República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0810064-0 B1

(22) Data do Depósito: 16/04/2008

(45) Data de Concessão: 30/03/2021

(54) Título: COMPOSTOS CONTENDO NITROGÊNIO TRICÍCLICO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM OS DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS EM MAMÍFEROS

(51) Int.Cl.: C07D 519/00; C07D 471/16; C07D 487/16; A61K 31/4985; A61P 31/00.

(30) Prioridade Unionista: 19/10/2007 GB 0720569.3; 20/03/2008 GB 0805311.8; 20/04/2007 GB 0707705.0.

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED.

(72) Inventor(es): DAVID EVAN DAVIES; DAVID THOMAS DAVIES; ILARIA GIORDANO; ALAN JOSEPH HENNESSY; NEIL DAVID PEARSON.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008054621 de 16/04/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/128942 de 30/10/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/10/2009

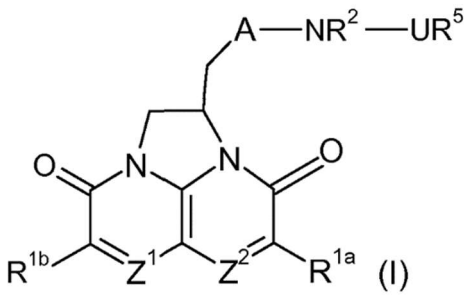
(57) Resumo: COMPOSTOS CONTENDO NITROGÊNIO TRICÍCLICO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS Compostos contendo nitrogênio tricíclico e seus usos com antibacterianos. Z1 e Z2 são independentemente selecionados a partir de CH e N.

“COMPOSTOS CONTENDO NITROGÊNIO TRICÍCLICO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM OS DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS EM MAMÍFEROS”

[001] A presente invenção refere-se a novos compostos, composições contendo os mesmos e seus usos como antibacterianos incluindo uso no tratamento de tuberculose.

[002] WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2006002047, WO2006014580, WO2006010040, WO2006017326, WO2006012396, WO2006017468, WO2006020561, WO2006081179, WO2006081264, WO2006081289, WO2006081178, WO2006081182, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004024712, WO2004024713, WO2004035569, WO2004087647, WO2004089947, WO2005016916, WO2005097781, WO2006010831, WO2006021448, WO2006032466, WO2006038172, WO2006046552, WO06099884, WO06126171, WO06137485, WO06105289, WO06125974, WO06134378, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690 e WO08009700 descrevem derivados de quinolina, naftiridina, morfolina, ciclohexano, piperidina e piperazina possuindo atividade antibacteriana. O WO2004104000 descreve compostos do anel condensado tricíclico capazes de agir seletivamente nos receptores canabinóides. WO2003048081, WO2003048158 e US2003232804 descrevem glicinamidas como inibidores de Fator Xa.

[003] Esta invenção provê um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou N-óxido do mesmo:



em que:

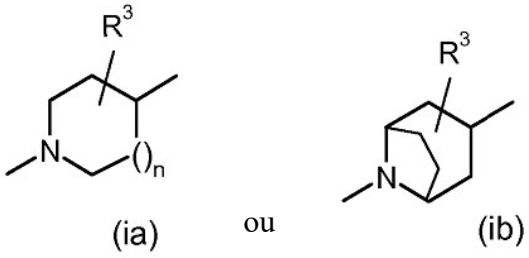
Z^1 e Z^2 são independentemente selecionados a partir de CH e N;

R^{1a} e R^{1b} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio; halogênio; ciano; (C_{1-6})alquila; (C_{1-6})alquiltio; trifluorometil; trifluorometóxi; carbóxi; hidróxi opcionalmente substituídos com (C_{1-6})alquila ou (C_{1-6})alquila substituída com (C_{1-6})alcóxi; (C_{1-6})alquila substituída com (C_{1-6})alcóxi; hidróxi (C_{1-6})alquila; um grupo amino opcionalmente substituído por N através de um ou dois grupos (C_{1-6})alquila, formaila, (C_{1-6})alquilcarbonila ou (C_{1-6})alquilsulfonila; e aminocarbonila em que o grupo amino é opcionalmente substituído por (C_{1-4})alquila;

é provido que R^{1a} é H quando Z^2 for N e R^{1b} é H quando Z^1 for N, respectivamente;

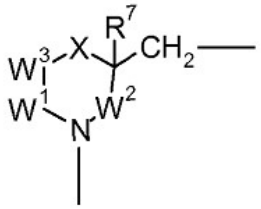
R^2 é hidrogênio, ou (C_{1-4})alquila, ou juntamente com R^6 forma Y como definido abaixo;

A é um grupo (i):



no qual: R^3 é como definido para R^{1a} e R^{1b} ou é oxo e n é 1 ou 2:

ou A é um grupo (ii)



(ii)

em que:

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} e R^{1b} e o resíduo e R^8 são hidrogênio ou um R^4 e R^8 são juntos oxo e o resíduo são hidrogênio;

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

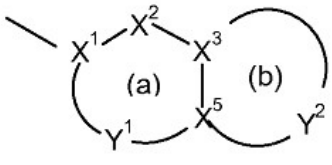
R^7 é hidrogênio; halogênio; hidróxi opcionalmente substituído com (C_{1-6})alquila; ou (C_{1-6})alquila;

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 for CR^4R^8, R^8 e R^7 juntos representam uma ligação;

U é selecionado a partir de CO, e CH_2 e

R^5 é um sistema (B) de anel heterocíclico ou carboxílico bicíclico opcionalmente substituído:



(B)

contendo até quatro heteroátomos em cada anel no qual;

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

χ^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^{l4} quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou pode além disso ser $CR^{l4}R^{15}$ quando parte de um anel não-aromático;

X^3 é X^5 são independentemente N ou C;

Y1 é um grupo ligante de 0 a 4 átomos cada átomo do qual é independentemente selecionado a partir de N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO e CR^{14} quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou pode ser adicionalmente $CR^{14}R^{15}$ quando parte de um anel aromático ou não-aromático;

Y^2 é um grupo ligante de 2 a 6 átomos, cada átomo Y^2 sendo independentemente selecionado a partir de N, NR^{I3}, O, $S(O)_X$, CO, CR^{14} quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou pode ser adicionalmente $CR^{14}R^{15}$ quando parte de um anel não-aromático;

cada um de R^{14} e R^{15} é independentemente selecionado a partir de: H; (C_{1-4})alquiltio; halo; carbóxi(C_{1-4})alquila; (C_{1-4})alquila; (C_{1-4})alcoxicarbonila; (C_{1-4})alquilcarbonila; (C_{1-4})alcóxi (C_{1-4})alquila; hidróxi; hidróxi(C_{1-4})alquila; (C_{1-4})alcóxi; nitro; ciano; carbóxi; amino ou aminocarbonila opcionalmente mono- ou bi-substituídos por (C_{1-4})alquila; ou

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

cada R^{13} é independentemente H; trifluorometila; (C_{1-4})alquila opcionalmente substituída por hidróxi, (C_{1-6})alcóxi, (C_{1-6})alquiltio, halo ou trifluorometila; (C_{2-4})alquenila; (C_{1-4})alcoxicarbonila; (C_{1-4})alquilcarbonila; (C_{1-6})alquilsulfonila; aminocarbonila em que o grupo amino é opcionalmente mono ou bi-substituído por (C_{1-4})alquila; e

cada x é independentemente 0, 1 ou 2.

[004] A presente invenção também provê um método de tratamento de infecções bacterianas incluindo tuberculose em mamíferos, particularmente em homem, cujo método compreende administrar a um mamífero em necessidade de sal tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável e/ou N-óxido do mesmo.

[005] A invenção também provê o uso de um composto de fórmula (I), ou um

sal farmaceuticamente aceitável e/ou N-óxido do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de infecções bacterianas incluindo tuberculose em mamíferos.

[006] A invenção também provê uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal e/ou N-óxido farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

[007] Em um aspecto um de Z^1 e Z^2 é CH ou N e o outro é CH.

[008] Em aspectos particulares:

(i) Z^1 e Z^2 são ambos CH;

(ii) Z^1 é N e Z^2 é CH;

(iii) Z^1 é CH e Z^2 é N.

[009] Em um aspecto particular R^{1a} e R^{1b} são independentemente hidrogênio, (C_{1-4})alcóxi, (C_{1-4})alquiltio, (C_{1-4})alquila, ciano, carbóxi, hidroximetil ou halogênio; mais particularmente hidrogênio, metóxi, metil, ciano, ou halogênio.

[0010] Em modalidades particulares R^{1a} e R^{1b} são hidrogênio.

[0011] Em um aspecto particular R^2 é hidrogênio.

[0012] Exemplos particulares de R^3 incluem hidrogênio; hidróxi opcionalmente substituído; amino opcionalmente substituído; halogênio; (C_{1-4})alquila; 1-hidróxi-(C_{1-4})alquila; aminocarbonila opcionalmente substituída. Mais particularmente, os grupos R^3 são hidrogênio; $CONH_2$; 1- hidroxialquila, por exemplo, CH_2OH; hidróxi opcionalmente substituído, por exemplo, metóxi; amino opcionalmente substituído; e halogênio, em particular flúor. Mais particularmente, R^3 é hidrogênio, hidróxi ou flúor. Em um aspecto particular, quando A for (ia), n é 1. Em um aspecto adicional R^3 está na posição 3- ou 4-. 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 modalidades particulares, A é um grupo (ia) no qual n é 1 e R^3 é hidrogênio ou hidróxi. Mais particularmente, onde A for 3-hidroxi-piperidin-4-ila a configuração é (3R, 4S) ou (3S,

4R). Alternativamente e mais particularmente onde A for piperidin-4-ila a configuração é (3R, 4S).

[0013] Em um aspecto alternativo mais particular, quando A for (ia), n é 1, R^3 está na posição 4- e é metila.

[0014] Em um aspecto particular, quando A for (ii), X é CR^4R^8 e R^8 é H e R^4 é H ou OH e mais particularmente OH é *trans* para R^7. Em um aspecto adicional W^1 é uma ligação. Em outro aspecto R^7 é H. Em um aspecto adicional W^1 é uma ligação, W^2 e W^1 são ambos CH_2 e R^7 é H. Onde A for 4-hidroxipirrolidin-3-ilmetil, em um aspecto particular a configuração é (3S, 4S). Onde A for pirrolidin-3-ilmetil, em um aspecto particular a configuração é 3S.

[0015] Em um aspecto particular, quando A for (ii), X é O, R^7 é H e W^1, W^2 e W^3 são cada um CH_2.

[0016] Em certas modalidades U é CH_2.

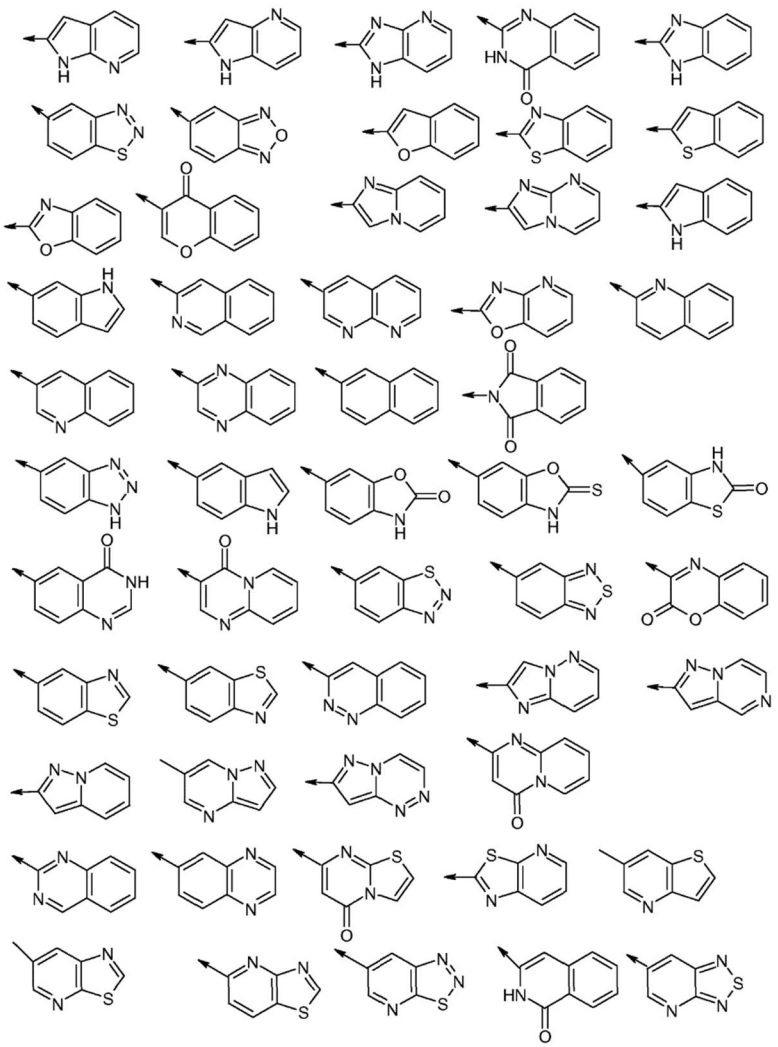
[0017] Em certas modalidades R^5 é um anel heterocíclicos aromático (B) possuindo 8 a 11 átomos do anel incluindo 2 a 4 heteroátomos dos quais pelo menos um é N ou NR^{13} no qual, em modalidades particulares, Y^2 contém 2 a 3 heteroátomos, um dos quais é S e 1 a 2 são N, com N ligado a X^3.

[0018] Em modalidades alternativas o anel heterocíclico (B) possui o anel aromático (a) selecionado a partir de benzo, pirido, piridazino e pirimidino opcionalmente substituídos e o anel não-aromático e Y^2 possui 3 a 5 átomos, mais particularmente 4 átomos, incluindo pelo menos um heteroátomo, com O, S, CH_2 ou NR^{13} ligados a X^5 onde R^{13} é outro que não hidrogênio, e NHCO ligado através de N a X^3, ou O, S, CH_2 ou NH ligado a X^3. Em um aspecto particular, o anel (a) contém nitrogênio aromático, e mais particularmente, o anel (a) é piridina ou pirazina. Exemplos de anéis (B) incluem opcionalmente substituídos:

<u>Aromáticos (a) e (b)</u>

1 H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il, 1 H-pirrolo[3,2-b]-piridin-2-il, 3 H-imidazo[4,5-b]-

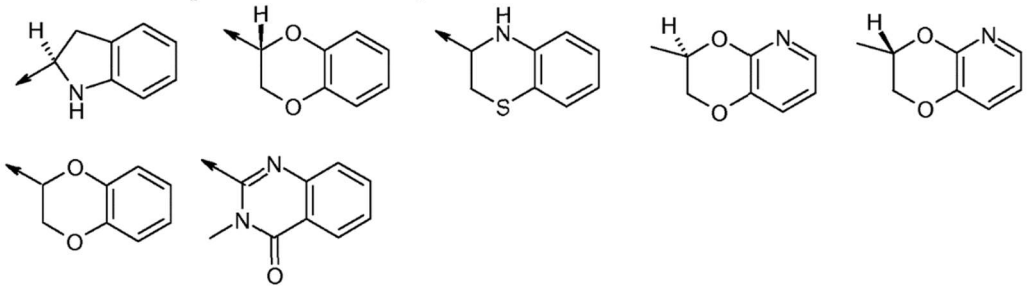
pirido-2-il, 3 H-quinazolin-4-ona-2-il, benzimidazol-2-il, benzo[1,2,3]-tiadiazol-5-il, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-il, benzofur-2-il, benzotiazol-2-il, benzo[b]tiofen-2-il, benzoxazol-2-il, chromen-4-ona-3-il, imidazo[1,2-a]piridin-2-il, imidazo-[1,2-a]-pirimidin-2-il, indol-2-il, indol-6-il, isoquinolin-3-il, [1,8]-naftiridina-3-il, oxazolo[4,5-b]-piridin-2-il, quinolin-2-il, quinolin-3-il, quinoxalin-2-il, naftalen-2-il, 1,3-dioxo-isoindol-2il, 1 H-benzotriazol-5-il, 1 H-indol-5-il, 3 H-benzooxazol-2-ona-6-il, 3 H-benzooxazol-2-tiona-6-il, 3 H-benzotiazol-2-ona-5-il, 3 H-quinazolin-4-ona-6-il, pirido [1,2-a]pirimidin-4-ona-3-il (4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-il), benzo[l,2,3]tiadiazol-6-il, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il, benzo[1,4]oxazin-2-ona-3-il, benzotiazol-5-il, benzotiazol-6-il, quinolin-3-il, imidazo[1,2-b]piridazin-2-il, pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il, pirazolo[1,5-a]piridin-2-il, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-il, pirido[1,2-a]pirimdin-4-ona-2-il (4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ila), quinazolin-2-il, quinoxalin-6-il, tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona-7-il, tiazolo[5,4-b]piridin-2-il, tieno[3,2-b]piridin-6-il, tiazolo[5,4-b]piridin-6-il, tiazolo[4,5-b]piridin-5-il, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridin-6-il, 2 H-isoquinolin-1-ona-3-il (1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il), [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridina-6-il



