{Oac})_3$  (71mg, 0,336 mmol). A reação foi agitada por 1 hora antes de adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (10mL). A reação foi então extraída com MeOH 20% em DCM (3x200mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas, evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 0-20% de MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (26mg, 51%).

MS (ES+) m/z 453 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz)  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.55-1.63 (2H, m), 1.99-2.02 (2H, m), 2.27-2.32 (2H, m), 2.67-2.72 (3H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.27-4.36 (6H, m), 6.86 (2H, br s), 7.00 (1H, dd, J 9, 2Hz), 8.09 (1H, s), 8.29 (1H, d J 9Hz).

Abase livre do composto título foi convertida ao sal HCl através de dissolução a base livre obtida em 1:1 DCM : MeOH e adição de 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então e vaporado à secura.

Exemplo 122: dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2 (1H)- quinoxalinona



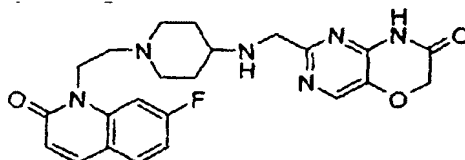
Uma solução de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-2 (1H)-quinoxalinona (ver exemplo 47(a) para uma preparação) (50 mg; 0,17 mmol) e 2,3-diidro furo[2,3-c] piridino-5-carbaldeído (ver exemplo 38(f) para uma preparação) (27mg, 0,18 mmol) em metanol (2mL) e clorofórmio (2mL) foi aquecida sob refluxo com peneira moleculares 3A por toda noite. A mistura foi resfriada e triacetoxi boroidreto de sódio (0,18g; 0,85 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Mais aldeído (30mg) e acetoxi boroidreto (0,180g) foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. Ainda adições de aldeído (5,4mg) e acetoxi boroidreto (36mg e 6mg) foram feitas. A mistura foi agitada novamente por toda noite, então solução aquosa de bicarbonato de sódio foi adicionada para neutralizar e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída quatro vezes com 10% metanol – diclorometano, e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 0-20% de metanol – diclorometano rendeu a base livre do composto título (56mg, 76%).

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (400 MHz) 1.50 (2H, m), 1.96 (2H, br.d, part. obscured by water), 2.20 (2H, t), 2.57 (1H, m), 2.67 (2H, t), 3.01 (2H, br. d), 3.22 (2H, t), 3.86(2H, s), 3.93 (3H, s), 4.35 (2H, t), 4.61 (2H, t), 6.88 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.20 (1H, s), 7.78 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, s)

MS (+ve ion electrospray) m/z 436 (MH<sup>+</sup>).

A base livre em diclorometano foi tratada com cloreto de hidrogênio 0,4M em 1,4-dioxano (0,70 mL) para render o sal dicloridrato (43mg).

Exemplo 123:cloridrato de 2-[[{1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil] amino) metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7 (6H)-ona

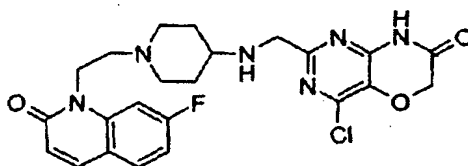


A uma solução de 4-cloro-2-[[{1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil] amino) metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7 (6H)-ona (ver exemplo 124(j) para uma preparação) (67mg, 0,13 mmol) em metanol (3mL) foi adicionado (3mL) NaHCO<sub>3</sub> (40mg) seguido por catalisador paládio sobre carbono 10% (30mg). A resultante mistura foi agitada em temperatura ambiente sob 1 atm de hidrogênio (balão) por 24 horas. A msitura de reação foi filtrada através de um filtro de nylon e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia (sílica gel) usando gradiente 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (10mg, 16%).

MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (2H, m), 1.88-2.09 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (3H, m), 3.17 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.41 (2H, t), 4.72 (2H, s), 6.63 (1H, d, J 10Hz), 6.97 (1H, m), 7.2 (1H, dd, J 10.5, 2Hz), 7.50 (1H, dd, J 10.5Hz, 2Hz), 7.68 (1H, d, J 10Hz), 7.9 (1H, s)

A base livre do composto título foi convertida ao sal de HCl através de dissolução da base livre em 1:1 DCM : MeOH e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi evaporado à secura.

Exemplo 124: cloridrato de 4-cloro-2-[[{1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil] amino} metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7 (6H)-ona



(a){[2-(etiloxi)-2-oxo etil] oxi} propanodioato de dimetila

A uma solução de diazo propano dioato de dimetila (4g, 25 mmoles), preparado de acordo com Peace, Carman, Wulfman, Synthesis, 658-661, (1971), em DCM (10mL) foi adicionado glicolato de etila (1,2 mL, 12,8 mmoles) seguido por dímero acetato de ródio (II) (2g, 20 mol %). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. A resultante suspensão foi filtrada através de uma almofada de Celite e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de 0-60% EtOAc / hexanos para prover o desejado produto como um óleo (3g, 97%).

MS(ES+) m/z 235 (MH<sup>+</sup>).

(b)ácido ({4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} oxi) acético

A uma solução de {[2-(etiloxi)-2-oxo etil] oxi} propanodioato de dimetila (3g, 12,8 mmoles) em MeOH (10mL) em temperatura ambiente foi adicionada (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (1,87g, 12,8 mmoles) (para preparação ver exemplo 3(g)) seguido por NaOMe (8,3g, 38,4 mmoles; solução 25% em metanol). A resultante mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. Solvente foi removido sob vácuo e o resultante sólido foi usado na etapa seguinte sem purificação.

MS(ES+) 288 (MH<sup>+</sup>).

(c){(4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} oxi) acetato de metila

Ao ácido ({4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} oxi) acético bruto (~12,8mmoles) foi adicionado POCl<sub>3</sub> (8mL, 76,9 mmoles) seguido por N,N-dimetil anilina (1,7mL, 12,8 mmoles). A resultante mistura foi aquecida a 120°C em um tubo selado por 3 horas. A resultante mistura foi resfriada para 0°C e rapidamente resfriada com metanol frio. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo bruto purificado por cromatografia (sílica gel) usando um gradiente de 0-30% de EtOAc / hexanos para prover o desejado produto como um sólido (1,3g, 30% em 2 etapas).

MS(ES+) m/z 340 (MH<sup>+</sup>).

(d) 2-({4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} oxi) acetamida

A uma solução de ({4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} oxi) acetato de metila (1,1g, 3,24 mmoles) em 1,4-dioxano (10mL) foi adicionado NH<sub>4</sub>OH conc. (2mL, 20 eq.). A resultante mistura foi aquecida a 65°C por 4 hora. Após resfriamento para temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com metanol 10% em DCM (3x300mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados para renderem um sólido que foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com um gradiente 0-10% de metanol em DCM para render o desejado produto como um sólido (0,6g, 61%). MS(ES+) m/z 305 (MH<sup>+</sup>). Também 0,3g de 4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-6H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7 (8H)-ona foi obtido.

(e) ({4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} oxi) acetato de etila

Gás cloreto de hidrogênio foi borbulhado em uma solução de 2-({4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} oxi) acetamida (0,6g, 1,97 mmoles) em etanol (20mL). A resultante mistura foi aquecida a 100°C por 3 horas. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida para render o desejado produto como um sólido (0,55g, 84%) que foi usado sem purificação.

MS(ES+) m/z 334 (MH<sup>+</sup>).

(f) 4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-6H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7 (8H)-ona

A uma solução de ({4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} oxi) acetato de etila (0,55g, 1,65 mmoles) em DMF (5mL) foi adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (0,46g, 3,3 mmoles) e a resultante mistura foi aquecida a 75°C por 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com metanol 10% em DCM (3x100mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para renderem um sólido que foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com um gradiente de 0-10% metanol em DCM para render o desejado produto como um sólido (0,47g, 99%).

MS(ES+) m/z 288 (MH<sup>+</sup>).

(g) 4-cloro-7-oxo-6,7-diidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazino-2-carbaldeído

A uma solução de 4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-6H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7 (8H)-ona (0,45g, 1,16 mmol) em 1,4-dioxano (25 mL) e água (10 mL) foi adicionado NaIO<sub>4</sub> (1,26g, 4,4mmoles) junto com uma quantidade catalítica de OsO<sub>4</sub> (0,36 mL, 4% em peso em água). A resultante mistura foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com metanol 10% em DCM (3x50mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para renderem um sólido que foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com um gradiente de 0-190% metanol em DCM para render o

desejado produto como um sólido amarelo claro (0,28g, 84%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 214 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.03 (2H, s), 8.9(1H, bs), 9.9 (1H, s).

(h){1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

5 (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (0,50g, 2,41 mmoles) (para uma preparação ver exemplo 88(a)) foi combinado com 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,48g, 2,41 mmoles) em 1:1 MeOH / DCM (20mL). Excesso de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> foi adicionado como um agente secante e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Na-BH(OAc)<sub>3</sub> (1,53g, 7,23 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada 2 horas adicionais. A  
10 solução foi concentrada sobre sílica gel sob vácuo e o resíduo bruto purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM / DCM – MeOH – NH<sub>4</sub>OH de (90:10:1) para render o desejado produto como um sólido amarelo (0,678g, 72%).

LCMS: m/z 390,4 (MH<sup>+</sup>).

(i)cloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinolinona

15 A uma solução de {1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (0,67g, 1,74 mmoles) em DCM (20 mL), foi adicionado HCl 4M em 1,4-dioxano (2,18 mL, 8,71 mmoles) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A solução foi concentrada sob vácuo para render o desejado produto como um sólido quase branco (0,55g; 98%).

20 LCMS: m/z 290,0 (MH<sup>+</sup>).

(j)Composto título

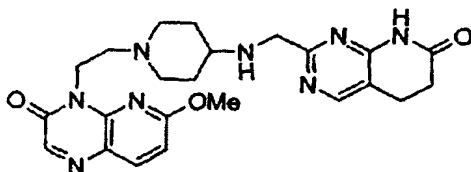
A uma solução de cloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (0,40g, 0,12mmol) em DCM (5mL) e metanol (2 mL) foi adicionado 4-cloro-7-oxo-6,7-diidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazino-2-carbaldeído (0,26g, 0,12 mmol) seguido por  
25 NaHCO<sub>3</sub> (0,1g, 1,2 mmoles) e sulfato de sódio anidro como um agente secante. A resultante mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas antes de adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (80mg, 0,36 mmol). A reação foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi extraído com MeOH 20% em DCM (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), evaporadas e o resíduo bruto purificado por cromato-  
30 grafia (sílica gel) usando um gradiente de 0-20% MeOH / DCM para prover a base livre do composto título (24mg, 40%).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 487 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (2H, m), 1.88-2.09 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.60-2.72 (3H, m), 3.17 (2H, m), 3.92(2H, s), 4.41(2H, t), 4.72 (2H, s), 6.63 (1H, d, J 10Hz), 6.97(1H, m), 7.2 (1H, dd, J 10.5, 2Hz), 7.50 (1H, dd, J 10.5Hz, 2Hz), 7.68 (1H, d, J 10Hz).

A base livre do composto título foi convertida ao sal de HCl através de dissolução de base livre em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano.

Este foi evaporado à secura.

Exemplo 125:cloridrato de 2-[[[1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil]-4-piperidinil] amino] metil]-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona



(a)2-[bis(metiloxi) metil]-4-cloro-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona

5 A uma solução de 4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (para uma Preparação ver Exemplo 126(k)) (1,43g, 6,78 mmoles) em MeOH foi adicionado p-TsOH.H<sub>2</sub>O (0,13g, 0,68 mmol). A solução foi aquecida a refluxo por 2,5 horas e então resfriada para temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob vácuo para render o desejado produto que foi usado sem ainda purificação.

10 LCMS: m/z 257,9 (MH<sup>+</sup>).

(b)2-[bis(metiloxi) metil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona

A 2-[bis(metiloxi) metil]-4-cloro-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona bruta (presumidos 6,78 mmoles) dissolvida em MeOH foi adicionado Pd/C 10% (0,15g). A solução foi agitada sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> (balão) por toda noite. O Pd/C foi filtrado e a solução  
15 concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (90:10:1) para render o desejado produto como um sólido branco (0,873g, 58% em 2 etapas).

LCMS: m/z 223,9 (MH<sup>+</sup>).

(c)7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

20 A uma solução de 2-[bis(metiloxi) metil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona (0,873g, 3,91 mmoles) em H<sub>2</sub>O / acetona 1:1 (10 mL) foi adicionado p-TsOH.H<sub>2</sub>O (0,074g, 0,391 mmol) e a reação foi aquecida a 80°C por 3 dias com adicional pTsOH.H<sub>2</sub>O (0,20g). Após o desaparecimento de material de partida, a solução foi concentrada sob vácuo para render o desejado produto (1,023 g).

25 LCMS: m/z 178,0 (MH<sup>+</sup>).

(d)Composto título

A uma solução de cloridrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi) piri-  
do[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (ver Exemplo 126(m) para uma preparação) (0,600g, 1,98 mmo-  
les) em MeOH/DCM 1:1, foi adicionado 7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-  
30 carbaldeído(0,350g, 1,98 mmoles), NaHCO<sub>3</sub> (0,831g, 9,90 mmoles), e excesso de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi agitada em temperatura ambiente por toda noite, seguido por Adição de Na-  
BH(OAc)<sub>3</sub> (1,68g, 7,92 mmoles). A resultante solução foi agitada por 1 hora adicional, então concentrada sobre sílica gel sob vácuo e o resíduo bruto purificado por cromatografia de

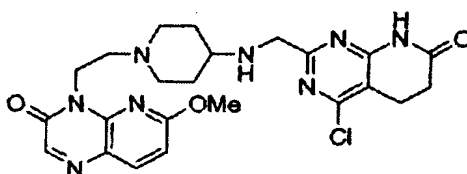


coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (90:10:1) para render a base livre do desejado produto (0,396g, 43%).

LCMS: m/z 465.2 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 - 1.53 (m, 2 H) 1.90 (d, J=10.86 Hz, 2 H) 2.18 (t, J=10.61 Hz, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 1 H) 2.66 - 2.77 (m, 5 H) 2.93 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 3.07 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 3.98 (s, 2 H) 4.00 - 4.03 (m, 3 H) 4.52 - 4.62 (m, 2 H) 6.70 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H).

A base livre do compostotítulo foi convertida ao sal de HCl pela adição de 1 equivalente de HCl 1M em éter.

- 5           Exemplo 126:cloridrato de 4-cloro-2-[[[1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil]-4-piperidinil] amino] metil]-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona



(a)N-[2,2-bis(metiloxi) etil]-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina

- 10           Uma mistura de 2-cloro-6-(metiloxi)-3-nitro piridina (10g, 53 mmoles), amino acetaldéido dimetil acetal (5,6g, 53 mmoles) e carbonato de potássio (7,4g, 53 mmoles) em acetonitrila (100 mL) e DMF (10 mL) foi aquecida a 40°C por 30 minutos. A mistura foi filtrada e extraída com DCM e salmoura. O extrato orgânico foi adicionado a uma coluna de sílica que foi então eluída com 0-100% de acetato de etila em hexano rendendo um sólido amarelo (12,4g, 90%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z: 258 (MH<sup>+</sup>).

- 15           (b)N<sup>2</sup>-[2,2-bis(metiloxi) etil]-6-(metiloxi)-2,3-piridino diamina

Uma solução de N-[2,2-bis(metiloxi) etil]-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (2,5g, 10 mmoles) em metanol foi hidrogenada a 50 psi por 0,5 hora sobre paládio sobre carbono 10% (0,9g). A mistura foi filtrada, evaporada, e submetida a azeotropia com clorofórmio rendendo um óleo escuro (2,2g).

- 20           MS (+ve eletrospray de íons) m/z 228 (MH<sup>+</sup>).

(c)N-[2-[[2,2-bis(metiloxi) etil] amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil] glicinato de etila

- 25           Uma mistura de N<sup>2</sup>-[2,2-bis(metiloxi) etil]-6-(metiloxi)-2,3-piridino diamina (2,2g, 10 mmoles), bromo acetato de etila (1,1 mL, 1,65g, 10 mmoles) e carbonato de potássio (2,1g, 20 mmoles) em acetonitrila (50 mL) e DMF (5mL) foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água e salmoura. O extrato orgânico foi concentrado e adicionado a uma coluna de sílica que foi então eluída com 0-100% acetato de etila em hexano rendendo produto (2,5g, 82%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 314 (MH<sup>+</sup>).

## (d) 4-[2,2-bis(metiloxi) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

Uma mistura de N-[2-([2,2-bis(metiloxi) etil] amino)-6-(metiloxi)-3-piridinil] glicinato de etila (1g, 3,2 mmoles) e carbonato de potássio (1,3g, 9,6 mmoles) em DMF (64mL, 0,05M) foi aquecida a 105-110°C por 2 horas. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e MnO<sub>2</sub> (0,8g, 11 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada por 18 horas. A reação foi filtrada, concentrada, e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água. O extrato orgânico foi concentrado e adicionado a uma coluna de sílica que foi então eluída com 0-100% de acetato de etila em hexano rendendo o desejado composto (0,78g, 78%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 266 (MH<sup>+</sup>).

## (e) [6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído

Ácido trifluor acético (3 mL) foi adicionado a 4-[2,2-bis(metiloxi) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (0,9g, 3,4 mmoles) em água (3 mL) em temperatura ambiente e agitados por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de 0-10% de MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH 1% para render o produto como uma mistura de aldeído e hemiacetal (0,6g, 80%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 220 (MH<sup>+</sup>)

## (f) 1,1-dimetil-1,1,3-propano tricarboxilato de 3-etila

A uma solução de maloinato de dimetila (2,5g, 18,9 mmoles) em THF anidro (20 mL) foi adicionado NaH ((0,38g, 0,95 mmol, 60% em óleo mineral). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. Em um frasco separado, acrilato de etila (1,02mL, 9,45 mmoles) foi dissolvido em THF (1mL) e então adicionado em gotas em 30 minutos à solução de malonato de dimetila. A reação foi agitada em temperatura ambiente por toda noite e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc, lavado com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de EtOAc / hexanos para render o desejado composto (1,68g, 77%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 2.20 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 2.37 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 3.47 (t, J=7.33 Hz, 1 H) 3.70 - 3.75 (m, 6 H) 4.12 (q, J=7.24 Hz, 2 H).

## (g) (2E)-3-fenil-2-propenimidamida

Cinamonitrila (25,0g, 194 mmoles) foi dissolvida em EtOH. A solução foi resfriada para 0°C e gás HCl borbulhado através da solução por 30 minutos. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOH (100mL), resfriado para 0°C e uma solução de NH<sub>3</sub>/MeOH (7M, 69mL, 484 mmoles) foi adicionada em gotas através de um funil de adição. Uma vez adicionada, a solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por toda noite e o resultante NH<sub>4</sub>Cl foi filtrado. A solução foi concentrada sob vácuo e o resultante produto foi usado sem ainda

purificação (28,6g bruto).

LCMS: m/z 147,4 (MH<sup>+</sup>).

(h)3-{4-hidroxi-6-oxo2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} propanoato de etila 1,1-dimetil-1,1,3-propano tricarboxilato de 3-etila (1,65g, 7,11 mmoles) e (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (1,04g, 7,11 mmoles) foram combinados em EtOH (36mL). Trietila-mina (1,98 mL, 14,2 mmoles) foi adicionada e a solução foi aquecida a refluxo por 3 horas sem alteração baseado em LCMS. A solução foi resfriada para temperatura ambiente e tra-tada com NaOMe em MeOH (1,0 mL, 5,33 mmoles, solução 25-30% peso / peso) e a solu-ção foi refluxada por 3 horas. Outras duas porções de NaOMe em MeOH (2x1,0mL) foram  
10 adicionadas e a solução foi refluxada por toda noite. Após este tempo, um precipitado ama-relo formou-se o qual foi filtrado. O licor mãe foi acidulado para pH 2 com HCl 1N, e a solu-ção foi concentrada sob vácuo. O resultante material foi combinado com o sólido amarelo e usado sem ainda purificação.

LCMS: m/z 315,2 (MH<sup>+</sup>).

(i)3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila  
3-{4-hidroxi-6-oxo2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} propanoato de etila bruto (7,1 mmoles) foi dissolvido em POCl<sub>3</sub> (25 mL) e N,N-dimetil anilina (0,862g, 0,9 mL, 7,1 mmoles) foi lentamente adicionada à sol ução. A reação foi então aquecida a refluxo por 2 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a resultante solução foi cuidadosa-  
20 mrnte e lentamente adicionada a água gelada para rapidamente resfriar o excesso de PO-Cl<sub>3</sub>. A mistura foi extraída com EtOAc (3X) e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de EtOAc / hexanos para render o desejado composto como um sólido amarelo (0,48g, 19% em 2 eta-pas).

LCMS: m/z 351,4 (MH<sup>+</sup>).

(j)4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona

A uma solução de 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de eti-la (0,42g, 1,19 mmoles) em 1,4-dioxano (5mL) foi adicionado NH<sub>4</sub>OH conc. (3,5 mL). A rea-ção foi aquecida a 75°C em um tubo selado por toda noite. A solução foi concentrada sob  
30 vácuo, diluída com água, e extraída com EtOAc/DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi en-tão purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) para render o desejado composto (0,072g, 21%). LCMS: m/z 286,2 (MH<sup>+</sup>). Também foi obtida 3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanamida (0,175g).

LCMS: m/z 303,2 (MH<sup>+</sup>).

3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanamida (0,175g, 0,58 mmol) foi dissolvida em EtOH e gás HCl foi borbulhado através da solução até saturada. A

solução foi aquecida a refluxo por 2 horas, resfriada para temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em água, neutralizado para pH 9 com solução de carbonato de potássio e extraída com EtOAc (3X). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo para renderem 3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila como um sólido branco. LCMS: m/z 332,2 (MH<sup>+</sup>). Este produto foi então dissolvido em DMF (5 mL), tratado com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,16g, 1,16 mmoles) e aquecido a 75°C por 30 minutos. A solução foi resfriada, diluída com água e extraída com Et<sub>2</sub>O (3X). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) com DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render adicional 0,11g do desejado composto.

LCMS: m/z 286,2 (MH<sup>+</sup>).

(k)4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona (0,18g, 0,64 mmol) foi dissolvida em uma solução 2:1 de 1,4-dioxano / água (6mL) e resfriada para 0°C. NaIO<sub>4</sub> (0,314g, 1,47 mmoles) e OsO<sub>4</sub> catalítico (1mL, solução aquosa 4%) foram adicionados e a solução foi então agitada em temperatura ambiente por toda noite. A solução de reação foi concentrada sob vácuo, diluída com água, e extraída com 10% MeOH / DCM (4X). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render o desejado composto (0,05g, 44%).

LCMS: m/z 212,0 (MH<sup>+</sup>).

(l)(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (0,250g, 1,14mmoles) foi combinado com 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,229g, 1,14 mmoles) em uma solução 1:1 de MeOH / DCM. Excesso de sulfato de sódio foi adicionado como um agente secante e a solução foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,724g, 3,42 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 horas adicionais. A solução foi concentrada sobre sílica gel sob vácuo e o resíduo bruto purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de -[2-4-amino-1-piperidinil] etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona composto (0,271g, 59%).

LCMS: m/z 404,6 (MH<sup>+</sup>).

(m)4-[2-4-amino-1-piperidinil] etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

A uma solução de (1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (0,27g, 0,67 mmoles) em DCM foi adicionada uma

solução de HCl em 1,4-dioxano (1,68mL, 6,7 mmoles, solução 4M). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A solução de reação foi concentrada sob vácuo para prover o sal cloridrato.

O sal cloridrato foi tomado em MeOH / DCM 1:1. Esta solução foi então tratada com resina carbonato MP (10 equivalentes; Argonaut Technologies Inc.) e agitada por 1 hora. A resina foi filtrada e a solução foi concentrada sob vácuo para render a base livre como um sólido quase Branco (0,22g, quantitativo). LCMS: m/z 304,3 (MH+).

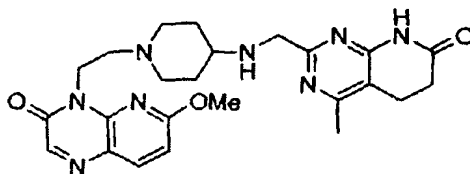
(n)Compostotítulo

A uma solução de -[2-4-amino-1-piperidinil] etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (0,64g, 0,213 mmol) em MeOH / DCM 1:1, foi adicionado 4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (0,045g, 0,213 mmol) e excesso de sulfato de sódio. A solução foi agitada em temperatura ambiente por toda noite, seguido pela adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,135g, 0,639 mmol). A resultante solução foi agitada por 2 horas adicionais, concentrada sobre sílica gel sob vácuo e o resíduo bruto purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render a base livre do composto título (0,062g, 58%).

LCMS: m/z 499.6 (MH+). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 - 1.59 (m, 2 H) 1.96 (d, J=15.92 Hz, 2 H) 2.28 (s, 2 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 2.73 - 2.84 (m, 5 H) 3.03 - 3.15 (m, 4 H) 4.01 - 4.06 (m, 4 H) 4.54 - 4.65 (m, 2 H) 6.66 - 6.76 (m, 1 H) 7.96 - 8.05 (m, 1 H) 8.09 - 8.15 (m, 1 H).

Uma porção da base livre do composto título (27mg) foi convertida ao sal de HCl através de dissolução da base livre em DCM : MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 1M em éter. Este foi então evaporado à secura (rendimento 25mg).

Exemplo 127:cloridrato de 4-metil-2-[[[(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil]-4-piperidinil) amino]] metil]-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona



(a)3-{4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} propanoato de metila

1,1-dimetil-1,1,3-propano tricarboxilato de 3-etila (23,8g; 103 mmoles) e (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (10,g; 68,4 mmoles) foram combinados em MeOH (400 mL), tratados com NaOMe em MeOH (31,0g; 143 mmoles) e a solução foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias. A solução tornou-se escura, e um sólido verde escuro foi filtrado. A solução foi concentrada sob vácuo, diluída com água, acidulada para pH 2 com HCl 6N e o resultante precipitado amarelo foi filtrado. O licor mãe aquoso foi extraído com EtOAc. Durante a extração mais precipitado amarelo formou-se e foi coletado. Os sólidos amarelos combina-

dos foram secados sob vácuo e usados sem ainda purificação. (12,1g, 59%).

LCMS: m/z 301,0 (MH+).

(b) 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de metila

3-{4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} propanoato de metila

5 foi dissolvido em POCl<sub>3</sub> (75 mL), tratado com N,N-dimetil anilina (4,85g, 40 mmoles) e aquecido a refluxo por 2 horas. Após resfriamento para temperatura ambiente, a resultante solução foi cuidadosa e lentamente adicionada a água gelada para resfriar rapidamente o excesso de POCl<sub>3</sub>. A mistura foi extraída com EtOAc (2X), secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna  
10 (sílica gel) usando um gradiente de EtOAc / hexanos para render o desejado produto como um sólido amarelo (3,04g, 23%).

LCMS: m/z 337,2 (MH+).

(c) 4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona

A uma solução de 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de  
15 metila (3,04 g, 9,02 mmoles) em 1,4-dioxano (100 mL) foi adicionado NH<sub>4</sub>OH conc. (20 mL). A reação foi aquecida a 60°C em um tubo selado por 16 horas. A solução foi concentrada sob vácuo, diluída com água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH)  
20 90:10:1 para render um sólido amarelo (1,69g) consistindo em 4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona (LCMS: m/z 285,9 (MH+)) e 3-{4-amino-6-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de metila (LCMS: m/z 317,9 (MH+)).

Aos produtos combinados (1,69g) dissolvidos em DMF (20mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,74g, 5,3 mmoles) e a solução foi aquecida a 70°C por 30 minutos. A  
25 solução foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render o desejado produto como um sólido quase branco (0,92g, 36% em 2 etapas).

LCMS: m/z 285,9 (MH+).

(d) 4-metil-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona

30 4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona (0,434g, 2,05 mmoles) foi dissolvida em DMF (5mL) e adicionada a um frasco de microondas. MeB(OH)<sub>2</sub> (0,2673g, 4,56 mmoles), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,107g, 0,152 mmol) e carbonato de potássio (1,05g, 7,61 mmoles) foram adicionados e o frasco foi tampado. A reação foi aquecida a 140°C no microondas por 10 minutos. A reação foi concentrada sobre sílica gel e purificada por cro-  
35 matografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render o desejado produto como um sólido quase branco (0,431g, 74%).

LCMS: m/z 265,9 (MH+).

(e) 4-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

4-metil-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona (0,43g, 1,63 mmoles) foi dissolvido em DCM (20 mL) e a solução foi resfriada para -78°C. Gás ozônio foi borbulhado através de solução até ela tornar-se de cor azul escuro. Após agitação por 10 minutos adicionais a -78°C, sulfeto de metila (1,0 mL) foi adicionado em uma porção. A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente por toda noite. A solução foi concentrada sobre sílica e purificada por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render o desejado produto como um sólido amarelo (0,178g, 49%).

10 LCMS: m/z 191,9 (MH+).

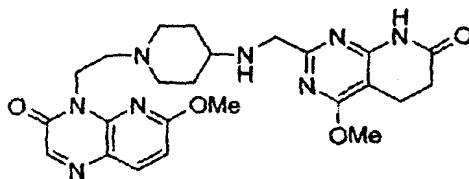
(f) Composto título

A uma solução de cloridrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (0,097g, 0,287 mmol) em MeOH / DCM 1:1 (16 mL) foi adicionado 4-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (0,064g, 0,287 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0,12g, 1,44 mmoles) e excesso de sulfato de sódio. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas seguido pela adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,182g, 0,861 mmol). A resultante solução foi agitada por adicionais 2 horas, então concentrada sobre sílica gel e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de col uma (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render a base livre do desejado produto como um filme oleoso amarelado (0,072g, 53%).

LCMS: m/z 479.2 (MH+). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.41 - 1.51 (m, 2 H) 1.91 (d, J=11.12 Hz, 2 H) 2.20 (t, J=10.61 Hz, 2 H) 2.45 (s, 3 H) 2.49 - 2.59 (m, 1 H) 2.68 - 2.79 (m, 4 H) 2.93 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 3.06 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 3.92 (s, 2 H) 4.04 (s, 3 H) 4.54 - 4.63 (m, 2 H) 6.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H).

A base livre de compostotítulo foi convertida ao sal de HCl através de dissolução de base livre em DCM:MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 128: cloridrato de 4-metiloxi-2-[[1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil]-4-piperidinil amino]] metil]-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona



(a) 4-(metiloxi)-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona

A uma suspensão de 4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidropirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona (0,45g, 1,58 mmoles) em MeOH (10 mL) foi adicionado NaOMe (0,094 g, 1,74 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 3 horas, em cujo tempo adicional 0,10g de NaOMe foi adicionado e refluxo foi continuado. Isto foi repetido mais duas vezes

em 9 horas. Após o desaparecimento de todo material de partida (LCMS), a reação foi concentrada sobre sílica gel e purificada por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render o desejado produto como um sólido quase branco (0,404g, 91%).