→ é o ponto de conexão

(a) sendo não-aromático

(2S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-il, (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2-il, 3-(R,S)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-3-il, 3-(R)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il, 3-(S)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-il, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxan-2-il, 3 H-quinazolin-4-ona-2-il substituído com 3-,

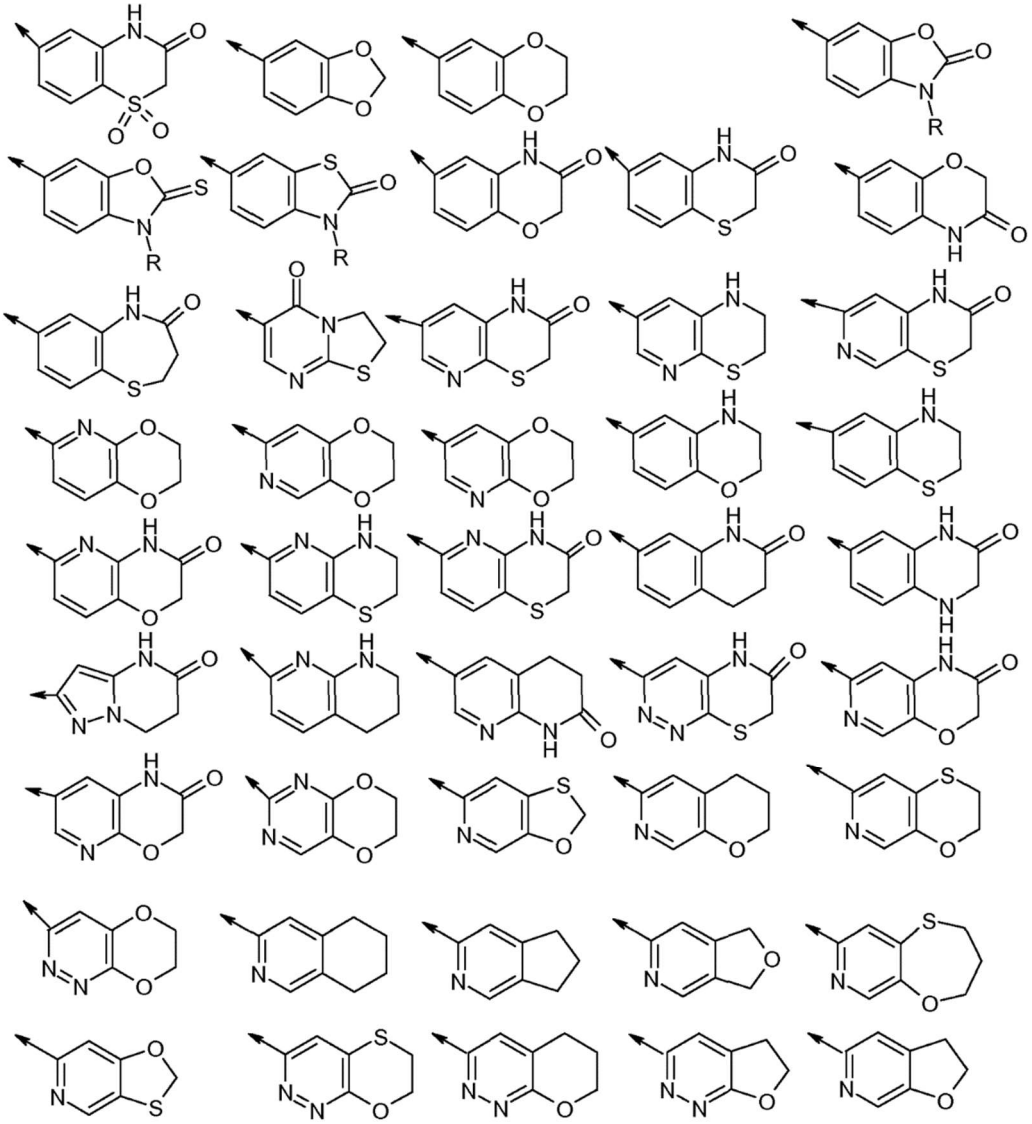


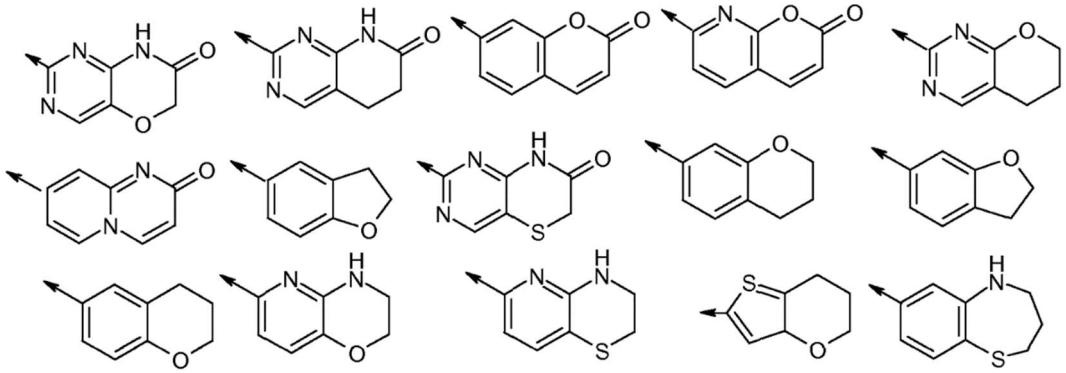
→ é o ponto de conexão

(b) sendo não-aromático

1,1,3-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro 1 *l*^{6}-benzo[1,4] tiazin-6-il, benzo[1,3]dioxol-5-il, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il, 3H-benzooxazol-2-ona-6-il substituído com 3-, 3 H-benzooxazol-2-tiona-6-il substituído com 3-, 3 H-benzotiazol-2-ona-6-il substituído com 3-, 4 H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-il (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il), 4 H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-il (3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il), 4 H-benzo[1,4]oxazin-3-ona-7-il, 4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]tiazepina-7-il, 5-oxo-2,3-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-il, 1 H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-2-ona-7-il (2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b]tiazin-7-il), 2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-7-il, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b]tiazin-7-il, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il, 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4]tiazin-6-il, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4]tiazin-6-il, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona-7-il, 3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona-7-il, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona-2-il, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-il (1,2,3,4-tetrahidro-[1,8] naftiridin-7-il), 2-oxo-3,4-dihidro-1*H*-[1,8]naftiridin-6-il, 6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-piridazino[3,4-b][1,4]tiazin-3-il (6-oxo-6,7-dihidro-5H-8-tia-1,2,5-triaza-naftalen-3-il), 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-il, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-il, 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il, [1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-il, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il, 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il, 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-il, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il, 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-il, 3,4-dihidro-2H-[1,4]oxatiepino[2,3-c]piridin-8-il, [1,3]oxatiolo[4,5-c]piridin-6-il, 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-il, 6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-c]piridazin-3-il, 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-il, 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il, 1 -pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(6*H*)-ona substituído com 2-, 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(1*H*)-ona

substituído com 2-, 2 *H*-cromen-2-ona, 2 *H*-pirano[2,3-b]piridin-2-ona substituído com 7-, 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidina substituída com 2-, 2 *H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-2-ona substituída com 8-, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il, 1 H-pirimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(6H)-ona-2-il, 3,4-dihidro-2H-chromen-7-il, 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il, 3,4-dihidro-2H-chromen-6-il, 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-6-il, 3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b][1,4]tiazina-6-il, 6,7-dihidro-5*H*-tieno[3,2-b]piran-2-il, 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-il.





onde R é um substituinte opcional

→ é o ponto de conexão

[0019] Em algumas modalidades R^{13} é H se no anel (a) ou em adição (C_{1-4})alquila tal como metila ou isopropila quando no anel (b). Mais particularmente, no anel (b) R^{13} é H quando NR^{13} estiver ligado a X^3 e (C_{1-4})alquila quando NR^{13} estiver ligado a X^5.

[0020] Em modalidades adicionais R^{14} e R^{15} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, halo, hidróxi, (C_{1-4})alquila, (C_{1-4})alcóxi, nitro e ciano. Mais particularmente, R^{15} é hidrogênio.

[0021] Mais particularmente cada R^{14} é selecionado a partir de hidrogênio, cloro, flúor, hidróxi, metil, metóxi, nitro e ciano. Ainda mais particularmente R^{14} é selecionado a partir de hidrogênio, flúor ou nitro.

[0022] Mais particularmente R^{14} e R^{15} são cada um H.

[0023] Grupo particulares de R^5 incluem:

[l,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridin-6-il

1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-il

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il

2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il

2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b] [1,4]oxazin-7-il

2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirido[2,3-b] [1,4]tiazin-7-il

3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il

3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il

3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]oxazin-6-il

3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-il (4H-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-il)

4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il

6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-il

7-flúor-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-il

8-hidróxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-il

8-hidroxiquinolin-2-il

benzo[1,2,3]tiadiazol-5-il

benzo[1,2,5]tiadiazol-5-il

benzotiazol-5-il

tiazolo-[5,4-b]piridin-6-il

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-il

7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-il

7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*] [1,4]oxazin-6-il

7-flúor-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-il

2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*] [1,4]tiazin-7-il

[1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-il

3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il

5-carbonitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il

6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-il

5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il

6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il

1,3-dihidrofuro[3,4-*c*]piridin-6-il

6-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

3,4-dihidro-2H-[1,4]oxatiepino[2,3-*c*]piridin-8-il,

[1,3]oxatiolo[4,5-*c*]piridina-6-il

2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il

6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-il

6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-*c*]piridazin-3-il

5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-3-il

2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il

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

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

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

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

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

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

2H-chromen-2-ona substituída com 7-

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

4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-*d*]pirimidin-2-il

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

6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-*d*]pirimidin-2-il)

5-cloro-1-benzotiofen-2-il

6-cloro-1-benzotiofen-2-il

1-benzotiofen-5-il

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

imidazo[2,1-b] [1,3]tiazol-6-il

4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il

1-metil-1 H-indol-2-il

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

[1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridina-6-il

4-flúor-1 H-benzimidazol-2-il

3,4-dihidro-2H-chromen-7-il

2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il

3,4-dihidro-2H-chromen-6-il

6-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

7-cloro-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-*b*] [1,4]oxazina-6-il

7-cloro-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-*b*] [1,4]tiazina-6-il

3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-il

5-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

5-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il

8-flúor-2H-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona-6-il

8-flúor-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il

7,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il

6,7-dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-il

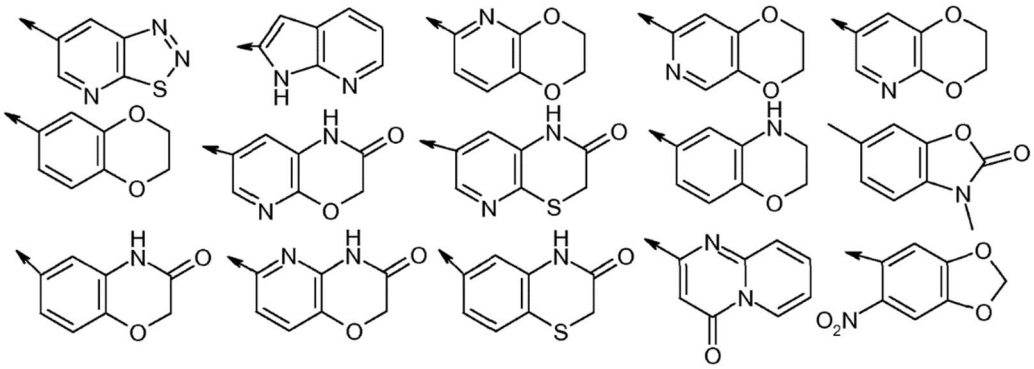
5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

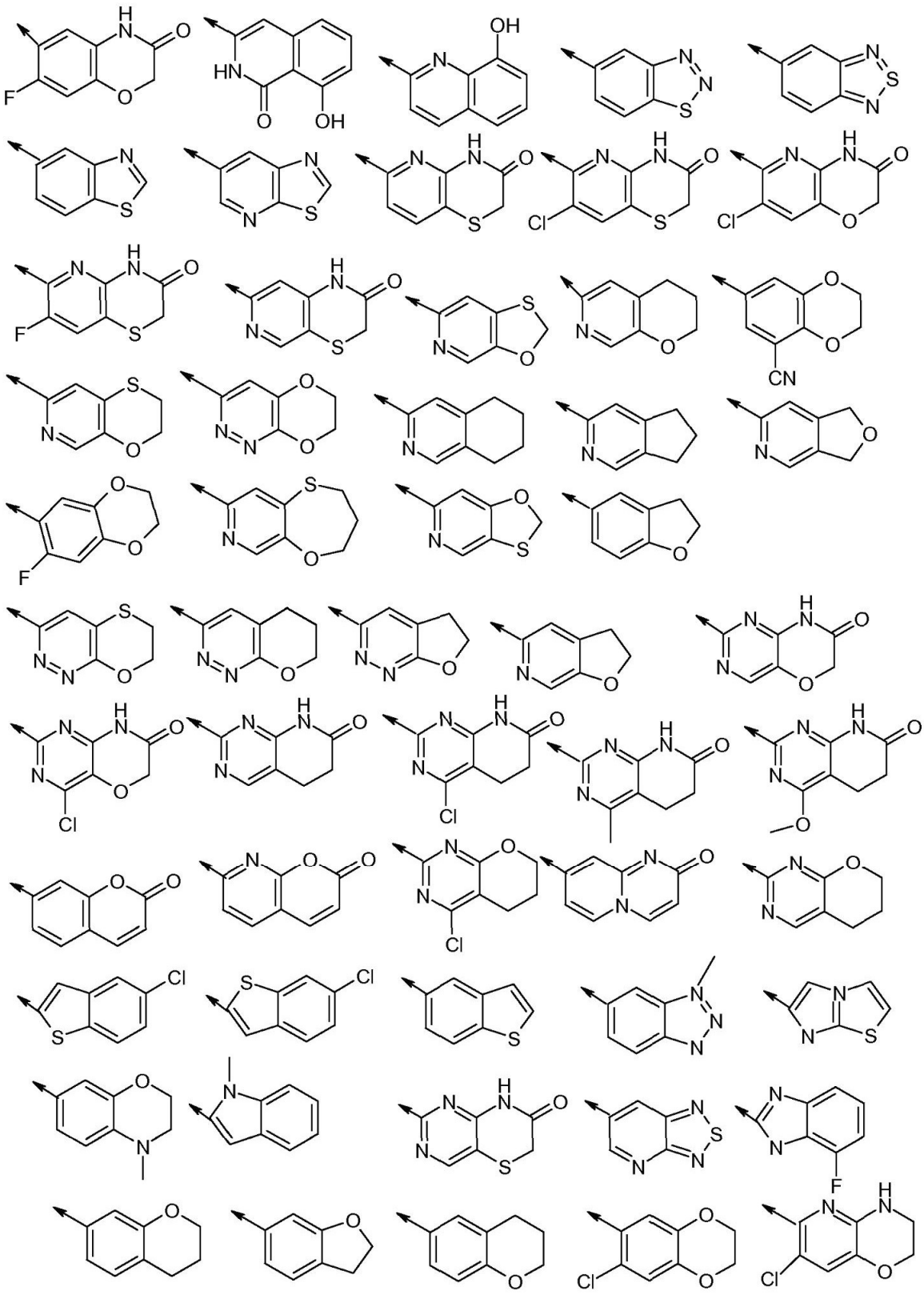
4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-il

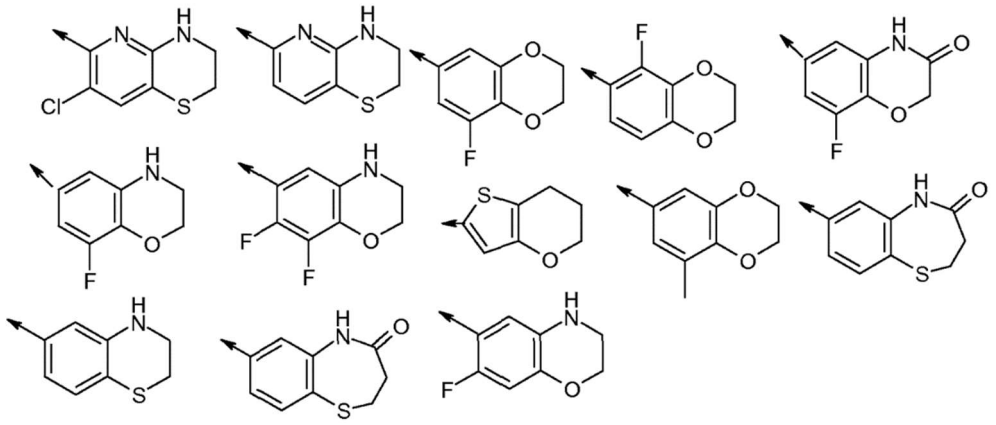
3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazina-6-il

2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-il

7-flúor-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-il







→ é o ponto de conexão

especialmente

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]oxazin-6-il

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-il

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il

[1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-il

6-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

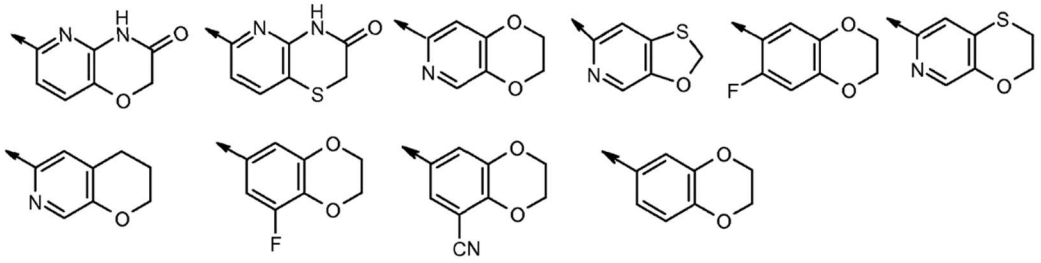
2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il

3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il

5-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

5-carbonitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il

2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il



→ é o ponto de conexão

[0024] Quando utilizado aqui, o termo “alquila” inclui grupos possuindo cadeias retas e ramificadas, por exemplo, e como apropriado, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, pentila e hexila. O termo “alquenila” deveria ser interpretado do mesmo modo.

[0025] Halo ou halogênio inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

[0026] Porções de haloalquila incluem 1 a 3 átomos de halogênio.

[0027] Os compostos dentro da invenção contêm um grupo heterocíclico e podem ocorrer em duas ou mais formas tautoméricas dependendo da natureza do grupo heterocíclico; todas as tais formas tautoméricas estão incluídas dentro do escopo da invenção.

[0028] Alguns dos compostos desta invenção podem ser cristalizados ou recristalizados a partir de solventes tais como solventes aquosos e orgânicos. Em tais casos solvatos podem ser formados. Esta invenção inclui dentro do escopo solvatos estequiométricos incluindo hidratos bem como compostos contendo quantidades variáveis de água que podem ser produzidas através de processos tais como liofilização.

[0029] Adicionalmente, será entendido que frases tais como ”um composto de fórmula (I) ou um sal ou N-óxido farmaceuticamente aceitável do mesmo” são destinadas a englobar o composto de fórmula (I), um N-óxido de fórmula (I), um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula (I), um solvato de fórmula (I), ou qualquer combinação farmaceuticamente aceitável destes. Desse modo, para fim de exemplo não-limitante utilizando aqui para propósito de ilustração, “um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo” pode incluir um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) que é adicionalmente apresentado como um solvato.

[0030] Uma vez que os compostos de fórmula (I) são destinados para uso em composições farmacêuticas será prontamente entendido que em modalidades particulares eles são providos na forma substancialmente pura, por exemplo, pelo menos 60 % puro, mais apropriadamente pelo menos 75 % puro e particularmente pelo menos 85 %, especialmente pelo menos 98 % puro (% são em um peso para base de peso). Preparações impuras dos compostos podem ser utilizadas para

preparar as formas mais puras utilizadas nas composições farmacêuticas; estas preparações menos puras dos compostos devem conter pelo menos 1 %, mais apropriadamente pelo menos 5 % e mais particularmente a partir de 10 % de um composto da fórmula (I) ou as e/ou N-óxido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

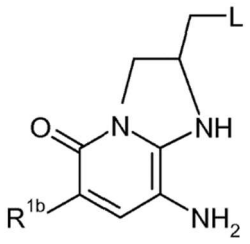
[0031] Compostos particulares de acordo com a invenção incluem aqueles mencionados nos exemplos e seus N-óxidos, sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

[0032] Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos acima mencionados de fórmula (I) incluem a adição de ácido ou sais de amônio quaternário, por exemplo, seus sais com ácidos minerais, por exemplo, ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico ou fosfórico, ou ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos acético, fumárico, succínico, maléico, cítrico, benzóico, p-toluenossulfônico, metanossulfônico, naftalenossulfônico ou ácidos tartáricos. Os compostos de fórmula (I) podem também ser preparados como o N-óxido. A invenção se estende a todos tais derivados.

[0033] Certos compostos de fórmula (I) podem existir na forma de isômeros ópticos, por exemplo, diastereoisômeros e misturas de isômeros em todos os raios, por exemplo, misturas racêmicas. A invenção inclui todas as formas, em particular as formas isoméricas puras. Por exemplo, a invenção inclui enanciômeros e diastereoisômeros no ponto de conexão de NR^2 e R^3. As diferentes formas isoméricas podem ser separadas ou resolvidas umas das outras através de métodos convencionais, ou quaisquer isômeros dados podem ser obtidos através de métodos sintéticos convencionais ou por sínteses estereoespecífica ou assimétrica. Certos compostos de fórmula (I) podem também existir nas formas polimórficas e a invenção inclui tais formas polimórficas.

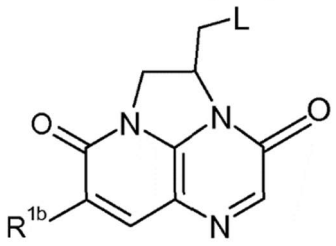
[0034] Em um aspecto adicional da invenção existe provido um processo para preparar compostos de fórmula (I) onde Z2 é nitrogênio, e os sais e/ou N-óxidos

farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, cujo processo compreende reagir um composto de fórmula (IIA):



(IIA)

no qual L é um grupo de saída ou –A(Q^1)(Q^2), onde Q^1 e Q^2 estão ambos anexados ao mesmo átomo de carbono em A, Q^1 é H e Q^2 é N(R^{20})$R^{2'}$ ou Q^1 e Q^2 juntos formam etilenodióxi ou oxo, R^{20} é UR^5 ou um grupo conversível do mesmo e $R^{2'}$ é R^2 ou um grupo conversível do mesmo, A, R^{1b}, R^2 U e R^5, são como definidos na fórmula (I), com (i) etil bromoacetato seguido por cristalização e oxidação ou (ii) etil oxoacetado seguido por ciclização, para dar um composto de fórmula (IIIA):



(IIIA)

e opcionalmente a seguir ou com necessário convertendo L para -A-NR^2 – UR^5, interconvertendo quaisquer grupos variáveis, e/ou formando um sal e/ou N-óxido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0035] A reação variante (i) é uma alquilação seletiva com bromoacetato de etila sob condições básicas (tal como carbonato de potássio) (ver Yoshizawa, H. et al., Heterocycles (2004), 638, 1757 a 1763 para um exemplo desta seletividade na alquilação de 2,3-diaminopiridinas), ciclização térmica sob fortes condições básicas (tal como t-butóxido de potássio) e então oxidação com dióxido de manganês sob condições convencionais (ver por exemplo Smith, M.B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley - Interscience 2001).

[0036] A reação variante (ii) pode ser realizada em tolueno e a ciclização

efetuada sob condições fortemente básicas (tal como t-butóxido de potássio).

[0037] L pode ser um grupo hidróxi o qual pode ser oxidado para o aldeído através de meios convencionais tais como 1,1,1-tris-(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodooxol-3-(1H)-ona para alquilação redutiva com HA-N(R^{20})$R^{2'}$ sob condições convencionais (ver por exemplo, Smith, M.B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley - Interscience 2001).

[0038] Alternativamente L pode ser bromo o qual pode ser alquilado com HA-N(R^{20})$R^{2'}$ sob condições convencionais.

[0039] Onde Q^1 e Q^2 juntos formam etilenodióxi o cetal pode ser convertido para a cetona (Q^1 e Q^2 juntos formam oxo) através de tratamento de hidrólise de ácido convencional com por exemplo HCl aquoso ou ácido trifluoroacético e a conversão para NR^2UR^5 por alquilação redutiva com amina $NHR^{2'}$ R^{20} (ver por exemplo Nudelman, A., et al, Tetrahedron 60 (2004) 1731 - 1748) e subsequentemente conversão para a amina requerida substituída, ou diretamente com NHR^2UR^5, tal como triacetoxiborohidreto de sódio em diclorometano/metanol.

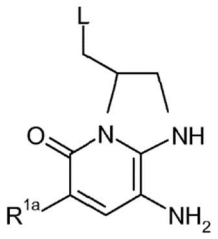
[0040] Convenientemente um de R^{20} e $R^{2'}$ é um grupo de proteção N, tal como t- butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou 9-fluorenilmetiloxicarbonil. Este pode ser removido através de vários métodos bem-conhecidos àqueles versados na técnica (ver, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley - Interscience, 1999), por exemplo, hidrólise de ácido convencional com, por exemplo, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico. A invenção ainda provê os compostos de fórmula (IIIA) na qual L é -A-N(R^{20})$R^{2'}$ e R^{20} é hidrogênio.

[0041] A amina livre de fórmula (IIIA) na qual R^{20} é hidrogênio pode ser convertida para NR^2UR^5 através de meios convencionais tal como formação de amida com um R^5COW derivado de acila, para compostos onde U é CO ou, onde U é CH_2, através de alquilação com um halogeneto de alquila R^5CH_2-halogeneto na presença de base, acilação / redução com um R^5COW derivado de acila ou alquilação redutiva

com um R^5CHO aldeído sob condições convencionais (ver, por exemplo, Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley - Interscience 2001). Os reagentes apropriados contendo o grupo R5 requerido são conhecidos compostos 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, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561, WO2004/035569, WO2004/089947, WO2003082835, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561, WO06132739, WO06134378, WO06137485, WO06081179, WO06081264, WO06081289, WO06081178, WO06081182, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690, WO08009700, WO2007067511 e EP0559285.

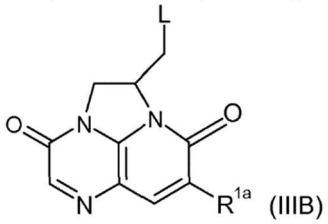
[0042] Onde R^5 contém um grupo NH, este pode ser protegido com um grupo de proteção N tal como t-butoxicarbonil, benziloxicarbonila ou 9-fluorenilmetiloxicarbonila durante o acoplamento do derivado de R^5 com a amina livre de fórmula (IIB). O grupo de proteção pode ser removido através de métodos convencionais, tal como através de tratamento com ácido trifluoroacético.

[0043] Em um aspecto adicional da invenção existe provido um processo para preparar compostos de fórmula (I) onde Z^1 é nitrogênio, e sais e/ou n-óxidos farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, cujo processo compreende reagir um composto de fórmula (IIB):



(IIB)

no qual L é um grupo de saída ou -A(Q^1) (Q^2), onde Q^1 e Q^2 estão ambos conectados ao mesmo átomo de carbono em A, Q^1 é H e Q^2 é N(R^{20})$R^{2'}$ ou Q^1 e Q^2 juntos formam etilenodióxi ou oxo, R^{20} é UR^5 ou um grupo conversível do mesmo e $R^{2'}$ is R^2 ou um grupo conversível do mesmo, A, R^{1a}, R^2, U e R^5, são como definidos na fórmula (I), com (i) etil bromoacetato seguido por ciclização e oxidação ou (ii) etil oxoacetato seguido por ciclização, para dar um compostos de fórmula (IIIB):



(IIIB)

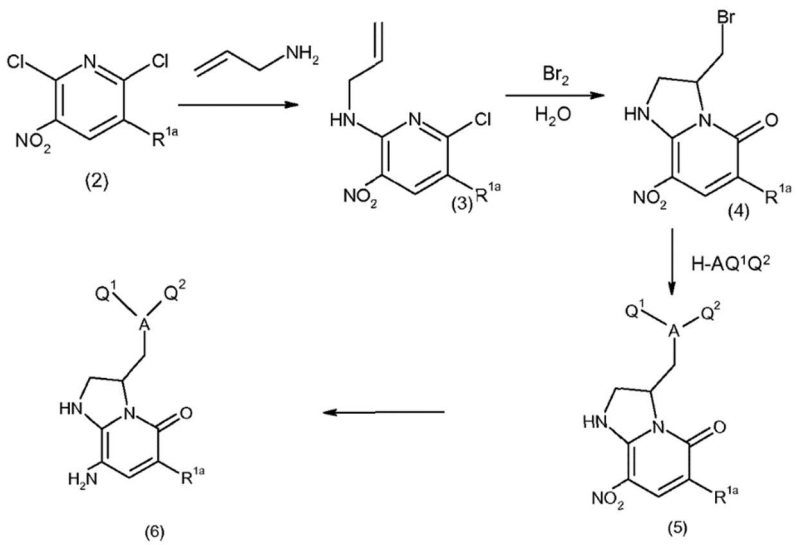
e a seguir ou como necessário convertendo L para -A-NR^2-UR^5, interconvertendo quaisquer grupos variáveis, e/ou formando um sal e/ou N-óxido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0044] A reação e transformações subsequentes são realizadas como para preparação dos compostos de fórmula (IIIA).

[0045] A invenção ainda provê os compostos de fórmula (IIIB) na qual L é -A-N(R^{20})$R^{2'}$ e R^{20} é hidrogênio.

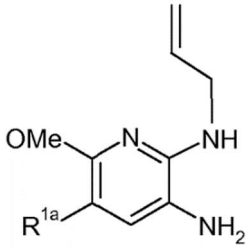
[0046] Os compostos de fórmula (IIB) (L= -A(Q^1) (Q^2)) podem ser preparados através do Esquema 1:

Esquema 1



[0047] Cloropiridina 2 pode ser reagida com alquilamina para dar 3 que pode então ser ciclizado com bromo gerando piridona 4 após um estímulo hidrolítico (ver Schmid, S et al, Synthesis, 2005 (18), 3107). O deslocamento com H-A(Q^1) (Q^2) dá 5 e hidrogenação de 5 sobre Pd/C pode dar amina 6.