5 LCMS: m/z 282,2 (MH<sup>+</sup>).

(b)4-(metiloxi-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

4-(metiloxi)-2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (6H)-ona (0,40g, 1,44 mmoles) foi dissolvida em DCM (20 mL). A solução foi resfriada para -78°C e O<sub>3</sub> foi borbulhado através da solução até a mesma tornar-se de cor azul escuro. A solução foi agitada por adicionais 10 minutos a -78°C e então sulfeto de metila (1,0 mL) foi adicionado em uma porção. A solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente por 2 dias. A solução foi concentrada sobre sílica e purificada por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render o desejado produto como um sólido amarelo (0,216g, 72%). LCMS: m/z 207,6 (MH<sup>+</sup>).

15 (c)Composto título

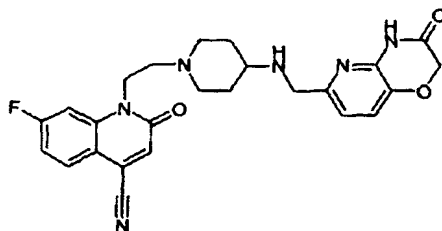
A uma solução de cloridrato de 4-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi)-pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (0,105g, 0,309 mmol) em MeOH / DCM 1:1 (16 mL) foi adicionado 4-(metiloxi-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (0,74g, 0,309 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (0,13g, 1,55 mmoles), e excesso de sulfato de sódio. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas seguido por adição de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,196g, 0,927 mmol). A resultante solução foi agitada por 2 horas adicionais, então concentrada sobre sílica gel sob vácuo e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM/(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) 90:10:1 para render a base livre do desejado produto como um filme oleoso amarelado (0,114g, 75%).

LCMS: m/z 495.3 (MH<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 - 1.51 (m, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 2.19 (t, J=10.61 Hz, 2 H) 2.55 (ddd, J=14.21, 10.29, 4.04 Hz, 2 H) 2.65 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 2.71 - 2.78 (m, 2 H) 2.83 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 3.06 (d, J=11.62 Hz, 2 H) 3.84 - 3.90 (m, 2 H) 3.98 - 4.01 (m, 3 H) 4.01 - 4.04 (m, 3 H) 4.54 - 4.62 (m, 2 H) 6.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.73 (s, 1 H).

25 A base livre de composto título foi convertida ao sal de HCl através de dissolução de base livre em DCM:MeOH 1:1 e adicionando 1 equivalente de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 129:dicloridrato de 7-flúor-2-oxo-1-[2-(4-[(3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-6-il) metil] amino}-1-piperidinil) etil]-1,2-diidro-4-quinolino carbo nitrila





(a) trifluor metano sulfonato de 1-{2-[4-({[(1,1-dimetil etil) oxi] carbonil} amino)-1-piperidinil] etil]-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolinila

Uma solução de trifluor metano sulfonato de 7-flúor-2-oxo-1-(2-oxo etil)-1,2-diidro-4-quinolinila (ver exemplo 130(e) para uma preparação) (4,9g, 12,5 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (2,5g, 12,5 mmoles) em diclorometano (50mL) e metanol (50 mL) foi agitada por 1 hora com peneiras de 3A. Triacetoxi boroidreto de sódio (8,0g, 37,6 mmoles) adicionado e a mistura agitada por 5 dias, então solução de carbonato de sódio adicionada e a mistura extraída com diclorometano. Os orgânicos foram isolados, secados e concentrados. Cromatografia dos resíduos sobre sílica, eluindo com acetato de etila / diclorometano 1:1 rendeu o composto título (0,59g, 12%).

LCMS m/z 538 [MH<sup>+</sup>]

(b){1-[2-(4-ciano-7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

A uma solução de trifluor metano sulfonato de 1-{2-[4-({[(1,1-dimetil etil) oxi] carbonil} amino)-1-piperidinil] etil]-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolinila (0,17g, 0,32 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado cianeto de zinco (0,036g, 0,3 mmol), tris-(benzilideno acetona) di-paládio (0,022g, 0,024 mmol) e 1,1'-fienil fosfino) ferroceno (0,056g, 0,1 mmol) e desgaseificada com argônio. A mistura foi aquecida a 90°C por 18 horas. A solução foi deixada resfriar e então separada entre acetato de etila e salmoura. Os orgânicos foram secados e concentrados e então os resíduos combinados com o bruto de um experimento similar conduzido em metade da escala. Cromatografia do material combinado sobre sílica (elução de gradiente de SPE 10g com acetato de etila / metanol 0-3%) rendeu um óleo marrom que solidificou como o composto título (0,113g, 46%).

LCMS: m/z 415 [MH<sup>+</sup>]

(c) cloridrato de 1-[2-4-amino-1-piperidinil] etil]-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolino carbo nitrila

{1-[2-(4-ciano-7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (0,113g, 0,27 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano contendo HCl 4M e agitado por 2 horas. O solvente foi evaporado para prover o composto título.

LCMS m/z 315 [MH<sup>+</sup>]

(d) Composto título

A uma solução de cloridrato de 1-[2-4-amino-1-piperidinil] etil]-7-flúor-2-oxo-1,2-

diidro-4-quinolino carbo nitrila (0,062g, 0,16 mmol) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, Exemplo 31(e)) (0,028g, 0,16 mmol) em clorofórmio / metanol 1:1 (6 mL) foi adicionado acetato de sódio (0,10g, 12 mmoles), ácido acético (0,5 mL) e peneiras 3A e a mistura foi agitada por 1 hora. Ciano bo-  
 5 roidreto suportado em polímero (0,10g) foi adicionado e a mistura agitada por 18 horas, en-  
 tão filtrada e o sólido lavado com diclorometano. Os orgânicos foram lavados com solução  
 de carbonato de sódio, secados e concentrados. Cromatografia sobre sílica (10g SPE gradi-  
 ente eluição com diclorometano / metanol 0-15%) rendeu o produto que foi dissolvido em  
 diclorometano e tratado com HCl 4M em 1,4-dioxano. O precipitado foi isolado e lavado com  
 10 éter e então secado para prover o composto título (0,048g, 55%).

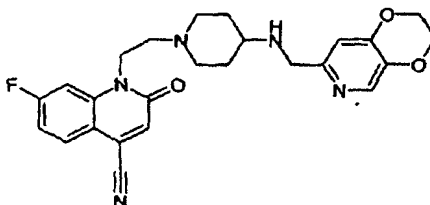
LCMS m/z 477 [MH<sup>+</sup>]

Base livre.

LCMS m/z 477[MH<sup>+</sup>]

Free base nmr:  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (250 MHz) 1.55 (2H, m), 1.9 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.6 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.4 (2H, t, J=7Hz), 4.65 (2H, s), 4.8 (2H, v. br), 6.9 (1H, d, J=8Hz), 7.07 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.2 (1H, d, J=8Hz), 7.3 (1H, m), 7.9 (1H, dd, J=9,6Hz)

Exemplo 130:sal triflúor acetato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etilúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolino crbo nitrila



15 (a)7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2H-3,1-benzoxazino-2,4 (1H)-diona

A uma solução de 7-flúor-2H-3,1-benzoxazino-2,4 (1H)-diona (5,01g, 27,7 mmoles) em DMF (100 mL) a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (1,11g, 27,7 mmoles, 60% em para-  
 fina) em 15 minutos. Iodeto de alila (2,6 mL, 27,7 mmoles) foi adicionado e a solução agita-  
 da por 2 horas, então vertida sobre gelo (100g) em água (200 mL). O precipitado foi coleta-  
 20 do, lavado com água, e então hexano e secado sob vácuo a 40°C para render o composto  
 título (4,53g, 74%) como um sólido quase branco.

LCMS m/z 222 [MH<sup>+</sup>]

(b)7-flúor-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-propen-1-il)-1,2-diidro-3-quinolino carboxilato de etila

A uma solução de malonato de dimetila (2,84g, 17,7 mmoles) em DMF (50 mL) foi  
 25 adicionado hidreto de sódio (0,71g, 17,7 mmoles, 60% em parafina) em 5 minutos e a solu-  
 ção agitada por 0,5 hora até efervescência cessar. 7-flúor-1-(2-propen-1-il)-2H-3,1-  
 benzoxazino-2,4 (1H)-diona (3,92g, 17,7 mmoles) foi adicionada à solução em uma porção e

a solução agitada em temperatura ambiente por 1 hora e então aquecida a 105°C por 18 horas. A solução foi resfriada e concentrada e os resultantes resíduos separados entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi acidulada com ácido clorídrico 2N e então extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secados e concentrados para renderem o

5 composto título como um sólido castanho (4,63g, 90%).

LCMS m/z 292 [MH<sup>+</sup>]

(c)7-flúor-4-hidroxi-1-(2-propen-1-il)-2- (1H)-quinolinona

7-flúor-4-hidroxi-2-oxo-1-(2-propen-1-il)-1,2-diidro-3-quinolino carboxilato de etila (4,46g, 15,3 mmoles) foi suspenso em solução 2N de hidróxido de sódio (70 mL) e aquecido a refluxo por 4 horas. Após resfriamento, o pH foi ajustado para ~pH 6 usando ácido clorídrico 2N e o resultante precipitado filtrado, lavado com água e secado sob vácuo para render o

10 composto título como um sólido quase branco (2,73g, 81%).

LCMS m/z 220 [MH<sup>+</sup>]

(d)triflúor metano sulfonato de 7-flúor-2-oxo-1-(2-propen-1-il)-1,2-diidro-4-quinolinila

15 A uma suspensão de 7-flúor-4-hidroxi-1-(2-propen-1-il)-2- (1H)-quinolinona (2,57g, 11,7 mmoles) em diclorometano (50 mL) foi adicionada trietilamina (1,8 mL, 12,9 mmoles) e a mistura resfriada para 0°C. Anidrido de triflúor metano sulfonila (2,18 mL, 12,9 mmoles) foi adicionado sobre 15 minutos e a mistura agitada por 18 horas, a temperatura deixada obter ambiente por 1 hora. A solução foi lavada com salmoura e então solução saturada de bicarbonato de sódio, secada e concentrada a um óleo escuro. Cromatografia (50g sílica SPE, eluindo com diclorometano : hexano 2:1) rendeu o composto título como um óleo claro que solidificou como um sólido branco (2,31g, 56%).

LCMS m/z 352[MH<sup>+</sup>]

(e)triflúor metano sulfonato de 7-flúor-2-oxo-1-(2-oxo etil)-1,2-diidro-4-quinolinila

25 A uma solução de triflúor metano sulfonato de 7-flúor-2-oxo-1-(2-propen-1-il)-1,2-diidro-4-quinolinila 5,6g, 16 mmoles) em 1,4-dioxano (150 mL) e água (30 mL) a 0°C foi adicionado periodato de sódio (7,96g, 37,3 mmoles) seguido por tetróxido de ósmio (14,3 mL, solução 4% em água). A mistura foi deixada aquecer para ambiente e então agitada por 5 horas. A solução foi separada entre água e diclorometano e os orgânicos isolados, secados e concentrados para renderem o produto bruto (6,03 g, contem solvente) que foi usado imediatamente no estágio seguinte sem ainda purificação.

LCMS m/z 372 [MH<sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O]

(f)triflúor metano sulfonato de 1-{2-[4-((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){[(1,1-dimetil etil) oxi]o)-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolinila

35 A triflúor metano sulfonato de 7-flúor-2-oxo-1-(2-oxo etil)-1,2-diidro-4-quinolinila (5,6g, 15,9 mmoles assumido 100% de etapa anterior) foi dissolvido em THF (50 mL) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (para

uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 99(h)) (5,60g, 15,9 mmoles) adicionado seguido por sulfato de sódio (~15g). Após 2 horas triacetoxi boroidreto de sódio (12,3g, 58 mmoles) foi adicionado em porções em 1 hora e a solução agitada por 18 horas. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio, secada e concentrada.

- 5 Cromatografia (70g de sílica SPE, eluindo com acetato de etila) rendeu produto (4,88g) contaminado com uma impureza. Ainda cromatografia (70g de sílica SPE gradiente de eluição com 2:1 acetato de etila / hexano para acetato de etila para acetato de etila / 10% metanol) rendeu o composto título como um óleo claro (2,81g, 26%)

LCMS m/z 687[MH<sup>+</sup>]

- 10 (g){1-[2-(4-ciano-7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil}(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de trifluor metano sulfonato de 1-{2-[4-((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)[(1,1-dimetil etil) oxio]-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolinila (0,131g, 0,19 mmol), cianeto de zinco (0,027g, 0,23 mmol), tris-(benzilideno acetona) di-  
15 paládio (0,017g, 0,019 mmol) e 1,1'-bis-(difenil fosfina) ferroceno (0,042g, 0,076 mmol) em DMF (3 mL) foi desgaseificada com argônio e aquecida a 90°C por 18 horas. A mistura foi deixada resfriar e então separada entre acetato de etila e salmoura. Os orgânicos foram isolados, secados e concentrados. Cromatografia (10g de sílica SPE gradiente de eluição com acetato de etila / metanol -3%) rendeu o composto título (0,062g, 58%) como um óleo  
20 amarelo.

LCMS m/z 564[MH<sup>+</sup>]

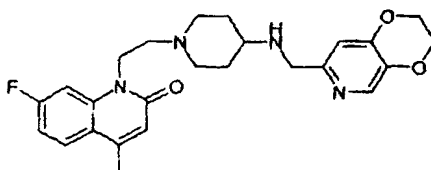
(h)Composto título

- {1-[2-(4-ciano-7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil}(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (0,061g, 0,11 mmol) foi dissolvido  
25 em ácido trifluor acético (3 mL) e agitado por 15 minutos, e então concentrado. Os resíduos foram dissolvidos em acetato de etila e éter adicionado o que causou formação de um precipitado. O precipitado foi filtrado para prover o sal trifluor acetato título como um sólido cinza (0,034g, 54%).

LCMS m/z 464[MH<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), (400 MHz) 1.79 (2H, br), 2.33 (2H, br), 2.90-3.90 (7H, br m), 4.2 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.4 (2H, m), 4.57 (2H, br s), 7.11 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.5 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=10Hz), 7.93 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.3 (2H, br), 9.6 (1H, br).

- Exemplo 131:dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-4-metil-2 (1H)-quinolinona  
30



(a)(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-4-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila

A uma solução de triflúor metano sulfonato de 1-{2-[4-((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){[(1,1-dimetil etil) oxi] carbonil} amino)-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolinila (para uma preparação ver exemplo 130 (f) (0,155g, 0,23 mmol) em 1,4-dioxano (2mL) foi adicionado ácido metil borônico (0,05g, 0,92 mmol), tetrakis (trifenil fosfina) paládio (0) (0,051g, 0,004 mmol) e trifosfato de potássio tri-básico (0,155g, 0,73 mmol). A mistura foi desgaseificada com argônio e então aquecida a 90°C por 18 horas. A mistura foi deixada resfriar e então separada entre acetato de etila e água. Os orgânicos foram isolados, secados e concentrados. Cromatografia (10g de sílica SPE eluição com acetato de etila) rendeu o composto título (0,062g, 50%) como um óleo claro.

L553 [MH<sup>+</sup>]

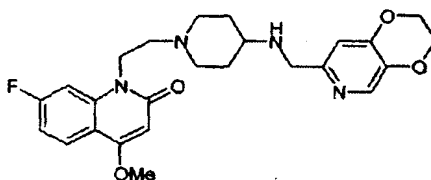
(b)Composto título

(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-4-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} carbamato de 1,1-dimetil etila (0,061g, 0,11 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano contendo HCl 4M e agitado por 1 hora e então concentrado. Os sólidos foram lavados com éter e o éter decantado. Os sólidos foram secados para renderem o composto título como um sólido creme (0,032g, 82%).

LCMS m/z 453[MH<sup>+</sup>]

$\delta$ H (DMSO-d<sub>6</sub>), (400 MHz) 2.33 (2H, m), 2.2-2.45 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.15 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.5 (1H, m), 3.7 (1H, m), 3.78 (2H, d, J=11Hz), 4.3 (2H, m), 4.5 (2H, m), 4.65 (2H, t, J=7Hz), 6.55 (1H, s), 7.2 (1H, m), 7.5 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J=12, 2Hz), 7.9 (1H, dd, J=9, 6 Hz), 8.4 (1H, s), 10.0 (2H, br), 11.0 (1H, br).

Exemplo 132:dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-4-(metiloxi)-2 (1H)-quinolinona



(a) 7-flúor-4-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H) quinolinona

A uma solução de 7-flúor-4-hidroxi-1-(2-propen-1-il)-2 (1H) quinolinona (ver Exemplo 130(c) para uma preparação) (1,0g, 4,56 mmoles) em DMF (50 mL) a 0°C foi adicionado hidreto de sódio (0,20g, 5,0 mmoles, 60% em parafina). À resultante solução foi adicionado iodeto de metila (0,3 mL, 4,8 mmoles) e agitação continuada a 0°C por 1 hora, então em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura foi evaporada e os resíduos separados entre diclorometano e água. Os orgânicos foram isolados, secados e concentrados. Cromatografia sobre sílica (50g SPE, eluindo com diclorometano) rendeu o composto título (0,386g, 36%).

LCMS m/z 234 [MH<sup>+</sup>]

(b)[7-flúor-4-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] acetaldeído

Uma solução de 7-flúor-4-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2 (1H) quinolinona (0,386g, 1,66 mmoles), periodato de sódio (0,83g, 3,7 mmoles) e tetróxido de ósmio (1,7mL, 4% em água) em 1,4-dioxano (15mL) contendo água (3mL) foi agitada por 5 horas. A mistura foi separada entre diclorometano e água. Os orgânicos foram isolados, secados e concentrados para proverem o composto título (0,364g, 93%).

(c)1-{2-[7-flúor-4-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma solução de [7-flúor-4-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] acetaldeído (0,364g, 1,55 mmoles) e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (0,31g, 1,55 mmoles) em diclorometano (5mL) e metanol (5mL) foi agitada por 0,5 hora. Triacetoxi boroidreto de sódio (1,0g, 4,7 mmoles) adicionado e a mistura agitada por 5 dias, então solução de carbonato de sódio adicionada e a mistura extraída com diclorometano. Os orgânicos foram isolados, secados e concentrados. Cromatografia dos resíduos (20g de sílica SPE, gradiente de eluição com diclorometano / metanol 0-2%) rendeu o composto título (0,407g, 63%).

LCMS m/z 420 [MH<sup>+</sup>].

(d)1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-4-(metiloxi)-2 (1H) quinolinona

1-{2-[7-flúor-4-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinolinil] etil}-4-piperidinil) carbamato de 1,1-dimetil etila (0,40g, 0,95 mmol) foi agitado em 1,4-dioxano (15 mL) contendo HCl 4M por 5 horas, então concentrado. O resultante sólido foi particionado entre acetato de etila e solução de carbonato de sódio e a camada aquosa extraída com acetato de etila. Os orgânicos foram secados e concentrados a um óleo que conteve produto altamente impuro. Análise da fase aquosa por lc/ms mostrou o produto residir primariamente na fração aquosa. A fase aquosa foi concentrada e os resultantes sólidos lavados com diclorometano contendo metanol (10%) que com evaporação rendeu material que foi lavado uma vez mais com diclorometano contendo metanol (10%). Concentração da solução rendeu o composto título (0,114g, 37%).

LCMS m/z 320 [MH<sup>+</sup>]

(e)dicloridrato de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-4-(metiloxi)-2 (1H) quinolinona

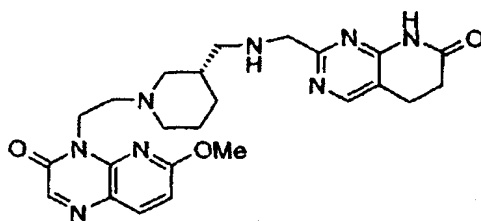
Uma solução de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-4-(metiloxi)-2 (1H) quinolinona (0,057g, 0,18 mmol) e 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, exemplo 19(d)) (0,027g, 0,16 mmol) em diclorometano / metanol 1:1 (4mL) foi agitada com peneiras 3A por 2 horas e então triacetoxi boroidreto de sódio (0,115g, 0,54 mmol) adicionado e a mistura agitada por toda noite. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com solução de carbonato de

- sódio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano / metanol (10%) e as fases orgânicas combinadas secadas e concentradas. Cromatografia sobre sílica (20g SPE gradiente de eluição diclorometano / metanol 0-20%) rendeu a base livre do composto título (0,022g) que foi convertida ao sal dicloridrato título por dissolução em diclorometano e adicionando HCl 4N em 1,4-dioxano. Éter foi adicionado à solução e o precipitado coletado (0,022g, 23%).

LCMS m/z 469[MH<sup>+</sup>]

Free base nmr:  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>), (400 MHz) 1.55 (2H, m), 2.0 (3H, m), 2.25 (2H, m), 2.6 (3H, m), 3.05 (2H, m), 3.8 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.35 (6H, m), 5.95 (1H, s), 6.8 (1H, s), 6.9 (1H, m), 7.15(1H, m), 7.95 (1H, m), 8.1 (1H, s)

Exemplo 133:cloridrato de 2-((((3S)-1-{2-(6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-3-piperidinil) metil] amino) metil)-5,6-diidropirido [2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona



(a)((((3S)-1-{2-(6-(metiloxi-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil)-3-piperidinil) metil] carbamato de fenil metila

- 10 [6-(metiloxio-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (para uma preparação ver exemplo 126(e)) (0,30g, 1,36 mmoles) foi combinado com [(3R)-3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila (para uma preparação ver exemplo 92(b)) (0,337g, 1,36 mmoles) em uma solução de MeOH / DCM 1:1 (30 mL). Excesso de sulfato de sódio foi adicionado como um agente secante e a solução agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Na-
- 15 BH(OAc)<sub>3</sub> (0,86g, 4,08 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 horas adicionais. A resultante solução foi concentrada sobre sílica gel sob vácuo e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM / DCM-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (90:10:1) para render o desejado produto como um sólido quase branco (0,37g, 61%).

20 LCMS: m/z 452,1 (MH<sup>+</sup>).

(b)4-{2-[(3S)-3-(amino metil)-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona

- A uma solução de [((3S)-1-{2-(6-(metiloxi-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil)-3-piperidinil) metil] carbamato de fenil metila (0,37g, 0,83 mmol) em MeOH (20 mL) foi adicionado Pd/C 10% (0,10g). A solução foi hidrogenada sobre uma aparelhagem Parr a 50 psi por 3 horas. O catalisador Pd/C foi filtrado, MnO<sub>2</sub> (0,22g, 2,48 mmoles) foi adicionado, e a solução agitada em temperatura ambiente por 16 horas. O MnO<sub>2</sub> foi filtrado e o material bruto (óleo amarelado) foi usado sem ainda purificação (0,26g, 97% em 2 etapas).

LCMS: m/z 318,1 (MH<sup>+</sup>).

## (c) Composto título

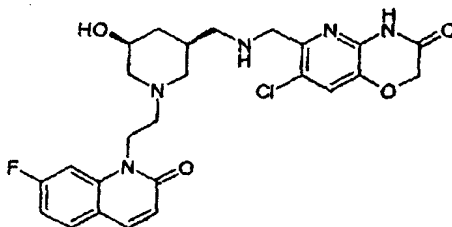
- A uma solução de 4-{2-[(3S0-3-(amino metil)-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi) piri-  
do[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (0,072g, 0,23 mmol) em MeOH / DCM 1:1 (20mL) foi adicionado  
7-oxo-5,6,7,8-[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (para uma Preparação ver Exemplo 125(c))  
5 (0,04g, 0,23 mmol), e excesso de sulfato de sódio. A solução foi agitada em temperatura  
ambiente por 16 horas seguido pela adição de  $\text{NaBH}(\text{Oac})_3$  (1,68g, 7,92 mmoles). A resul-  
tante solução foi agitada por 2 horas adicionais. Análise por LCMS mostrou somente 50% de  
produto, por isso uma adicional porção de 7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-  
carbaldeído (0,04g, 0,23 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por adicionais 16 horas.  
10 A solução foi então concentrada sobre sílica gel sob vácuo e o resíduo bruto purificado por  
cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM / DCM – MeOH –  $\text{NH}_4\text{OH}$   
(90:10:1) para render a base livre do desejado produto como um filme oleoso amarelo  
(0,034g, 32%).

## LCMS:

$m/z$  479.2 ( $\text{MH}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57 - 1.69 (m, 2 H) 1.73 - 1.82 (m, 1  
H) 1.95 (d,  $J=8.59$  Hz, 2 H) 2.18 (td,  $J=10.99$ , 3.03 Hz, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 2 H) 2.67 -  
2.75 (m, 4 H) 2.81 - 2.92 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 2 H) 3.21 - 3.32 (m, 1 H) 3.88 - 4.00  
(m, 2 H) 4.00 - 4.05 (m, 3 H) 4.57 - 4.68 (m, 2 H) 6.73 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H) 8.00 - 8.04  
(m, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H).

- O composto foi convertido ao sal di-HCl através de dissolução de base livre em  
15 DCM:MeOH 1:1 e adicionando 2 equivalentes de HCl 4M em 1,4-dioxano. Isto foi então e-  
vaporado à secura.

Exemplo 134: dicloridrato de cis-7-cloro-6-{[(((3S,5RS)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-  
quinolinil) etil]-5-hidroxi-3-piperidinil] metil) amino] metil]-2H-1,4-benzoxazin-3 (4H)-ona



## (a) ácido cis (3RS,5RS)-5-hidroxi-3-piperidino carboxílico

- A 5-hidroxi-3-piridino carboxilato de metila (1,5g; 10 mmoles) em água (40 mL) foi  
adicionado NaOH aquoso (5 mL de uma solução 6N, 30 mmoles) e ródio (750mg, 5% em  
peso sobre alumina). A reação foi hidrogenada em uma aparelhagem Parr em 45 psi de  $\text{H}_2$   
por 36 horas. O hidrogênio foi deslocado com  $\text{N}_2$  e a solução foi filtrada através de uma al-  
mofada de Celite para remover o catalisador. A solução foi então concentrada sob pressão  
25 reduzida para render o desejado composto com o sal de sódio (1,5g, 90%) que foi usado na  
reação seguinte sem ainda purificação.

MS( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  146( $\text{MH}^+$ )



(b) ácido cis-(3RS,5RS)-5-hidroxi-1-[[[fenil metil] oxi] carbonil]-3-piperidino carboxílico

A sal de sódio de ácido cis (3RS,5RS)-5-hidroxi-3-piperidino carboxílico (5,2g; 31,0 mmoles) em NaOH 0,5N (100 mL) foi adicionado clorofornato de benzila (7,0 mL; 50,0 mmoles) e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> por 14 horas. A REAÇÃO FOI EXTRAÍDA COM ÉTER DIETILICO (2X50ML), ACIDULADA COM HCl 6n (Ph=2) E EXTRAÍDA COM EtOAc (4X100ML). Os extratos orgânicos combinados foram secados com sulfato de sódio, os solventes foram removidos para prover o desejado composto (6,2g; 72%).

10 MS(ES+) m/z 280 (MH<sup>+</sup>)

(c) ácido cis-(3RS,5RS)-5-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-1-[[[fenil metil] oxi] carbonil]-3-piperidino carboxílico

A ácido cis-(3RS,5RS)-5-hidroxi-1-[[[fenil metil] oxi] carbonil]-3-piperidino carboxílico (0,78g; 2,8 mmoles) em CHCl<sub>3</sub> foi adicionado Et<sub>3</sub>N (2,0 mL; 15 mmoles), e cloreto de t-butil dimetil silila (1,06g; 7,0 mmoles). A reação foi deixada agitar por 14 horas sob N<sub>2</sub> em temperatura ambiente. A reação foi diluída com 200 mL de CHCl<sub>3</sub> e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, HCl aquoso 0,1N, NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado, e salmoura. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e os solventes foram removidos para provimento de desejado composto (0,80g; 73%) como um óleo incolor.

20 MS(ES+) m/z 394 (MH<sup>+</sup>).

(d) (3RS,5RS)-3-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-5-(hidroxi metil)-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila

A ácido cis-(3RS,5RS)-5-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-1-[[[fenil metil] oxi] carbonil]-3-piperidino carboxílico (0,80g; 2,0 mmoles) em thf (20ML) FOI ADICIONADO BH<sub>3</sub>.THF 1n EM thf (6,0ML; 6,0 mmoles) E A REAÇÃO FOI DEIXADA AGITAR EM TEMPERATURA AMBIENTE SOB N<sub>2</sub> POR 6 HORAS. Excesso de borano foi rapidamente resfriado pela adição de MeOH e a reação foi deixada agitar por 2 horas. A reação foi particionada entre EtOAc (150 mL) e água (25 mL) as camadas foram separada se a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% MeOH/DCM para prover o desejado composto (550 mg; 73%) como um óleo incolor.

30 MS(ES+) m/z 380 (MH<sup>+</sup>).

(e) (3RS,5RS)-3-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-5-[[1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il] metil]-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila

35 A (3RS,5RS)-3-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-5-(hidroxi metil)-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila (550mg; 1HF (25 mL) foi adicionado ftalimida (250mg; 1,7 mmoles), trifetil fosfina (450mg; 1,7 mmoles), e azo dicarboxilato de dietila (300mg; 1,7 mmoles).

A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> por 16 horas. A reação foi particionada entre EtOAc (150 mL) e água (50 mL), as camadas foram separadas, a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 10%-100% EtOAc / hexanos para prover o desejado composto (609 mg; 93%) como um óleo amarelo.

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 509 (MH<sup>+</sup>).

(f)(3RS,5RS)-3-amino metil]-5-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila

10 A (3RS,5RS)-3-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-5-[[[1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) metil]-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila (660mg; 1,3 mmoles) em EtOH (20mL) foi adicionado hidrazina anidra (0,2mL 6,5 mmoles). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio por 14 horas, e a reação foi filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi particionado entre EtOAc (150 mL) e água (50 mL), as camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos para renderem o desejado composto (450mg; 92%) como um óleo amarelo claro que foi usado sem ainda purificação.

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 379 (MH<sup>+</sup>).

20 (g)(3RS,5RS)-3-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-5-[[[1,1-dimetil etil] oxi] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila

A (3RS,5RS)-3-amino metil]-5-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila (450mg; 1,2 mmoles) em DCM (25mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (0,33mL; 2,4 mmoles) e dicarbonato de di-t-butila (315mg; 1,4 mmoles). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> por 6 horas, e então foi particionada entre EtOAc (150 mL) e água (50mL), as camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 5%-50% EtOAc / hexanos para prover o desejado composto (550mg; 96%) como um óleo incolor.

MS(ES<sup>+</sup>) m/z 479 (MH<sup>+</sup>).