[0048] Os compostos de fórmula (IIIA) podem ser preparados através do Esquema 2 utilizando os compostos de fórmula (IVA):

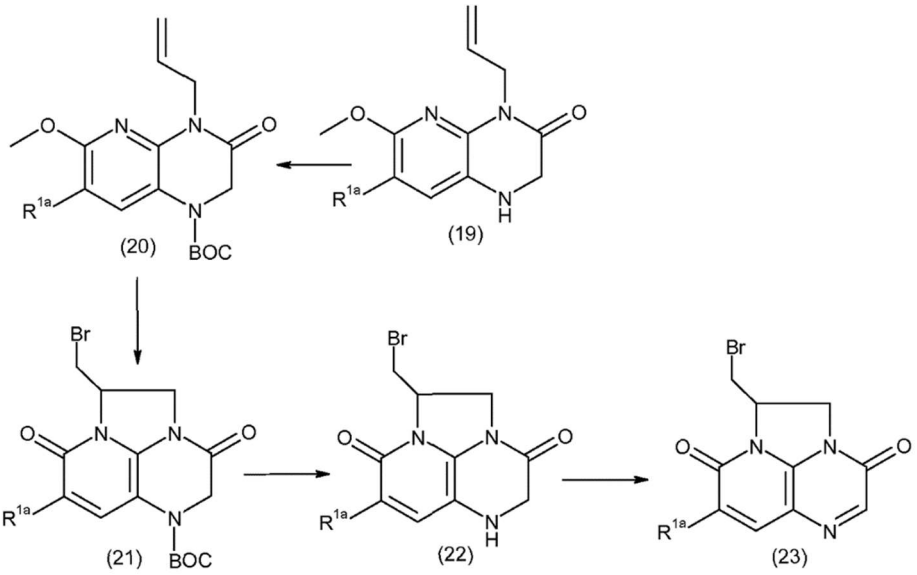


(IVA)

[0049] O material de partida pode ser preparado pela reação de compostos 3 a partir do Esquema 1 com metóxido de sódio e então redução com cloreto ou ditionato de sódio fino (II). A ciclização de (IVA) com ésteres de propionato dá (19) (Esquema 2) (ver Kalyanam, N. et al, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1992), 31B7, 415 - 420). Proteção padrão para dar (20) então ciclização com bromo (see Schmid, S et al, Synthesis, 2005 (18), 3107) pode então acessar bromometila análoga (21) que pode ser desprotegido com TFA para (22) e oxidizado com peróxido de hidrogênio ou dióxido

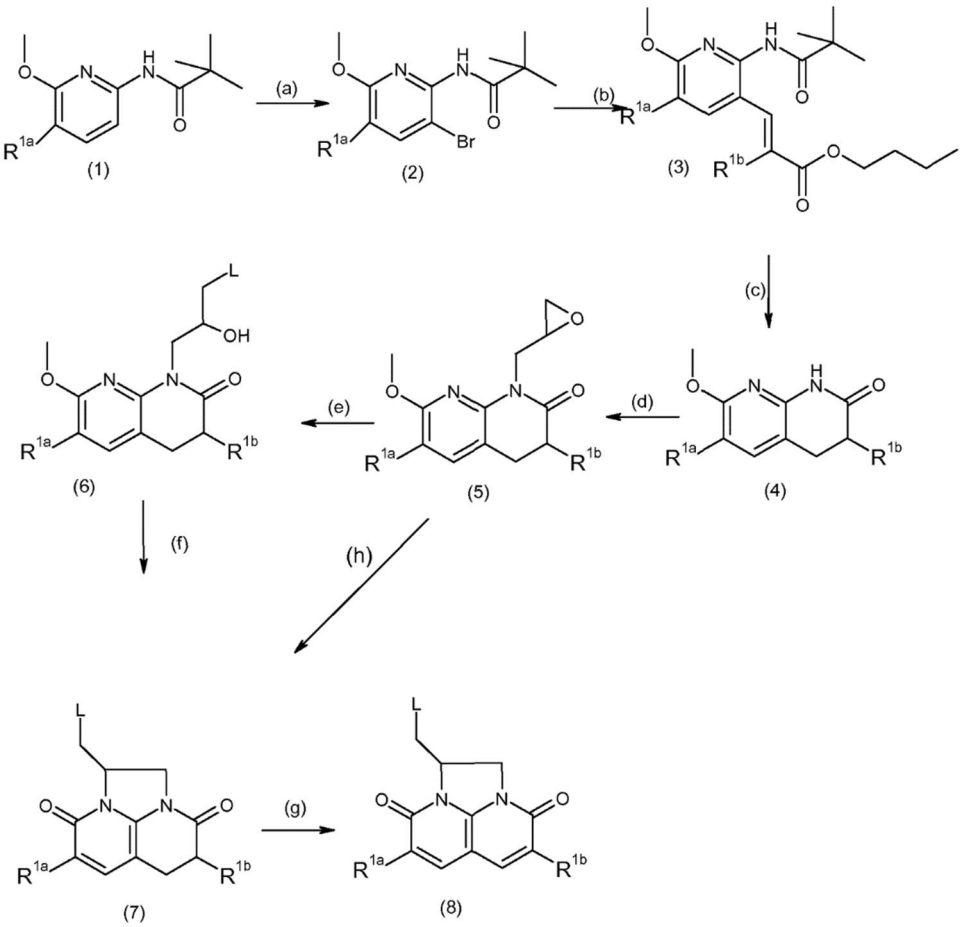
de manganês para dar (23) (see Sakata, G., Heterocycles (1985), 231, 143 - 51).

Esquema 2



[0050] Os compostos de fórmula (I) na qual Z^1 e Z^2 são ambos CH podem ser preparados através do Esquema 3:

Esquema 3



L é -A(Q^1) (Q^2)

(a) n-butil lítio, dibromoetano (b) tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(O), N,N-diciclohexilmetilamina, bis(tri-t-butilfosfina)paládio(0), butil acrilato (c) hidrogênio, paládio/carvão seguido por tratamento de ácido (HCl) (d) ver texto (e) amina H-A(Q^1) (Q^2), quente (f) metano anidrido sulfônico, trietilamina então KI (g) 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (h) i) DMF, quente, ii) cloreto de metanossulfonila, trietilamina, iii) amina H-A(Q^1) (Q^2), quente

[0051] A metilação de 1 (comercialmente disponível) com n-butil lítio seguido por brominação com dibromometano dando derivado de bromopiridina 2 (ver Zhichkin, P. et al, Synlett (2006), 3, 379 - 382 para exemplos deste tipo de química de metilação). A reação de Heck de 2 utilizando catálise de paládio (ver Sydorenko, N, et al, Organic & Biomolecular Chemistry (2005), 311, 2140 - 2144 para um exemplo deste tipo de catálise em uma reação de Helck) dá acrilato 3. Hidrogenação da ligação dupla

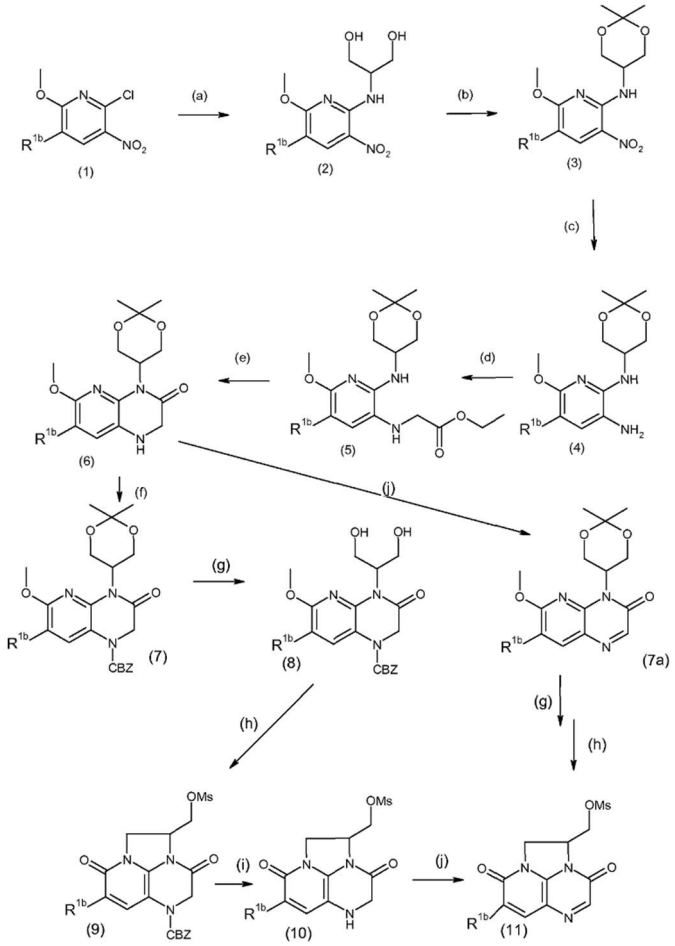
de 3 seguido por tratamento de ácido para remover o resíduo de pivalato e lactaminação de efeito rende o lactamo bicíclico 4. A conversão para o epóxido 5 pode ser efetuado em um número de maneiras – reação com epiclorohidrina sob condições básicas dá o epóxido racêmico.

[0052] A reação com (comercialmente disponível) R ou S-glicidil nosilato ((2R)- ou (2S)-2- oxiranilmetil 3-nitrobenzenossulfonato) ou (2R)- ou (25)-2-oxiranilmetil A- metilbenzenossulfonato, com base, por exemplo, hidreto de sódio ou t-butóxido de potássio, dá o correspondente epóxido quiral. Alternativamente, a alquilação com brometo de alila sob condições básicas dá o correspondente material N-alila que pode ser epoxidizado sob condições quiral ou não-quiral padrão para dar o correspondente epóxido quiral ou não-quiral. O(s) epóxido(s) 5 podem ser abertos com amina H-A(Q^1) (Q^2) tal como, 1,1-dimetiletil 4- piperidinilcarbamato através de aquecimento em DMF para dar 6 que pode então ciclizado com anidrido metanossulfônico para dar 7. Alternativamente, o epóxido 5 pode ser aberto e ciclizado diretamente com aquecimento, para dar 7 (L=OH). A oxidação para 8 pode ser realizada através de oxidação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). A conversão subsequente para compostos de fórmula (I) pode ser realizada como geralmente descrita aqui. Em particular, a conversão de L para A(Q^1) (Q^2) pode ser realizada em 7 ou 8. Como uma variação adicional ao Esquema 3, o epóxido 5 pode ser preparado a partir de 2 através de primeiramente introduzindo um grupo precursor de epóxido apropriado (-CH_2-CHOH-CH_2OH, protegido como um éster cíclico) antes de realizar as etapas (b) e (c).

[0053] A invenção prove ainda os compostos de fórmula 8 a partir do Esquema 3 no qual L é -A-N(R^{20})$R^{2'}$ e R^{20} é hidrogênio.

[0054] Os compostos de fórmula (I) nos quais Z^2 é N podem ser alternativamente preparados através do Esquema 4:

Esquema 4



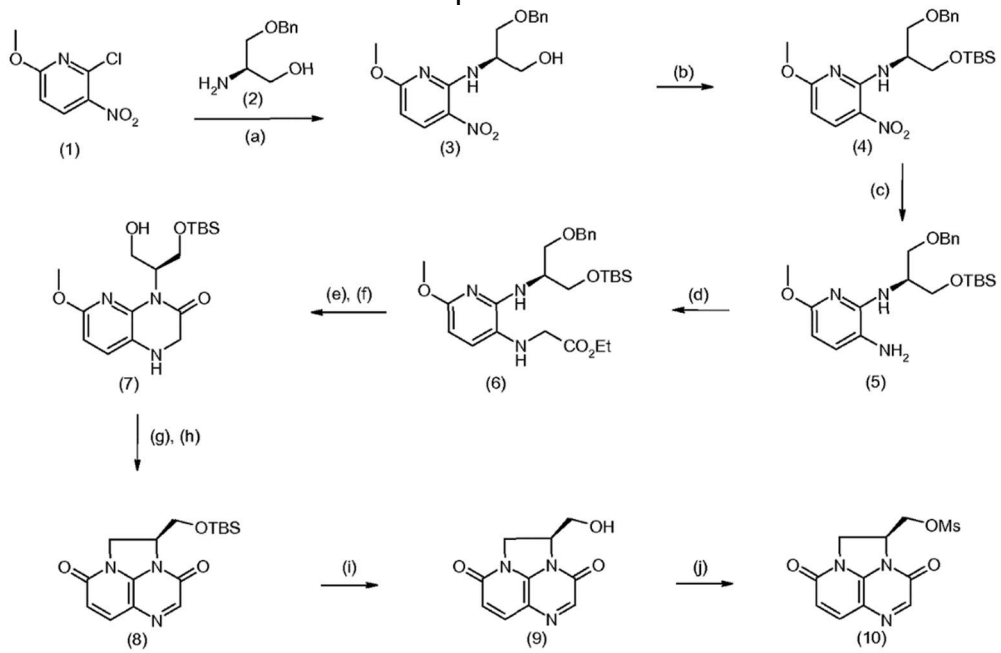
(a) 2-amino-1,3-propanodiol (b) dimetoxipropano, ácido p-toluenossulfônico (c) hidrogênio, paládio / carvão (d) etil bromoacetato, carbonato de potássio (e) hidreto de sódio (f) cloroformiato de benzila (g) ácido aquoso (h) anidrido metano sulfônico (i) Hidrogênio, paládio / carvão (j) MnO_2

[0055] A reação de nitropiridina 1 com 2-amino-1,3-propanodiol dá diol 2 o qual é protegido como acetal 3. A redução do grupo nitro dá amina 4 a qual é alquilada para render éster 5. A ciclização pode ser efetuada com hidreto de sódio para dar 6. Este é protegido com um grupo carboxibenzila (CBz) 7 então partido para dar o diol 8. A ciclização com anidrido metanossulfônico dá o mesilato 9, então hidrogenólise do grupo CBz 10 e oxidação subsequente com dióxido de manganês dá o mesilato intermediário de chave de diona 11. A ordem das etapas pode ser trocada para ir via (7a). O mesilato 11 pode ser convertido para o composto de fórmula (I)

como geralmente descrito aqui.

[0056] Os compostos quirais de fórmula (I) na qual Z^2 é N podem alternativamente ser preparados através do Esquema 4a:

Esquema 4a



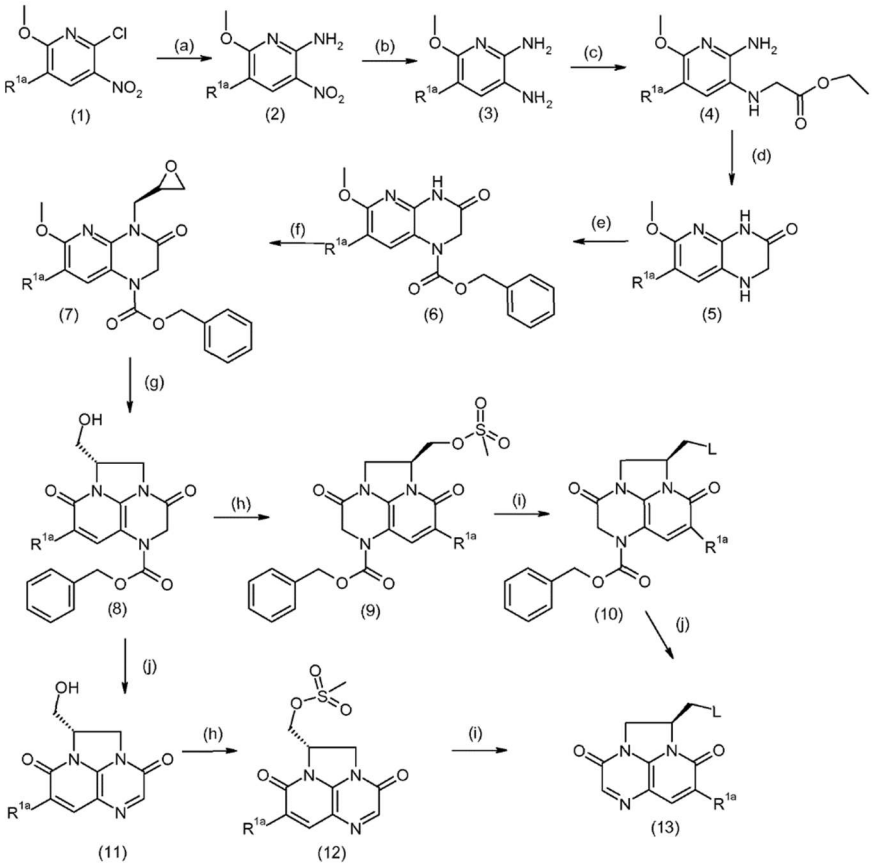
Bn = benzila

(a) EtOH, refluxo, (b) TBS-Cl, (c) Zinco, ácido acético, (d) etil bromoacetato, carbonato de potássio (e) NaOH, (f) hidrogênio, paládio / carvão, (g) MnO_2, (h) anidrido metanossulfônico (i) TFA, (j) anidrido metanossulfônico.

[0057] A reação de nitropiridina 1 com amina quiral 2 dá o intermediário 3. A proteção de 3 com terc-butil-dimetilsililcloreto dá 4. A redução do grupo nitro dá a amina 5, que é alquilada para render éster 6. A ciclização de 6 pode ser efetuada com hidreto de sódio e então tratamento com hidrogênio sobre um catalisador de paládio / carvão dá o intermediário 7. A oxidação com dióxido de manganês e tratamento com anidrido metanossulfônico dá 8. Este intermediário pode ser desprotegido com TFA para dar 9 e reagido com anidrido metanossulfônico para dar 10. O mesilato 10 formado pode então ser convertido para o composto de fórmula (I) como geralmente descrito aqui.

[0058] Os compostos de fórmula (I) na qual Z^1 é N podem ser alternativamente preparados através do Esquema 5:

Esquema 5



L é -A(Q^1) (Q^2)

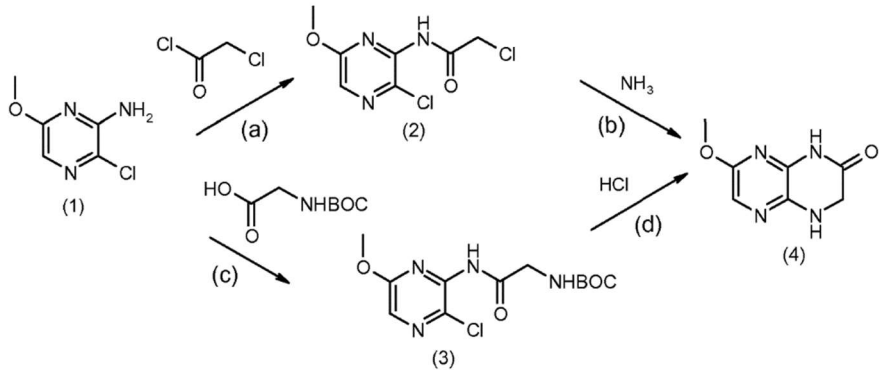
(a) NH_3/MeOH (b) hidrogênio, paládio / carvão (c) etil bromoacetato, carbonato de potássio (d) terc-butóxido de potássio (e) CBzCl (f) NaOH, (*S*)-glicidil nosilato (g) DMF, aquecido (h) cloreto de metanossulfonila (i) amina H-A(Q^1) (Q^2), aquecido (j) hidrogênio, paládio / carvão então MnO2

[0059] A reação de nitropiridina 1 com amônia dá nitro-piridina 2 que é reduzida a bis-anilina 3. A alquilação com etil bromoacetato seguida de ciclização com terc-butóxido de potássio dá 5. Este é protegido com um grupo carboxibenzila para dar 6 que pode então ser reagido com (comercialmente disponível) S-glicidil nosilato ((2S)-2-oxiranilmetil 3-nitrobenzenossulfonato) para dar 7. A ciclização sob condições térmicas dá 8. A metilação, deslocamento com uma amina apropriada, hidrogenólise

do grupo CBz 10 e oxidação subsequente com óxido de dióxido de manganês dá 13. Alternativamente, a hidrogenólise do grupo CBz 10 e oxidação subsequente com dióxido de manganês, seguida de metilação e deslocamento com uma amina apropriada também dá 13. Isto pode ser convertido ao composto de fórmula (I) como geralmente descrito aqui.

[0060] Os compostos de fórmula (I) na qual Z^1 e Z^2 são ambos N podem ser preparados através do Esquema 6:

Esquema 6



(a) cloreto de cloroacetila (b) amônia (c) Boc-glicina (d) HCl

[0061] O composto 1 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(24), 5446 - 5449) é convertido para 2 por acilação com cloreto de cloroacetila através de tratamento com amônia para dar 4. Alternativamente 1 pode ser convertido para 3 através de acoplamento com Boc-glicina seguido por desproteção acídica para dar 4. O composto 4 pode então ser convertido a um composto de fórmula 1 por analogia com a conversão do composto 5 do Esquema 5.

[0062] As interconversões de R^{1a}, R^{1b}, R^2, A e R^5 são convencionais. Em compostos que contêm um grupo hidróxi opcionalmente protegido, grupos hidróxi de proteção convencionais adequados que podem ser removidos sem romper o restante da molécula incluem grupos acila e alquilsilila. Grupos de proteção N são removidos através de métodos convencionais.

[0063] A interconversão dos grupos R^{1a} e R^{1b} podem ser realizadas convencionalmente, nos compostos de fórmula 1. Por exemplo, metóxi de R^{1a} ou R^{1b}

é conversível a hidróxi de R^{1a} ou R^{1b} através de tratamento com lítio e difenilfosfina (método geral descrito em Ireland et al, J. Amer. Chem. Soc, 1973, 7829) ou HBr. A alquilação do grupo hidróxi com uma alquila adequada derivada produzindo um grupo de saída tal como halogeneto, rende alcóxi substituído com R^{1a} ou R^{1b} . R^{1a} ou R^{1b} halo tal como bromo pode ser convertido a ciano através de tratamento com cobre (I) cianida em N,N-dimetilformamida. R^{1a} ou R^{1b} carbóxi pode ser obtido através de hidrólise convencional de R1a ou R1b ciano, e o carbóxi convertido à hidroximetila através de redução convencional.

[0064] Os compostos de fórmula HA-N(R^{20})$R^{2'}$ são compostos conhecidos ou podem ser preparados analogamente aos compostos conhecidos, ver, por exemplo, WO2004/035569, WO2004/089947, WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047 e WO06014580, WO06134378, WO06137485, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690 e WO08009700.

[0065] Detalhes adicionais para a preparação de compostos da fórmula (I) são encontrados nos exemplos.

[0066] Os compostos antibacterianos de acordo com a invenção podem ser formulados para administração em qualquer maneira conveniente para uso em medicina humana ou veterinária, por analogia com outros compostos antibacterianos / antitubercular.

[0067] As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas para administração por qualquer via e inclui aquelas em uma forma adaptada para uso oral, tópico ou parenteral e pode ser utilizada para o tratamento de

infecção bacteriana incluindo tuberculose em mamíferos incluindo humanos.

[0068] Os compostos podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, supositórios, cremes ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões orais ou parenterais estéril.

[0069] As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas oftálmicas e colírio oftálmico ou de ouvido, de uso impregnado ou aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados tais como conservantes, solventes para assistir a penetração de fármaco e emolientes em pomadas e cremes.

[0070] As formulações podem também conter veículos convencionais compatíveis, tais como bases de creme ou pomada e álcool etanol ou oleíla para loções. Tais veículos podem estar presentes como a partir 1% até cerca de 98% da formulação. Mais usualmente eles irão formar até cerca de 80% da formulação.

[0071] Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem ser na forma de apresentação de dose única, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes aglutinantes, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; preenchedores, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; comprimidos lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo, amido de batata; ou agentes umectantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem-conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outros veículos adequados antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, metil celulose, xarope de glicose, gelatina,

hidroxietil celulose, carboximetil celulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras hidrogenadas comestíveis, agentes emulsificantes, por exemplo, lecitina, monooleato de sorbitan, ou acácia; veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo, *p*-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico, e, se desejado, agentes de coloração ou aromatizante convencionais.

[0072] Os supositórios irão conter bases de supositório convencionais, por exemplo, manteiga de cacau ou outro glicerídeo.

[0073] Para administração parenteral, formas de dosagem únicas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, água sendo preferida. O composto, dependendo do veículo e concentração utilizada, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. Nas soluções de preparação o composto pode ser dissolvido em água para injeção e o filtro esterilizado antes do enchimento para o frasco adequado ou ampola e vedação.

[0074] Vantajosamente, agentes tais como um anestésico local, agentes conservantes e de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser resfriada após preencher para a via e a água removida a vácuo. O pó liofilizado seco é então vedado no frasco e um frasco acompanhante de água para injeção pode ser fornecido para reconstituir o líquido anterior para uso. As suspensões parenterais são preparadas substancialmente da mesma maneira exceto que o composto é suspenso no veículo ao invés de ser dissolvido e a esterilização não puder ser acompanhada pela filtração. O composto pode ser esterilizado através de exposição ao óxido etileno antes de suspender no veículo estéril. Vantajosamente, um tensoativo ou agente umectante está incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

[0075] As composições podem conter a partir de 0,1 % em peso,

preferencialmente de 10 a 60 % em peso, do material ativo, dependendo do método de administração. Onde as composições compreendem unidades de dosagem, cada unidade irá preferencialmente conter de 50 a 100 mg do ingrediente ativo. A dosagem como empregada para tratamento de adultos humanos irá variar preferencialmente de 100 a 3000 mg por dia, por exemplo, 1500 mg por dia dependendo da via e frequência de administração. Tal dosagem compreende de cerca de 1,5 a cerca de 50 mg / kg por dia. Apropriadamente, a dosagem é de 5 a 30 mg / kg por dia.

[0076] O composto da formula (I) pode ser o agente terapêutico único nas composições da invenção ou uma combinação com outros antibacterianos incluindo os compostos antituberculares. Caso o outro antibacteriano seja um β-lactamo então um inibidor de β-lactamase pode também ser empregado.

[0077] Os compostos da fórmula (I) podem ser utilizados no tratamento de infecções bacterianas causadas por uma ampla faixa de organismos incluindo ambos organismos Gram-negativo e Gram-positivo, tais como infecções do trato respiratório superior e/ou inferior, infecções da pelo e de tecido macio e/ou infecções do trato urinário. Os compostos da fórmula (I) podem ser também utilizados no tratamento de tuberculose causada pelo *Mycobacterium tuberculosis.* Alguns compostos da fórmula (I) podem ser ativos contra mais de um organismo. Isto pode ser determinado pelos métodos descritos aqui.

[0078] Os exemplos a seguir ilustram a preparação de certos compostos da fórmula (I) e a atividade de certos compostos da fórmula (I) contra vários organismos bacterianos incluindo *Mycobacterium tuberculosis.*

Exemplos e Experimentos

Geral

Abreviações nos Exemplos:

MS = espectro de massa

ES = Espectroscopia de massa por eletropulverização

LCMS / LC-MS = Espectroscopia de massa por Cromatografia líquida

HPLC = Cromatografia líquida de alta pressão

T.A. = temperatura ambiente

Rf = Fator de retenção

[0079] Certos reagentes são também abreviados aqui. TFA se refere ao ácido trifluoroacético, THF se refere ao tetrahidrofurano, Pd/C se refere ao paládio no catalisador de carbono, DCM se refere a diclorometano, MeOH se refere a metanol, DMF se refere à dimetilformamida, EtOAc se refere a etilacetato, DDQ se refere a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, $NaBH(OAc)_3$ se refere a triacetoxiborohidreto de sódio, $Pd_2(dba)_3$ se refere a tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0).

[0080] Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H NMR) foram registrados a 400 ou 250 MHz, e trocas químicas são registradas em partes por milhão (ppm) campo abaixo a partir do tetrametilsilano interno padrão tetrametilsilano (TMS). Abreviações para dados NMR são como seguem: s = unipleto, d = dupleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto, dd = dupleto de dupletos, dt = dupleto de tripletos, td = tripleto de dupletos, app = aparente, br = amplo. J indica o acoplamento de NMR constante medido em Hertz. $CDCl_3$ é deuteriocloroformio e CD_3OD é tetradeuteriometanol. O espectro de massa foi obtido utilizando técnicas de ionização por eletropulverização (ES). Todas as temperaturas são registradas em graus Celsius.

[0081] MP - carbonato se refere a macroporos trietilamônio metilpoliestireno carbonato (Argonaut Technologies). Amberlyst®A21 é uma resina macro reticular básico enfraquecido com funcionalidade de alquil amina, marca ©Registrada de Rohm & Haas Co.

[0082] AD alfa mix é preparada misturando osmato de potássio ($K_2OsO_4.2H_2O$) (0,52g), (3a,9R,3'''a,4'''b,9'''R)-9,9'-[1,4-ftalazinadiilbis(oxi)]bis[6'-(metilóxi)-10,11-dihidrocinconan] [$(DHQ)_2PHAL$] (5,52g), então adicionando

ferricianida de potássio [$K_3Fe(CN)_6$] (70Og) e carbonato de potássio em pó (294g). Esta mistura é agitada em um misturador por 30 minutos. Isto provê aproximadamente 1kg de AD mix alfa, o qual está comercialmente disponível proveniente de Aldrich. Ver K. Barry Sharpless et al, J. Org. Chem., 1992, 57 10, 2771. AD mix beta é a mistura correspondente preparada com (*9S,9'''S*)-9,9'-[1,4-ftalazinadiilbis(óxi)]bis[6'-(metilóxi)-10,11-dihidrocinconan] [$(DHQD)_2PHAL$]. Onde AD mix alfa / beta for referido, esta é uma mistura 1:1 do mix alfa e beta.

[0083] Celite® é um filtro composto de sílica diatomácea lavada com ácido, e é uma marca de Manville Corp., Denver, Colorado.

[0084] O cartucho SCX é uma coluna de permute de íon contendo resina forte de permuta de cátion (ácido benzeno sulfônico) fornecido por Varian, USA.

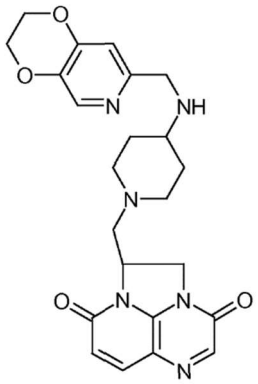
[0085] Chiralpak IA e Chiralpak AS-H são polissacarídeos baseados em colunas HPLC quiral (Chiral Technologies Inc.). Colunas Chiralpak AS-H compreendem amilase tris[(S)-alfa-metilbenzilcarbamato) revestido com 5μm de sílica. Colunas Chiralpak IA compreendem sílica para colunas preparativas (tamanho da partícula de 5 μm, 21 mm ID x 250 mm L) imobilizado com amilase tris(3,5-dimetilfenilcarbamato). Colunas Chiralpak AD e AD-H compreendem sílica para colunas preparativas (tamanho da partícula de 5 μm AD-H e 10 μm AD, 21 mm ID x 250 mm L; tamanho da partícula 20 μM AD, 101 mm ID x 250 mm L) revestida com amilase tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) (Chiral Technologies USA). Os tempos de retenção medidos são dependentes das condições precisas dos procedimentos de cromatografia. Onde citado abaixo nos Exemplos eles são indicativos da ordem de eluição. Kromisil 5 mícron coluna C-18 (21 mm X 250 mm) compreende octadecilsilano quimicamente ligado a 5 mícrons de sílica-gel porosa.

[0086] Como será entendido pelos versados na técnica de química, as referências às preparações realizadas de uma maneira similar a, ou pelo método geral de, outras preparações, podem englobar variações nos parâmetros de rotina tais

como tempo, temperatura, condições de estímulo, trocas menores em quantidades de reagentes, etc.

[0087] Os reagentes envolvendo hidretos metálicos incluindo hidreto de lítio, hidreto de alumínio lítio, hidreto de di-isobutilalumínio, hidreto de sódio, borohidreto de sódio e triacetoxiborohidreto de sódio são realizados sob argônio ou outro gás inerte.

Exemplo 1 Dicloridrato de 1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



(a) 6-Cloro-3-nitro-N-2-propen-1-il-2-piridinamina

[0088] Este foi preparado através de uma modificação do método de Schmid, S., et al, Synthesis (2005), (18), 3107 - 3118. Uma solução de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (8.0g, 41.45 mmol) em diclorometano anídrico (180 ml) foi resfriada a -15^{0}C, sob argônio. Trietilamina (6,0 ml, 43 mmol) foi adicionada e então alilamina (3,23 ml, 43 mmol) foi adicionada em pequenas porções por 3 horas, mantendo a temperatura a -15^{0}C. A mistura de reação foi agitada durante a noite tempo no qual aqueceu à temperatura ambiente. A mistura de reação foi lavada com ácido cítrico aquoso 0,2M (100 ml), solução aquosa de $NaHCO_3$ saturada (100 ml), passada através de uma frita hidrofóbica e evaporada a um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em sílica eluindo com um acetato de etila de 0 a 50 % em hexano dando um sólido amarelo (7,49g, 85 %).

$C_8H_8ClN_3O_2$ requer 213, MS (ES+) m/z 214, 216(MH^+).

(b) 3-(Bromometil)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-5(1H)-ona

[0089] Este foi preparado através de uma modificação do método de Schmid, S., et al, Syntesis (2005), (18), 3107 – 3118. Uma solução de 6-cloro-3-nitro-N-2-propen-1-il-2-piridinamina (20g, 93,6 mmol) em clorobenzeno (500 ml) foi tratado com uma solução contendo bromo (4,75ml, 92,7 mmol) em clorobenzeno (100 ml), gota a gota por 4,5 horas, mantendo T < 26^0C com resfriamento quando necessário. A suspensão pesada foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas e diluída com hexano (200 ml) e então a mistura de reação foi a seguir aprofundada em hexano (1000 ml). Após 15 minutos o precipitado laranja foi coletado através de filtração e lavado com hexano (250 ml) para dar 26,6g de um sólido laranja (brometo de 3-(bromometil)-5-cloro-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[l,2-α]piridin-1-iona). Este intermediário foi adicionado, por 45 minutos, a uma mistura rapidamente agitada de solução aquosa de $NaHCO_3$ saturada (1000 ml) e acetato de etila (500 ml). A mistura vermelha claro foi agitada por 1 hora, diluída com acetato de etila (200 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (200 ml) e os extratos orgânicos foram combinados, secos (sulfato de sódio anidro), filtrados e evaporados para dar o produto com um sólido marrom (18,3g, contém 40 % de 6-bromo-3-(bromometil)-8-nitro-2,3- dihidroimidazo [1,2-α]piridin-5 (1H)-ona).

$C_8H_8BrN_3O_3$ requer 273, MS (ES+) m/z 274, 276(MH^+).

(c) carbamato de 1,1-Dimetiletil {1-[(8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil]-4-piperidinil}

[0090] Uma suspensão de uma mistura 3:2 de 3-(bromometil)-8-nitro-2,3- dihidroimidazo [1,2-α]piridin-5(1H)-ona e 6-bromo-3-(bromometil)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[l,2-α]piridin-5(1H)-ona (18,2g) foi tratada com 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (26,6g, 132,8 mmol) em acetonitrila (900 ml) a seguir piridina (10,7 ml, 132 mmol). A mistura foi aquecida a 60º C sob argônio por 17 horas e a

seguir aquecida a 70º C por 2 horas, resfriada e evaporada a cerca de metade do volume. O precipitado pesado amarelo foi removido através de filtração e bem-lavado com dietil éter. O filtrado foi evaporado à secura e o resíduo particionado entre clorofórmio (500 ml) e água (200 ml). O material não-dissolvido foi removido através de filtração e lavado com clorofórmio (100 ml). As camadas no filtrado foram separadas e a camada aquosa foi lavada com clorofórmio (200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram passados através de uma frita hidrofóbica e evaporados a uma goma amarela escura que foi cromatografada eluindo com 0 a 100 % de acetato de etila em hexano a seguir 0 a 30 % de metanol em acetato de etila para dar um sólido amarelo (10,98g).