30 (h)[[(3RS,5RS)-5-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-3-piperidinil] metil] carbamato de cis-1,1-dimetil etila

A (3RS,5RS)-3-[[[1,1-dimetil etil](dimetil) silil] oxi]-5-[[[1,1-dimetil etil] oxi] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila (550mg; 1,1 mmoles) em EtOH (50 mL) foi adicionado Pd/C (150mg; 10%). A reação foi hidrogenada em uma aparelhagem Parr em 40 psi de H<sub>2</sub> por 1,5 horas. O hidrogênio foi deslocado com N<sub>2</sub> e a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite para remover o catalisador que foi lavado com adicional EtOH (50mL). O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida para render o desejado

composto (390 mg; 100%) como um óleo amarelo claro que foi usado sem ainda purificação.

(i) (((3RS,5RS)-5-(((1,1-dimetil)(dimetil) silil) oxi)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-3-piperidinil) metil) carbamato de cis-1,1-dimetil etila

5 A (((3RS,5RS)-5-(((1,1-dimetil etil)(dimetil) silil) oxi)-3-piperidinil) metil) carbamato de cis-1,1-dimetil etila (350mg; 1,0 mmol) em MeOH (2 mL) e CHCl<sub>3</sub> (8mL) foi adicionado (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (para uma preparação ver exemplo 2(d) (200mg; 1,0 mmol) e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> por 8 horas. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (530 mg; 2,5 mmoles) foi adicionado e a a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio por 14 horas adicionais. Os solventes foram removidos e o  
10 resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% MeOH / DCM para prover o desejado composto (415mg; 78%) como um óleo incolor.

MS(ES+) m/z 534 (MH<sup>+</sup>).

(j) cloridrato de cis-1-{2-[(3RS,5RS)-3-(amino metil)-5-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H) quinolinona

15 A (((3RS,5RS)-5-(((1,1-dimetil)(dimetil) silil) oxi)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-3-piperidinil) metil) carbamato de cis-1,1-dimetil etila (410mg; 0,78 mmol) em DCM (9mL) e MeOH (1mL) foi adicionado HCl 4N em 1,4-dioxano (1 mL, 4,0 mmoles) e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio por 2 horas. A reação foi concentrada sob pressão reduzida para render o desejado composto (270 mg; 100%) como um  
20 sólido amarelo que foi usado na reação seguinte sem ainda purificação.

MS(ES+) m/z 320 (MH<sup>+</sup>).

(k) Composto título

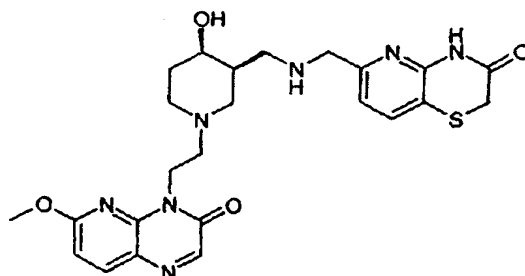
A uma solução de cloridrato de cis-1-{2-[(3RS,5RS)-3-(amino metil)-5-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H) quinolinona (90mg, 0,25 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (10mL) e MeOH (1  
25 mL) foi adicionado 7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/064421, exemplo 15(c)) (56mg, 0,25 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,2 mL; 1,5 mmoles). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> por 16 horas seguido por adição de NaBH<sub>4</sub> (12mg; 0,32 mmol). A reação foi agitada por 1 hora, os solventes foram removidos e o resíduo bruto foi cromatografado sobre sílica gel usando um gradiente  
30 0-10% de MeOH / DCM (1% NH<sub>4</sub>OH) para prover a base livre do composto título (35mg; 27%).

MS (ES+) m/z 516, 518 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, (400MHz) 1.89-2.2 (m, 5H), 2.25-2.74(m, 4H), 2.80-3.33 (m, 3H), 4.0-4.45 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 4.60-4.75 (m, 2H), 6.47 (d, 1H, J=8.6), 7.10 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H, J=8.6, 6.2 Hz), 7.61 (d, 1H, J=9.6 Hz).

A base livre do composto título foi convertida ao sal di-HCl através de dissolução da base livre obtida em 10% MeOH / DCM e adicionando HCl 1M em éter dietílico. Isto foi então evaporado à secura.

Exemplo 135: dicloridrato de 6-((((3S,4R)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-3-piepidinil) metil] amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3 (4H)-ona



(a) 3,6-diidro-1 (2H)-piridino carboxilato de 1,1-dimetil etila

5 Um frasco de fundo redondo de 1 L equipado com uma barra de agitação foi carregado com 1,2,3,6-tetraidro piridina (20g; 0,241 mmol) em 1,4-dioxano (300 mL). A esta solução foi adicionada trietilamina (0,289 mmol; 40 mL) e resfriada para 0°C. A esta solução resfriada foi adicionado dicarbonato de t-butila (0,265 mmol; 58g) em porções. A mistura de reação foi concentrada para render 43g (99%) do produto:

10 MS(ES+) m/z 127 (minus t-butila).

(b) 2-(fenil metil) hexaidro isoxazol[4,5-c] piridino-5 (4H)-carboxilato de 1,1-dimetil etila e 2-(fenil metil) hexaidro isoxazol[5,4-c] piridino-6 (2H)-carboxilato de 1,1-dimetil etila

Um frasco de fundo redondo equipado com barra de agitação foi carregado com 3,6-diidro-1(2H)-piridino carboxilato de 1,1-dimetil etila (25g; 0,136 mmol) em tolueno (300 mL) e isopropanol (100 mL). A esta solução foi adicionada trietilamina (0,204 mmol; 28 mL), cloridrato de N-benzil hidroxilamina (0,204 mmol; 32,7g) e paraformaldéido (0,682 mol; 20,5g) e aquecidos a 85°C. Após 3 dias o produto foi obtido como uma mistura de regioisômeros e (cis)-enantiômeros após cromatografia de coluna ((10% MeCN : 40% DCM : 50% hexanos; 12,8g (43%)) como um óleo amarelo:

20 MS(ES+) m/z 319,2 (MH<sup>+</sup>).

(c) 3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila e 4-(amino metil)-3-hidroxi-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila

A uma mistura de 2-(fenil metil) hexaidro isoxazol[4,5-c] piridino-5 (4H)-carboxilato de 1,1-dimetil etila e 2-(fenil metil) hexaidro isoxazol[5,4-c] piridino-6 (2H)-carboxilato de 1,1-dimetil etila (12,8g; 0,04 mmol) em EtOH (100 mL) foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% (2g). A mistura foi hidrogenada em 55 psi em temperatura ambiente. O produto bruto foi filtrado através de celite e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto como uma mistura, óleo amarelo (8,8g; 96%)

MS(ES+) m/z 231,3 (MH<sup>+</sup>).

30 (d) 4-hidroxi-3-((((fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-piperidinoi carboxilato de 1,1-dimetil etila e 3-hidroxi-4-((((fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxila-

to de 1,1-dimetil etila

A uma mistura de 3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila e 4-(amino metil)-3-hidroxi-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila 8,8g; 0,038 mmol) em diclorometano foi adicionada trietilamina (0,46 mol; 6,4mL) e N-benziloxi carboniloxi succinimida (0,035 mol; 8,8 g) e deixado toda noite. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada via cromatografia de coluna (50% acetato de etila / hexanos) para obter o produto como uma mistura regiomérica (11g; 79%).

Uma mistura regiomérica foi resolvida via HPLC preparativa (coluna Chiralpak AD 20u 101,6x250 mm; 100% MeCN com 0,1% isopropilamina; 400 mL / minuto) para render 4-hidroxi-3-[[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila e 3-hidroxi-4-[[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila como sólidos brancos. As estruturas dos regioisômeros foram confirmadas por NOE (Efeito Overhauser Nuclear).

MS(ES+) m/z 365,5 (MH<sup>+</sup>).

(e)(3S,4R)-4-hidroxi-3-[[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (E2) e (3R,4S)-4-hidroxi-3-[[[[(fenil metil) oxil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (E1)

4-hidroxi-3-[[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila foi resolvido via cromatografia fluida super-crítica (SFC) usando uma coluna Chiralpak AD-H 30x250mm (20% isopropanol em CO<sub>2</sub>; 70 mL / minuto; 30°C; uv 220 nm) para obter os enantiômeros E1 (primeiro isômero eluindo:98% ee) e E2 (segundo isômero eluindo: 94% ee) presumido (3S,4R)-4-hidroxi-3-[[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (E2) e presumido (3R,4S)-4-hidroxi-3-[[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (E1) como sólidos brancos.

isômero E2:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.56 (d, *J*=15.41 Hz, 2 H) 2.90 - 3.02 (m, 2 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 3.59 (s, 2 H) 3.80 (s, 1 H) 4.65 (s, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 7.21 (t, *J*=5.43 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 5 H).  
MS (ES+) m/z 365.5 (MH<sup>+</sup>).

Rotação ótica:

[α]<sub>D</sub> = -7,8° (metanol, c = 1,00, 20°C)

Isômero E1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 1.41 - 1.51 (m, 1 H) 1.54 (s, 2 H) 2.90 - 3.01 (m, 2 H) 3.04 - 3.14 (m, 1 H) 3.57 (d, *J*=17.18 Hz, 1 H) 3.80 (s, 1 H) 4.64 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 7.21 (t, *J*=5.43 Hz, 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 5 H).  
MS (ES+) m/z 365.5 (MH<sup>+</sup>).

Rotação ótica:

[α]<sub>D</sub> = +7,5° (metanol, c = 1,00, 20°C)

(f){[(3R,4R)-4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila

A um frasco contendo (3S,4R)-4-hidroxi-3-[[[[(fenil metil) oxil] carbonil] amino] metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (E2) (500mg; 1,37 mmoles) foram adicionados 20 mL de TFA / DCM (50%). A mistura de reação foi agitada por 1 hora e então concentrada. O produto bruto foi tomado em clorofórmio, tratado com 500 mg de resina carbonato-MP (2,9 mmoles/g) e agitada por toda noite. Após filtração e concnetação o produto foi obtido como sua base livre (370mg; 100%).

MS(ES+) m/z 265,4 (MH<sup>+</sup>).

(g){[(3S,4R)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila

A uma mistura de [6-(metiloxi-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (para uma preparação ver Exemplo 126(e)) (0,278g; 1,27 mmoles) em DCM anidro (10 mL) e MeOH anidro (3mL) foi adicionado {[[(3R,4R)-4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila (0,37g; 1,4 mmoles) e uma espátula de sulfato de sódio anidro. A reação foi agitada por toda noite. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (2,54 mmoles; 0,538g) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna

(90:10:0,5:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 234 mg (40%) do produto.

MS(ES+) m/z 468,3 (MH<sup>+</sup>).

(h)4-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi)-1,4-diidro pirido[2,3-b] pirazin-3 (2H)-ona

A uma solução de {[[(3S,4R)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila (234 mg; 0,502 mmol) em EtOH foi adicionado Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% (100mg). A mistura foi hidrogenada em 1 atm de H<sub>2</sub> em temperatura ambiente por toda noite. O produto bruto foi filtrado através de celite, lavado com etanol e concntrado sob pressão reduzida para obter o produto (170mg; 100%).

MS(ES+) m/z 336 (MH<sup>+</sup>).

(i)4-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi)-1,4-diidro pirido[2,3-b] pirazin-3 (2H)-ona

A uma solução de 4-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi)-1,4-diidro pirido[2,3-b] pirazin-3 (2H)-ona (170mg; 0,508 mmol) em DCM : MeOH 10:1 foi adicionado MnO<sub>2</sub> (156mg; 1,52 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> por 2 dias, filtrada, e concentrada para obter o produto (142mg, 84%)

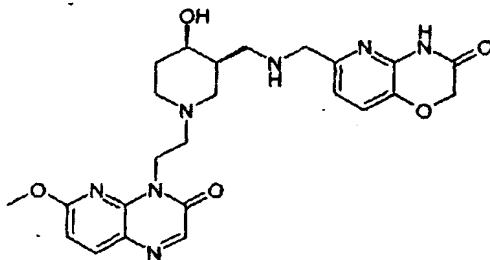
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.26 - 1.36 (m, 1 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 2 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 2.54 (d,  $J=7.33$  Hz, 2 H) 2.75 (td,  $J=12.57$ , 5.94 Hz, 2 H) 2.87 - 2.98 (m, 2 H) 3.13 (dd,  $J=12.88$ , 6.82 Hz, 1 H) 3.37 (s, 1 H) 3.90 - 3.98 (m,  $J=4.04$ , 3.66, 3.47, 3.47 Hz, 1 H) 4.04 - 4.09 (m, 3 H) 4.53 - 4.59 (m, 1 H) 4.61 - 4.68 (m, 1 H) 6.77 - 6.86 (m, 1 H) 8.03 - 8.12 (m, 2 H).

(j) Composto título

- (ii) A uma mistura de 4-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi)-1,4-diidro pirido[2,3-b] pirazin-3 (2H)-ona (0,073g; 0,22 mmol) em DCM (10 mL) e MeOH (3 mL) foi adicionado 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído ver WO2004/058144, exemplo 7(d)) (0,047g; 0,242 mmol) e sulfato de sódio. A reação foi agitada por 3 dias. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (0,44 mmol; 93 mg) e agitado por toda noite. O produto foi obtido após cromatografia de coluna (95:5:1 DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 24 mg (21%) do produto como sua base livre. O sal bis-HCl foi obtido através de adição de HCl 4N ? 1,4-dioxano (0,023mL) para render o
- 10 composto título como um sólido amarelo (32,7 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.67 - 1.78 (m, 2 H) 1.86 - 1.97 (m,  $J=6.51$ , 6.16, 6.16, 3.16 Hz, 1 H) 2.47 (d,  $J=9.35$  Hz, 1 H) 2.53 (dd,  $J=12.00$ , 6.44 Hz, 1 H) 2.66 (s, 2 H) 2.75 (dd,  $J=12.00$ , 6.69 Hz, 2 H) 2.81 (t,  $J=6.95$  Hz, 2 H) 3.37 (s, 2 H) 3.51 - 3.54 (m, 2 H) 3.74 (s, 2 H) 3.89 - 3.95 (m, 1 H) 4.03 - 4.07 (m, 3 H) 4.63 (td,  $J=12.44$ , 5.94 Hz, 2 H) 6.81 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H) 7.01 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 8.07 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H).  
MS (ES<sup>+</sup>)  $m/z$  512.5 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 136: dicloridrato de 6-([[(3S,4R)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-3-piperidinil] metil] amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

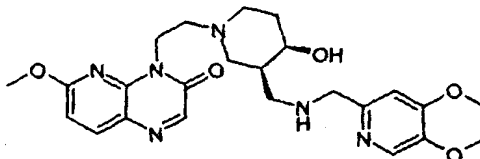


- A uma mistura de [4-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (para uma preparação ver exemplo 135(i); 0,072g; 0,22 mmol) em DCM anidro (10mL) e MeOH anidro (3 mL) foi adicionado 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003/087098, exemplo 31(e)) (0,042g; 0,238 mmol) e uma espátula de sulfato de sódio anidro. A reação foi agitada sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (0,44 mmol; 93 mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna (95:5:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 24mg (22%) da base livre do composto título. O sal bis-HCl foi obtido por adição de HCL 4N ? 1,4-dioxano
- 15
- 20

(0,024 mL) para render o composto título como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.67 - 1.78 (m, 2 H) 1.91 (td,  $J=6.25$ , 3.16 Hz, 1 H) 2.47 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 2.53 (dd,  $J=12.00$ , 6.44 Hz, 1 H) 2.68 (s, 2 H) 2.75 (dd,  $J=12.00$ , 6.69 Hz, 1 H) 2.81 (t,  $J=6.95$  Hz, 2 H) 3.37 (s, 2 H) 3.71 (s, 2 H) 3.92 (d,  $J=4.29$  Hz, 1 H) 4.03 - 4.08 (m, 3 H) 4.59 - 4.66 (m, 4 H) 6.81 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H) 6.96 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H) 7.26 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 2 H).  
MS (ES+)  $m/z$  496.5 ( $MH^+$ ).

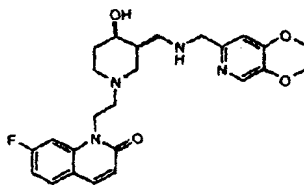
Exemplo 137: dicloridrato de 4-[2-((3S,4R)-3-dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-4-hidroxi-1-piperidinil) etil-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona



A uma mistura de [4-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (para a preparação ver Exemplo 135(i); 0,157g; 0,471 mmol) em DCM anidro (20 mL) e MeOH anidro (4 mL) foi adicionada a 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/0508144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, exemplo 19(d)) (0,042g; 0,471 mmol) e peneiras 4A ativadas. A reação foi agitada sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (0,942 mmol; 199mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna (90:10:0,5:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 24 mg (11%) da base livre do composto título. O sal bis-HCl foi obtido através de adição de HCL 1N / éter (0,098mL) para render o composto título como um sólido marrom claro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.64 (d,  $J=6.06$  Hz, 1 H) 3.35 - 3.44 (m, 5 H) 3.74 (t,  $J=5.94$  Hz, 2 H) 3.82 (d,  $J=11.62$  Hz, 1 H) 4.00 (d,  $J=10.36$  Hz, 1 H) 4.08 - 4.18 (m, 4 H) 4.22 (s, 1 H) 4.52 - 4.61 (m, 4 H) 4.63 - 4.71 (m, 3 H) 6.89 (d,  $J=8.59$  Hz, 1 H) 7.79 - 7.85 (m, 1 H) 8.12 - 8.21 (m, 2 H) 8.56 - 8.64 (m, 1 H).  
MS (ES+)  $m/z$  492.8 ( $MH^+$ ).

Exemplo 138: dicloridrato de 1-[2-((3S,4R)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-4-hidroxi-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H) quinolinona



(a)({(3S,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil} metil) carbamato de fenil metila

A uma mistura de {(3R,4R)-4-hidroxi-3-piperidinil} metil} carbamato de fenil metila (para uma preparação ver exemplo 135(f); 0,72g; 2,72 mmoles) em DCM anidro (10mL) e MeOH anidro (2mmL) foi adicionado (7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) acetaldeído (para uma



preparação ver exemplo 88(a)) (0,559g; 2,72 mmoles) e peneiras 4A ativadas. A reação foi agitada sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (2,72 mmoles; 577mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna (90:10:DCM:MeOH) para render 306mg (25%) do produto como sua base livre:

MS(ES+) m/z 454,3 (MH<sup>+</sup>).

(b)1-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H) quinolinona

Uma solução de (((3S,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil) metil) carbamato de fenil metila (como preparada previamente) (306mg; 0,675 mmoles) em EtOH (50 mL) foi adicionada a Pd(OH)<sub>2</sub>/C 20% (70mg). A mistura foi hidrogenada em 1 atm de H<sub>2</sub> em temperatura ambiente por 3 horas. O produto bruto foi filtrado através de celite, lavado com etanol e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto como um óleo amarelo claro(210mg; 95%).

MS(ES+) m/z 320,3(MH).

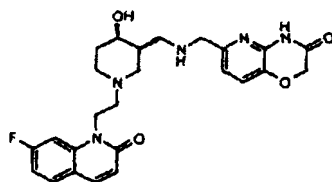
(c)1-[2-((3S,4R)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridinmetil) amino] metil]-4-hidroxi-1-piperidinil etil]-7-flúor-2 (1H) quinolinona

A uma mistura de 1-{2-[(3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H) quinolinona (0,210g; 0,657 mmol) em DCM anidro (10 mL) e MeOH anidro (2 mL) foi adicionado 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)); 0,109g; 0,657 mmol) e peneiras 4A. A reação foi agitada sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intrmediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (1,31 mmoles; 278mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna (95:5:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 159 mg (52%) da base livre do composto título. O sal di-HCl foi obtido por adição de 4N HCL ? 1,4-dioxano (0,170 mL) para render o composto título como umsólido branco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.59 (d, J=6.32 Hz, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 3.35 - 3.46 (m, 3 H) 3.57 - 3.63 (m, 3 H) 3.97 - 4.05 (m, 1 H) 4.22 (s, 1 H) 4.49 - 4.56 (m, 5 H) 4.58 - 4.66 (m, 3 H) 6.70 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.18 (td, J=8.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=11.12, 2.02 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.83 (dd, J=8.72, 6.19 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H).

MS (ES+) m/z 469.3 (MH<sup>+</sup>).

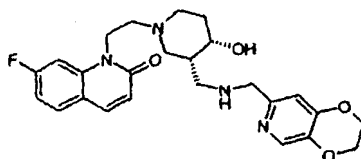
Exemplo 139:dicloridrato de 6-[[(((3S,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H) quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil) metil) amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



A uma mistura de 1-[2-((3S,4R)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil) etil]-7-fluór-2 (1H) quinolinona (para uma preparação ver exemplo 138(b); 0,066g; 0,207 mmol) em DCM anidro (10 mL) e MeOH anidro (2 mL) foi adicionado 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-6-carboxaldeído 3 (para uma síntese ver WO2003/087098, exemplo 31(e)) (0,037g; 0,207 mmol) e peneiras 4A. A reação foi agita sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi borodreto de sódio (0,414 mmol; 88 mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna (95:5:1:DC:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 24mg (24%) da base livre do composto título. O sal bis-HCl foi obtido por adição de 4N HCl / 1,4-dioxano (0,025 mL) para render o composto título como um sólido quase branco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.77 (d,  $J=7.58$  Hz, 1 H) 1.82 (s, 1 H) 2.29 (d,  $J=3.03$  Hz, 2 H) 2.74 (s, 1 H) 2.88 (d,  $J=6.57$  Hz, 4 H) 2.98 (s, 1 H) 3.11 - 3.20 (m, 2 H) 3.93 - 4.02 (m, 1 H) 4.44 (s, 1 H) 4.60 - 4.69 (m, 1 H) 4.72 (s, 3 H) 6.66 (d,  $J=9.35$  Hz, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 3 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.78 (dd,  $J=8.59, 6.32$  Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H). MS (ES+)  $m/z$  482.1 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 140: dicloridrato de 1-[2-((3R,4S)-3-(((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino)-4-hidroxi-1-piperidinil) etil]-7-fluór-2 (1H)-quinolinona



(a) {[(3S,4S)-4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila

A um frasco contendo (3R,4S)-4-hidroxi-3-(((fenil metil) oxi) carbonil) amino) metil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila (para uma preparação ver Exemplo 135(e)) (1g; 2,74 mmoles) foram adicionados 100 mL de TFA / DCM (50%). A mistura de reação foi agitada por 1 hora e então concentrada. O produto bruto foi feito básico pela adição de NaOH 6N e extraído em 10% MeOH / DCM (2x 50 mL). As frações orgânicas foram secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para obter o produto como um óleo claro (607mg; 84%).

MS(ES+)  $m/z$  265,4 (MH<sup>+</sup>).

(b) {[(3R,4S)-1-[2-(7-fluór-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila

A uma mistura de {[(3S,4S)-4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila (0,607g; 2,29 mmoles) em DCM anidro (20 mL) e MeOH anidro (4 mL) foi adicionado (7-

flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (para uma preparação ver exemplo 88(a)) (0,471g; 2,29 mmoles) e peneiras 4A ativadas. A reação foi agitada sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (4,48 mmoles; 971 mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna (95:5:0,5:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 525mg (50%) do produto.

MS(ES+) m/z 454,3(MH<sup>+</sup>).

(c)1-{2-[(3R,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-clúor-2 (1H)-quinolinona

Uma solução de ((3R,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil] metil) carbamato de fenil metila (525mg; 1,16 mmoles) em EtOH (100 mL) foi adicionada a Pgd(OH)<sub>2</sub>/C 20% (100mg). A mistura foi hidrogenada em 1 atm de H<sub>2</sub> em temperatura ambiente por 2 horas. O produto bruto foi filtrado através de celite, lavado com etanol e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto como um óleo amarelo claro (356mg; 96%).

MS(ES+) m/z 320,3 (MH<sup>+</sup>).

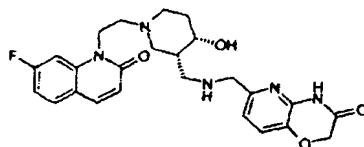
(d)Composto título

A uma mistura de 1-{2-[(3R,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (0,104g; 0,326 mmol) em DCM anidro (10mL) e MeOH anidro (2 mL) foi adicionado 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) (0,054g; 0,326 mmol) e peneiras 4A. A reação foi agitada sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (0,326 mmoles; 72 mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia em coluna (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH) para render 27mg (18%) da base livre do com posto título. O sal bis-HCl foi obtido pela adição de 1N HCl / éter (0,113 mL) para render o composto título como um sólido quase branco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.11 (s, 2 H) 2.59 (s, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 3.99 (s, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 4.50 (s, 6 H) 4.60 (s, 3 H) 6.70 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.18 (td, J=8.46, 2.27 Hz, 1 H) 7.52 - 7.63 (m, 3 H) 7.83 (dd, J=8.59, 6.32 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H).

MS (ES+) m/z 469.3 (MH<sup>+</sup>).

Exemplo 141A:dicloridrato de 6-[[[(3R,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo1 (2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil] metil) amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona



A uma mistura de 1-{2-[(3R,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (para uma preparação ver Exemplo 140(c)) (0,106g; 0,332 mmol) em DCM

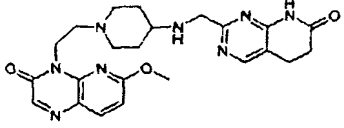
- anidro (10 mL) e MeOH anidro (2 mL) foi adicionado 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carbaldeído (0,059g; 0,332 mmol) e peneiras 4A. A reação foi agitada sob N<sub>2</sub> por 18 horas. O intermediário bruto foi tratado com triacetoxi boroidreto de sódio (0,332 mmol; 70mg) e agitado por 2 horas. O produto foi obtido como um óleo amarelo claro após cromatografia de coluna. (90:10:1:DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>Cl) para render 87mg (54%) da base livre do composto título. O sal bis-HCl foi obtido através de adição de 1N HCl / éter (0,361 mL) para render o composto título como um sólido quase branco.

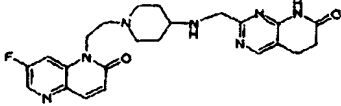
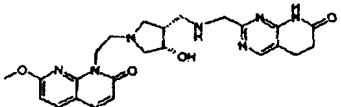
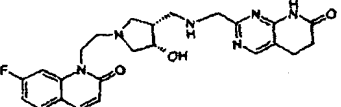
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 2.09 (s, 1 H) 2.16 (s, 1 H) 2.60 (s, 1 H) 3.19 (s, 1 H) 3.34 (s, 10 H) 3.60 (s, 2 H) 3.97 (s, 1 H) 4.20 (s, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 4.80 (s, 1 H) 6.76 (d,  $J=9.35$  Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.40 (d,  $J=8.08$  Hz, 1 H) 7.59 (dd,  $J=11.37, 2.02$  Hz, 1 H) 7.83 (dd,  $J=8.72, 6.19$  Hz, 1 H) 8.01 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H).  
MS (ES+)  $m/z$  482.2 (MH<sup>+</sup>).

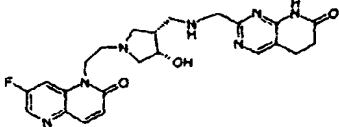
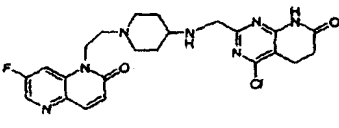
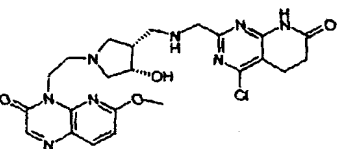
Exemplo 141B:triflúor acetato de 6-[[(((3R,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo)-1 (2H)-quinolinil] etil]-4-hidroxi-3-piperidinil} metil) amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3 (4H)-ona

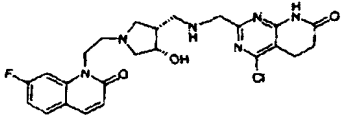
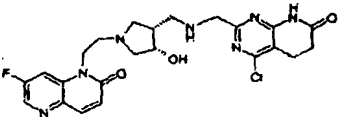
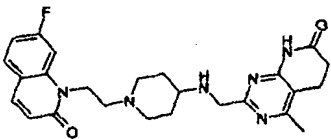
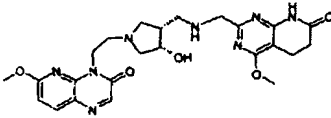
- 10 O produto da reação de 1-[2-[(3R,4S)-3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil]-7-flúor-2 (1H)-quinolinona (para uma preparação ver exemplo 140(c)) e 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carbaldeído como genericamente descrito no exemplo 141A, foi purificado por HPLC através de eluição com acetonitrila – água – TFA seguido por evaporação do solvente para render o sal triflúor acetato.