$C_{18}H_{27}N_5O_5$ requer 393, MS (ES+) m/z 394(MH^+).

(d) carbonato de 1,1-Dimetiletil {1-[(3,8-dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il)metil]-4-piperidinil}

[0091] Uma suspensão de carbamato de 1,1-dimetiletil{1-[(8-nitro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-α]piridin-3-il)metil]-4-piperidinil} (2,0g, 5,08 mmol) e carbonato de potássio anidro (700 mg, 5,06 mmol) em álcool absoluto (150 ml) foi hidrogenado à pressão atmosférica na presença de 10% de Pd em C (1g) por 4 horas. A reação foi filtrada através de Keiselguhr, lavada através com etanol (100 ml) e a mistura violeta escura foi reagida imediatamente com carbonato de potássio anidro (1,4g, 10 mmol) e etil bromoacetato (550ul, 4,95 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 20 horas e então aquecida a 60^0C por 30 minutos. Após 45 minutos um adicional de 0,25 ml de bromoacetato de etila foi adicionado e aquecido a 60º C por 1,5 horas. 0,25 ml de bromoacetato de etila foi adicionado e a reação foi novamente aquecida a 60º C por 1 hora. A reação foi filtrada através de Keiselguhr e evaporada à secura. A mistura sofreu azeotropismo com clorofórmio e a seguir cromatografado eluindo com 0 a 100 % de acetato de etila em hexano e a seguir com 0 a 20 % de metanol em acetato de etila. Uma segunda purificação eluindo com 0 a 50 % de

metanol em acetato de etila deu uma goma escura (37 mg, 1,6%).

$C_{20}H_{27}N_5O_2$ requer 401, MS (ES+) m/z 402(MH^+).

(e) 1-[(4-Amino-l-piperidinil)metil]-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

[0092] Uma solução de carbamato de 1,1-dimetiletil {1-[(3,8-dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il)metil]-4-piperidinil} (37mg, 0,092 mmol) em diclorometano anidro (2ml) foi tratado com TFA (1ml) e agitado à temperatura ambiente por 1 hora, evaporado à secura, misturado com diclorometano anidro e evaporado a uma goma escura. Esta goma foi dissolvida em diclorometano : metanol 1:1 (10ml) e tratada com resina de carbonato MP (600 mg) e agitada por 1,5 horas. A reação foi filtrada e a resina foi lavada com diclorometano : metanol 1:1 (30ml) e o filtrado foi evaporado à secura. A purificação em uma coluna de 5g SCX eluindo com metanol a um gradiente de amônia metanólica 2N deu o produto como uma goma. Evaporação adicional proveniente de dietil éter deu o produto como um sólido marrom (22,8mg, 82 %).

$C_{15}H_{19}N_5O_2$ requer 301, MS (ES+) m/z 302(MH^+).

(f) Composto título

[0093] Uma solução de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (22,8 mg, 0,0757 mmol) em diclorometano anidro (3ml) e metanol anidro (0,6ml) foi tratada com 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (12,5 mg, 0,076 mmol) (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 2(c) ou WO03/087098 Exemplo 19(d)) e agitada, sob argônio, por 15 minutos e então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (48 mg, 0,226 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 17 horas. A reação foi a seguir tratada com uma porção adicional de 2,3-dihidro[l,4]dioxino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (2 mg) e triacetoxiborohidreto de sódio (l0 mg) e a mistura foi agitada por 4 horas, tratada com solução aquosa de $NaHCO_3$ saturada (1ml) e agitada por 10

minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com diclorometano:metanol 9:1 (2 X 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram passados através de uma frita hidrofóbica e evaporados a uma goma marrom que foi cromatografada eluindo com 0 a 30 % de metanol em diclorometano para dar a base livre do composto de título como uma goma amarela (20,6 mg, 60 %).

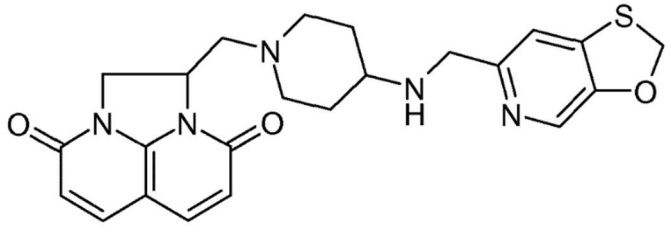
$C_{23}H_{26}N_6O_4$ requer 450, MS (ES+) m/z 451(MH^+).

^{1}H NMR (250 MHz) δ($CDCl_3$) 1,38 – 1,54 (2H, m), 1,83 – 1,93 (2H, m), 2,19 – 2,36 (2H, m), 2,54 – 2,73 (3H, m), 2,93 – 2,98 (1H, m), 3,09 – 3,15 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,26 – 4,61 (6H, m), 4,96 – 5,05 (1H, m), 6,33 (1H, d), 6,82 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,87 (1H, s) e 8,10 (1H, s)

[0094] A base livre do composto de título foi dissolvida em diclorometano anidro (2 ml) e metanol anidro (0,5 ml) e tratada com HCl 1M em dietil éter (0,5 ml). Dietil éter foi adicionado (5 ml) e a suspensão foi resfriada. Após centrifugação o solvente foi removido e o sólido foi seco para dar o composto de título como um sólido marrom (23.5mg).

$C_{23}H_{26}N_6O_4$ requer 450, MS (ES+) m/z 451(MH^+).

Exemplo 2 cloridrato de 1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9- diona



(a) *N*-(6-Cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida

[0095] Uma solução de 6-cloro-2-piridinamina (13,776 g, 107 mmol) em tolueno (100ml) e trietilamina (16,28 ml, 118 mmol) a 50^{0}C sob argônio foi tratada com cloreto de 2,2- dimetilpropanoila (13,81 ml, 112 mmol). A reação foi então agitada a 50^{0}C por 4h e a seguir à TA por 18 h. HCl 2M (200 ml) foi então adicionado e a mistura foi extraída com dietil éter (3 X 500 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$),

filtrados e evaporados para dar o produto como um sólido marrom (21,005g, 92 %).
MS (ES+) m/z 213/215 (MH^+).

(b) λ/-(3-Bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida

[0096] Uma solução de *N*-(6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida (4,83g, 22,7 mmol) em THF (40ml) a -78^{0}C foi tratada com *n*-butil lítio (20 ml, 2,5M em Hexanos, 50 mmol) durante 10 min e a seguir permitido aquecer a 0^{0}C, agitada a 0^{0}C por 3h e então esfriada novamente a -78^{0}C. A reação foi então tratada gota a gota com dibromoetano (2,057 ml, 23,9 mmol) e a reação foi permitida aquecer a TA e agitada a TA por 0,5 h. A reação foi então tratada com água (5 ml), agitada a TA por 5 min, tratada com mais água (500 ml) e extraída com dietil éter (3 X 500 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e o resíduo cromatografado (0 a 25 % de etil acetato:Hexano) para dar o produto como um sólido marrom (3,489g, 53 %).
MS (ES+) m/z 291/293/295 (MH^+).

(c) *N*-(3-Bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida

[0097] Uma solução de *N*-(3-bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetilpropanamida (2,305g, 7,907 mmol) em DMF (40 ml) a 0^{0}C sob argônio foi tratada com hidreto de sódio (0,696g, 17,395 mmol) e então permitida aquecer à TA durante 0,25 h, agitada à TA durante 0,25 h e a seguir tratada com iodeto de alila (1,61 ml, 17,395 mmol) e agitada a TA por 1h. A reação foi a seguir tratada com água (10 ml), concentrada a aproximadamente 5 ml, tratada com mais água (200 ml) e extraída com DCM (3 X 200 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e o resíduo cromatografado (0 a 20 % de acetato de etila:Hexano) para dar o produto como um óleo amarelo que solidificou para um sólido off - white (5,324 g, 67 %).
MS (ES+) m/z 331/333/335 (MH^+).

(d) *N*-[3-Bromo-6-(metilóxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida

[0098] Uma solução de *N*-(3-bromo-6-cloro-2-piridinil)-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida (12,388 g, 37,370 mmol) em metanol (100 ml) a TA sob argônio foi tratado com solução de metóxido de sódio (25 % por cento em volume em metanol, 17,76 g, 82,212 mmol) e então aquecida a refluxo por 42 h. A reação foi a seguir resfriada, tratada com água (500 ml), e extraída com dietil éter (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), e evaporados para dar o produto (10,918 g, 89 %).

MS (ES+) m/z 327/329 (MH^+).

(e) N-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-2,2-dimetilpropanamida

[0099] Uma solução de N-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-*N*-2-propen-1-ilpropanamida (1,246 g, 3,81 mmol) em terc-butanol (40 ml) a TA sob argônio foi tratada com água (40ml) e então com AD-mix α (2,86g) e AD-mix β (2,86 g) e agitada a TA por 18 h. A reação foi a seguir tratada com sulfito de sódio aquoso saturado (40 ml), agitada por 10 min, extraída com 20 % de metanol / DCM (3 X 100 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), e evaporados para dar o produto bruto (1,728 g, 126 %) contendo o terc-butanol residual.

MS (ES+) m/z 361/363 (MH^+).

(f) N-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-N-[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]propanamida

[00100] Uma solução de *N*-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-*N*-(2,3-dihidroxipropil)-2,2-dimetilpropanamida (7,628 g, 21,130 mmol) em DCM (100 ml) e piridina (3,407 ml, 42,26 mmol) a -78°C sob argônio foi tratada com uma solução de trifosgene (6,27 g, 21,130 mmol) em DCM (20 ml) durante 5 min e a reação foi a seguir permitida aquecer a TA e agitada a TA por 30 min. A reação foi então cuidadosamente tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio (200ml), extraída com DCM (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), e evaporados e cromatografados (0 a 50 % de etil acetato :Hexano) para dar o produto como um sólido

branco (5,722 g, 70 %).

MS (ES+) m/z 387/389 (MH^+).

(g) (2*E*)-3-[2-{(2,2-dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propenoato de butila

[00101] Uma mistura de N-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetil-N-[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]propanamida (5,722 g, 14,722 mmol), $Pd(Ptu_3)_2$ (151 mg, 0,296 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (135 mg, 0,149 mmol), em 1,4-dioxano (40 ml) foi tratada com N,N'-diciclohexilmetilamina (3,48 ml, 16,265 mmol) e acrilato de n-butila (2,54 ml, 17,743 mmol) e a mistura foi então aquecida a 80^0C por 1 h. A reação foi então resfriada, tratada com água (200 ml), extraída com DCM (3 x 200ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), e evaporados e cromatografados (0 a 50 % acetato de etila:Hexano) para dar o produto como um óleo amarelo (6,156 g, 96 %).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

(h) 3-[2-{(2,2-dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butila

[00102] Uma solução de (2*E*)-3-[2-{(2,2-dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4- il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propanoato de butila (6,156 g, 14,184 mmol) em etanol (200 ml) foi tratada com paládio em carbono (10 % de pasta, 1,23 g) e a mistura foi a seguir agitada a TA sob atmosfera de hidrogênio por 18 h. A mistura de reação foi a seguir filtrada através de uma almofada fina de Celite, eluindo com mais etanol (200 ml). O filtrado orgânico foi então evaporado para dar o produto como um óleo amarelo (6,065 g, 98 %).

MS (ES+) m/z 437 (MH^+).

(i) 1-(2,3-Dihidroxipropil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

[00103] Uma solução de 3-[2-{(2,2-dimetilpropanoil)[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]amino}-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butila (6,065 g, 13,911 mmol) em metanol (100ml) foi tratada com HCl concentrado aquoso (12M, 50 ml) e a seguir

aquecido a refluxo por 48 h. A mistura de reação foi então concentrada a aproximadamente 50 ml, neutralizada com carbonato de potássio e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 100ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), e evaporados para dar o produto bruto como um óleo amarelo (2,325 g, 66 %).

MS (ES+) m/z 279 (MH^+).

(j) 7-(Metiloxi)-1-(2-oxiranilmetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

[00104] Uma solução de 1-(2,3-dihidroxipropil)-7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (2,325 g, 9,226 mmol) em DCM (40 ml) e trietilamina (1,915 ml, 13,839 mmol) a 0^0C sob argônio foi tratada com cloreto de metanossulfonila (0,714 ml, 9,226 mmol) e agitada a 0^0C por 0,5 h. A mistura de reação foi então tratada com água (100 ml), extraída com DCM (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), e evaporados. O resíduo foi a seguir dissolvido em metanol (50ml) e tratado com carbonato de potássio (6,366 g, 46,130 mmol) e agitado a TA por 15 min. A mistura de reação foi então tratada com água (100 ml), extraída com DCM (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), evaporados e cromatografados (0 a 100 % de acetato de etila:Hexano) para dar o produto como um óleo amarelo (428 mg, 20 %).

MS (ES+) m/z 235 (MH^+).

(k) 1,1-Dimetiletil (1-{2-hidroxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]propil}-4-piperidinil)carbamato

[00105] Uma solução de 7-(metiloxi)-1-(2-oxiranilmetil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (428 mg, 1,829 mmol) e 1,1 -dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (366 mg, 1,829mmol) em DMF (2 ml) sob argônio foi aquecida a $12O^0C$ por 1 h. A mistura foi então evaporada e cromatografada (0 a 10 % metanol / DCM) para dar o produto como um óleo amarelo (301 mg, 38 %).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

1 carbamato de 1,1-Dimetiletil {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-

ij]-1,8-naftiridin-2-il)metil]-4-piperidinil}

[00106] Uma solução de 1,1-dimetiletil (1-{2-hidróxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4- dihidro-1,8-naftiridin- 1(2H)-il]propil}-4-piperidinil)carbamato (301 mg, 0,694 mmol) em clorofórmio (10 ml) e trietilamina (0,24 ml, 1.735mmol) à TA sob argônio foi tratada com anidrido metanossulfônico (242 mg, 1,388 mmol) e aquecida a refluxo por 2 h. A mistura de reação foi então evaporada e dissolvida em acetonitrila (10ml), tratada com iodeto de sódio (520 mg, 3,47 mmol) e aquecida a $8O^0C$ por 0,25 h. A mistura foi a seguir resfriada, evaporada e foi então tratada com água (200 ml), extraída com 20 % metanol / DCM (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), evaporados e cromatografados (0 a 10 % metanol / DCM) para dar o produto como um óleo laranja (194 mg, 70 %).

MS (ES+) m/z 403 (MH^+).

(m) carbamato de 1,1-Dimetiletil{1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}

[00107] Uma solução de 1,1-dimetiletil {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]- 1,8-naftiridin- 1-il)metil]-4-piperidinil} carbamato (194 mg, 0,483 mmol) (301 mg, 0,694 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi tratada com DDQ (164 mg, 0,724 mmol) e agitada a $6O^0C$ por 24 h. DDQ adicional (164 mg, 0,724 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por um adicional de 2 h. A reação foi a seguir tratada com 5% de carbonato de potássio aquoso (100 ml), extraído com 20% de metanol / DCM (3 x 200ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$) e evaporados para dar o produto como um óleo laranja (159 mg, 82 %).

MS (ES+) m/z 401 (MH^+).

(n) dicloridrato de 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

[00108] Uma solução de 1,1-dimetiletil {1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato (159 mg, 0,398 mmol)

em clorofórmio (2 ml) e metanol (2 ml) sob argônio à TA foi tratada com HCl 4M em 1,4- dioxano (2 ml) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi então seca e evaporada para dar o produto como um sólido amarelo (138 mg, 93 %). MS (ES+) m/z 301 (MH^+).

(o) Composto de título

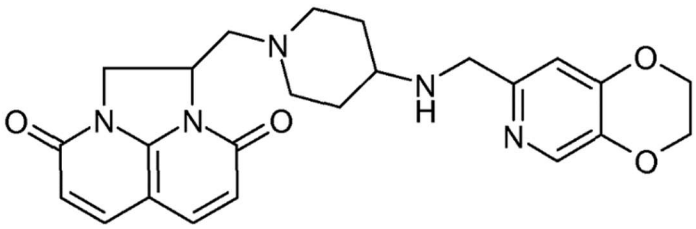
[00109] Uma mistura de dicloridrato de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]- 1,8-naftiridina-4,9-diona (49 mg, 0,131 mmol) em DCM (2 ml) e metanol (0,1 ml) sob argônio à TA foi tratada com trietilamina (58 µl, 0,419 mmol) e agitada à TA por 0,25 h antes da adição de [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61) (22 mg, 0,131 mmol). A mistura foi então agitada à TA por 1 h antes da adição de $NaBH(OAc)_3$ (56 mg, 0,262 mmol). A reação foi agitada à TA por um adicional de 0,5 h antes da adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 ml). A mistura foi extraída com 20 % metanol / DCM (3 x 100ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), evaporados e cromatografados (0 a 20 % metanol / DCM) para dar o produto como um óleo (28 mg, 47 %).