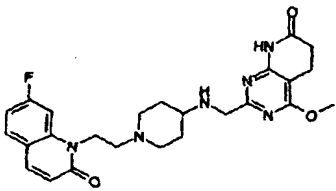
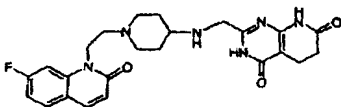
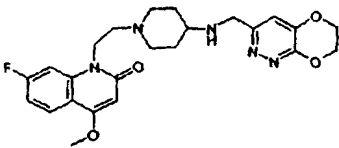
- 15 Tabela 5:A menos que de outro modo estabelecido, os exemplos 142-253, 255-256, e 259-281 foram obtidos a partir dos especificados materiais de partida através do processo genérico de Exemplo 121 (c)-(e) para unidades centrais protegidas com t-butoxi carbonila ou através de processo genérico de Exemplo 61 (b)-(d) para unidades centrais protegidas com benzil oxicarbonila.

| Número de exemplo | Forma testada | Estrutura                                                                            | Materiais de partida                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 142               | di-HCl        |  | Preparado através de tratamento de 2-[[[(1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil]-4-piperidinil} amino] metil]-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona (Exemplo 125(d)) com e2 equivalentes de HCl |
| 143               | Mono-HCl      |                                                                                      | [7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetal-                                                                                                                                                                                |

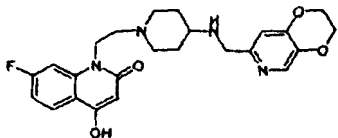
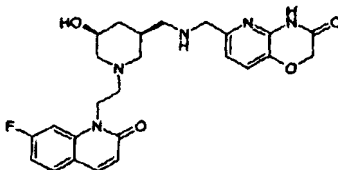
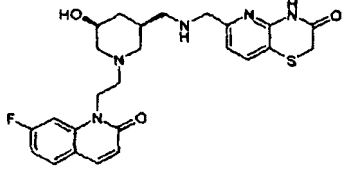
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |    | deído (como o metil hemi acetal) (Exemplo 7(d))<br><br>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetila<br><br>7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Exemplo 125(c))                                                                  |
| 144 | Mono-HCl |    | [6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))<br><br>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbama-to de fenil metila<br><br>7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Exemplo 125(c)) |
| 145 | Mono-HCl |  | (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (E-xemplo 88(a))<br><br>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbama-to de fenil metila<br><br>7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidin-2-carbaldeído (exemplo 125(c))                      |
| 146 | Mono-HCl |                                                                                      | [7-flúor-2-oxo-1,5-                                                                                                                                                                                                                                    |

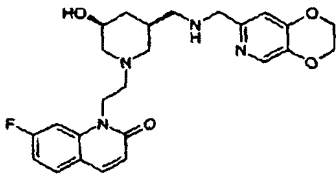
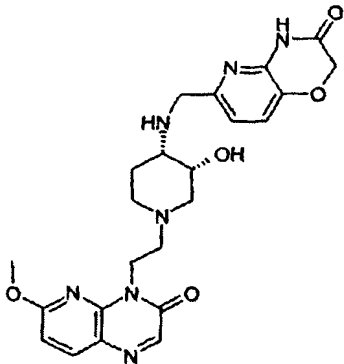
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |    | <p>naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Exemplo 125(c))</p>                |
| 147 | Mono-HCl |    | <p>[7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (exemplo 126(k))</p>             |
| 148 | di-HCl   |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil carbamato de fenil metila</p> <p>4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (exemplo 126(k))</p> |

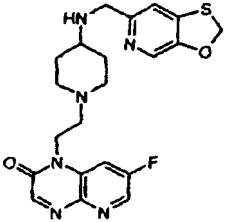
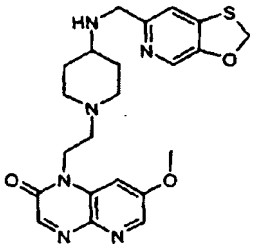
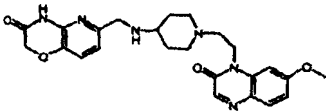
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 149 | Mono-HCl |    | (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (e-xemplo 88(a))<br><br>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila                                                                                                                               |
| 150 | di-HCl   |    | [7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))<br><br>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila<br><br>4-cloro-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Exemplo 126(k)) |
| 151 | Mono-HCl |  | (7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (e-xemplo 88(a))<br><br>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila<br><br>4-metil-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Exemplo 127(e))                                                        |
| 152 | di-HCl   |  | [6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))<br><br>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-                                                                                                                                                         |

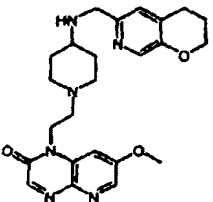
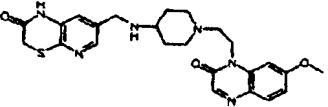
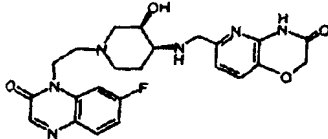
|     |                 |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                 |                                                                                      | <p>pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>4-(metiloxi)-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído</p>                                                                                   |
| 153 | Mono-HCl        |    | <p>(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>4-metiloxi-7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído</p>                  |
| 154 | Mono-HCl        |   | <p>Este foi obtido através de tratamento de 2-[(1-[2-(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil) amino) metil]-4-(metiloxi)-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7 (1H)-ona (exemplo 153) com 33% HBr em AcOH</p> |
| 155 | Mono - fumarato |  | <p>[7-flúor-4-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-auinolinil] acetaldeído (Exemplo 132(b))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-diumetil etila</p> <p>6,7diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído</p>                      |
| 156 | di-HCl          |                                                                                      | <p>triflúor metano sulfonato de 1-{2-[4-((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il</p>                                                                                                                                  |

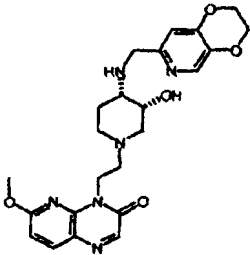
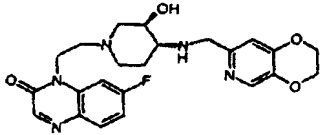


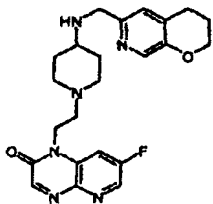
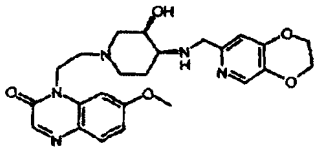
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |    | <p>metil){[(1,1-dimetil etil) oxi]o}-1-piperidinil] etil}-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolinila (exemplo 130(f)) foi hidrolisado para render (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil){1-[2-(7-flúor-4-hidroxi-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila que foi então desprotegido com HCl 4M / 1,4-dioxano</p> |
| 157 | Base livre |   | <p>(7-flúor-2-oxo1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a){[(3RS,5RS)-5-{[(1,1-dimetil etil) (dimetil) silil]oxi}-3-piperidinil] metil] carbamato de cis-1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4-oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p>                                                                         |
| 158 | Base livre |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>{[(3RS,5RS)-5-{[(dimetil etil) (dimetil) silil] oxi}-3-piperidinil] metil] carbamato de cis-1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro 2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-</p>                                                                                                             |

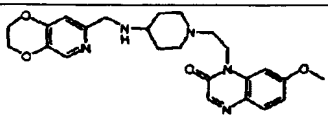
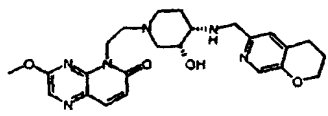
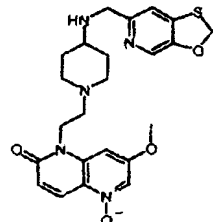
|     |                              |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                              |                                                                                      | carboxaldeído<br>(WO2004/058144, Exem-<br>plo 7(d))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 159 | di-HCl                       |    | <p>(7-fluor-2-oxo-1 (2H)-<br/>quinolinil) acetaldeído (E-<br/>xemplo 88(a))</p> <p>[[[(3RS,5RS)-5-[[[(1,1-<br/>dimetil etil)(dimetil sili] xi]-<br/>3-piperidinil) metil] carba-<br/>mato de cis-1,1-dimetil<br/>etila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-<br/>c] piridino-7-carboxaldeído<br/>(WO2004/058144, Exem-<br/>plo 2(c) ou WO03/087098,<br/>Exemplo 19(d))</p>                                                                          |
| E B | di-HCl (A) e<br>benzoato (B) |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-<br/>do[2,3-b] pirazin-4 (3H0-il]<br/>acetaldeído (Exemplo<br/>126(e))</p> <p>[(3R,4s)—3-hidroxi-4-<br/>piperidinil] carbamato de<br/>1,1-metil etila<br/>(WO2004/058144, exem-<br/>plo 5(c), t-butil éster de<br/>ácido cis-(3-hidroxi piperi-<br/>din-4-il) carbâmico Enanti-<br/>ômero 1)</p> <p>3-oxo3,4-diidro-2H-pirido-<br/>b][1,4] oxazino-6-<br/>carboxaldeído<br/>(WO2003/087098, Exem-<br/>plo (31(e))</p> |

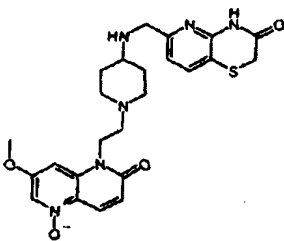
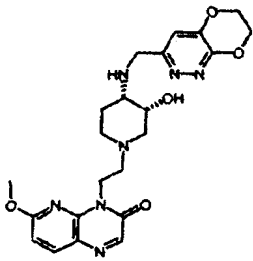
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 161 | Mono-HCl |    | <p>(7-flúor-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 35(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>[1,3]-oxatiol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído<br/>(WO2004/058144, Exemplo 61)</p>                                     |
| 162 | Mono-HCl |   | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51A(b))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>[1,3]-oxatiol[[5,4-c] piridino-6-carbaldeído<br/>(WO2004/058144, exemplo 61)</p>                             |
| 163 | di-HCl   |  | <p>Através de tratamento de dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona Exemplo 44C(g)) com sol. de NaOMe em MeOH e então alquilação redutora com 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, exemplo 31(e))</p> |

|          |                                           |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 164A e B | Mono-HCl (A)<br>e mono – for-<br>mato (B) |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-<br/>do[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il]<br/>acetaldeído (como o metil<br/>hemiacetal) (Exemplo<br/>51A(b))</p> <p>4-piperidinil carbamato de<br/>1,1-dimetil etila</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c]<br/>piridino-56-carbaldeído<br/>(WO2004/0581 (126(e)))</p>                                             |
| 165      | di-HCl                                    |    | <p>Através de tratamento de<br/>dicloridrato de 1-[2-(4-<br/>amino-1-piperidinil) etil]-7-<br/>flúor-2 (1H)-quinoxalinona<br/>(Exemplo 44C(g)) com<br/>NaOMe em MeOH e então<br/>alquilação redutora com 3-<br/>oxo-3,4-diidro-2H-<br/>pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-<br/>carboxaldeído<br/>(WO2004/058144, Exem-<br/>plo 7(d))</p> |
| 166      | di-HCl                                    |  | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-<br/>quinoxalinil) acetaldeído<br/>(exemplo 34(c))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-<br/>piperidinil] carbamato de<br/>1,1-dimetil etila<br/>(WO2004/058144, Exem-<br/>plo 5(c), t-butil éster de<br/>ácido cis-(3-hidroxi piperi-<br/>din-4-il) carbâmico<br/>Enantiômero 1)</p>                                |

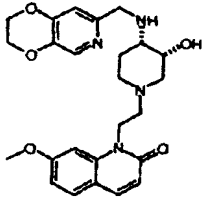
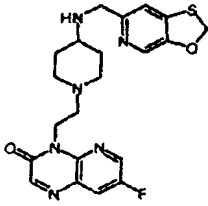
|          |                             |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                             |                                                                                      | 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído<br>(WO2003/087098, Exemplo 31(e))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 167      | Mono – fumarato             |    | <p>[6-metiloxi-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R, 4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila<br/>(WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído<br/>(WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 168A e B | di-HCl (A) e base livre (B) |  | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalini) acetaldeído<br/>(Exemplo 34(c))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila<br/>(WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 1)</p>                                                                                                                                                |

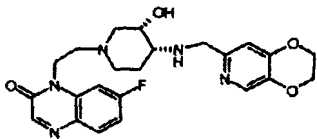
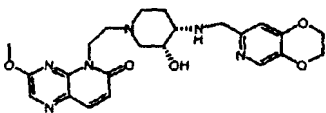
|          |                           |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                           |                                                                                      | 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 169      | Mono-HCl                  |    | <p>(7-flúor-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 35(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, exemplo 126(e))</p>                                                                                                                                   |
| 170A e B | di-HCl (A) e benzoato (B) |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil] acetaldeído (Preparação C)</p> <p>{{(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (WO2004/058144, exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 1)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 171      | di-HCl                    |                                                                                      | Através de tratamento de dicloridrato de 1-[2-(4-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

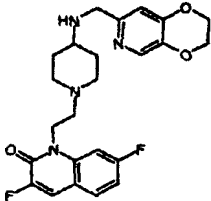
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |    | <p>amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2 (1H)-quinoxalinona (Exemplo 44C(g)) com solução de NaOMe em MeOH e então alquilação redutora com 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p>                                                                                                     |
| 172 | Mono-HCl |    | <p>6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b]pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (exemplo 126(e))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 1)</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, Exemplo (e))</p> |
| 173 | Mono-HCl |  | <p>[7-(metiloxi)-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído, fabricado analogamente a (7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 96(c)) a partir de 7-</p>                                                                                                                                             |

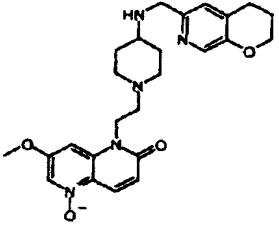
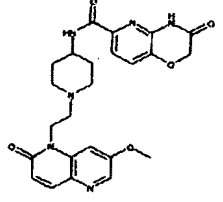
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | <p>(metoxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (Exemplo 11(c))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>[1,3] oxatíol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, exemplo 61)</p>                                                                                                                                                                                                                            |
| 174 | Mono-HCl |    | <p>[7-metiloxi-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] Acetaldeído, obtido analogamente como (7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (exemplo 96(c)) de 7-(metoxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (Exemplo 11(c))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 7(d))</p> |
| 175 | di-HCl   |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |

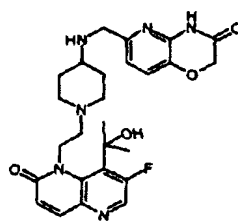


|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | <p>(WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 1)</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p>                                                                                                                                                                                     |
| 176 | Mono-HCl |    | <p>[7-(metiloxi-2-oxo-1 (2H-quinolinil] acetaldeído (Exemplo 1(d))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico Enantiômero 1)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 177 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4 (3H)-il) acetaldeído (obtenível de 7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H-ona, (um subproduto de Exemplo 35(c)) através de processo genérico de exemplo 35(d)-(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de</p>                                                                                                                                          |

|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | <p>1,1-dimetil etila</p> <p>[1,3] oxatiol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído</p> <p>(WO2004/058144, Exemplo 61)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 178 | di-HCl   |    | <p>7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalínil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>[(3S,4R)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>O2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 2)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144. Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 179 | Mono-HCl |  | <p>[3-(metiloxi)-6-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R,4S)—3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>(WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâico, Enantiômero 1)</p>                                                                                                       |

|     |          |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|----------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                    | 2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 180 | Mono-HCl |  | <p>(3,7-difluor-2-oxo-1 (2H)-quinolinil) acetaldeído (obtenível por reação de 3-flúorm anilina com n-BuLi e então 2-flúor-3-(metiloxi)-2-propenoato de etila para render (2Z)-2-flúor-N-(3-Flúor fenil)-3-(metiloxi)-2-propenamida. Esta foi então tratada com ácido sulfúrico 70% para render 3,7-difluor-2 (1H)-quinolinona. Esta foi tratada com hidreto de sódio e então iodeto de alila para render 3,7-difluor-1-(2-propen-1-il)-2 (1H)-quinolinona que foi então tratado com OsO<sub>4</sub>/ NaIO<sub>4</sub>.</p> <p>(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)-4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila (WO2004/058144, exemplo 99(h))</p> <p>Acoplado através de um procedimento análogo ao exemplo 7(e)-(f)</p> |

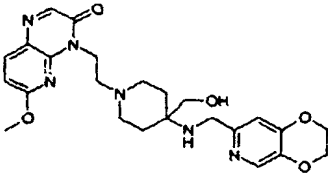
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 181 | Mono-HCl   |    | <p>[7-(metiloxi)-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído, fabricado analogamente a (7-flúor-5-óxido-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 96(c)) a partir de 7-(metoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (Exemplo 11(c))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c]piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, Exemplo 126(e))</p> |
| 182 | Mono-HCl   |  | <p>Dicloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (Exemplo 16(b))</p> <p>Ácido 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxílico (WO2004/058144, Exemplo 65)</p> <p>Acoplado usando HATU (hexaflúor fosfato de O-(7-aza benotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra metiluroni-um) e trietilamina</p>                                                                      |
| 183 | Base livre |                                                                                      | <p>[7-flúor-8-(1-hidroxi-1-metil etil)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (obte-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

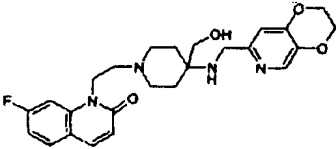
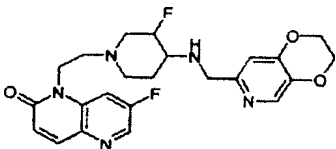
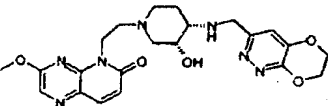


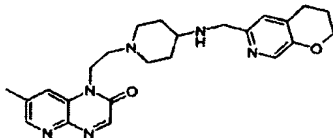
nível através de carbonilação de 8-bromo-7-flúor-2-(metiloxi)-1,5-naftiridina (WO2004/058144, Exemplo 53(g)) usando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , dppf e gás monóxido de carbono (3 atm de pressão) para render 3-flúor-6-(metiloxi)-1,5-naftiridino-4-carboxilato de metila. Este é tratado com brometo de metil magnésio para render 2-[3-flúor-6-(metiloxi)-1,5-naftiridin-4-il]-2-propanol. Este é tratado com HBr para render 7-flúor-8-(1-hidroxi-1-metil etil)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona e então iodeto de alila e carbonato de potássio seguido por aquecimento com  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  em xileno para render 7-flúor-8-(1-hidroxi-1-metil etil)-1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona. Esta é convertida no desejado intermediário pela ação de  $\text{OsO}_4$  e  $\text{NaIO}_4$ .

4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila

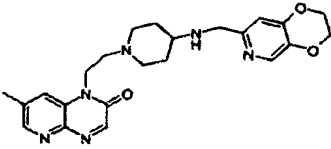
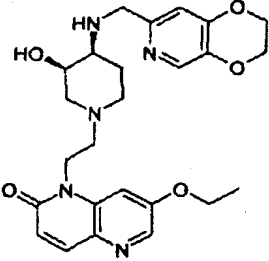
3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, Exem-

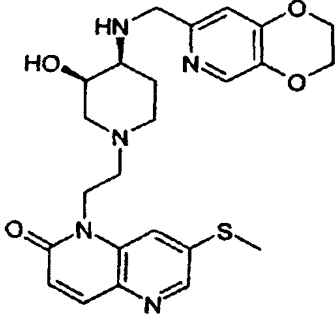
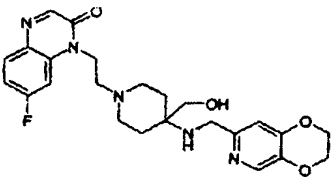
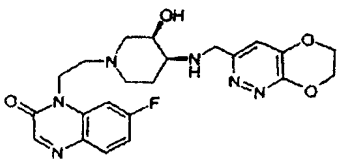
|     |         |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|---------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |         |                                                                                    | plo 31(e))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 184 | Tri-HCl |  | <p>4-metil-4-amino-1,4-piperidino dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil etila) (comercialmente disponível) foi reagido com 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) para render 4-metil-4-[(2,3-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1,4-piperidino dicarboxilato de 1-(1,1-dimetil etila). Desproteção com TFA rendeu 4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-4-piperidino carboxilato de metila. Subseqüente alquilação redutora de 4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-4-piperidino carboxilato de metila com [6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e)) rendeu 4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] etil}-4-piperidino carboxilato de metila. Redução da unidade éster com NaBH<sub>4</sub></p> |

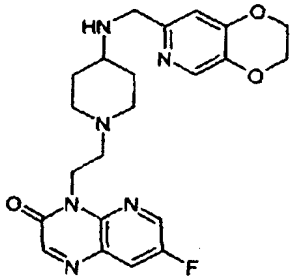
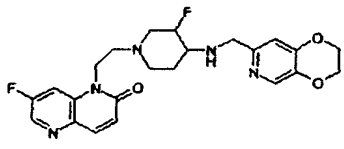
|          |                           |                                                                                      | rendeu o produto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 185A e B | di-HCl (A) e benzoato (B) |    | (7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))<br><br>4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-4-piperidino carboxilato de metila (Exemplo 184)<br><br>Acoplado pelo processo genérico de Exemplo 184                                                                                             |
| 186      | Base livre                |   | [7-(flúor)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))<br><br>[(cis)-3-flúor-4-piperidinil] carbamato de fenil metila (Enantiômero 1 WO2003/064421 Exemplo 6(b))<br><br>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) |
| 187      | Mono - benzoato           |  | [3-(metiloxi)-6-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-5 (6H)-il] acetaldeído (Exemplo 94(m))<br><br>[(3R,4s)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila                                                                                                                                                                            |

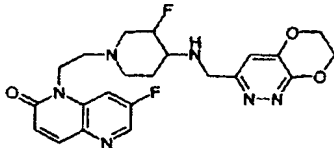
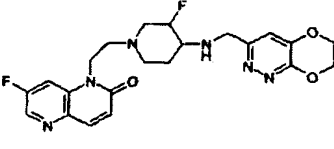
|     |            |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                    | <p>(WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 1)</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 188 | Mono – HCl |  | <p>(7-metil-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (obtenível por hidrogenação de 6-amino-5-nitro picolina na presença de pasta de pD/C 10% para render 5-metil-2,3-piridino diamina que é então reagida com monoidrato de ácido glioixílico para render 7-metil pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona. Esta é alquilada com iodeto de alila em DMF usando carbonato de potássio como base e a resultante 7-metil-1-(2-propen-1-il) pirido[2,3-b] pirazin-2 (1H)-ona é clivada na presença de ozônio para render produto)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, exemplo 126(e))</p> |

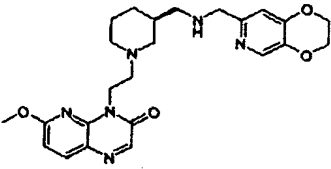
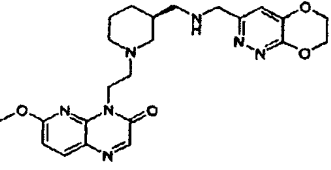
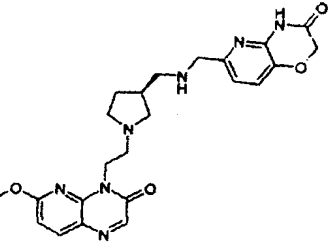


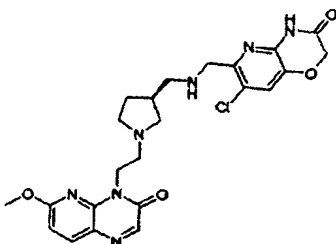
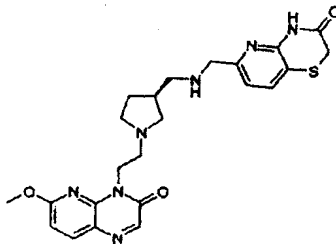
|     |          |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 189 | Mono-HCl |   | <p>(7-metil-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1 (2H)-il) acetaldeído (Exemplo 188)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p>                                                                                                                                                                                                             |
| 190 | Mono-HCl |  | <p>Dicloridrato de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (Exemplo 41(b)) foi tratado com etóxido de sódio para formar 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-(etiloxi)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona, que foi então alquilada redutivamente com 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) pelo processo genérico de Exemplo 4(c)</p> |
| 191 | Mono-HCl |                                                                                     | <p>Dicloridrato de 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona (Exemplo 41(b)) foi</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

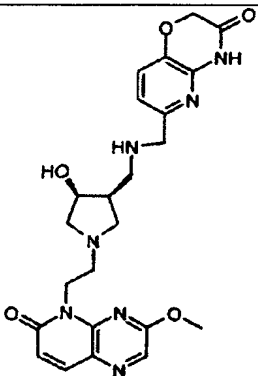
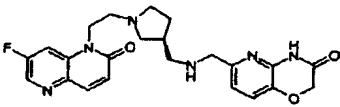
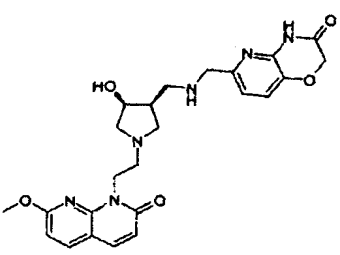
|     |                 |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                 |    | <p>tratado com tiometóxido de sódio para formar 1-{2-[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil] etil}-7-(metil tio)-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona que foi então redutivamente alquilada com 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) pelo processo genérico de Exemplo 4(c)</p> |
| 192 | Tri-HCl         |   | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-4-piperidino carboxilato de metila (Exemplo 184)</p> <p>Acoplado pelo processo genérico de Exemplo 184</p>                                                                                                      |
| 193 | Mono – fumarato |  | <p>7-flúor-2-oxo-1 (2H)-quinoxalinil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperi-</p>                                                                                                                             |

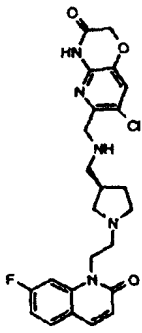
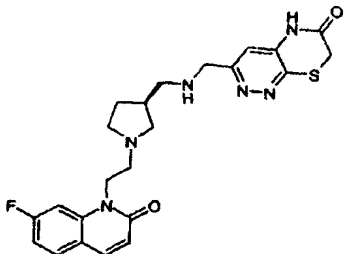
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | <p>din-4-il) carbâmico Enanti-ômero 1)</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 194 | Mono-HCl   |    | <p>(7-flúor-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il) acetaldeído (obtenível de 7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-3 (4H)-ona (um subproduto de Exemplo 35(c)) pelo processo genérico de Exemplo 35(d)-(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 195 | Base livre |  | <p>[7-(flúor)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>[(cis-3-flúor-4-piperidinil] carbamato de fenil metila (isômero E1 WO2003/064421, exemplo 6(b))</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído</p>                                                                                                           |

|          |                       |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                       |                                                                                      | (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, exemplo 19(d))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 196      | Mono trifluór acetato |    | <p>[7-(flúor)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>[(cis)-3-flúor-4-piperidinil] carbamato de fenil metila (isômero E1 WO2003/064421, exemplo 6(b))</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p>                                                                                                                                                    |
| 197      | Base livre            |  | <p>7-(flúor)-2-oxo-1,5-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>[(cis)-3-flúor-4-piperidinil] carbamato de fenil metila (isômero E2 obtenível de [(cis)-3-flúor-4-benzil piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila, enantiômero 2 (WO2003/064421, exemplo 6(s)) através de um procedimento análogo a exemplo 6(b))</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p> |
| 198A e B | di-HCl(A) e           |                                                                                      | [6-(metiloxi)-3-oxo piri-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

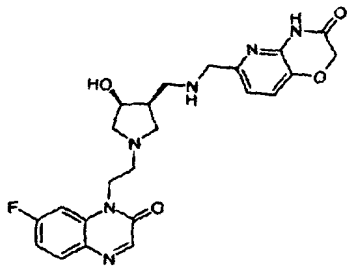
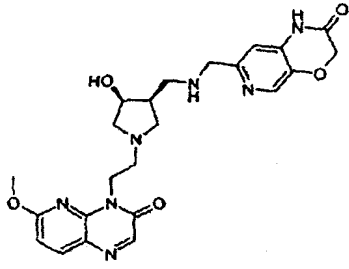
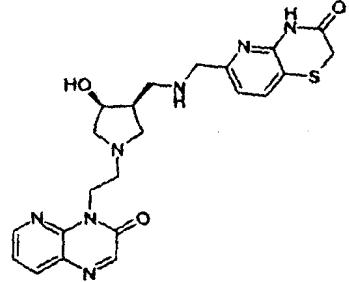
|          |                           |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | benzoato (B)              |    | <p>do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R)—3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p>        |
| 199A e B | di-HCl (A) e benzoato (B) |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R)-3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemlo 6(e))</p>                             |
| 200A e B | di-HCl (A) e benzoato (B) |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (WO2006/002047, Preparação 23(b))</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído</p> |

|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | (WO2003/087098, exemplo 31(e))                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 201 | Base livre |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4 (3H)-il] acetaldeído (exemplo 126(e))</p> <p>[(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (WO2006/002047, Preparação 23(b))</p> <p>7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/064421, exemplo 15©)</p> |
| 202 | di-HCl     |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (WO2006/002047, Preparação 23(b))</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 7(d))</p>         |
| 203 | Base livre |                                                                                      | [3-(metiloxi)-6-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-5(6H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))                                                                                                                                                                                                                   |

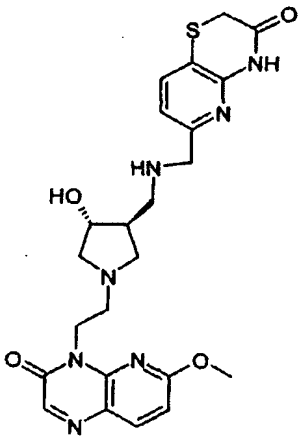
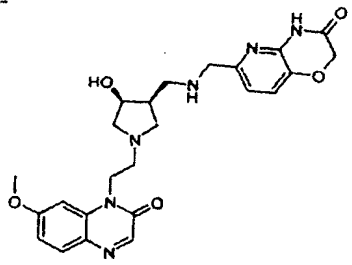
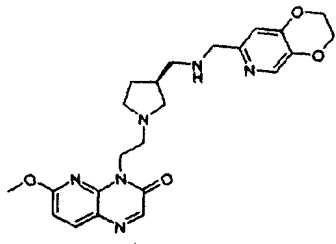
|     |        |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |    | <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, exemplo 31(e))</p>                                                                                                                          |
| 204 | di-HCl |    | <p>[7-(flúor)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>[[3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (WO2006/002047, Preparação 23(b))</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p> |
| 205 | di-HCl |  | <p>[8-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1 (2H)-il] acetaldeído (obtenível por tratamento de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona com O-sO<sub>4</sub>;NaIO<sub>4</sub> como no exemplo 17(a))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p>            |

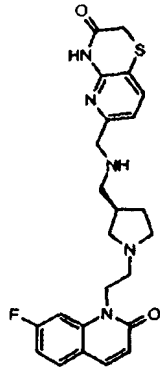
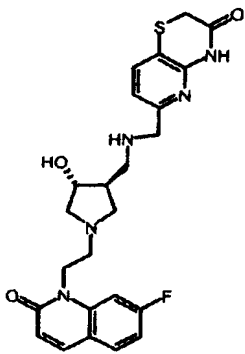
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído<br>(WO2003/087098, exemplo 31(e))                                                                                                                                                                                                              |
| 206 | Base livre |     | (7-flúor-2-oxo-1(32H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))<br><br>[(3S)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila<br>(WO2006/002047, Preparação 23(b))<br><br>7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído<br>(WO2003/064421, exemplo 15(c))                               |
| 207 | di-HCl     |  | (7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))<br><br>[(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila<br>(pode ser preparado analogamente a WO2006/002047, Preparação 23(b))<br><br>6-oxo-6,7-diidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazino-3-carboxaldeído<br>(WO2003/087098, exemplo 312(d)) |
| 208 | di-HCl     |                                                                                      | 7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldeído                                                                                                                                                                                                                                                                 |

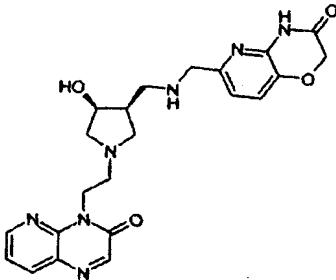
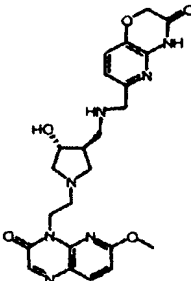
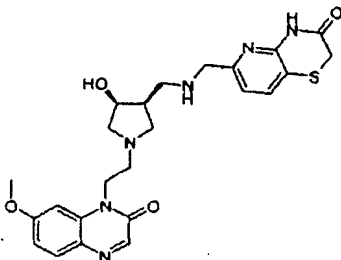


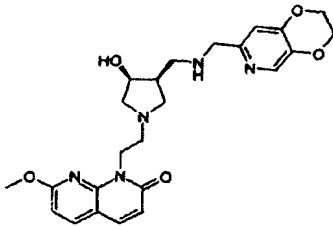
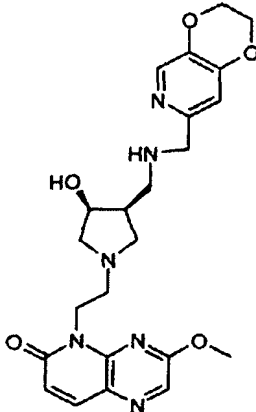
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |    | <p>(Exemplo 34(c))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído<br/>(WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p>                                                                                                                  |
| 209 | di-HCl     |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2-oxo-2,3-diidro-1H-pirido[3,4-b][1,4] oxazino-7-carboxaldeído<br/>(WO2004/002992, exemplo 22(i))</p>                                                |
| 210 | Base livre |  | <p>3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H) acetaldeído (obtenível de 2-cloro-3-nitro piridina através de tratamento com (a) amino acetaldeído dimetil acetal, carbonato de potássio para formar N-[2,2-bis(metiloxi) etil]-3-nitro-2-piridinamina. (b) redução de N-[2,2-bis(metiloxi) etil]-3-nitro-2-piridinamina através de</p> |

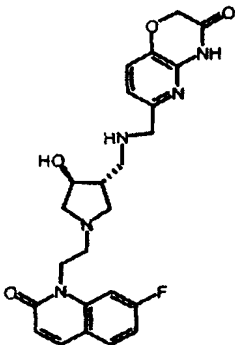
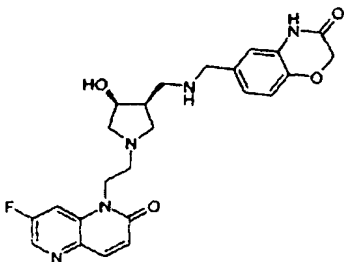
|     |            |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |  | <p>hidrogenação catalítica para render N<sup>2</sup>-[2,2-bis-(metiloxi) etil] -3-nitro-2-piridinamina. (c) alquilação de N<sup>2</sup>-[2,2-bis-(metiloxi) etil]-3-nitro-2-piridino diamina com bromo acetato de etila, carbonato de potássio para render N-(2-{[2,2-bis-(metiloxi) etil] amino}-3-piridinil) glicinato de etila. (d) tratamento de N-(2-{[2,2-bis-(metiloxi) etil] amino}-3-piridinil) glicinato de etila com carbonato de potássio a 110°, seguido por oxidação com dióxido de manganês).</p> <p>[[{(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído<br/>(WO2004/058144, Exemplo 7(d))</p> |
| 211 | Base livre |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[[{(3R,4R)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (ver exemplo 215)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

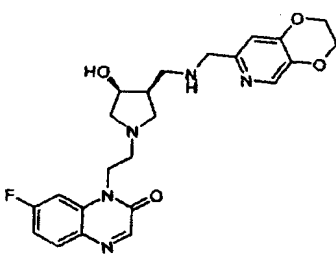
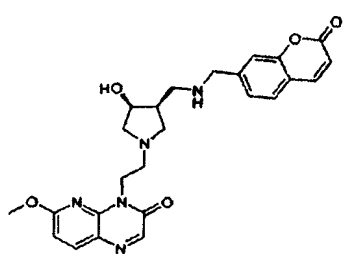
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |    | <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído<br/>(WO2004/058144, exemplo 7(d))</p>                                                                                                                                                                                      |
| 212 | Mono-HCl   |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil] acetaldeído<br/>(Preparação C)</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído<br/>(WO2003/087 098, exemplo 31(e))</p>                         |
| 213 | Base livre |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila<br/>(pode ser prpearado analogamente a WO2006/002047, Preparação 23(b))</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído</p> |

|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 214 | Base livre |     | <p>(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>[(3S)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila(WO2006/002047, Preparação 23(b))</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 7(d))</p>                                                                                                                                                                                 |
| 215 | Base livre |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>{[(3R,4R)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (obtido de (3S,4S)-3-hidroxi-4-[[[(fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-pirrolidino carboxilato de dimetil etila (WO2006/002047, Preparação 24(c) E1) por inversão de álcool de Mitsunobu e então desproteção de ácido).</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído</p> |

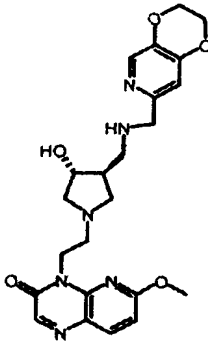
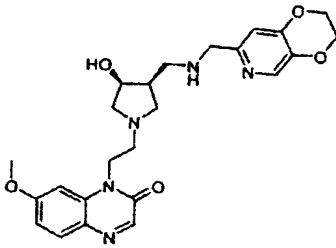
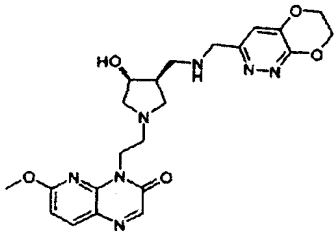
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | (WO2004/058144, exemplo 7(d))                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 216 | di-HCl     |    | <p>3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-acetaldeído (Exemplo 210)</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p>                                        |
| 217 | Base livre |   | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3R,4R)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (ver Exemplo 215)</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, exemplo 31(e))</p> |
| 218 | Mono-HCl   |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil] acetaldeído (Preparação C)</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p>                                                                                                                                      |

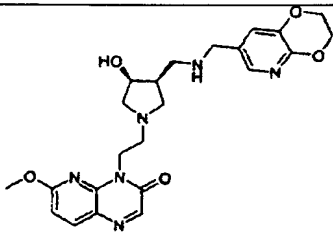
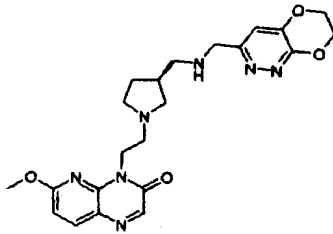
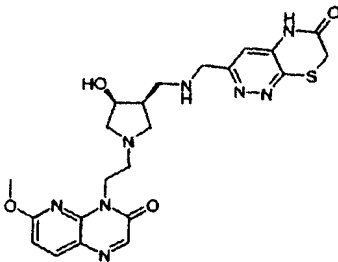
|          |                               |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |                               |                                                                                      | 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído<br>(WO2004/058144, exemplo 7(d))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 219      | di-HCl                        |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (obtenível através de tratamento de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona com OsO<sub>4</sub>/NaIO<sub>4</sub> como no exemplo 17(a) para render intermediário aldeído)</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 220A e B | Base livre (A) e mono-HCl (B) |  | <p>[3-(metioxi)-6-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-5(6H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exem-</p>                                                                                                                                                                                                         |

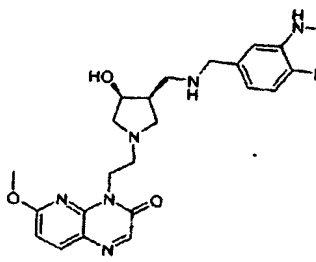
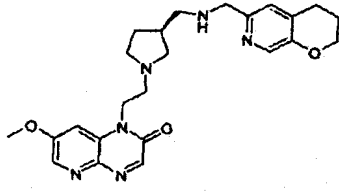
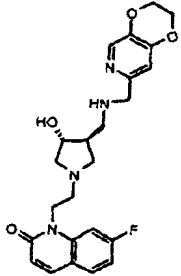
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | plo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 221 | Base livre |    | <p>(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>{{[(3S,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (obtido de (3R,4R)-3-hidroxi-4-[[[[(fenil metil) oxi] carbonil] amino) metil]-1-pirrolidino carboxilato de dimetil etila (WO2006/002047, Preparação 24(c) E2) por inversão de álcool de Mitsunobu e então desproteção ácida)</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, exemplo 31(e))</p> |
| 222 | di-HCl     |  | <p>[7-(flúor)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2002/056882, Exem-</p>                                                                                                                                                                                                             |

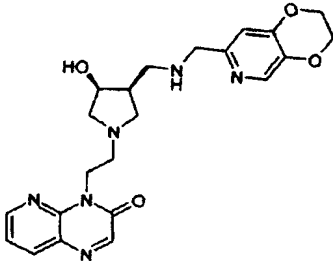
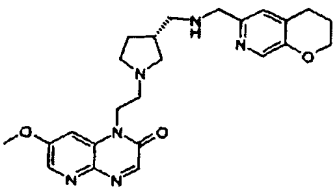
|           |                                        |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                        |                                                                                     | plo 5(b))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 223 A e B | Diflúor acetato<br>(A) e di-HCl<br>(B) |   | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p>                                                     |
| 224       | di-HCl                                 |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2-oxo-2H-cromeno-7-carbaldeído (obtenível através de aquecimento de 7-metil-2H-cromen-2-ona e SeO<sub>2</sub> em 1,4-dioxano a 200°C em microondas)</p> |
| 225       | Base livre                             |                                                                                     | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3R,4R)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbama-</p>                                                                                                                                                                             |

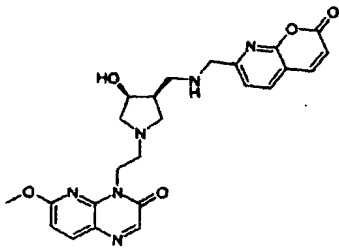
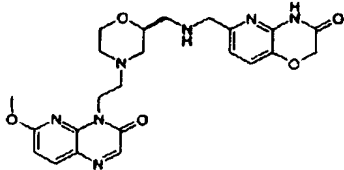
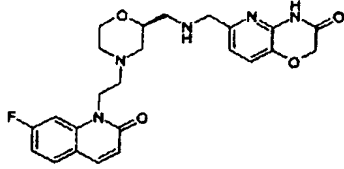


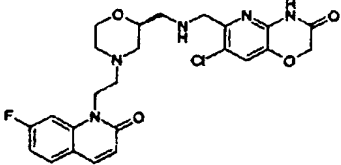
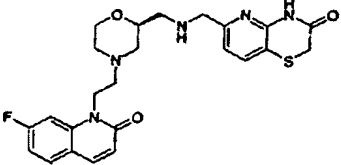
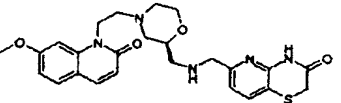
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |    | <p>to de fenil metila (ver Exemplo 215)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p>                                                                                                            |
| 226 | Mono-HCl |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil] acetaldeído (Preparação C)</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 227 | di-HCl   |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p>                               |
| 228 | di-HCl   |                                                                                      | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p>                                                                                                                                                                                          |

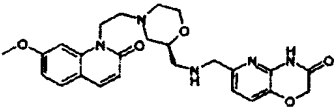
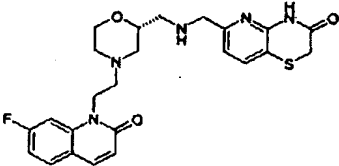
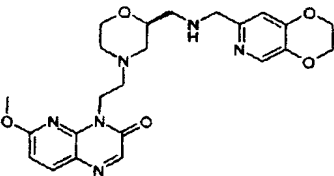
|     |                     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                     |    | <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-b] piridino-7-carboxaldeído (WO2005/056882, exemplo 40(e))</p>                                                                                                                               |
| 229 | di-HCl              |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(3R)-3-pirrolidinil metil] carbamato de fenil metila (pode ser preparado analogamente a WO2006/002047, Preparação 23(b))</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p> |
| 230 | di-triflúor acetato |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>6-oxo-6,7-diidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazino-3-carbaldeído (WO2004/058144, Exem-</p>                                      |

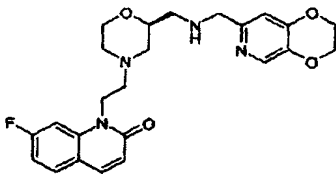
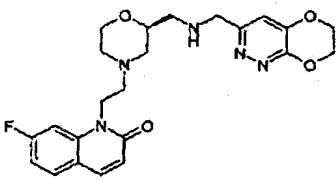
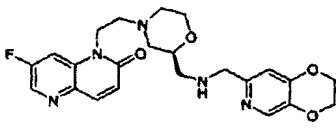
|     |                        |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 231 | Sal di-trifluoracetato |   | <p>pló 58(d))</p> <p>[6-(metiloxi-3-oxo piri-<br/>do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il]<br/>acetaldeído (Exemplo<br/>126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-<br/>pirroilidinil] metil} carbama-<br/>to de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-6-<br/>quinoxalino carbaldeído<br/>(WO2006/132739, Exem-<br/>plo 2(b))</p>         |
| 232 | Mono-HCl               |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-<br/>do[2,3-b] pirazin-1(2H)-il]<br/>acetaldeído (como o metil<br/>hemiacetal) (Exemplo<br/>51A(b))</p> <p>[(3R)-3-pirrolidinil metil]<br/>carbamato de 1,1-dimetil<br/>etila</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c]<br/>piridino-6-carbaldeído<br/>(WO2004/058144, exem-<br/>plo 126(e))</p> |
| 233 | Base livre             |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1(2H)-<br/>quinolinil) acetaldeído (E-<br/>xemplo 88(a))</p> <p>{[(3R,4R)-4-hidroxi-3-<br/>pirrolidinil] metil} carbama-<br/>to de fenil metila (ver E-<br/>xemplo 215)</p>                                                                                                                         |

|     |                     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                     |                                                                                      | 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, exemplo 19(d))                                                                                                                                                           |
| 234 | Mono-HCl            |    | <p>3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H) acetaldeído (Exemplo 210)</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] Metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, exemplo 19(d))</p>    |
| 235 | Mono-HCl            |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxopirido[2,3-b] pirazin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51 A(b))</p> <p>[(3S)-3-pirrolidinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, exemplo 126(e))</p> |
| 236 | di-trifluór acetato |                                                                                      | [6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))                                                                                                                                                                                               |

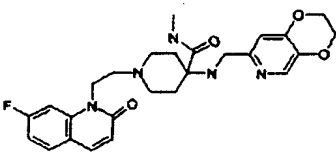
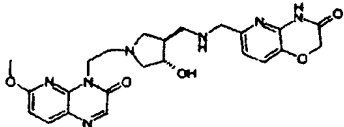
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |    | <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>2-oxo-2H-pirano[2,3-b] piridino-7-carbaldeído (Preparação E)</p>                                                                                                              |
| 237 | Base livre |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, exemplo 31(e))</p> |
| 238 | Base livre |  | <p>(7-flúor-2-oxo1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, exemplo 31(e))</p>                      |
| 239 | Base livre |                                                                                      | <p>(7-flúor-2-oxo1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p>                                                                                                                                                                                           |

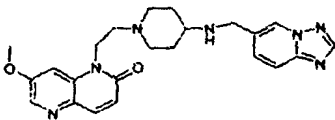
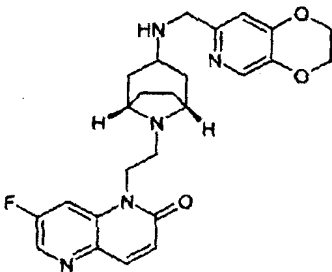
|               |                                                   |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                                                   |    | <p>[(2R)-2-morfolinil metil]<br/>carbamato de 1,1-dimetil<br/>etila</p> <p>7-cloro-3-oxo-3,4-diidro-<br/>2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazi-<br/>no-6-carboxaldeído<br/>(WO2003/064421, Exem-<br/>plo 15(c))</p>                                                                          |
| 240 A, B e C  | Base livre (A),<br>mono-HCl (B)<br>e benzoato (C) |    | <p>(7-flúor-2-oxo1(2H)-<br/>quinolinil) acetaldeído (E-<br/>xemplo 88(a))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil]<br/>carbamato de 1,1-dimetil<br/>etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-<br/>pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-<br/>carboxaldeído<br/>(Wo2004/058144, exemplo<br/>7(d))</p>        |
| 241           | Base livre                                        |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-<br/>quinolinil] acetaldeído (E-<br/>xemplo 1(d))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil]<br/>carbamato de 1,1-dimetil<br/>etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-<br/>pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-<br/>carboxaldeído<br/>(WO2004/058144, exem-<br/>plo 7(d))</p> |
| 242base livre |                                                   |                                                                                      | [7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-                                                                                                                                                                                                                                                         |

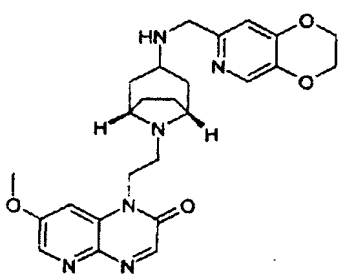
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |    | <p>quinolinil] acetaldeído (E-xemplo 1(d))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p>                           |
| 243 | Base livre |    | <p>(7-flúor-2-oxo1(2H)-quinolinil] acetaldeído (E-xemplo 88(a))</p> <p>[(2S)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazino-6-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 7(d))</p>       |
| 244 | Mono-HCl   |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exem-</p> |

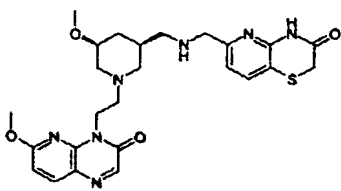
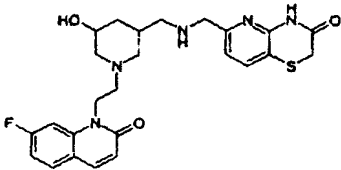
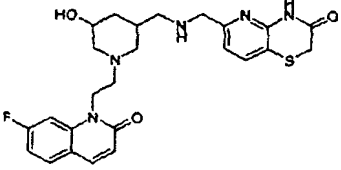
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | plo 2(c) ou WO03/087098, exemplo 19(d)                                                                                                                                                                                                                        |
| 245 | Mono-HCl |    | <p>(7-flúor-2-oxo1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 246 | Mono-HCl |   | <p>(7-flúor-2-oxo1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p>                                              |
| 247 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal ) (Exemplo 7(d))</p> <p>[(2R)-2-morfolinil metil] carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-</p>                                                      |

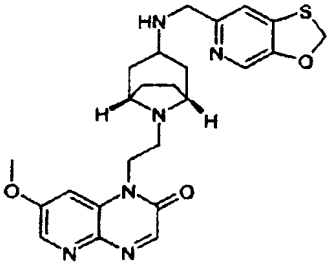
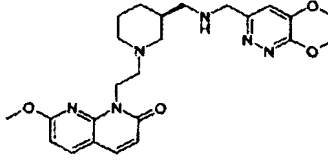
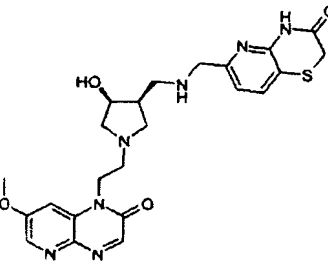


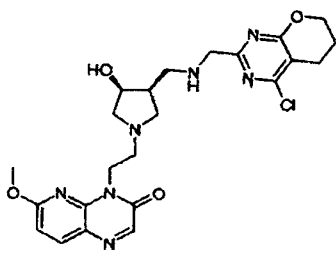
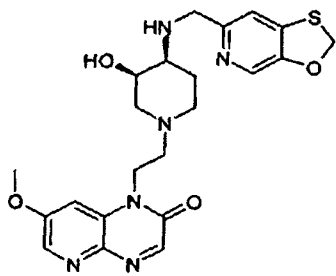
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 248 | di-HCl     |    | <p>Ácido 4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-[[91,1-dimetil etil) oxil] carbonil]-4-piperidino carboxílico (WO2004/058144, Exemplo 87(c)) foi convertido a 4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-4-[(metil amino) carbonil]-1-piperidino carboxilato de 1,1-dimetil etila através de ação de EDC, HOBt e metilamina. Este foi então tratado com ácido para render 4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-N-metil-4-piperidino carboxamida. Esta foi alquilada redutivamente com (7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 88(a)) para render o produto</p> |
| 249 | Base livre |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3S,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila (ver E-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

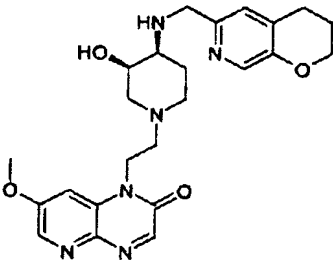
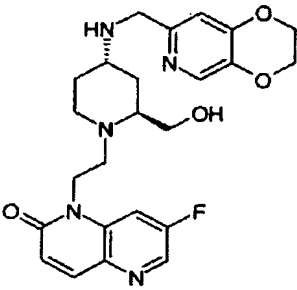
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | <p>Exemplo 221)</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazino-6-carboxaldeído (WO2003/087098, Exemplo 31(e))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 250 | Mono-HCl |    | <p>Cloridrato de 1-[2-(4-amino-1-metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H-na (Exemplo 16(b))</p> <p>[1,2,4] triazol[1,5-alfa] piridino-6-carbaldeído (obtenível de 6-bromo[1,2,4] triazol[1,5-a] piridina (Edmondson, S.D. et al., Journal of Medicinal Chemistry (2006), 49(12), 3614-3627) através de vinilação padrão seguida por clivagem com tetróxido de ósmio / periodato de sódio.</p> <p>Acoplado usando o processo genérico de Exemplo 16(c)</p> |
| 251 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d))</p> <p>8-aza biciclo[3.2.1] oct-3-il carbamato de exo-1,1-dimetil etila (obtenível através de reação de exo-8-</p>                                                                                                                                                                                                                              |

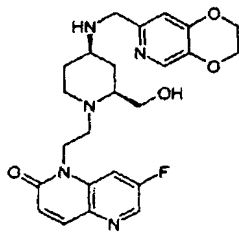
|     |        |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |                                                                                      | <p>(fenil metil)-8-azabicyclo[3.2.1] octan-3-amina (preparada de acordo com Riley et al., J. Heterocyclic Chem., (19), 1982, 485) com dicarbonato de bis-(1,1-dimetil etila) para render [8-(fenil metil)-8-aza bicyclo[3.2.1] oct-3-il] carbamato de exo-1,1-dimetil etila. Hidrogenação de [8-(fenil metil)-8-aza bicyclo[3.2.1] oct-3-il] carbamato de exo-1,1-dimetil etila com <math>\text{Pd}(\text{OH})_2</math> rendeu produto)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d))</p> |
| 252 | di-HCl |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51A(b))</p> <p>8-aza bicyclo[3.2.1] oct-3-il carbamato de exo-1,1-dimetil etila (Exemplo 251)</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, exemplo (19(d))</p>                                                                                                                                                                                                                                   |

|     |        |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 253 | di-HCl |    | <p>Cis-4-{2-[(3RS,5SR)-3-(amino metil)-5-(metiloxi)-1-piperidinil]etil}-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona Preparação B)</p> <p>O intermediário acima foi alquilado reativamente com 3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b] tiazino-6-carboxaldeído (WO2004/058144, Exemplo 7(d)) através do processo genérico de Exemplo 134(k)</p> |
| 255 | di-HCl |   | <p>Resolução de Exemplo 158 por HPLC quiral semi – preparativa usando uma coluna de 1 polegada Chiralpak AS-H (5 micra) com 90:10:0,1 acetonitrila : metanol : isopropilamina como a fase movel. Primeiro isômero eluindo E1</p>                                                                                                          |
| 256 | di-HCl |  | <p>Resolução de Exemplo 158 por HPLC quiral semi – preparativa usando uma coluna de 1 polegada Chiralpak AS-H (5 micra) com 90:10:0,1 acetonitrila : metanol : isopropilamina como a fase movel. Segundo isômero eluindo E2</p>                                                                                                           |

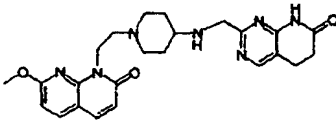
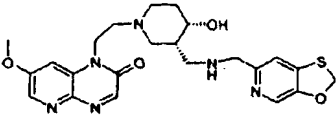
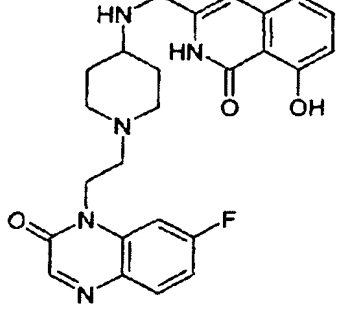
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 259 | Mono-HCl |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51A((b)))</p> <p>8-aza biciclo[3.2.1] oct-3-il carbamato de exo-1,1-dimetil etila Exemplo 251)</p> <p>[1,3] oxatiol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, Exem-plo 61)</p>                                                                            |
| 260 | di-HCl   |   | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il] acetalde-ído (obtenível através de tratamento de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona com OsO<sub>4</sub> / NaIO<sub>4</sub> como no exemplo 17(a))</p> <p>[(3R)-3-piperidinil metil] carbamato de fenil metila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p> |
| 261 | di-HCl   |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51A((b)))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbama-</p>                                                                                                                                                                                      |

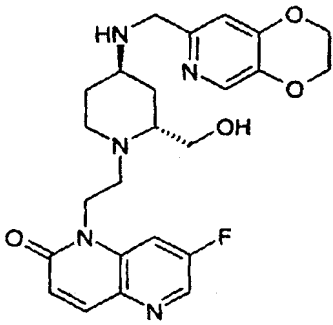
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | <p>to de fenil metila</p> <p>3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] triazino-6-carboxaldeído<br/>(WO2004/058144, Exemplo 7(d))</p>                                                                                                                                                                                                                               |
| 262 | Base livre |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>4-cloro-6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (ver preparação A abaixo)</p>                                                                                             |
| 263 | Mono-HCl   |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo pirido[2,3-b] pirazin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51A((b)))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila<br/>(WO2004/058144, exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 1)</p> <p>[1,3]-oxatiol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído</p> |

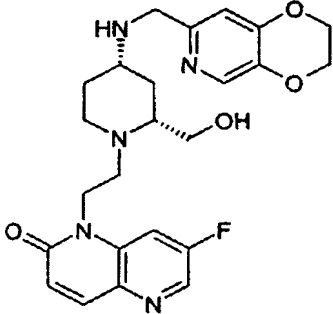
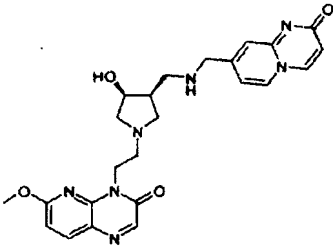
|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | (WO2004/058144, exemplo 61)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 264 | Mono-HCl |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51A((b))</p> <p>[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (WO2004/058144, exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, Enantiômero 1)</p> <p>3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, exemplo 126(e))</p>                                                           |
| 265 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d)) foi alquilado redutivamente com [(2S)-4,4-bis(etiloxi-2-piperidinil] metanol (a partir de Pd/C 10% em EtOH hidrogenólise de {(2S)-4,4-bis-(etiloxi)-1-[(1R)-1-fenil etil]-2-piperidinil} metanol<sup>1</sup>) usando NaBH(Oac)<sub>3</sub> em 1,2-dicloro etano para render 1-{2-[(2S)-4,4-bis(etilenoxi)-2-(hidroxi metil)-1-piperidinil] etil}-7-flúor-</p> |

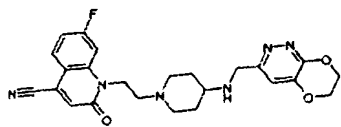
|     |          |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                     | <p>1,5-naftiridin-2(1H)-ona.</p> <p>Desproteção com 2M H-Cl:THF 1:1 e aminação redutiva do resultante produto com 1-(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il) metanamina<sup>2</sup> usando Na-BH(Oac)<sub>3</sub> em 1,2-dicloro etano seguido por separação cromatográfica de isômeros cis e trans sobre sílica (eluída com 2%-14% (2M NH<sub>3</sub> em metanol) em DCM) rendeu o produto, o isômero trans sendo eluído primeiro.</p> <p>1. Preparada pelo processo de J F Lau et al., Tet. 58(2) 7339-7344 (2002)</p> <p>2. Preparada por conversão de 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metanol (para síntese ver WO2004/002490, Exemplo 6(b)) a 7-(azido metil)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridina usando difenil fosforil azida e então hidrogenação com Pd/C/H<sub>2</sub>.</p> |
| 266 | Mono-HCl |  | Ver exemplo 265, o isômero cis sendo eluído em segundo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

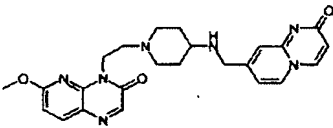
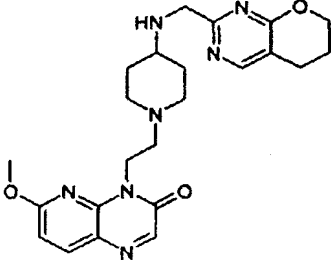
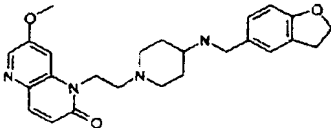


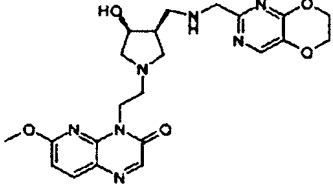
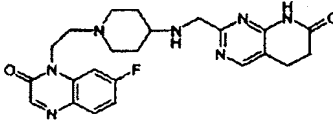
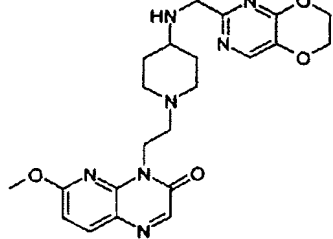
|     |                      |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 267 | Mono-HCl             |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1,8-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (obtenível através de tratamento de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona com <math>\text{OsO}_4</math> / <math>\text{NaIO}_4</math> como no exemplo 17(a))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Exemplo 125(c))</p> |
| 268 | Mono-HCl             |   | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 51A((b))</p> <p>{{[(3S,4S)-4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbama-to de fenil metila</p> <p>[1,3] oxatíol[5,4-c] piridino-6-carbaldeído (WO2004/058144, Exem-plo 61)</p>                                                                                                         |
| 269 | di-triflúor ace-tato |  | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalínil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetila</p>                                                                                                                                                                                                                                                                      |

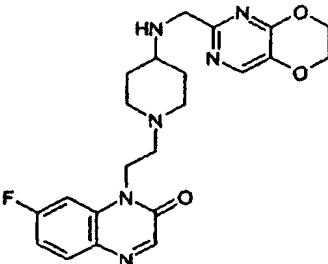
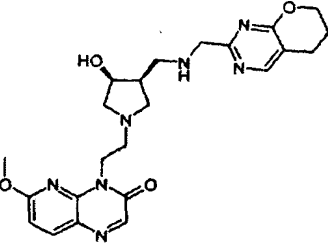
|     |          |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                     | <p>8-[[[(metiloxi) metil] oxi]-1-oxo-1,2-diidro-3-isoquinolino carbaldeído (WO2004/058144, Exemplo 57(e))</p> <p>Após acoplamento, desproteção do metoxi metil éter com 4M HCl / 1,4-dioxano e purificação por HPLC rendeu o desejado produto.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 270 | Mono-HCl |  | <p>(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 7(d)) foi reductivamente alquilado com [(2R)-4,4-bis-(etiloxi)-2-piperidinil] metanol (a partir de Pd/C 10% em EtOH hidrogenólise de {(2R)-4,4-bis-(etiloxi)-1-[(1S)-1-fenil etil]-2-piperidinil} metanol<sup>1</sup>) usando NaBH(Oac)<sub>3</sub> em 1,2-dicloroetano para render 1-{2-[(2S)-4,4-(etiloxi)-2-(hidroxi metil)-1-piperidinil] etil}-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. Desproteção com 2M HCl : THF 1:1 e aminação reductiva do resultante produto com 1-(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il) metanamina<sup>2</sup> usando NaBH(Oac)<sub>3</sub> em 1,2-dicloroetano seguido por</p> |

|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | <p>separação cromatográfica dos isômeros cis e trans sobre sílica (eluída com 3%-15% (2M NH<sub>3</sub> em metanol) em DCM) rendeu o produto, o isômero trans sendo eluído primeiro.</p> <p>1.Preparado pelo processo de J F Lau et al., Tet. 58(2) 7339-7344 (2002)</p> <p>2. Preparada por conversão de 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metanol (para síntese ver WO2004/024490, Exemplo 6(b)) a 7-(azido metil)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridina usando difenil fosforil azida e então hidrogenação com Pd/C/H<sub>2</sub>.</p> |
| 271 | Mono-HCl |  | Ver exemplo 270, o isômero cis sendo eluído em segundo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 272 | di-HCl   |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbama-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