MS (ES+) m/z 452 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,38 – 1,48 (2H, m), 1,78 – 1,95 (2H, m), 2,15 – 2,37 (2H, m) 2,45 -2,60 (1H, m), 2,61 – 2,72 (2H, m), 2,92 – 3,02 (1H, m), 3,05 – 3,12 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,32 – 4,42 (1H, m), 4,52 – 4,61 (1H, m), 4,96 – 5,05 (1H, m), 5,74 (2H, s), 6,22 – 6,32 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,45 – 7,52 (2H, m), 7,99 (1H, s).

[00110] A base livre do composto de título em metanol e clorofórmio foi convertida a sal de cloridrato através da adição de um equivalente de cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano, seguida por evaporação à secura.

Exemplo 3 Cloridrato de 1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1 ,8-naftiridina-4,9- diona



Método A

[00111] Uma mistura de dicloridrato de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (36 mg, 0,0965 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 2(n) em DCM (2 ml) e metanol (0,1 ml) sob argônio à TA foi tratada com trietilamina (43 µl, 0,309 mmol) e agitada à TA por 0,25 h antes da adição de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-7-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 2(c) ou WO03/087098 Exemplo 19(d))) (16 mg, 0,0965 mmol).

[00112] A mistura foi a seguir agitada à TA por 1 h antes da adição de $NaBH(OAc)_3$ (41 mg, 0,193 mmol). A reação foi agitada à TA por 0,5 h antes da adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado (20ml). A mistura foi extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 100ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), evaporados e cromatografados (0 a 20 % metanol / DCM) para dar a base livre do compostos de título como um óleo claro (24 mg, 55%).

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,30 – 1,50 (2H, m), 1,80 – 1,92 (2H, m), 2,19 – 2,35 (2H, m) 2,49-2,72 (3H, m), 2,92 – 3,02 (1H, m), 3,07 – 3,13 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,22 – 4,51 (5H, m) 4,52 – 4,60 (1H, m), 4,96 – 5,04 (1H, m), 6,22 – 6,32 (2H, m), 6,81 (1H, s), 7,45 – 7,53 (2H, m), 8,04 (1H, s).

[00113] A base livre do composto de título em metanol e clorofórmio foi convertida ao sal de cloridrato através da adição de um equivalente de cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano, seguido por evaporação à secura.

Método B

(a) ácido 2-Bromo-3-[(fenilmetil)oxi]propanóico

[00114] *O*-(fenilmetil)serina racêmico (5g, 25,6 mmol) e brometo de potássio (10,7 g, 89,6 mmol) foram dissolvidos em H_2SO_4 resfriado em gelo (2,5N) e tratados com uma solução de nitrito sódio (2,65g) em água (30 ml) durante 50 minutos (mantendo a reação temperatura <4°C). A reação foi então agitada à O^0C por 45 minutos e então à TA por 1 h, extraída com acetato de etila (3 x 100ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para dar o produto como um óleo amarelo (6g, 90 %).

MS (ES+) m/z 259/261 (MH^+).

(b) 2-bromo-3-[fenilmetil)oxi]propanoato de metila

[00115] Uma solução de ácido 2-bromo-3-[(fenilmetil)oxi]propanóico (6g, 23,2 mmol) em metanol (40 ml) à TA sob argônio foi tratada com cloreto de tionila (1,7 ml, 23,2 mmol) e a reação foi então agitada à TA por 3 h e a seguir evaporado para dar o produto como um óleo amarelo (6,3g, 99 %).

MS (ES+) m/z 273/275 (MH^+).

(c) 2-[4-((2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil) {[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil} amino)-1-piperidinil]-3-[(fenilmetil)oxi]propanoato de metila

[00116] Uma mistura de 1,1-dimetil etila (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)4-piperidinilcarbamato (1,087 g, 3,11 mmol) (para uma síntese WO2004/058144 Exemplo 99(h)), 2-bromo-3-[(fenilmetil)oxi]propanoato (1,0 g, 3,66 mmol) e carbonato de potássio (0,860 g, 6,22 mmol) em DMF (50 ml) foi aquecido a 80^0C e agitada sob argônio por 2,5 h. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo tratado com bicarbonato de sódio aquoso saturado. O aquoso foi extraído com DCM (5 x 100 ml) seco $MgSO_4$, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi cromatografado, eluindo com 0 a 100% de EtOAc / 40 - 60 petróleo éter. Frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi então dissolvido em DCM (50 ml) e lavado com água (20 ml). A camada orgânica foi separada, seca $MgSO_4$ e evaporada sob pressão reduzida para

dar o produto (618 mg, 35 % de rendimento).

MS (ES+) m/z 542 (MH^+).

(d) 1,1-Dimetiletil(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)[1-(2-hidróxi-1-{[(fenilmetil)oxi]metil} etil)-4-piperidinil]carbamato

[00117] Uma solução de 2-[4-((2,3-dihidro[l,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil) {[(1,1-dimetil etil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-3-[(fenilmetil)oxi]propanoato de metila (618 mg, 1,141 mmol) em THF seco (8 ml) a -78 ^{0}C sob Ar foi adicionado $LiA1H_4$ (1,312 ml, 1,312 mmol) gota a gota. A mistura de reação foi permitida aquecer a ~ -10º C durante 2 h. A mistura foi então agitada a 0^0 C por 2 h antes da adição de água (0,1 ml), a seguir hidróxido de sódio (0,18 ml, 0,360 mmol) e então água (0,2 ml). A mistura foi então agitada por um adicional de 2 h à TA. A mistura resultante foi filtrada e lavada com THF (100 ml). Os filtrados combinados e lavados foram evaporados sob pressão reduzida para dar o produto (0,519 g, 89 % de rendimento).

MS (ES+) m/z 514 (MH^+).

(e) 1,1-Dimetiletil [1-(2-cloro-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil](2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato

[00118] Uma solução de 1,1-dimetiletil (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)[1-(2-hidroxi-1- {[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato (150 mg, 0,292 mmol) e trietilamina (0,049 ml, 0,350 mmol), em DCM (5 ml) a 0 ^{0}C foi tratada com cloreto de metanossulfonila (0,025 ml, 0,321 mmol). A solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada a esta temperatura por 1 h. Um adicional de 0,2 eq. de trietilamina e 0,4 eq. de cloreto de metanossulfonila foi adicionado e a reação agitada por 30 min. A mistura de reação foi diluída com DCM (20 ml) e tratada com água (2 ml). A camada aquosa foi extraída novamente com DCM (50 ml). As camadas orgânicas foram combinadas e secas $MgSO_4$, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto bruto (101 mg, 65%), que foi utilizado sem purificação adicional.

MS (ES+) m/z 532/534 (MH^+).

(f) 1,1-Dimetiletil (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)[1-(2-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato

[00119] Método 1: Uma solução de 1,1-dimetiletil[1-(2-cloro-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil](2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato (101 mg, 0,190 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução do sal de sódio de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (33,8 mg, 0,190 mmol) em DMF) (10 ml) (preparada a partir da adição de hidreto de sódio (9,11 mg, 0,228 mmol) a 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (33,8 mg, 0,190 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 5(e)) em DMF(10 ml)). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite sob Ar. A reação foi então aquecida a 60º C e agitada a esta temperatura sob Ar por 1 h. A reação foi resfriada à TA e um adicional eq. de hidreto de sódio (9,11 mg, 0,228 mmol) foi adicionado com agitação sob argônio. A reação foi agitada à TA por 72 h.

[00120] Método 2 : Uma solução de 1,1-dimetiletil[1-(2-cloro-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil](2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato (343 mg, 0,645 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução de sal de sódio de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (138 mg, 0,774 mmol) (preparada a partir da adição de hidreto de sódio (60%, 38,7 mg, 0,967 mmol) para 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (138 mg, 0,774 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 5(e)) em DMF (10ml)). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite sob argônio.

[00121] As misturas de reação provenientes do Método 1 e Método 2 foram combinadas e o DMF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado (10 ml) e água (20 ml) e extraído com DCM (3 X 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas

($MgSO_4$), filtradas e removidas sob pressão reduzida. O produto bruto foi cromatografado, eluindo com 0 a 100% de EtOAc / hexano. As frações apropriadas foram combinadas para dar dois lotes de produto (lote 1: 167 mg, 38 %) e (lote 2: pureza inferior, 78 mg, 18 %).

MS (ES+) m/z 674 (MH^+).

(g) 1,1-Dimetiletil (2,3-dihidro[1,4] dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil) [1-(2-hidróxi-1- {[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro- 1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil} etil)-4- piperidinil]carbamato

[00122] Uma solução de 1,1 -dimetiletil (2,3-dihidro [1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)[1-(2-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4- dihidro-1,8-naftiridin -1(2H)-il]-1-{[(fenilmetil)oxi]metil}etil)-4-piperidinil] carbamato (167 mg, 0,248 mmol) em etanol (20 ml) foi hidrogenada a pressão de hidrogênio de 1 atmosfera por aproximadamente 9 dias. A reação foi filtrada através de Celite e lavada com etanol. O filtrado combinado e o lavado foram evaporados sob pressão reduzida para dar o produto (162 mg, 91 %).

MS (ES+) m/z 584 (MH^+).

(h) 1,1-Dimetiletil (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil) {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4- piperidinil} carbamato

[00123] Uma solução de 1,1-dimetiletil (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7- ilmetil)[1-(2-hidróxi-1-{[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]metil}etil)-4-piperidinil]carbamato (162 mg, 0,278 mmol) em DCM (10 ml) sob argônio foi resfriada a 0 ^{0}C e tratada com trietilamina (0,046 ml, 0,333 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,026 ml, 0,333 mmol). A reação foi permitida aquecer à TA e agitada a esta temperatura por 1 h. Um adicional de 1,2 eq. de trietilamina (0,046 ml, 0,333 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,026 ml, 0,333 mmol) foram adicionados e a solução agitada à TA durante a noite. Um adicional de 1,2 eq. de trietilamina (0,046 ml, 0,333 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,026 ml, 0,333 mmol) foram adicionados e a solução aquecida a 50º C por 6 h. A solução foi resfriada à TA,

$NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) foi adicionado e o extrato aquoso com 20 % de MeOH / DCM (3 x 100ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O produto bruto foi então cromatografado, eluindo com 0 a 15 % de MeOH / DCM. Frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto (80 mg, 48%).

MS (ES+) m/z 552 (MH^+).

(i) 1,1-Dimetiletil(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil){1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil} carbamato

[00124] Uma solução de 1,1-dimetiletil(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil) {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-Il)metil]-4-piperidinil} carbamatO (80 mg, 0,145 mmol) e DDQ (49,4 mg, 0,218 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) foi agitada a 120º C por 2 h. Um adicional de 0,5 eq. de DDQ (17 mg) foi adicionado e a solução agitada por um adicional de 2h. A mistura foi permitida resfriar à TA e foi tratada com $NaHCO_3$ saturado (10 ml). A camada aquosa foi extraída com 20 % de MeOH / DCM (3 x 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secas $MgSO_4$, filtradas e concentradas para dar o produto bruto (64 mg, 83 %).

MS (ES+) m/z 550 (MH^+).

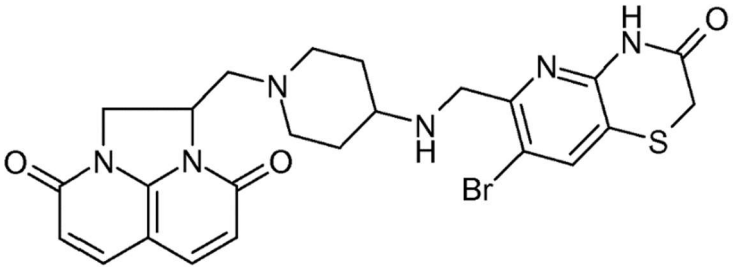
(j) Composto de Título

[00125] Uma solução de 1,1-dimetiletil (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil) {1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil} carbamato (64 mg, 0,116 mmol) em DCM (2 ml) e HCl em 1,4-dioxano (0,291 ml, 1,164 mmol) foi agitada à TA por 2 h. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O produto bruto foi adicionado a uma coluna de permuta de íon e foi eluída com MeOH (20 ml) e então NH_3 2M em MeOH (15 ml) para dar a base livre do composto de título (34 mg, 65 %).

^1H NMR e LC - MS idêntico ao produto do Exemplo 3A.

[00126] A base livre do produto de título foi a seguir convertida para o sal de HCl através de dissolução em DCM (2 ml) e tratamento com 1 eq. de HCl 1M em éter. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida para dar o sal de cloridrato de título.

Exemplo 4 1-Cloridrato de 1-({4-[(7-Bromo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)amino]1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



[00127] Uma mistura de dicloridrato de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (51 mg, 0,136 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 2(n)) em DCM (2 ml) e metanol (0,1 ml) sob argônio à TA foi tratada com trietilamina (60 µl, 0,438 mmol) e agitada à TA por 0,25 h antes da adição de 7-bromo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazina-6-carboxaldeído (para uma síntese, ver WO 2002056882 Exemplo 33(e)) (37 mg, 0,136 mmol). A mistura foi então agitada à TA por 1 h antes da adição de $NaBH(OAc)_3$ (86 mg, 0,408 mmol). A reação foi agitada à TA por um adicional de 0,5 h antes da adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 ml). A mistura foi extraída com 20% de metanol / DCM (3 x 100ml). Os extratos orgânicos foram ($MgSO_4$), evaporado e cromatografado (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um óleo claro (36 mg, 48 %).

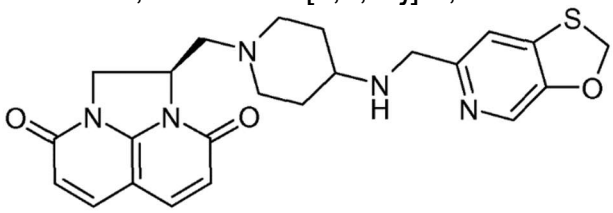
MS (ES+) m/z 558 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,32 – 1,51 (2H, m), 1,81 – 2,00 (2H, m), 2,20 – 2,41 (2H, m) 2,50-2,75 (3H, m), 2,93 – 3,03 (1H, m), 3,04 – 3,15 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,98 (2H, s), 4,32 – 4,41 (1H, m) 4,52 – 4,61 (1H, m), 4,98 – 5,04 (1H, m), 6,22 – 6,32 (2H, m), 7,48

– 7,51 (2H, m), 7,75 (1H, s).

[00128] A base livre em metanol e clorofórmio foi convertida para o sal de cloridrato de título através da adição de um equivalente de cloreto de hidrogênio 4M em 1,4-dioxano, seguido por evaporação à secura.

Exemplo 5A Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona



(a) 2,2-Dimetil-*N*-[6-(metiloxi)-2-piridinil]propanamida

[00129] Uma suspensão de trimetilacetamida (18,08 g, 178,744 mmol), Cs_2CO_3 (68,823 g, 211,242 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,488g, 1,625 mmol) e Xantphos (4,5-bis- (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) (1,880 g, 3,249 mmol) em 1,4-dioxano seco, desgaseificado (800 ml) sob argônio foi sonicada por 0,25 h e a seguir tratada com 2-cloro-6-(metiloxi)piridina (19,32 ml, 162,494 mmol). A mistura foi então aquecida ao refluxo por 24 h. A mistura foi evaporada, tratada com água (1 L) e extraída 3 x com DCM (1 L e então 2 x 500 ml). Os extratos orgânicos foram secos ($MgSO_4$), evaporados e cromatografados (50 a 100 % DCM/40 - 60 de petróleo éter a seguir 0 a 5 % de metanol / DCM) para dar o composto de título como um sólido amarelo (25,191 g, 121,111 mmol, 75 %). Frações impuras foram recolunadas (eluindo como acima) para dar mais produto (4,990 g, 23,990 mmol, 15 %). Rendimento total de 90 %.

MS (ES+) m/z 209 (MH^+, 100%).