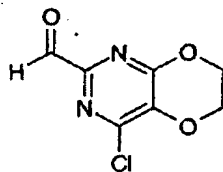
|     |                 |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                 |                                                                                      | <p>to de fenil metila</p> <p>2-oxo-2H-pirido[1,2-a] pirimidino-8-carbaldeído (obtenível através de (a) tratamento de 4-(((1,1-dimetil etil) (difenil) silil] oxi} metil)-2-piridinamina e 3-metoxi acrilato de metila com NaOCH<sub>3</sub> 25% em MeOH para render N-[4-(((1,1-dimetil etil) (difenil) silil] oxi} metil)-2-piridinil]-3,3-bis-(metiloxi) propanamida</p> <p>(b) aquecendo -[4-(((1,1-dimetil etil)(difenil) silil] oxi} metil)-2-piridinil]-3,3-bis-(metiloxi) propanamida em HOAc para render 8-(((1,1-dimetil etil)(difenil) silil] oxi} metil)-2H-pirido[1,2-a] pirimidin-2-ona</p> <p>(c) tratando 8-(((1,1-dimetil etil)(difenil) silil] oxi} metil)-2H-pirido[1,2-a] pirimidin-2-ona com TBAF, seguido por oxidação com dióxido de manganês para render o desejado aldeído)</p> |
| 273 | Mono – fumarato |  | <p>Cloridrato de 1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolino carbo nitrila (E-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | <p>xemplo 129©)</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazino-3-carbaldeído (Exemplo 6(e))</p> <p>Acoplado pelo processo genérico de Exemplo 4(c)</p>                                                               |
| 274 | di-HCl     |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2-oxo-2H-pirido[1,2-a] pi-rimidino-8-carbaldeído (ver exemplo 272)</p> |
| 275 | Base livre |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>6,7-diidro-5H-pirano[2,3-a] pirimidino-2-carbadeído (Preparação D)</p> |
| 276 | Base livre |  | <p>[7-(metoxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetalde-ído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 11(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p>                                                           |

|                |                       |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                       |                                                                                      | 2,3-diidro-1-benzofuran-5-carbaldeído (comercialmente disponível)                                                                                                                                                                                                     |
| 277            | Mono-triflúor acetato |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbama-to de fenil metila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído WO2004/014361, intrme-diário 8)</p> |
| 278 A<br>278 B | Mono-HCl<br>Benzoato  |  | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Exemplo 125(c))</p>                                                       |
| 279            | Mono-HCl              |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-</p>                                                                                      |

|     |        |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |                                                                                     | d] pirimidino-2-carbaldeído (WO2004/014361, intermediário8)                                                                                                                                                                                     |
| 280 | di-HCl |   | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (WO2004/014361, intermediário 8)</p>                        |
| 281 | di-HCl |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo piri-do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (Preparação D)</p> |

Preparação A: 4-cloro-6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído



(a) 1,1-dimetil-1,1,3-propano tricarbóxilato de 3-etila

5 A uma solução de malonato de dimetila (2,5g, 18,9 mmoles) em THF anidro (20mL) foi adicionado NaH (0,38g, 0,95 mmol, 60% em óleo mineral). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos. Em um frasco separado, acrilato de etila foi dissolvido em THF anidro (1mL) e então adicionado em gotas por 30 minutos à solução de malonato de

dimetila. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (acetato de etila) e lavado com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de EtOAc / hexanos para render o desejado composto como um óleo incolor (1,68g, 77%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (t,  $J=7.07\text{Hz}$ , 3H) 2.20 (q,  $J=7.24\text{Hz}$ , 2H) 2.37 (t,  $J=7.33\text{ Hz}$ , 2H) 3.47 (t,  $J=7.33\text{Hz}$ , 1 H) 3.70-3.75 (m, 6H) 4.12 (q,  $J=7.24\text{Hz}$ , 2H).

(b)(2E)-3-fenil-2-propenimidamida

Cinamo nitrila (25,0g, 194 mmoles) foi dissolvida em EtOH (etanol) (200mL). A solução foi resfriada para  $0^\circ\text{C}$  e gás HCl borbulhado através da solução por 30 minutos. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOH (100mL), resfriado para  $0^\circ\text{C}$  e uma solução de  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (7M, 69mL, 484 mmoles) foi adicionada em gotas através de um funil de adição. Uma vez adicionada, a solução foi deixada aquecer para temperatura ambiente e o resultante  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi filtrado. A solução foi concentrada sob vácuo e o resultante sólido branco foi usado sem ainda purificação (26g bruto)

LCMS: m/z 147,4 (MH+).

(c)3-{4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} propanoato de etila 1,1-dimetil-1,1,3-propano tricarboxilato de 3-etila (1,65g, 7,11 mmoles) e (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (1,04g, 7,11 mmoles) foram combinados em EtOH (36mL). Trietila mina (1,98mL, 14,2 mmoles) foi adicionada e a solução aquecida a refluxo por 3 horas sem alteração baseado em LCMS. A solução foi resfriada para temperatura ambiente e tratada com NaOMe em MeOH (1,0 mL, 5,33 mmoles, solução 25% em peso) e a solução foi refluxada por 4 horas adicionais. Uma outra porção de NaOMe em MeOH (1,0 mL, 5,33 mmoles, solução 25% em peso) foi adicionada e a solução foi refluxada por 16 horas. Após este tempo, um precipitado amarelo se formou o qual foi filtrado. O licor mãe foi acidulado para pH 2 com HCl 1N, e a solução foi concentrada sob vácuo. O resultante material foi combinado com o sólido amarelo e usado sem ainda purificação.

LCMS: m/z 315,2 (MH+).

(d)3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila

3-{4-hidroxi-6-oxo-2-[(E)-2-fenil etenil]-1,6-diidro-5-pirimidinil} propanoato de etila foi dissolvido em  $\text{POCl}_3$  (25mL) e N,N-dimetil anilina (0,9mL, 7,1 mmoles) foi lentamente adicionada à solução. A reação foi então aquecida a refluxo por 2 horas. Após resfriamento para temperatura, a resultante solução foi cuidadosamente e lentamente adicionada a água gelada para rapidamente resfriar o excesso de  $\text{POCl}_3$ . A mistura foi extraída com EtOAc (3X), secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de EtOAc / hexanos



para render o desejado composto como um sólido amarelo (0,48g, 19% em 2 etapas).

LCMS: m/z 351,4 (MH<sup>+</sup>).

(e)3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil}-1-propanol

A 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila (0,35g, 1,04 mmoles) em THF (10 mL) a -78°C foi adicionada uma solução 1N de hidreto de alumínio lítio em THF (2,0mL, 2,0 mmoles). A reação foi deixada agitar sob nitrogênio por 1 hora e deixada aquecer para 0°C. Após 2 horas a 0°C a reação foi rapidamente resfriada pela adição de 5 mL de metanol e 2mL de água. A reação foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi particionado entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3X), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo para render o produto como um sólido amarelo (275mg, 86%) a ser usado sem ainda purificação.

LCMS: m/z 309,0, 311,0 (MH<sup>+</sup>).

(f)4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidina

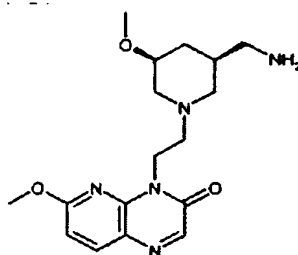
A 3-{4,6-dicloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil}-1-propanol (275mg, 0,89 mmol) em DMF (4mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,50g, 3,6 mmoles). A suspensão foi aquecida a 60°C e deixada agitar 16 horas sob nitrogênio. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, concentrada para remover maior parte da DMF e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2X), lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna(sílica gel) usando um gradiente de EtOAc / hexanos para render o desejado composto como um sólido amarelo (0,21g, 88%).

LCMS: m/z 272,9 (MH<sup>+</sup>).

(g)4-cloro-6,7-diidro-5-H-pirano[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidina (0,21g, 0,79 mmol) foi dissolvida em uma solução 2:1 de 1,4-dioxano / água (6mL) e resfriada para 0°C. NaIO<sub>4</sub> (0,50g, 2,4 mmoles) e OsO<sub>4</sub> catalítico (0,25mL, solução aq. 4%) foram adicionados e a solução foi então agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A solução de reação foi diluída com água (10 mL) e extraída com EtOAc (4X). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando DCM – MeOH (90:10) para render o desejado com posto como um sólido quase branco (0,055g, 36%).

Preparação B: cis-4-{2-[(3RS,5SR)-3-(amino metil)-5-(metiloxi)-1-piperidinil] etil}-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona



(a)(3RS,5SR)-3-[(1,3-dioxo-1,3-diidro—2H-isoindol-2-il) metil]-5-hidroxi-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila

A (3RS,5SR)-3-[[[(1,1-dimetil etil)(dimetil) silil] oxi]-5-[(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) metil]-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila (para uma preparação ver E-xemplo 134(e)) (0,92g, 1,8 mmoles) em 10mL de THF a 0°C foi adicionado uma solução 1N de fluoreto de tetra butil amônio em THF (4mL, 4,0 mmoles). A reação foi deixada agitar sob nitrogênio enquanto aquecendo para temperatura ambiente em 2 horas. A reação foi parti-cionada entre EtOAc e NH<sub>4</sub>Cl aquoso saturado. A fase orgânica foi separada e lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado, e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente de 5-100% EtOAc / hexanos para prover o desejado composto (380mg; 54%) como um óleo incolor.

MS(ES+) m/z 395,1 (MH<sup>+</sup>).

(b)(3RS,5SR)-3-[(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) metil]-5-(metiloxi)-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila

A (3RS,5SR)-3-[(1,3-dioxo-1,3-diidro—2H-isoindol-2-il) metil]-5-hidroxi-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila (380mg, 0,96 mmol) em 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado iodo metano (1mL, 16,1 mmoles) e Ag<sub>2</sub>O (1,15g, 5,0 mmoles). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio por 48 horas. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite que foi lavada com 25mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e concntrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradi-ente 10-100% EtOAc / hexanos para prover o desejado composto (210mg; 53%) como um óleo incolor.

MS(ES+) m/z 409,3 (MH<sup>+</sup>).

(c)cis-2-[[[(3RS,5SR)-5-(metiloxi)-3-piperidinil] metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A (3RS,5SR)-3-[(1,3-dioxo-1,3-diidro-2H-isoindol-2-il) metil]-5-(metiloxi)-1-piperidino carboxilato de cis-fenil metila (210mg, 0,51 mmol) em EtOH (20mL) foi adicionado Pd/C (50mg; 10%). A reação foi hidrogenada em uma aparelhagem Parr em 45 psi de H<sub>2</sub> por 3 horas. O hidrogênio foi deslocado com N<sub>2</sub> e a solução foi filtrada através de uma almofada de celite para remoção de catalisador que foi lavado com adicional EtOH (50mL). O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida para render o desejado composto (125mg; 90%) como um óleo incolor que foi usado sem ainda purificação.

MS(ES+) m/z 274,9 (MH<sup>+</sup>).

(d)2-[[[(3RS,5SR)-5-(metiloxi)-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] e-til}-3-piperidinil) metil]-1-H-isoindol-1,3(2H)-diona

A cis-2-[[[(3RS,5SR)-5-(metiloxi)-3-piperidinil) metil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (125mg, 0,43 mmol) em MeOH (1mL) e CHCl<sub>3</sub> (5mL) foi adicionado [6-(metiloxi)-3-oxo piri-  
do[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (para uma preparação ver Exemplo 126(e)) (100mg; 0,50 mmol) e a reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> por 4 horas. Na(OAc)<sub>3</sub>BH (210mg; 1, 0 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar em temperatu-  
ra ambiente sob nitrogênio por adicionais 14 horas. A reação foi particionada entre NaHCO<sub>3</sub>  
aquoso saturado (5 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL), a camada aquosa foi ainda extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. Os sol-  
ventes foram removidos e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando um gradiente 0-10% MeOH/DCM para prover o desejado composto (110mg; 55%) como um óleo incolor.

MS(ES+) m/z 478,2 (MH<sup>+</sup>).

(e)cis-4-{2-[[[(3RS,5SR)-3-(amino metil)-5-(metiloxi)-1-piperidinil] etil]6-(metiloxi) piri-  
do[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona

A 2-[[[(3RS,5SR)-5-(metiloxi)-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] e-til}-3-piperidinil) metil]-1-H-isoindol-1,3(2H)-diona (110mg, 0,23 mmol) em EtOH (5mL) foi  
adicionado hidrazina anidra (0,5 mL, 15,0 mmoles). A reação foi aquecida a 40°C e deixada  
agitar sob nitrogênio por 24 horas. A reação foi filtrada através de uma almofada de celite e o  
filtrado foi particionado entre EtOAc (50 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi ainda  
extraída com EtOAc (2x25mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre  
sulfato de sódio. Os solventes foram removidos para proverem o desejado composto (62mg;  
77%) como um sólido castanho que foi usado sem ainda purificação.

MS(ES+) m/z 348,0 (MH<sup>+</sup>).

Preparação C:[7-(metiloxi)-2-oxo1(2H)-quinoxalinil] acetaldeído

(a)7-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona e 6-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona

Uma mistura de 4-(metiloxi)-1,2-benzeno diamina (10g, 72,5 mmoles) e glioxalato  
de etila (50% em tolueno, 15,2 mL, 74,2 mmoles) em etanol (400 mL) foi aquecida sob reflu-  
xo por 2 horas, resfriada e refrigerada por toda noite. O sólido foi filtrado, lavado com etanol  
resfriado com gelo, e secado para render uma mistura de 7-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona e  
6-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona (aproximadamente razão 1:1, 9,99g). Concentração do licor  
e resfriamento em gelo rendeu uma segunda colheita de isômeros misturados (razão apro-  
ximada de 2:1), que foi coletada, lavada e secada como antes (1,11g).

(b)7-(metiloxi)-2-(2-propen-1-iloxi) quinoxalina (O-alila 1) e 6-(metiloxi)-2-(2-propen-  
1-iloxi) quinoxalina (O-alila 2)

Uma mistura de 7-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona e 6-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona (11,1g, 63,1 mmoles) foi agitada com iodeto de alila (6,25 mL, 69,6 mmoles) e carbonato de potássio (26,2g, 189,8 mmoles) em dimetil formamida 200mL) em temperatura ambiente por 2,5 horas, então evaporada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e água e as fases foram separadas. A fase orgânica foi extraída com diclorometano, e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-100% éter / éter de petróleo, rendeu primeiramente O-alila Isômero 1 (1,18g, 9%), seguido por O-alila Isômero 2 (1,99g, 15%), e finalmente uma mistura de dois isômeros N-alila 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona e 6-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (9,18g, 67%).

(c)7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona

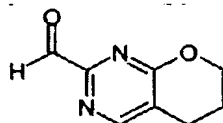
O O-alila Isômero 1 (1,18g, 5,45 mmoles) foi aquecido sob refluxo com tetrakis(trifenil fosfino) paládio (0) (120mg) em tolueno (25mL) por 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre sílica, eluindo com 50-100% de acetato de etila / hexano para render 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (1,03g, 87%).

(d)Composto título

Uma mistura de 7-(metiloxi)-1-(2-propen-1-il)-2(1H)-quinoxalinona (1,03g, 4,75 mmoles) e periodato de sódio (4,68g, 21,8 mmoles) em 2-butanol (20mL) e água (40mL) foi tratada com tetróxido de ósmio (solução 4% em água, 1,1 mL) e a mistura foi agitada por 3,75 horas. O butanol foi evaporado e o resíduo foi diluído com água e extraído com diclorometano, então com diclorometano / THF. Os extratos foram secados e evaporados, e o resíduo foi cromatografado sobre sílica eluída com 50-100% de acetato de etila / hexano para render o aldeído (0,68g, 66%).

MS (+ve ion electrospray) m/z 219 (MH<sup>+</sup>), 237 ([M+H<sub>2</sub>O]H<sup>+</sup>), 233 (MCH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 251([M+MeOH]H<sup>+</sup>).

Preparação D:6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído



(a)5-(3-hidroxi propil)-2-[(E)-2-fenil etenil]-4-(1H)-pirimidinona

A δ-valero lactona (2,0g; 20 mmoles) em éter dietílico anidro (20mL) foi adicionado formato de etila (1,6mL; 21 mmoles) e hidreto de sódio (1,0g de uma dispersão 60% peso : peso em óleo, 25 mmoles). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio por 45 minutos. Uma solução de (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (2,92g; 20 mmoles) em EtOH (25 mL) foi adicionada, a mistura foi então aquecida a 70°C e agitada nesta temperatura por 4 horas. A reação foi resfriada para temperatura ambiente, água foi adicionada (50mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (2x200 mL). Os extratos orgânicos combinados

foram secados sobre sulfato de sódio, os solventes foram removidos e os resíduos brutos foram purificados por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-10% MeOH / DCM. Frações contendo produto foram concentradas para renderem o desejado composto (2,3g, 45%).

5 MS(ES+) m/z 257 (MH<sup>+</sup>).

(b)2-[(E)-2-fenil etenil]-6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidina

A 5-(3-hidroxi propil)-2-[(E)-2-fenil etenil]-4(1H)-pirimidinona (1,0g; 4,0 mmoles) em THF (20mL) foi adicionada trifetil fosfina (1,6g; 6,0 mmol) e azodicarboxilato de dietila (1,0g; 6,0 mmoles). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio por 14  
10 horas. A reação foi particionada entre água (20mL) e EtOAc (100mL), e a fase aquosa foi ainda extraída com EtOAc (2x50mL). Os extratos orgânicos foram secados com sulfato de sódio, os solventes foram removidos e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna sobre sílica gel usando um gradiente de 0-2,5% de MeOH em DCM para prover o desejado composto (0,81g; 84%).

15 MS(ES+) m/z 239 (MH<sup>+</sup>).

(c)6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

2-[(E)-2-fenil etenil]-6,7-diidro-5H-pirano[2,3-d] pirimidina (0,5g, 2,1 mmoles) foi dissolvida em DCM (20mL) e O<sub>3</sub> foi borbulhado através da reação a -78°C por 15 minutos. Nitrogênio foi então borbulhado por 10 minutos para remover o excesso de O<sub>3</sub> e a reação foi  
- rapidamente resfriada com sulfeto de dimetila (2,0mL, 32,2 mmoles). A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e foi agitada por outras 14 horas. Todos os solventes foram então removidos para renderem o desejado composto (0,28g; 80%) que foi usado sem  
- ainda purificação.

MS(ES+) m/z 165 (MH<sup>+</sup>).

25 Preparação E:2-oxo-2H-pirano[2,3-b] piridino-7-carbadeído

(a)3-(hidroxi metil)-6-metil-2(1H)-piridona

Ácido 2-hidroxi-6-metil piridino-3-carboxílico (2g, 13 mmoles) foi dissolvido em THF seco (80mL), e esta solução foi resfriada para -70°C. LiAlH<sub>4</sub> (32 mL, 32 mmoles) foi então adicionado em um período de 20 minutos. A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e então foi aquecida para 70°C por 1 hora. Após resfriamento para 0°C, à mistura de reação foi adicionada água (2mL), NaOH 10% (4mL) e finalmente H<sub>2</sub>O (2mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Sulfato de sódio (6g) foi adicionado, a mistura foi agitada por ainda 30 minutos, filtrada e lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado à secura para render produto como um sólido (2g, 100%). LCMS (ES+) m/z  
30 140 (MH<sup>+</sup>).

(b)6-metil-2-oxo-1,2-diidro-3-piridino carbaldeído

3-(hidroxi metil)-6-metil-2(1H)-piridona (2,0g, 13 mmoles) foi dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(80mL), THF (80mL) e MeOH (5mL),  $\text{MnO}_2$  (3,7g, 43 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 57°C por 18 horas. A reação foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada para render um sólido (1,8g, 90%). LCMS (ES+) m/z 138 ( $\text{MH}^+$ ).

(c) 7-metil-2H-pirano[2,3-b] piridin-2-ona

5 A 6-metil-2-oxo-1,2-diidro-3-piridino carbaldeído (318mg, 2,3 mmoles) em  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3mL) foi adicionado  $\text{Et}_3\text{N}$  (1mL). A reação foi aquecida a 120°C por 18 horas. A reação foi concentrada e o resultante material foi dissolvido em MeOH e carregado sobre sílica ge e evaporado. Purificação por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de hexanos / acetato de etila (0-100% EtOAc) rendeu o desejado produto como um sólido (80mg, 30%). LCMS (ES+) m/z 162 ( $\text{MH}^+$ ).

(d) Composto título

A uma solução de 7-metil-2H-pirano[2,3-b] piridin-2-ona (160mg, 0,98 mmol) em 1,4-dioxano (12mL) em um frasco de reação de microondas foi adicionado  $\text{SeO}_2$  (328mg, 3,0 mmoles). O frasco de reação foi tampado e a mistura foi aquecida em microondas a 160°C por 90 minutos. A reação foi diluída com DCM, filtrada através de uma almofada de celite e concentrada. O resultante material foi dissolvido em DCM e carregado sobre um plug de sílica gel e evaporado. Purificação por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de DCM / MeOH (0-10% MeOH) rendeu o desejado produto como um sólido amarelo claro (120mg, 40%). LCMS (ES+) m/z 176 ( $\text{MH}^+$ ).

20 Preparação F: 7-oxo-6,7-diidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazino-2-carbaldeído

(a) 2-[(E)-2-fenil etenil]-5-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-4(1H)-pirimidinona

$\text{NaH}$  (0,38g, 9,5 mmoles, 60% óleo parafina) foi lentamente adicionado a uma solução de THF (20 mL) de (tetraidro-2H-piran-2-iloxi) acetato de etila (preparado através de tratamento de hidroxil acetato de etila com 3,4-diidro-2H-pirano e TsOH) (1,0g, 5,3 mmoles) e formato de etila seco (3,9g, 53 mmoles). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 minutos e então aquecida a 65°C por 45 minutos. A mistura de reação foi concentrada à secura para render um óleo amarelo claro. O sólido foi adicionado a uma solução de MeOH / EtOH de (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (0,78g, 5,3 mmoles) a subsequente mistura foi aquecida a 80°C por 4 horas. O resultante material foi vertido em DCM (10mL) contendo sílica gel (3g) e evaporado. Purificação por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de MeOH/DCM (0-10%) rendeu o desejado produto como um sólido amarelo claro (1g, 63%).

LCMS: m/z 299 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) trifluor metano sulfonato de 2-[(E)-2-fenil etenil]-5-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinila

A uma suspensão de 2-[(E)-2-fenil etenil]-5-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-4(1H)-pirimidinona (2,04g, 6,84 mmoles) em DCM (25mL) foi adicionada piridina (1,22 mL, 15,05

mmoles). Após resfriamento para  $-78^{\circ}\text{C}$ , anidrido triflico (1,38mL, 8,2 mmoles) foi lentamente adicionado via adição em gotas. A reação foi mantida a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 10 minutos, após cujo tempo o banho de resfriamento foi substituído com um banho de água – gelo e a reação foi agitada por 0,5 hora adicional. A mistura de reação foi vertida em água e a fase aquosa foi extraída com DCM. A fase orgânica foi então lavada com água,  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado, e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob vácuo para prover um óleo avermelhado escuro que foi usado diretamente na etapa seguinte.

LCMS: m/z 431,0 ( $\text{MH}^+$ ).

(c)2-[(E)-2-fenil etenil]-5-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinamina

10        triflúor metano sulfonato de 2-[(E)-2-fenil etenil]-5-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinila bruto (6,8 mmoles) foi reagido com uma solução 0,5M de amônia em 1,4-dioxano (136mL) em um garrafa de pressão a  $60^{\circ}\text{C}$  por 24 horas. A reação foi concentrada sob vácuo, o resíduo foi tomado em DCM e lavado com água,  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado, e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O resíduo  
15        bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de MeOH / DCM para render o desejado composto como um sólido castanho (1,28g, 63% para duas etapas).

LCMS:m/z 298,0 ( $\text{MH}^+$ ).

(d)cloridrato de 4-amino-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-piridiminol

20        2-[(E)-2-fenil etenil]-5-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)-4-pirimidinamina (1,28g, 4,3 mmoles) foi suspensa em MeOH (25mL) e aquecida em um banho de óleo a  $50^{\circ}\text{C}$  até inteiramente dissolvida. A esta foi adicionado HCl 4M em 1,4-dioxano (0,11mL, 0,43 mmol) e a reação foi aquecida a  $50^{\circ}\text{C}$  por 1,5 horas. Neste momento, LCMS indicou pequena progressão, por  
25        isso 1,1mL adicionais de 4M HCl / 1,4-dioxano foram adicionados e aquecimento foi continuado por 3 horas. A reação foi deixada resfriar para temperatura ambiente resultando na formação de um precipitado branco. O solvente foi removido sob vácuo e o resultante sólido castanho foi secado sob alto vácuo por toda noite rendendo 1,08g (100%, para sal HCl). Este material foi usado sem ainda purificação.

LCMS: m/z 214,0 ( $\text{MH}^+$ ).

30        (e)2-[(E)-2-fenil etenil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7(6H)-ona

A uma suspensão de cloridrato de 4-amino-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-piridiminol (250mg, 1,0 mmol) em etanol absoluto (5mL) foi adicionado t-butóxido de potássio (224mg, 2,0 mmoles) em temperatura ambiente. Após agitação por 5 minutos, bromo acetato de etila (0,11mL, 1,0 mmol) foi adicionado via adição em gotas e a reação foi agitada por 18 horas.  
35        O solvente foi evaporado e o resíduo foi tomado em 10% MeOH –  $\text{CHCl}_3$  e uma pequena quantidade de água. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 10% MeOH –  $\text{CHCl}_3$  (3X). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados e o resultante

sólido foi triturado com EtOAc. O sólido branco foi coletado por filtração, rendendo 106mg (42%).

LCMS: m/z 254,0 (MH<sup>+</sup>).

(f) Composto título

- 5 A uma suspensão de 2-[(E)-2-fenil etenil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7(6H)-ona (106mg, 0,418 mmol) em 1,4-dioxano (12mL) e água (3mL) foi adicionado NaIO<sub>4</sub> (357mg, 1,67 mmoles) e OsO<sub>4</sub> (0,1mL, 4% em peso em água) e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 2 horas, adicionais 3mL de 1,4-dioxano e 180mg de NaIO<sub>4</sub> foram adicionados. Após um total de 7,5 horas, a reação foi tampada e estocada em um con-
- 10 gelador pelo fim de semana. Após aquecimento para temperatura ambiente, adicional OsO<sub>4</sub> (0,1mL, 4% em peso em água) foi adicionado e a reação foi agitada por adicionais 4 horas. O solvente foi evaporado para render um sólido branco que foi dissolvido em DCM e água. A camada aquosa foi extraída com 10% MeOH – DCM (6X). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados e contrados para renderem um sólido
- 15 castanho (92mg) que não foi ainda purificado.

LCMS: m/z 180,0 (MH<sup>+</sup>).

Preparação G: 7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

(a) sal de sódio de alfa-formil glutarato de dietila

- Preparado a partir de glutarato de dietila e formato de etila na presença de sódio
- 20 metálico em éter dietílico de acordo com o procedimento da literatura (J. Bigs, P. Sykes, J. Chemical Society (1959), 1849-55). Sólido obtido (28g; 45%). LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z 238 (MH<sup>+</sup>).

(b) 3-{4-hidroxi-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila

- Sal de sódio de alfa-formil glutarato de dietila (1g, 4,2 mmoles) e (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (0,61g, 4,2 mmoles), preparada no exemplo 126(g), foram combinadas em
- 25 EtOH (20mL) e MeOH (10 mL) e aquecidas a refluxo por 12 horas. O solvente foi removido e o resultante sólido triturado com éter e filtrado para render o desejado produto como um sólido amarelo (0,75g, 56%). O licor mãe conteve adicional produto que não foi isolado. LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z 299 (MH<sup>+</sup>).

(c) {4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila

- 30 3-{4-hidroxi-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila (11,6g, 38,9 mmoles) em POCl<sub>3</sub> (30mL) foi aquecido a 120°C por 4 horas. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (sílica gel) usando um gradiente de EtOAc / hexanos (30-50%) para render o desejado composto como um sólido amarelo (6,6g, 53%). LCMS (ES<sup>+</sup>) m/z 317 (MH<sup>+</sup>).

- 35 (d) 2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona

A um frasco selado de 320 mL em temperatura ambiente foi adicionado {4-cloro-2-[(E)-2-fenil etenil]-5-pirimidinil} propanoato de etila 6,6g, 20,83 mmoles) e amônia em MeOH



(59,5 mL, 417 mmoles, solução 7M). O frasco foi selado e a reação foi aquecida a 110°C por 7 horas. Após 3 horas um sólido precipitou. A reação foi então agitada em temperatura ambiente por toda noite, seguido por aquecimento por adicionais 5 horas. A mistura de reação foi filtrada através de um funil de Buchner e o resultante sólido foi lavado com etanol e seco.

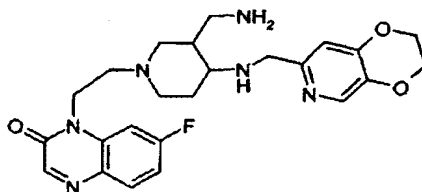
5 do. Sólido obtido (2g, 36,3%). LCMS (ES+) m/z 252 (MH<sup>+</sup>).

(e)7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído

A um frasco de fundo redondo foram adicionados 2-[(E)-2-fenil etenil]-5,8-diidro piri-  
do[2,3-d] pirimidin-7(6H)-ona (600mg, 2,39 mmoles) em DMF (10mL) e metanol (10 mL).  
Ozônio foi borbulhado através da solução em temperatura ambiente por 20 minutos e o ex-  
cesso de ozônio foi purgado com uma corrente de nitrogênio. Sulfeto de dimetila (1,77mL,  
23,9 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas.  
O solvente foi evaporado e o resultante sólido foi dissolvido em 20% MeOH – DCM. O pro-  
duto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica gel e foi eluída com 0-20% MeOH-DCM. As  
frações coletadas renderam o composto título (400mg, 95% de rendimento).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.6 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 8.7 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 10.27  
(brs, 1H).

15 Exemplo 254:triclórídato de (+/-)-1-(2-{3-(amino metil)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxi-  
no[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona Isômero 1



(a) racêmico 4-hidroxi—1-(fenil metil)-3-piperidino carboxilato de etila (mistura de cis e trans)

A uma solução de cloridrato de 4-oxo-1-(fenil metil)-3-piperidino carboxilato de etila  
(56,2g, 190 mmoles) em metanol (1 L) foi adicionada trietilamina (31,8 mL, 230 mmoles) e a  
mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Boroidreto de sódio (24,0g,  
630 mmoles) foi então adicionado em porções com resfriamento com gelo, e a reação foi  
então agitada em temperatura ambiente por 4,5 horas. Solução de HCl 5N (200mL) foi adi-  
cionada e a mistura foi evaporada. O resíduo aquoso foi basificado com bicarbonato de só-  
dio aquoso e extraído várias vezes com uma mistura de diclorometano : metanol 9:1. Os  
extratos foram secados e evaporados para renderem o produto (44,3g, 89%) como uma mis-  
tura de isômeros cis e trans.

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 264 (MH<sup>+</sup>).

(b)racêmico de ácido 4-hidroxi-1-(fenil metil)-3-piperidino carboxílico

30 A uma solução de 4-hidroxi-1-(fenil metil)-3-piperidino carboxilato de etila (30g,

114,4 mmoles) em THF/água (800mL / 80mL) foi adicionada solução 2N de hidróxido de sódio (126mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas e então o pH foi ajustado para 7 com solução 5N de ácido clorídrico.

5 A mistura foi reduzida para um pequeno volume. O resíduo foi extraído com 10% metanol / diclorometano e o sólido foi filtrado e extraído várias vezes com 10% metanol / diclorometano. Um pequeno volume de fase aquosa foi separado dos extratos. Este foi evaporado à secura e o resíduo foi extraído como acima. Todos os extratos orgânicos foram evaporados para renderem o produto (25,8g, 96%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 236 (MH<sup>+</sup>)

10 (c)Racêmico de 4-hidroxi-1-(fenil metil)-3-piperidino carboxamida

A uma solução de ácido 4-hidroxi-1-(fenil metil)-3-piperidino carboxílico (12g) e trietilamina (3,53mL, 25,5 mmoles) em N,N-dimetil formamida (60mL) foi adicionado 1-hidroxi-7-aza benzotriazol (3,48g, 25,6 mmoles) e cloridrato de N-[3-(dimetil amino) propil]-N'-etil carbodiimida (8,54g, 56,2 mmoles). Após agitação por 5-10 minutos bicarbonato de amônio (15,3g, 204 mmoles) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por toda noite. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em bicarbonato de sódio aquoso e diclorometano. A fase aquosa foi extraída com diclorometano ;. Metanol 9:1. A camada orgânica foi secada e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 10-20% metanol – diclorometano, para render o desejado composto (4,15g, 35%). Frações impuras foram novamente cromatografadas para ainda renderem produto (1,02g).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 235 (MH<sup>+</sup>, 80%), 257 (100%)

(d)Racêmico 3-(amino metil)-1-(fenil metil)-4-piperidinol

25 Uma suspensão de 4-hidroxi-1-(fenil metil)-3-piperidino carboxamida (5,62g, 23,9 mmoles) em THF (65mL) foi tratada em gotas com complexo de borano – sulfeto de metila (solução 2M em THF, 26,4mL, 52,8 mmoles). Após agitação por 0,5 hora em temperatura ambiente, a mistura de reação foi aquecida a 80°C por 1,5 horas. Metanol (16mL) foi adicionado e aquecimento continuado por 0,5 hora. A mistura foi evaporada e o resíduo foi cromatografado sobre sílica gel, eluindo com 10-30% 2M amônia / metanol / diclorometano para render o produto (2,67g, 51%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 221(MH<sup>+</sup>).

(e)Racêmico {[4-hidroxi-1-(fenil metil)-3-piperidinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila

35 3-(amino metil)-1-(fenil metil)-4-piperidinol (2,67 g, 12,1 mmoles) foi dissolvido em diclorometano (100mL) e uma solução de dicarbonato de di-t-butila (2,67g, 12,2 mmoles) em diclorometano (20mL) foi então adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre sílica

gel, eluindo com 0-20% (2M amônia / metanol) / diclorometano, para render o produto (3,12g, 81%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 321 (MH<sup>+</sup>), 265 (perda de C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>)

(f)racêmico {[4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila

5 Uma solução de {[4-hidroxi-1-(fenil metil)-3-piperidinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila (3,7g, 11,56 mmoles) em metanol (70mL) foi agitada sob hidrogênio em temperatura ambiente com hidróxido de paládio / carbono 20% (úmido, 0,7g) por toda noite. Após filtração através de kieselguhr, o metanol foi evaporado para render o desejado produto (2,65g, 100%).

10 MS(+ve eletrospray de íons) m/z 231 (MH<sup>+</sup>).

(g)racêmico ({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de racêmico {[4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de 1,1-dimetil etila (2,65g, 11,56 mmoles) e 7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldeído (para uma preparação ver Exemplo 34(c)) (2,39g, 11,6 mmoles) em diclorometano (75mL) e metanol (3,8mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Triacetoxi boroidreto de sódio (7,39g, 34,67 mmoles) foi adicionado e agitação foi continuada por 4 horas. Bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado para basificar e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída duas vezes com 10% metanol / diclorometano e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-20% metanol / acetato de etila rendeu o produto (3,32g, 68%).

MS (+ve eletrospray de íons) m/z 421 (MH<sup>+</sup>).

(h)racêmico ({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-oxo-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

25 A uma solução de racêmico ({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (2,0g, 4,76 mmoles) em diclorometano seco (120mL) foi adicionado periodinano Dess-Martin (1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona, 3,03g, 7,12 mmoles) em porções por 5 minutos. A mistura foi agitada por 1 hora, então sulfeto de sódio aquoso 10% (70mL) e bicarbonato de sódio aquoso (60 mL) foram adicionados e agitação continuada por 0,5 hora. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com diclorometano. As frações orgânicas foram secadas e evaporadas e o resíduo foi cromatografado sobre sílica, eluindo com 50-100% de acetato de etila / hexano, para render o produto (1,35g, 68%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 441 (MNa<sup>+</sup>), 459 9[M+H<sub>2</sub>O]Na<sup>+</sup>)

35 (i)Racêmico ({4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etil isômeros 1 e 2

Uma mistura de racêmico ({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-oxo-3-

piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (1,35g, 3,23 mmoles) e (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amina (0,54g, 3,23 mmoles, preparada a partir de 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metanol (para uma síntese ver WO2004/002490, Exemplo 6(b)) através de reação com difenil fosforil azida e 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno em tolueno, 0°C-temperatura ambiente, seguido por hidrogenação da resultante azida sobre paládio / carbono 5% em pasta em 200:1 etanol / ácido acético em diclorometano (30mL) e metanol (3mL) foi agitada com peneiras moleculares 3A por 1 hora. Triacetoxiboroidreto de sódio (2,05g, 9,69 mmoles) foi adicionado e agitação continuada em temperatura ambiente. Mais boroidreto foi adicionado após 6 horas (0,20g) e após um período de uma noite mais amina (0,20g) e boroidreto (0,80g) foram adicionados. Após agitação por ainda 6 horas, bicarbonato de sódio aquoso foi adicionado e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída duas vezes com metanol / diclorometano 10% e as frações orgânicas foram secadas e evaporadas. Cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-20% metanol / diclorometano, rendeu primeiramente um principal produto (Isômero 1, 1,12g, 61%), seguido por um menor produto (Isômero 2, 0,10g, 5% de pureza boa, plus 0,17g menos puro).

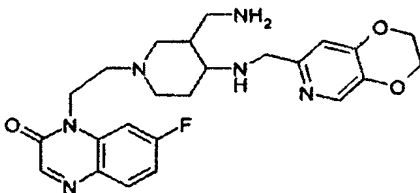
MS(+ve eletrospray de íons) m/z 569 (MH<sup>+</sup>)

(j)Composto título

Racêmico ({4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila isômero 1 (0,05g, 0,09 mmol) em diclorometano (2 mL) e metanol (1 mL) foi tratado em gotas com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (2mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas, então evaporada para render o composto título (50 mg).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 469 (MH<sup>+</sup>)

Exemplo 257:triclórato de (+/-)-1-(2-{3(amino metil)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona Isômero 2



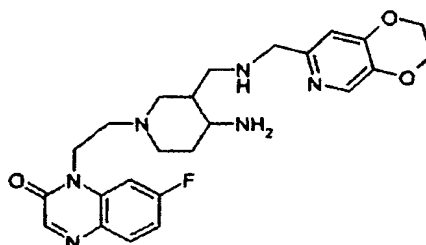
Racêmico ({4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H) quinoxalinil) etil]-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila Isômero 2 (aprox. 80% puro, 0,05g, 0,09 mmol) em diclorometano (2mL) e metanol (1 mL) foi tratado com cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano (2 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas, e então evaporada. O resíduo foi tratado com bicarbonato de sódio aquoso e extraído várias vezes com 10% metanol / diclorometano. Os extratos foram secados e evaporados. Cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-30% (2M amônia em metanol)

/ diclorometano, rendeu a base livre do composto título (29mg, 62%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 469 (MH+).

A base livre do composto título em diclorometano foi tratada com cloreto de hidrogênio 0,4M em 1,4-dioxano (0,46mL) e solvente foi evaporado para render o sal tricloridrato (42mg).

Exemplo 258: racêmico tricloridrato de 1-[2-(4-amino-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona



(a) 1-[2-(3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi -1-piperidinil) etil]-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona

Racêmico ({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma preparação ver exemplo 254 (h)) (1,3g, 3,14 mmoles) foi tratado com ácido triflúor acético (12mL) em diclorometano (30 mL) em temperatura ambiente por 1,5 horas. Remoção de solvente, trituração com éter e tratamento com resina carbonato-MP em 10% metanol / diclorometano rendeu, após remoção de solvente, 1-[2-[3-(amino metil)-4-hidroxi-1-piperidinil] etil]-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona (1,31g, aprox. 77% pura). Este material foi aquecido sob refluxo com 2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 2(c) ou WO03/087098, Exemplo 19(d)) (0,52g, 3,14 mmoles) e peneiras moleculares 3A em clorofórmio / metanol 1:1 (80 mL) por toda noite, então triacetoxi boroidreto de sódio (3,28g, 15 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 8 horas. Basificação com bicarbonato de sódio aquoso, extração com metanol / diclorometano 10% e cromatografia sobre sílica eluindo com 0-20% metanol / diclorometano, então com 0-20% (2M amônia / metanol) / diclorometano, rendeu o produto (0,57g, 37%).

MS(+ve eletrospray de íons) m/z 470 (MH+)

(b) (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-oxo-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

1-[2-(3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi -1-piperidinil) etil]-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona (0,54g, 1,15 mmoles) foi agitada com dicarbonato de di-t-butila (0,27g, 1,2 mmoles) em diclorometano (20mL) em temperatura ambiente por toda noite. A mistura foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso, solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado sobre sílica, eluindo com 0-10% metanol / diclorometano, para

render dois isômeros de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-oxo-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (total de 0,527g, 80%). Este material foi agitado com periodinano Dess-Martin (1,1,-tris(acetiloxi)-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona, 0,59g, 1,39 mmoles) em diclorometano (25mL) em temperatura ambiente por 2,25 horas. A mistura foi tratada com sulfito de sódio aquoso e bicarbonato de sódio (15mL cada) por 0,5 hora. Separação das fases, extração da fase aquosa com diclorometano, e evaporação das frações orgânicas renderam um resíduo que foi cromatografado sobre sílica, eluindo com 0-10% metanol / diclorometano, então novamente eluindo com 0-10% MeOH / acetato de etila, para render o produto 90,23g, 44%).

10 MS(+ve eletrospray de íons) m/z 568 (MH+).

(c)({4-amino-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-3-piperidinil} metil)(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila

Uma mistura de (2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil)({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-oxo-3-piperidinil} metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (0,23g, 0,41 mmol) e acetato de amônio(0,31g, 4,1 mmoles) em diclorometano / metanol 1:1 (10mL) foi agitada por 4 horas antes de adição de triacetoxi boroidreto de sódio (0,53g, 2,5 mmoles). Agitação foi continuada por duas noites, com ainda adições de boroidreto (como acima) após o primeiro período de uma noite, e novamente após outras 7 horas. Basificação com bicarbonato de sódio, extração com 10% metanol / diclorometano, evaporação das frações orgânicas e cromatografia sobre sílica, eluindo com 0-20% (2M amônia / metanol) / diclorometano, renderam o produto (0,11g, 47%).

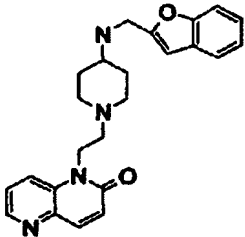
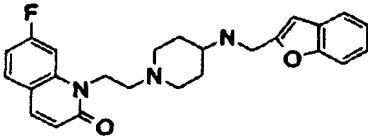
MS(+ve eletrospray de íons) m/z 569 (MH+).

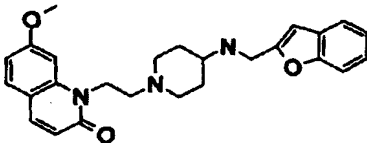
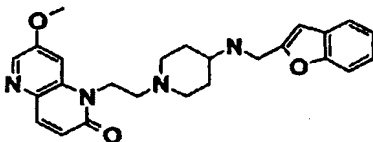
(d) Composto título

25 ({4-amino-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-3-piperidinil} metil)(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) carbamato de 1,1-dimetil etila (0,10g, 0,21 mmol) foi tratado com ácido trifluor acético em diclorometano através do processo genérico de parte (a). Após o tratamento com resina carbonato – MP e remoção de solvente, o material bruto foi cromatografado sobre sílica, eluindo com 0-20% (2M amônia / metanol) / diclorometano, para render o produto base livre como o segundo composto eluído. Este foi ainda purificado por HPLC automatizada com coleta de fração direcionada – massa (monitoração para PM 468). Após evaporação de eluente, o resíduo foi tratado com excesso de cloreto de hidrogênio 0,4M em 1,4-dioxano e metanol. Evaporação do solvente rendeu o sal tricloridrato título (30 mg).

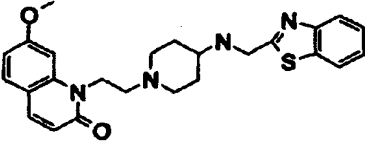
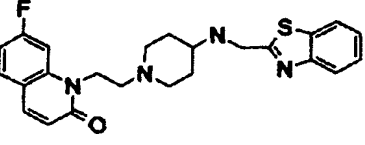
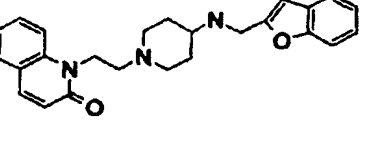
MS(+ve eletrospray de íons) m/z 469 (MH+)

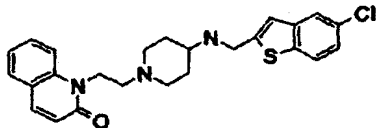
35 Tabela 6:Exemplos 282-307 foram preparados a partir dos especificados materiais de partida através do processo genérico de Exemplo 121-(c)-(e).

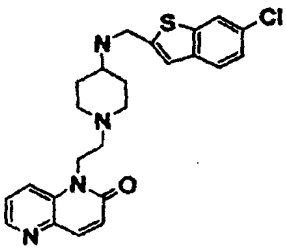
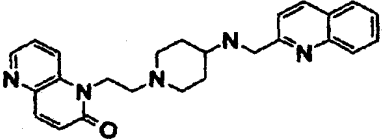
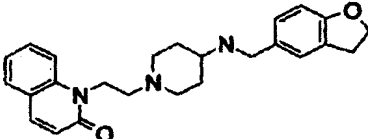
| Número de exemplo | Torma testada | Estrutura                                                                            | Materiais de partida (para a preparação ver exemplos referidos)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 282               | Base livre    |    | <p>(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído (obtenível de 1,5-naftiridin-2(1H)-ona (referência: J. Chem. Soc., 212-214, 1956)*, que foi primeiro tratada com hidreto de sódio e então com iodeto de alila para render 1-(2-propen-1-il)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona que foi então trada com OsO<sub>4</sub> / NaIO<sub>4</sub> para render o composto título.</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1-benzo furan-2-carbaldeído (comercialmente disponível)</p> |
| 283               | Base livre    |  | <p>(7-fluor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (Exemplo 2(d))</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

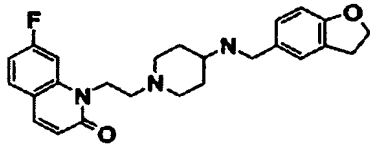
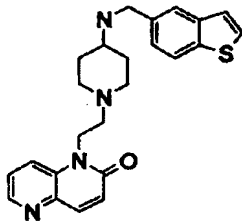
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | <p>4-piperidinil car-<br/>bamato de 1,1-<br/>dimetil etila</p> <p>1-benzofuran-2-<br/>carbaldeído</p>                                                                                                                                                                             |
| 284 | Base livre |    | <p>1-[2-(4-amino-1-<br/>piperidinil) etil]-7-<br/>(metiloxi)-2(1H)-<br/>quinolinona. Obte-<br/>nível como descrito<br/>no Exemplo 12 (a-<br/>b)''</p> <p>1-benzofurano-2-<br/>carbaldeído (co-<br/>mercialmente dis-<br/>ponível)</p>                                             |
| 285 | Base livre |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-<br/>1,5-naftiridin-<br/>1(2H)-il] acetaldeí-<br/>do (como o metil<br/>hemiacetal) (E-<br/>xemplo 11(e))</p> <p>4-piperidinil car-<br/>bamato de 1,1-<br/>dimetil etila</p> <p>1-benzofuran-2-<br/>carbaldeído (co-<br/>mercialmente dis-<br/>ponível)</p> |

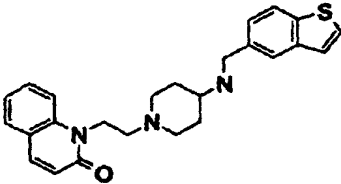
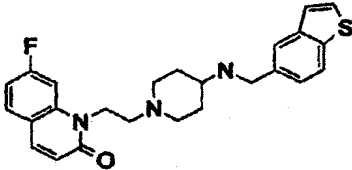
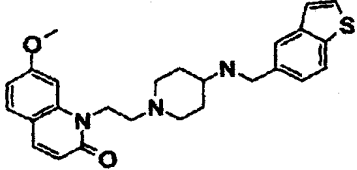


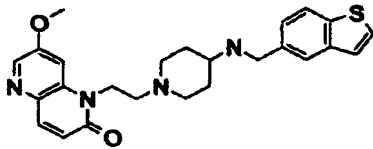
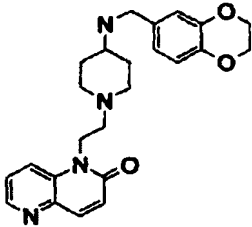
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 286 | Base livre |    | <p>1-[2-(4-amino-1-methoxy-2(1H)-quinolinone)ethyl]-7-(benzotiazol-2-yl)ethanone. Obtenível como descrito no Exemplo 12 (a-b)''</p> <p>1,3-benzotiazol-2-carbaldeído (comercialmente disponível)</p>                 |
| 287 | Base livre |    | <p>(7-fluor-2-oxo-1(2H)-quinolinyl) acetaldeído (exemplo 2(d))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1,3-benzotiazol-2-carbaldeído (comercialmente disponível)</p>                              |
| 288 | Base livre |  | <p>(2-oxo-1(2H)-quinolinyl) acetaldeído (obtenível por reação de 2(1H)-quinolinona comercialmente disponível com hidreto de sódio e então com iodo acetato de etila para render (2-oxo-1(2H)-quinolinyl) acetato</p> |

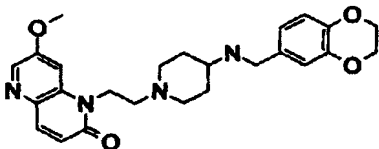
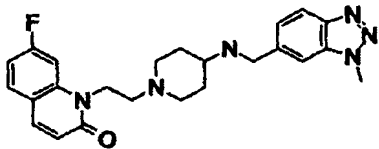
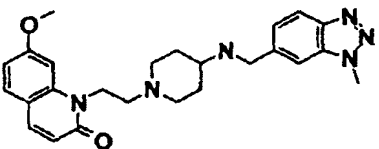
|     |            |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                                                                                                       | <p>de etila. Este foi então reduzido com boroidreto de sódio para render 1-(2-hidroxi etil)-2(1H)-quinolinona, que foi tratada com periodinano Dess-Martin para render o composto título.</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1-benzofuran-2-carbaldeído (comercialmente disponível)</p> |
| 289 | Base livre |  <chem>O=C1C=CC2=C(N1CCN(CCN2C3CCN(CCN3CC4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5Cl)C4)C)C=C3</chem> | <p>(2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído (obtenível como descrito no exemplo 288)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>5-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldeído (Ref. Biorganic &amp; Medicinal Chemistry, 12(9), 2251-2273; 2004)</p>                                                         |

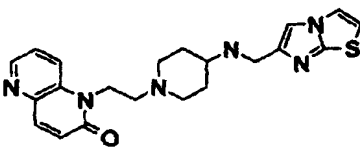
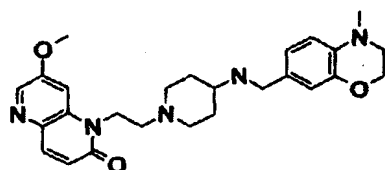
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 290 | Base livre |    | <p>(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído (obtenível como descrito no exemplo 282)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>6-cloro-1-benzotiofeno-2-carbaldeído (comercialmente disponível)</p> |
| 291 | Base livre |   | <p>(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído. (Obtenível como descrito no exemplo 282)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2-quinolino carbaldeído</p>                                         |
| 292 | Base livre |  | <p>(2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldeído. (Obtenível como descrito no exemplo 288)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p>                                                                               |

|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | 2,3-diidro-1-benzo<br>furan-5-<br>carbaldeído (co-<br>mercialmente dis-<br>ponível)                                                                                                                                                                                     |
| 293 | Base livre |    | <p>(7-fluor-2-<br/>oxo=1(2H)-<br/>quinolinil) acetalde-<br/>ído (Exemplo 2(d))</p> <p>4-piperidinil car-<br/>bamato de 1,1-<br/>dimetil etila</p> <p>2,3-diidro-1-benzo<br/>furan-5-<br/>carbaldeído (co-<br/>mercialmente dis-<br/>ponível)</p>                        |
| 294 | Base livre |  | <p>(2-oxo-1,5-<br/>naftiridin-1(2H)-il)<br/>acetaldeído. (Ob-<br/>tenível como des-<br/>crito no Exemplo<br/>282).</p> <p>4-piperidinil car-<br/>bamato de 1,1-<br/>dimetil etila</p> <p>1-benzo tiofeno-5-<br/>carbaldeído (co-<br/>mercialmente dis-<br/>ponível)</p> |

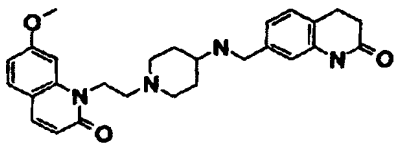
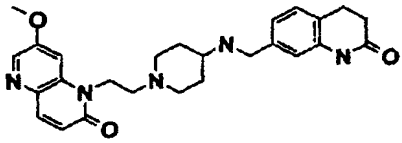
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                          |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 295 | Base livre |    | <p>(2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldéido (Obtenível como descrito no Exemplo 288)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1-benzotiofeno-5-carbaldeído (comercialmente disponível)</p> |
| 296 | Base livre |   | <p>(7-fluór-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetaldéido (Exemplo 2(d))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1-benzotiofeno-5-carbaldeído (comercialmente disponível)</p>                   |
| 297 | Base livre |  | <p>1-[2-4-amino-1-piperidinil] etil]-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona. Obtenível como descrito no exemplo 12 (a-b)**</p> <p>1-benzotiofeno-5-carbaldeído (co-</p>                                          |

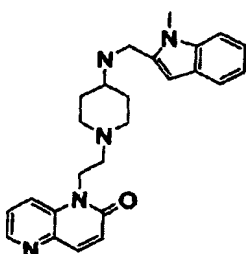
|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | mercialmente disponível)                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 298 | Base livre |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 11(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1-benzotiofeno-5-carbaldeído (commercialmente disponível)</p>                                                     |
| 299 | Base livre |  | <p>(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído. (Obtenível como descrito no Exmeplo 282)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2,3-diidro-1,4-benzo dioxin-6-carbaldeído (commercialmente disponível)</p> |

|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 | Base livre |    | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 11(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2,3-diidro-1,4-benzo dioxin-6-carbaldeído comercialmente disponível)(</p> |
| 301 | Base livre |   | <p>(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) acetadeído (Exemplo 2(d))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1-metil-1H-1,2,3-benzotrazol-6-carbaldeído (Ref. WO 2004/007491 A1)</p>                                           |
| 302 | Base livre |  | <p>1-[2-(4-amino-1-piperidinil) etil]-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona. Obtenível como descrito no exemplo 12 (a-b)''</p>                                                                                                                    |

|     |            |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                      | 1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-carbaldeído (comercialmente disponível)                                                                                                                                                                              |
| 303 | Base livre |    | <p>(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído. Obtenível como descrito no Exemplo 282)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>Imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-carbaldeído (comercialmente disponível)</p>                           |
| 304 | Base livre |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 11(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>4-metil-3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazino-7-carbaldeído (comercialmente disponível)</p> |



|     |            |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            |                                                                                     | ponível)                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 305 | Base livre |   | <p>1-[2-(4-amino-1-methoxy-1H-quinolin-2-yl)ethyl]-7-(methoxy)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-7-carbaldehyde. Obtenível como descrito no Exemplo 12(a-b)*</p> <p>2-oxo-1,2,3,4-tetraidro-7-quinolino carbaldeído (Re. WO2006/137485 A1 p. 225, para [0489] 295)</p> |
| 306 | Base livre |  | <p>[7-(methoxy)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] acetaldeído (como o metil hemiacetal) (Exemplo 11(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>2-oxo-1,2,3,4-tetraidro-7-quinolino carbaldeído (comercialmente disponível)</p>                        |

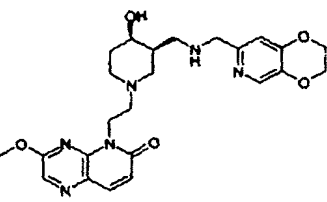
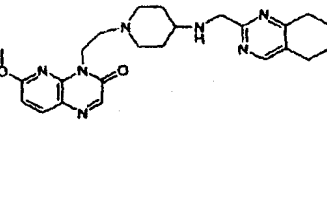
|     |            |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 307 | Base livre |  | <p>(2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldeído. (Obtenível como descrito no Exemplo 282)</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>1-metil-1H-indol-2-carbaldeído (comercialmente disponível)</p> |
|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

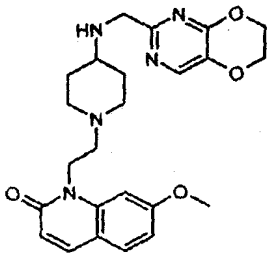
\* 1,5-naftiridin-2(1H)-ona é também obtenível através de des-halogenação de 8-bromo-2-(metiloxi)-1,5-naftiridina através de tratamento com 10% H<sub>2</sub> Pd/C em EtOH e subsequente hidrólise com HCl 6N para render o composto título em 76% de rendimento.

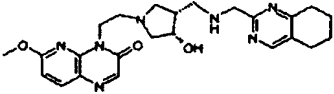
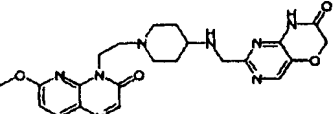
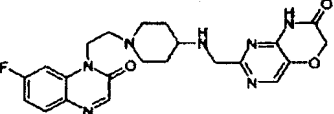
5 \*\* Este composto também pode ser obtido através de tratamento de 7-(metiloxi) quinolina (Exemplo 1(a)) com hidreto de sódio e então com [1-(2-cloro etil)-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila. Este carbamato de cloro etila foi obtido em uma etapa simples através de aminação redutiva de cloro acetaldeído e 4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila usando NaBH(OAc)<sub>3</sub> como agente redutor

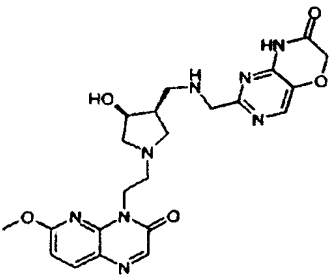
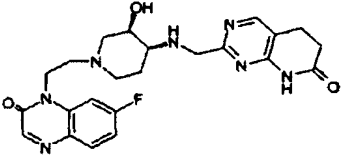
10 Tabela 7: A menos que de outro modo estabelecido, os exemplos 308-317 foram obtidos a partir dos materiais de partida especificados através de processo genérico de Exemplo 121 (c)-(e) para unidades centrais protegidas com t-butoxi carbonila ou através do processo genérico de Exemplo 61 (b)-(d) para unidades centrais protegidas com benzil oxicarbonila.

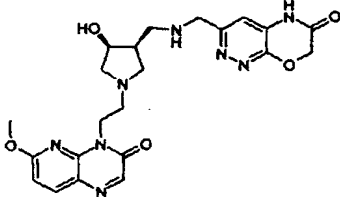
| Número de exemplo | Forma testada | Estrutura | Materiais de partida (para uma preparação ser exemplo referido) |
|-------------------|---------------|-----------|-----------------------------------------------------------------|
|-------------------|---------------|-----------|-----------------------------------------------------------------|

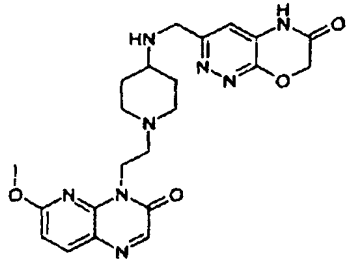
|     |                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 308 | Trifluór acetato |   | <p>[3-(metiloxi)-6-oxopirido[2,3-b]pirazin-5(6H)-il] acetaldeído (Exemplo 94(mm))</p> <p>{{[(3R,4R)-4-hidroxi-3-piperidinil] metil} carbamato de fenil metila (Exemplo 135(f))</p> <p>2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridino-7-carboxaldeído (</p>                                                                                                                       |
| 309 | Trifluór acetato |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxopirido[2,3-b]pirazin-4(3H)-il] acetaldeído {3 (exemplo 126(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>5,6,7,8-tetraidro-2-quinazolino carbaldeído (obtenível por condensação de ciclo hexanona e formato de metila na presença de metóxido de sódio para render sal de sódio de (2E)-2-(hidroxi metilideno) ciclo hexanona.</p> |

|     |                  |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                  |                                                                                      | <p>Condensação de sal de sódio de (2E)-2-(hidroximetilideno) ciclohexanona com (2E)-3-fenil-2-propenimidamida (ver exemplo 126(g)) em etanol a 80°C rendeu 2-[(E)-2-fenil etenil]-5,6,7,8-tetraidroquinazolina. Ozonólise de 2-[(E)-2-fenil etenil]-5,6,7,8-tetraidroquinazolina rendeu o desejado 5,6,7,8-tetraidro-2-quinazolino carbaldeído).</p> |
| 310 | Trifluor acetato |  | <p>[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] acetaldeído (Exemplo 1(d))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (WO2004/014361, intermediário)</p>                                                                                                                            |

|     |                     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 311 | di-HCl              |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (xemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>5,6,7,8-tetraidro-2-quinazolino carbaldeído (Exemplo 309)</p> |
| 312 | di-triflúor acetato |   | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p> <p>7-oxo-6,7-diidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazino-2-carbaldeído (Preparação F)</p>    |
| 313 | di-HCl              |  | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil] acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>4-piperidinil carbamato de 1,1-dimetil etila</p>                                                                                                            |

|     |          |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |          |                                                                                      | 7-oxo-6,7-diidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazino-2-carbaldeído (Preparação F)                                                                                                                                                                                                    |
| 314 | di-HCl   |    | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>7-oxo-6,7-diidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazino-2-carbaldeído (Preparação F)</p>                         |
| 315 | Mono HCl |  | <p>7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) acetaldeído (Exemplo 34(c))</p> <p>{[(3R,4S)-3-hidroxi-4-piperidinil] carbamato de 1,1-dimetil etila (para uma síntese ver WO2004/058144, Exemplo 5(c), t-butil éster de ácido cis-(3-hidroxi piperidin-4-il) carbâmico, enantiômero 1)</p> |

|     |        |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|--------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |        |                                                                                    | 7-oxo-5,6,7,8-tetraidro pirido[2,3-d] pirimidino-2-carbaldeído (exemplo 125(c))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 316 | di-HCl |  | <p>[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))</p> <p>{{[(3R,4S)-4-hidroxi-3-pirrolidinil] metil} carbamato de fenil metila</p> <p>6-oxo-6,7-diidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4] oxazino-3-carbaldeído (fabricado analogamente a 6-oxo-6,7-diidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazino-3-carbaldeído (WO2004/058144, Exemplo 58 (d)) mas substituindo mercapto acetato de metila com glicolato de metila</p> |
| 317 | di-HCl |                                                                                    | [6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] acetaldeído (Exemplo 126(e))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|  |  |                                                                                    |                                                                                                                                                            |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | 4-piperidinil carba-<br>mato de 1,1-dimetil<br>etila<br><br>6-oxo-6,7-diidro-<br>5H-piridazino[3,4-<br>b][1,4] oxazino-3-<br>carbaldeído Exem-<br>plo 316) |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Atividade Biológica

#### Ensaio de Atividade Antimicrobial

Atividade antimicrobial de célula integral foi determinada através de micro-diluição de caldo usando o procedimento recomendado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Documento M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bactéria that Grow Aerobically". Os compostos foram testados em diluições duplaseriais variando de 0,016 a 16 mcg/mL.

Compostos foram avaliados contra organismos Gram-positivos, selecionados de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, e *Enterococcus faecium*.

Em adição, compostos foram avaliados contra organismos Gram-negativos selecionados de

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*.

In addition, compounds were evaluated against Gram-negative organisms selected from *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Mycoplasma pneumoniae*.

Os isolados de *L. pneumophila* foram testados usando um procedimento CLSI modificado para micro – diluição de caldo. Para este ensaio, compostos foram testados em diluições duplas seriais sobre uma faixa de concentração de 0,03 a 32 mcg/mL. Um inoculo de cada isolado teste foi preparado em caldo de evedura tamponado e ajustado para uma densidade equivalente a um padrão McFarland 0,5. Após inoculação, as placas de microtitulação foram incubadas a 37°C por 72 horas.

Para os isolados de *C.pneumoniae*, estoques foram congelados e diluídos em CCM (Chlamydia Culture Media) para render um inóculo contendo  $\sim 1 \times 10^4$  unidades formando inclusão / mL (IFUs/mL). Uma alíquota de 100  $\mu$ L do inoculum foi adicionada a todas as cavidades de umaa placa de microtitulação contendo células HEp-2 (linha de células epiteli-



ais humanas (faringeais)) crescidas para confluência. Placas de microtitulação foram centrifugadas por 1 hora em 1700g, então incubadas por 1 hora a 35°C em CO<sub>2</sub>. Cem microlitros de compostos testes diluídos, preparados para uma série de diluições de 2 vezes em CCM / ciclo heximida foram então adicionados às placas de microtitulação. Após incubação por 72 horas a 35°C em CO<sub>2</sub> 5%, as placas de micro – titulação foram manchadas com um anticorpo conjugado – fluoresceína monoclonal murino (Kallestad Cat. #532 Roche Biomedical Products) de acordo com as recomendações do fabricante. Com manchamento, as IFUs produziram uma cor verde – maçã, visível contra as células HEp-2 contra manchas de vermelho quando vistas em aumento de 100x. A MIC foi definida na concentração mais baixa de composto na qual IFUs foram vistas.

MICs de *M. pneumoniae* foram determinadas usando o processo descrito por Tanner e Wu [1992]. Este processo foi modificado para permitir que os títulos aproximados do inoculum desafio sejam pré-determinados e fixados em um alvo de 10<sup>4</sup> cfu/mL para o ensaio com tolerância de 10<sup>3</sup> – 10<sup>5</sup> cfu/mL.

A concentração inibidora mínima (MIC) foi determinada na mais baixa concentração de composto que inibiu crescimento visível. Um leitor de espelho foi usado para auxiliar na determinação de ponto final de MIC.

Cada um dos exemplos listados, como identificados no presente pedido de patente, foi testado em pelo menos uma forma de sal exemplificada. A menos que de outro modo notado, os exemplos listados tiveram uma MIC ≤ 2 ug/mL contra uma linhagem de pelo menos um dos organismos listados acima, com a exceção de Exemplos 156, 274 e 303 que tiveram uma MIC ≥ 8 ug/mL e exemplo 183 que teve uma MIC = 16 ug/mL contra uma linhagem de pelo menos um dos organismos listados acima, e exemplo 272 que não mostrou atividade contra os organismos listados em ≤16ug/mL. Para pelo menos uma linhagem de cada organismo listado acima, pelo menos um exemplo teve uma MIC ≤ 2 ug/mL.

Tanner, A.C, e Wu, C.C. 1992. Adaptação de técnica de micro diluição de caldo sensitiva para testes de suscetibilidade antimicrobial de *Mycoplasma Gallisepticum*. *Avian Diseases*, 36, 74-717.

#### Ensaio de Inibição de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

A medição da concentração inibitória mínima (MIC) para cada composto testado foi realizada em placas de microtitulação de poliestireno, de fundo plano de 96 cavidades. Dez diluições de droga de duas-vezes em DMSO puro partindo de 400 uM foram realizadas. Cinco uL destas soluções de droga foram adicionados a 95 uL de meio Middlebrook 7H9. (Linhas A-H, filas 1-10 do layout de placa). Isoniazida foi usada como um controle positivo, diluição duas vezes 8 de Isoniazida de partida em 160 ugml<sup>-1</sup> foi preparada e 5 uL desta curva de controle foram adicionados a 95 uL de meio Middlebrook 7H9 (Difco catálogo Ref. 271310) + ADC (Becton Dickinson Catalogue Ref. 211887). (Fila 11, linhas a-H). Cinco uL

de DMSO puro foram adicionados a fila 12 (controles de crescimento e Branco).

- 5 O inoculum foi padronizado para aproximadamente  $1 \times 10^7$  cfu/mL e diluído 1 em 100 em meio Middlebrook 7H9+ADC e 0,025% Tween 80 (Sigma P4780), para produzir o inoculum final de linhagem H37Rv (ATCC25618). Cem uL deste inoculum foram adicionados à placa inteira exceto cavidades G-12 e H-12 (controles brancos) Todas as placas foram colocadas em uma caixa selada para prevenir secagem das cavidades periféricas e elas foram incubadas a 37°C sem agitação por seis dias. Uma solução resazurin foi preparada através de dissolução de um comprimido de resazurin (Comprimidos Resazurin para teste de leite; Ref 330884YVWR International Ltd) em 30mL de PBS estéril (solução salina tamponada com fosfato). 25 uL desta solução foram adicionados a cada cavidade. Fluorescência foi
- 10 medida (Spectramax M5 Molecular Devices, Excitation 530nm, Emission 590nm) após 48 horas para determinar o valor MIC.

#### Resultados do ensaio de inibição de Mycobacterium tuberculosis H37Rv

##### Exemplos

2, 4-13, 15A, 16-23, 25-28, 31, 34-39, 41, 43, 45, 46A, 49, 51B, 53, 56, 57, 64, 65, 73, 74, 77, 78, 80, 83, 86-89, 91, 94-97, 100, 101, 106, 107, 109, 110, 114, 116, 119-122, 129, 131, 134-136, 138-141A, 144, 147-149, 158, 159, 162, 164A, 165, 170A, 171, 173, 177, 179, 180, 182, 188-190, 193-194, 205, 209, 211, 212, 217-219, 225, 226, 228, 232, 237, 244, 251, 254, 257, 258, 265, 266, 270, 271, 273, 274, 276, 278 and 282-307

- 15 foram testados no ensaio de inibição de Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Exemplos

2, 4-13, 15A, 16-21, 27, 34, 37-39, 45, 46A, 51B, 53, 57, 65, 73, 74, 77, 80, 88, 89, 94, 95, 106, 107, 109, 110, 114, 116, 120, 122, 129, 131, 134-136, 138, 139, 144, 147-149, 158, 162, 164A, 165, 170A, 171, 173, 179, 180, 182, 190, 193, 205, 209, 211, 212, 217-219, 225, 226, 228, 237, 244, 273, 276, 278, 282-290, 292-298, 300, 302, 304-306

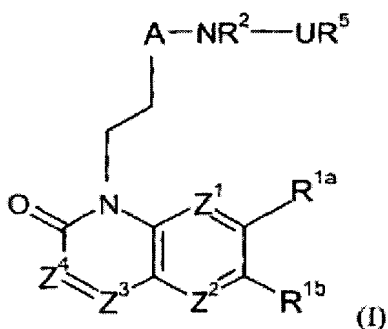
mostraram um valor MIC de 4,0 ug/mL ou menor. Exemplos

4-6, 8, 10-13, 15A, 16, 18, 19, 21, 27, 34, 39, 45, 46A, 65, 73, 77, 80, 88, 89, 94, 95, 106, 107, 109, 110, 114, 116, 122, 129, 135, 136, 139, 144, 147-149, 162, 164A, 165, 170A, 171, 173, 179, 182, 190, 205, 209, 211, 212, 217-219, 228, 237, 244, 273, 276, 278, 283-286, 290, 292-298, 300, 304-306

mostraram um valor MIC de 1,7 ug/mL ou menor.

## REIVINDICAÇÕES

1. Esta invenção provê um composto de fórmula (I) ou um seu sal, solvato ou N-óxido farmaceuticamente aceitável, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:



5 em que:

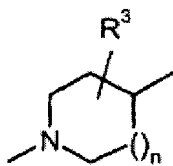
dois de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$  ou N e os restantes são independentemente  $CR^{1c}$ ; ou

ou  $Z^3$  e  $Z^4$  juntos representam S e um de  $Z^1$  e  $Z^2$  é  $CR^{1c}$  ou N e o outro é independentemente  $CR^{1c}$ ;

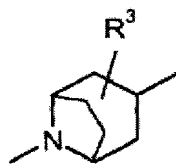
10  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  são independentemente selecionados de hidrogênio; halogênio; ciano;  $C_{1-6}$  alquila;  $C_{1-6}$  alquil tio; triflúor metila; triflúor metoxi; carboxi; hidroxí opcionalmente substituído com  $C_{1-6}$  alquila ou  $C_{1-6}$  alquila substituído com  $C_{1-6}$  alcoxi;  $C_{1-6}$  alquila substituído com  $C_{1-6}$  alcoxi; hidroxí  $C_{1-6}$  alquila; um grupo amino opcionalmente N-substituído com um ou dois grupos  $C_{1-6}$  alquila, formila,  $C_{1-6}$  alquil carbonila ou  $C_{1-6}$  alquil sulfonila; ou amino carbonila onde o grupo amino está opcionalmente substituído com  $C_{1-4}$  alquila; ou dois de  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  sobre átomos de carbono adjacentes podem formar juntos um grupo etilenodioxí;

$R^2$  é hidrogênio, ou  $C_{1-4}$  alquila, ou junto com  $R^6$  forma Y como definido abaixo;

A é um grupo (i):

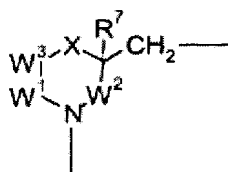


(ia)



(ib)

20 onde:  $R^3$  é como definido para  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  ou é oxo ou amino metila e n é 1 ou 2; ou A é um grupo (ii)



(ii)

$W^1$ ,  $W^2$  e  $W^3$  são  $CR^4R^8$

ou  $W^2$  e  $W^3$  são  $CR^4R^8$  e  $W^1$  representa uma ligação entre  $W^3$  e N.

X é O,  $CR^4R^8$ , ou  $NR^6$ ;

um  $R^4$  é como definido para  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  e o restante e  $R^8$  são hidrogênio ou um  $R^4$  e  $R^8$  são juntos oxo e os restantes são hidrogênio;

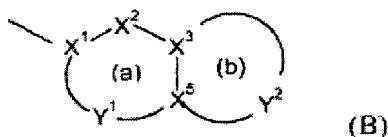
5  $R^6$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila; ou junto com  $R^2$  forma Y;

$R^7$  é hidrogênio; halogênio; hidroxi opcionalmente substituído com  $C_{1-6}$  alquila; ou  $C_{1-6}$  alquiloa;

Y é  $CR^4R^8CH_2$ ;  $CH_2CR^4R^8$ ; (C=O);  $CR^4R^8$ ;  $CR^4R^8(C=O)$ ; ou (C=O) $CR^4R^8$ ; ou quando X é  $CR^4R^8$ ,  $R^8$  e  $R^7$  juntos representam uma ligação;

10 U é selecionado de CO, e  $CH_2$  e

$R^5$  é um sistema de anéis heterocíclico ou carbocíclico bicíclico opcionalmente substituído (B):



contendo até quatro heteroátomos em cada anel onde

15 pelo menos um dos anéis (a) e (b) é aromático;

$X^1$  é C ou N quando parte de um anel aromático, ou  $CR^{14}$  quando parte de um anel não-aromático;

$X^2$  é N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO ou  $CR^{14}$  quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou em adição pode ser  $CR^{14}R^{15}$  quando parte de um anel não-aromático;

20  $X^3$  e  $X^5$  são independentemente N ou C;

$Y^1$  é um grupo ligador de 0 a 4 átomos cada átomo do qual é independentemente selecionado de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO e  $CR^{14}$  quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou adicionalmente pode ser  $CR^{14}R^{15}$  quando parte de um anel não-aromático;

25  $Y^2$  é um grupo ligador de 2 a 6 átomos, cada átomo de  $Y^2$  sendo independentemente selecionado de N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO,  $CR^{14}$  quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou adicionalmente pode ser  $CR^{14}R^{15}$  quando parte de um anel não-aromático;

30 Cada um de  $R^{14}$  e  $R^{15}$  é independentemente selecionado de: H;  $C_{1-4}$  alquil tio; halo; carboxi  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{1-4}$  alcoxi carbonila;  $C_{1-4}$  alquil carbonila;  $C_{1-4}$  alcoxi  $C_{1-4}$  alquila; hidroxi; hidroxi  $C_{1-4}$  alquila;  $C_{1-4}$  alcoxi; nitro; ciano; carboxi; amino ou amino carbonila opcionalmente mono- ou di-substituído com  $C_{1-4}$  alquila; ou

$R^{14}$  e  $R^{15}$  juntos podem representar oxo;

35 Cada  $R^{13}$  é independentemente H; triflúor metila;  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituído com hidroxi,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  alquil tio, halo ou triflúor metila; ( $C_{2-4}$  alquenila;  $C_{1-4}$  alcoxi carbonila;  $C_{1-4}$  alquil carbonila;  $C_{1-6}$  alquil sulfonila; amino carbonila onde o grupo amino está opcionalmente mono- ou di-substituído com  $C_{1-4}$  alquila;

Cada x é independentemente 0, 1 ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> e R<sup>1c</sup> é independentemente hidrogênio, metoxi, metila, etila, ciano, ou halogênio.

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>1a</sup> é metoxi, ciano, flúor, cloro ou bromo e R<sup>1b</sup> e R<sup>1c</sup> são hidrogênio.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>2</sup> é hidrogênio.

10 5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que U é CH<sub>2</sub>.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

Z<sup>2</sup> é N e cada um de Z<sup>1</sup>, Z<sup>3</sup> e Z<sup>4</sup> é independentemente CR<sup>1c</sup>;

Z<sup>2</sup> e Z<sup>3</sup> são N e Z<sup>1</sup> e Z<sup>4</sup> são independentemente CR<sup>1c</sup>;

15 Z<sup>3</sup> e Z<sup>4</sup> juntos são S e Z<sup>1</sup> e Z<sup>4</sup> são independentemente CR<sup>1c</sup>;

Z<sup>3</sup> e Z<sup>4</sup> juntos são S e Z<sup>1</sup> é CR<sup>1c</sup> e Z<sup>4</sup> é N;

Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> são N e Z<sup>3</sup> e Z<sup>4</sup> são independentemente CR<sup>1c</sup>.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>5</sup> é selecionado de:

20 2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

2,3-diidro-[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-ila

[1,3] oxatiol[5,4-c] piridin-6-ila

3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridino-6-ila

2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

25 7-cloro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona 6-substituída

6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-ila

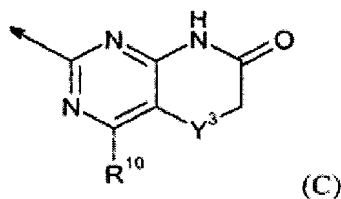
6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-ila

1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7(6H)-ona 2-substituída

5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona 2-substituída.

30 8. Composto, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é um grupo (ia) onde n é 1 e R<sup>3</sup> é hidrogênio ou hidroxil ou A é 3-hidroxil pirrolidin-4-il metila ou 4-hidroxil piperidin-3-il metila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>5</sup> é:



onde:

$Y^3$  é  $CH_2$  ou O; e

$R^{10}$  é selecionado independentemente de hidrogênio, halogênio,  $C_{1-6}$  alquila e  $C_{1-6}$

5 alcoxi.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^5$  é selecionado de:

6,7-diidro[1,4 dioxino[2,3-c] piridazin-3-ila

6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-ila

10 1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7(6H)-ona 2-substituída

5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona 2-substituída.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que:

cada um de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

15  $Z^1$  é N e cada um de  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^2$  é N e cada um de  $Z^1$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^3$  é N e cada um de  $Z^1$ ,  $Z^2$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^1$  e  $Z^3$  são N e  $Z^2$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^2$  e  $Z^3$  são N e  $Z^1$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

20  $Z^3$  e  $Z^4$  são N e  $Z^1$  e  $Z^2$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^3$  e  $Z^4$  juntos são S e  $Z^1$  e  $Z^2$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^3$  e  $Z^4$  juntos são S e  $Z^1$  é  $CR^{1c}$  e  $Z^2$  é N;

$Z^1$  e  $Z^2$  são N e  $Z^3$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ .

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11,

25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é um grupo (ia) onde n é 1 e  $R^3$  é hidrogênio ou hidroxi ou A é 3-hidroxi pirrolidin-4-il metila ou 4-hidroxi piperidin-3-il metila.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5,

**CARACTERIZADO** pelo fato de que A é 4-hidroxi piperidin-3-il metila.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de

30 que  $R^5$  é selecionado de:

2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona 6-substituída

2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3c] piridin-7-ila

[1,3] oxatiol[5,4-c] piridin-6-ila

3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-ila

2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-(4H)-ona 6-substituída

7-cloro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona 6-substituída

6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-ila

6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-ila

5 1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7(6H)-ona 2-substituída

5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona 2-substituída.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 13 ou 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

cada um de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

10  $Z^1$  é N e cada um de  $Z^2$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^2$  é N e cada um de  $Z^1$ ,  $Z^3$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^3$  é N e cada um de  $Z^1$ ,  $Z^2$  e  $Z^4$  é independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^1$  e  $Z^3$  são N e  $Z^2$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^2$  e  $Z^3$  são N e  $Z^1$  e  $Z^4$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

15  $Z^3$  e  $Z^4$  são N e  $Z^1$  e  $Z^2$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

$Z^3$  e  $Z^4$  juntos são S e  $Z^1$  e  $Z^2$  são independentemente  $CR^{1c}$ ;

16. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado de:

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona

20 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinolinona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-2(1H)-quinolinona

25 7-flúor-1-(2-{4-[(1,3] oxatiol[5,4-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2(1H)-quinolinona

6-[(1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-piperidinil} amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinolinona

30 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

35 1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

- 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
- 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona
- 5 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,8-naftiridin-2(1H)-ona
- 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbonitrila
- 10 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2-oxo-1,2-diidro-7-quinolino carbo nitrila
- 1-(2-{4-[(6,7-diidro[[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
- 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,8-naftiridin-2(2H)-ona
- 15 6-{[(1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil}-4-piperidinil) amino] metil}-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona
- 6-{[(1-{2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) etil]-4-piperidinil} amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona
- 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona
- 20 1-(2-{4-[(3,4-diidro-2H-pirano[2,3-c] piridin-6-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metoxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
- 1-(2{4[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-flúor-2(1H)-quinoxalinona
- 25 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
- 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-8-etil-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona
- 10-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9(10H)-ona
- 30 10-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9(10H)-ona
- 5-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbo nitrila
- 35 8-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-oxo-7,8-diidro-1,8-naftiridino-2-carbo nitrila
- 5-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-



oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbo nitrila

5-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-oxo-5,6-diidro-1,5-naftiridino-3-carbo nitrila

7-bromo-1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil) pirido[2,3-b] pirazin-2(1H)-ona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5,7-diflúor-2(1H)-quinolinona

1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5,7-diflúor-2(1H)-quinolinona

6-[(1-{2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil}-4-piperidinil) amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor pirido[2,3-b] pirazin-2(1H)-ona

1-(2-{4-[(6,7-diidro-5H-pirano[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona

4-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona

1-(2-[(2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2-(1H)-quinoxalinona

1-(2-{4-[(2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona

1-(2-[(6,7-diidro[1,4] oxatiino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona

1-(2-{(3R,4S)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-3-hidroxi-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

1-(2-{(3R,4S)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-3-hidroxi-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6,7-diflúor-2(1H)-quinoxalinona

6-[(1-{2-(6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il} etil)-4-piperidinil) amino) metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

4-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona

1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-b] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona

1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-  
6,7-diflúor-2(1H)-quinoxalinona

7-cloro-6-{[(((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil)  
metil) amino] metil}-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

5 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-  
(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-2(1H)-ona

6-{[(((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] etil]-3-pirrolidinil) me-  
til] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

10 6-{[(((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] etil]-3-pirrolidinil) me-  
til] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

Fumarato de 6-{[(((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] e-  
til]-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-{[(((3R,4R)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil]-3-  
pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiaazin-3(4H)-ona

15 1-(2-{(3S,4R)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-3-hidroxi-1-  
piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

10-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-  
flúor-2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-h] quinolin-9(10H)-ona

20 7-{[({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} amino) metil]-1H-  
pirido[2,3-b][1,4] tiazin-2(3H)-ona

7-flúor-1-[2-(4-{[7-oxo-1,5,6,7-tetraidro-1,8-naftiridin-2-il] metil] amino)-1-piperidinil]  
etil]-2-(1H)-quinoxalinona

1-óxido de 6-cloro-4-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-  
piperidinil} etil)-1,2,4,3(4H)-ona

25 6-{[(((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] etil]-3-pirrolidinil) me-  
til] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

7-cloro-6-{[(((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] etil]-3-  
pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

30 3-{[(((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil} metil)  
amino] metil]-5H-piridazino[3,4-b][1,4] tiazin-6(7H)-ona

1-[2-((3S,4S)-3-{[2-(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-4-  
hidroxi-1-pirrolidinil] etil]-7-flúor-2(1H)-quinolinona

3-{[({1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinoxalinil) etil]-4-piperidinil} amino) metil]-5H-  
piridazino[3,4-b][1,4] tiazin-6(7H)-ona

35 1-(2-{(3S,4R)-4-[(2,3-diidro[1,4] diuoxino[2,3-b] piridin-7-il metil) amino]-3-hidroxi-1-  
piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

1-[2-((3S,4S)-3-{[2-(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-4-

hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

Fumarato de 6-((((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxii)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil}-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-((((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxii)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil]-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

1-[2-((3S,4S)-3-(((6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino) metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

7-cloro-6-((((3S,4S)-4-hidroxi-1-[2-(7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil]-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-((((3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil]-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-((((3S,4S)-4-hidroxi-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1(2H)-quinolinil] etil]-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

1-[2-((3S,4S)-(((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino) metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona

1-[2-((3S,4S)-3-(((6,7-diidro[1,4]dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino) metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona

6-((((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

6-((((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-((((3R,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-((((3R,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

6-((((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-((((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

7-cloro-6-((((3S,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) etil]-4-hidroxi-3-pirrolidinil) metil] amino} metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

1-[2-((3S,4S)-3-(((2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino) metil)-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-5-flúor-7-(metiloxi)-1(1H)-quinolinona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-5-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona

5-cloro-3-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-1,3-benzo tiazol-2(3H)-ona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-flúor[1,3] tiazol[5,4-b] piridin-2(1H)-ona

5 6-[[[(3S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-3-pirrolidinil] metil) amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

6-[[[(2S)-4-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil]-2-morfolinil} metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

10 7-cloro-6-[[[(2S)-4-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil]-2-morfolinil} metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

1-[2-((2S)-2-{[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-morfolinil) etil]-7-(metiloxi)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

7-cloro-6-[[[(3S)-1-{2-[7-(metiloxi)-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il] etil]-3-piperidinil} metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

15 7-cloro-6-[[[(3S)-1-{2-[7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil] etil]-3-piperidinil} metil] amino] metil]-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

5-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-3-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-6(5H)-ona

20 Fumarato de 5-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-3-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-6(5H)-ona

5-óxido de 1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

5-óxido de 7-flúor-1-(2-{4-[[[1,3] oxatiol[5,4-c] piridin-6-il metil] amino]-1-piperidinil} etil)-1,5-naftiridin-2(1H)-ona

25 4-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-6-(metiloxi)-1,2,4-benzo triazin-3(4H)-ona

1-(2-{4-[(2,3-diidro furo[2,3-c] piridin-5-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-(metiloxi)-2(1H)-quinoxalinona

30 2-[[[1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil] amino] metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7(6H)-ona

4-cloro-2-[[[1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H) quinolinil) etil]-4-piperidinil] amino] metil]-1H-pirimido[5,4-b][1,4] oxazin-7(6H)-ona

2-[[[1-[2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] etil]-4-piperidinil] amino] metil]-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona

35 4-cloro-2-[[[1-[2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] etil]-4-piperidinil] amino] metil]-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona

4-metil-2-[[[1-[2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] etil]-4-piperidinil]

amino] metil}-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona

4-(metiloxi)-2-[[1-(2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] etil]-4-piperidinil) amino] metil}-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona

7-flúor-2-oxo-1-[2-(4-[[3-oxo-3,4-diidro-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-6-il) metil] amino]-1-piperidinil) etil]-1,2-diidro-4-quinolino carbo nitrila

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2-oxo-1,2-diidro-4-quinolino carbo nitrila

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-4-metil-2(1H)-quinolinona

1-(2-{4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-4-(metiloxi)-2(1H)-quinolinona

2-([[(3S)-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] etil]-3-piperidinil) metil] amino] metil)-5,6-diidro pirido[2,3-d] pirimidin-7(1H)-ona

cis-7-cloro-6-([[(3RS,5RS)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-5-hidroxi-3-piperidinil] metil] amino] metil)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona

6-([[(3S,4R)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] etil]-3-piperidinil) metil] amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] tiazin-3(4H)-ona

6-([[(3S,4R)-4-hidroxi-1-{2-[6-(metiloxi)-3-oxo pirido[2,3-b] pirazin-4(3H)-il] etil]-3-piperidinil) metil] amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

4-[2-((3S,4R)-3-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-4-hidroxi-1-piperidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona

1-[2-((3S,4R)-3-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-4-hidroxi-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2(1H)-quinolinona

6-([[(3S,4R)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil] metil] amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

1-[2-((3R,4S)-3-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-4-hidroxi-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2(1H)-quinolinona

6-([[(3R,4S)-1-[2-(7-flúor-2-oxo-1(2H)-quinolinil) etil]-4-hidroxi-3-piperidinil] metil] amino] metil)-2H-pirido[3,2-b][1,4] oxazin-3(4H)-ona

(+/-)-1-(2-{3-amino metil)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona Isômero 1

(+/-)-1-(2-{3-amino metil)-4-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona Isômero 2

racêmico 1-[2-(4-amino-3-[(2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil)-1-piperidinil) etil]-7-flúor-2(1H)- quinoxalinona;

ou a base livre de um composto de qualquer uma das tabelas 1 a 7;

ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos compostos anteriores.

17. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

18. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser dicloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona;

benzoato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona;

fumarato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona;

cloridrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona;

citrato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona; ou

l-tartarato de 1-(2-{4-[(6,7-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridazin-3-il metil) amino]-1-piperidinil} etil)-7-flúor-2(1H)-quinoxalinona.

19. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser 4-[2-((3S,4S)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

20. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser dicloridrato de 4-[2-((3S,4S)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona; ou

benzoato de 4-[2-((3S,4S)-3-[[2,3-diidro[1,4] dioxino[2,3-c] piridin-7-il metil) amino] metil]-4-hidroxi-1-pirrolidinil) etil]-6-(metiloxi) pirido[2,3-b] pirazin-3(4H)-ona.

21. Processo de tratamento de infecções bacterianas em mamíferos, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o processo compreende a administração ao mamífero em necessidade de tal tratamento de uma quantidade efetiva de um composto de acordo com a reivindicação 1.

22. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de infecções bacterianas em mamíferos.

23. Composição farmacêutica, **CHARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto de acordo com a reivindicação 1 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

## RESUMO

“DERIVADOS E ANÁLOGOS DE N-ETIL QUINOLONAS E N-ETIL AZAQUINOLONAS”

Compostos contendo nitrogênio bicíclicos e seu uso como antibacterianos.