(b) *N*-[3-Bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetilpropanamida

[00130] Uma solução de 2,2-dimetil-N-[6-(metiloxi)-2-piridinil]propanamida (55,011 g, 264,467 mmol) em THF (450 ml) em um terceiro gargalo de frasco de 1L com um termômetro interno sob argônio foi resfriada a -78º C

e tratada com *n*-butil lítio (232 ml, 581,847 mmol) durante 15 minutos e então permitida aquecer a 0^0C e agitada a 0^0C por 7 h. A mistura foi então resfriada novamente a -78°C e tratada com 1,2-dibromoetano (27,3 ml, 317 mmol) durante 10 minutos e a seguir a solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente por 30 minutos através do temo no qual todo o sólido formou dissolvido novamente. O gás foi envolvido neste estágio de modo que um borbulhador de gás foi colocado em um dos gargalos do frasco. Água (100 ml) foi então adicionada cuidadosamente durante 10 minutos. Água adicional (500 ml) foi a seguir adicionada e a mistura foi extraída com dietil éter (3 X 500 ml). Os solventes orgânicos combinados foram a seguir secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados para dar o produto bruto. Este foi então dissolvido em acetato de etila aquecido (100 ml) e permitido aguardar no freezer durante a noite. O sólido resultante que cristalizou foi filtrado, lavado com dietil éter resfriado com gelo (20 ml) e seco a vácuo para dar o produto como um sólido branco (45,660 g, 159,011 mmol, 60% de rendimento). O filtrado foi evaporado e o resíduo foi cromatografado (0 a 25% de acetato de etila / 40 – 60 de petróleo éter) para dar o material de partida recoberto (7,264 g, 34,9 mmol), e o produto como um sólido branco (8,038 g, 27,992 mmol, 10% de rendimento). O produto proveniente da recristalização e cromatografia de sílica foi idêntico por NMR e LC-MS e desse modo foram combinados.

MS (ES+) m/z 287/289 (MH^+, 100%).

(c) (2*E*)-3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2- propanoato de butila

[00131] Uma mistura de N-[3-bromo-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2,2-dimetilpropanamida (78,783g, 274 mmol), bis(tri- t-butilfosfina)paládio(O) (1 g, 1,957 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,892 g, 0,974 mmol) em 1,4-dioxano seco, desgaseificado (600 ml) foi tratada com n-butil acrilato (47,1 ml, 329 mmol) e diciclohexilmetilamina (64,5 ml, 302 mmol). A mistura de reação foi então aquecida a

80 ^{0}C por 4 h e a seguir a 120 ^{0}C por 3 h. A reação foi então evaporada e água (1000 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com dietil éter (3 X 500 ml). Os solventes orgânicos combinados foram a seguir secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados para dar o produto bruto. Este foi então dissolvido em DCM (300 ml) e cromatografado (10 a 30 % de acetato de etila: 40 - 60 de petróleo éter) e a seguir seco a vácuo para dar o produto como um sólido branco (87,412 g, 95 %).

MS (ES+) m/z 335 (MH^+, 100%).

(d) 3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]propanoato de butila

[00132] Uma solução de (2E)-3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]-2-propenoato de butila (43,706 g, 131 mmol) em etanol (450 ml) sob argônio à TA foi tratada com paládio em carbono (5,0 g, 47,0 mmol) e a seguir à TA sob 1 atmosfera de hidrogênio por 90 h. A mistura de reação foi a seguir filtrada através de uma almofada fina de Kieselguhr, lavando o produto através com etanol adicional (200 ml). O solvente foi a seguir evaporado para dar o produto como um óleo amarelo (43,549, 99 %).

MS (ES+) m/z 337 (MH^+, 100%).

(e) 7-(Metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

[00133] Uma mistura de 3-[2-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-6-(metiloxi)-3-piridiniljpropanoato de butila (86,01 g, 256 mmol) em ácido clorídrico (500 ml, 3000 mmol) (6M aquoso), foi aquecida a 80º C por 6 h. A reação foi resfriada, tratada com água (500 ml), transferida a um balão cônico de 5 L e cuidadosamente neutralizada com carbonato de potássio sólido (requer cerca de 250 mg) (muito efervescente como observado). A mistura foi então extraída com 20 % de MeOH / DCM (3 X 500 ml). Os solventes orgânicos combinados foram então secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para dar o produto bruto como um sólido amarelo (35,84 g, 79 %).

MS (ES+) m/z 179 (MH^+, 100%).

(f) 7-(Metiloxi)-1-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona

[00134] Uma solução de 7-(metiloxi)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (4,974 g, 27,9 mmol) em DMF (100 ml) a 0^0C sob argônio foi tratada com hidreto de sódio (60 %, 1,340 g, 33,5 mmol) e permitida agitar a 0^0C por 20 min. A mistura de reação foi a seguir tratada com (2*S*)-2-oxiranilmetil 3-nitrobenzenossulfonato (7,60 g, 29,3 mmol), agitada a 0^0C e então permitida aquecer à TA e agitada à TA por 1 h. Água (5ml) foi então adicionada. A reação foi evaporada, bicarbonato aquoso saturado (500 ml) foi a seguir adicionado e a mistura foi extraída com DCM (3 X 500 ml). Os solventes orgânicos combinados foram então secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para dar o produto bruto.

MS (ES+) m/z 235 (MH^+, 100%).

(g) (1*S*)-1-(Hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[l,2,3-*ij*]-1,8- naftiridina-4,9-diona

[00135] Uma solução de 7-(metiloxi)-1-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (1,167 g, 4,98 mmol) em DMF (20 ml) sob argônio foi aquecida a 120º C por 6 h. A reação foi então evaporada e cromatografada (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar o produto como um sólido laranja (339 mg, 31 %).

MS (ES+) m/z 221(MH^+, 100 %).

[00136] Alternativamente a reação pode ser aquecida com potência de microondas a 160º C por 40 min.

(h) 1,1-Dimetiletil(1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil} -4-piperidinil)carbamato

[00137] Uma solução de (1*S*)- 1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (1,909 g, 8,67 mmol) em DCM (100 ml) a 0^0C sob argônio foi tratada com trietilamina (1,450 ml, 10,40 mmol) e a seguir cloreto de metanossulfonila (0,743 ml, 9,54 mmol) e então permitida aquecer à TA e agitada à TA por 1 h. A mistura de reação foi a seguir tratada com bicarbonato aquoso saturado (100 ml) e a mistura foi extraída com DCM (2 X 100 ml). Os solventes orgânicos

combinados foram então secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para dar o intermediário bruto [(2*S*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil metanossulfonato. Este foi dissolvido em acetonitrila seca (100 ml) e então tratado com piridina (1,402 ml, 17,34 mmol) e 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (3,47 g, 17,34 mmol) e aquecido a 70^0C por 20 h. Após 20 h mais 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (3,47 g, 17,34 mmol) e piridina (1,402 ml, 17,34 mmol) foram adicionados e a temperatura foi aumentada para refluxo (bloco de aquecimento de 95º C) e a reação foi agitada a esta temperatura por um adicional de 4 h. A mistura de reação foi então evaporada, $NaHCO_3$ aquoso saturado (200 ml) foi a seguir adicionado e a mistura foi extraída com DCM (3 X 200 ml). Os solventes orgânicos combinados foram então secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para dar o produto bruto como um sólido marrom.

MS (ES+) m/z 403(MH^+, 100%).

(i) 1,1-Dimetiletil (1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil} -4-piperidinil) carbamato

[00138] Uma solução de 1,1-dimetiletil (1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-piperidinil)carbamato (5,710 g, 14,19 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) à TA foi tratada com DDQ (4,83 g, 21,28 mmol) e então aquecida a 120º C por 1 h. A reação foi a seguir resfriada à TA. A mistura de reação foi tratada com K2CO3 aquoso saturado (5%, 1000 ml) e extraída com DCM (3 X 500 ml). Os solventes orgânicos combinados foram então secos (MgSO4), filtrados e evaporados para dar o produto bruto como um sólido marrom. A reação foi repetida utilizando uma parte adicional de carbamato (2,889 g, 7,18 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) com DDQ (2,444 g, 10,77 mmol). A reação foi desempenhada e estimulada como acima e os resíduos combinados foram cromatografados (0 a 100 % de acetato de etila: 40 – 60 petróleo éter então 0 a 20 % de metanol:acetato de etila) para dar o produto como um sólido marrom (1,532 g).

MS (ES+) m/z 401(MH^+, 100%).

(j) Dicloridrato (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

[00139] Uma solução de 1,1-dimetiletil (1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato (1,532 g, 3,83 mmol) em clorofórmio (20 ml) sob argônio à TA foi tratada com HCl 4M em 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) e agitada à TA por 0,25 h. Metanol (20 ml) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada por um adicional de 0,25 h. A reação foi então evaporada e triturada com dietil éter (20 ml). O sólido foi a seguir seco a vácuo para dar o produto impuro como um sólido marrom (1,443 g, 101%).

MS (ES+) m/z 301(MH^+, 100%)

[00140] Dicloridrato de 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona feito através deste método geral (Exemplo 5(a)-(j)) foi analisado via HPLC quiral (Chiralpak AS-H (5 mícrons) e encontrado para ser um enanciômero, presumido para ser R.

(k) Composto de título

[00141] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (produto impuro) (575 mg, 1,540 mmol) em clorofórmio (20 ml) e metanol (1 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (0,644 ml, 4,62 mmol) e agitada à TA por 0,25 h. A solução foi a seguir tratada com [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese, ver WO2004058144 Exemplo 61) (258 mg, 1,540 mmol) e agitada por um adicional de 0,5 h. A solução foi então tratada com $NaBH(OAc)_3$ (979 mg, 4,62 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi a seguir tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (100 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 20 %) de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido

marrom claro (574 mg, 1,273 mmol, 83 %).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,25 – 1,45 (2H, m), 1,75 – 1,95 (2H, m), 2,20 – 2,45 (2H, m), 2,45 – 2,55 (1H, m), 2,60 – 2,75 (2H, m), 2,90 – 3,00 (1H, m), 3,05 – 3,15 (1H, dd), 3,85 (2H, s), 4,30 – 4,40 (1H, m), 4,55 – 4,65 (1H, m), 4,95 – 5,05 (1H, m), 5,75 (2H, s), 6,25 (1H, m), 6,30 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,45 – 7,52 (2H, m), 8,00 (1H, s)

MS (ES+) m/z 452 (MH^+).

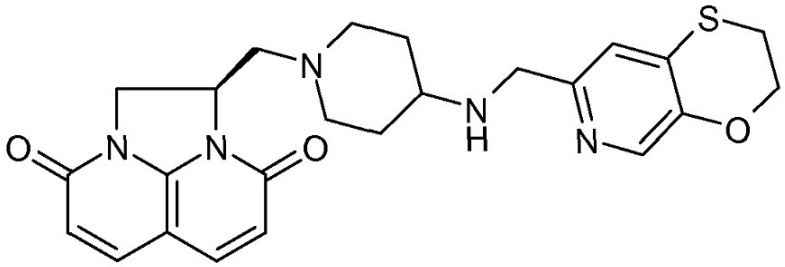
[00142] A base livre em DCM / MeOH 2:1 (15 ml) foi tratada com HCl 1M em dietil éter e então evaporada para dar o sal de monocloridrato de título.

Exemplo 5B Benzoato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona

[00143] (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona foi dissolvido em metanol e tratado com ácido benzóico (1 equivalente). Concentração, tratamento com dietil éter e evaporação dos solventes sob pressão reduzida deu o produto como o sal de benzoato.

Exemplo 5C Di-trifluoroacetato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona em eluente [10 % MeCN em água (contendo 0,1 % de TFA)] foi aplicado a uma fase reversa preparativa de coluna HPLC. As frações contendo o produto foram combinadas, concentradas e liofilizadas concentradas. O produto foi isolado como um espuma branca pegajosa seguindo a dessecação (final de semana) para P_2O_5.

Exemplo 6A Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro [1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



[00144] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1 -piperidinil)metil]- 1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (511 mg, 1,369 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 5(j)) em clorofórmio (20 ml) e metanol (1 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (0,572 ml, 4,11 mmol) e agitada à TA por 0,25 h. A solução foi então tratada com 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60) (248 mg, 1,369 mmol) e agitada por um adicional de 0,5 h. A solução foi a seguir tratada com $NaBH(OAc)_3$ (870 mg, 4,11 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi a seguir tratada com $NaHCO_3$ aquoso suturado (100ml) e extraído com 20% de metanol / DCM (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido marrom claro (499 mg, 78 %).

MS (ES+) m/z 466 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,21 – 1,48 (2H, m), 1,72 – 1,92 (2H, m), 2,12 – 2,39 (2H, m) 2,41-2,78 (3H, m), 2,89 – 3,22 (4H, m), 3,78 (2H, s), 4,28 – 4,48 (3H, m) 4,50 – 4,61 (1H, m), 4,96- 5,04 (1H, m), 6,19 – 6,32 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,42 – 7,53 (2H, m), 8,00 (1H, s).

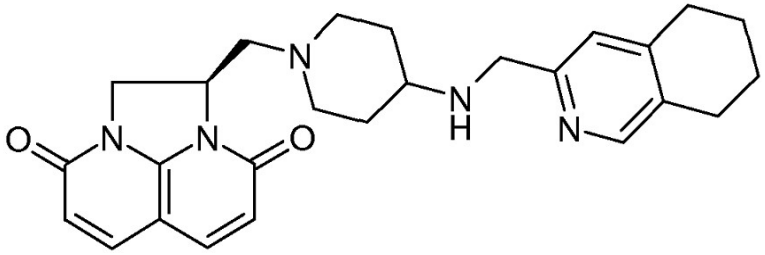
[00145] A base livre em DCM / MeOH 2:1 (15 ml) foi tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e a seguir evaporado para dar o sal monocloridrato de título.

Exemplo 6B Cloridrato de (1*R*)-1-({4- [(2,3-Dihidro [1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[l,4]oxathiino[2,3- c]piridin-7-

ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)- 1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona foi dissolvido em metanol e tratado com ácido benzóico (1 equivalente). A evaporação dos solventes sob pressão reduzida deu o produto como o sal de benzoato.

Exemplo 6C (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8- naftiridina-4,9-diona ditrifluoracetato Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo [5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a- triazaacenaftileno-3,8-diona foi aplicado a uma coluna HPLC de fase reversa preparativa em uma mistura de 10% de MeCN em água contendo 0,1% de TFA. As frações contendo o produto foram combinadas, concentradas e liofilizadas concentradas. O produto (sal bis-TFA) foi isolado como um sólido branco seguindo a dessecação sobre P_2O_5.

Exemplo 7 Cloridrato (1*R*)-1-({4-[(5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolinilmetil)amino]-1-piperidinil} metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]- 1,8-naftiridina-4,9- diona



(a) 5,6,7,8-tetraidro-3-isoquinolinacarboxilato de etila

[00146] Uma solução de 1,7-octadiina (4,00 ml, 30,1 mmol) e etil cianoformiato (2,95 ml, 30,1 mmol) em 1,4-dioxano seco desgaseificado (500 ml) sob argônio à TA foi tratada com ciclopentadienil-Cobalto (I)-dicarbonil (0,814 g, 4,52 mmol) e então aquecida ao refluxo por 18 h. A reação foi então evaporada, tratada com tolueno (100 ml), re-evaporada, dissolvida em DCM (100 ml), filtrada através de uma almofada curta de Kieselguhr, eluindo com DCM, extratos orgânicos evaporados, cromatografados (0 a 100 % de DCM:40 - 60 Petróleo éter a seguir 0 - 10% de metanol / DCM) para dar o produto com um óleo marrom impuro (1,27 g, 21%).

MS (ES+) m/z 206 (MH^+).

(b) 5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolinilmetanol

[00147] Uma solução de 5,6,7,8-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxilato de etila (1,27 g, 6,19 mmol) em THF (50 ml) a -78^{0}C sob argônio foi tratada com $LiA1H_4$ (solução 1M em THF, 6,19 ml, 6,19 mmol) e permitida aquecer à TA. Após 10 min à TA, água (1 ml), NaOH 2M aq (1 ml) e água (1 ml) foram sequencialmente adicionados e a mistura agitada à TA por 0,5 h. A mistura foi então filtrada através de uma almofada pequena de Kieselguhr, eluindo com THF (50 ml), os extratos orgânicos foram então evaporados, cromatografados (0 – 20 % de metanol / DCM) para dar o produto como um óleo laranja (0,572 g, 57 %).

MS (ES+) m/z 164 (MH^+).

(c) 5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolinacarbaldeído

[00148] Uma solução de 5,6,7,8-tetrahidro-3-isoquinolinilmetanol (572 mg, 3,50 mmol) em (DCM) (10 ml) à TA sob argônio foi tratada com dióxido de manganês (3,047 g, 35,0 mmol) e a seguir agitada à TA por 2 h. A mistura de reação foi então filtrada através de uma almofada fina de Kieselguhr, eluindo com DCM (50 ml), os extratos orgânicos foram evaporados para dar o produto cru como um óleo marrom (435 mg, 77 %).

MS (ES+) m/z 162 (MH^+).

(d) Composto de título

[00149] Uma suspensão de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (87 mg, 0,233 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 5(j)) em clorofórmio (5 ml) e metanol (0,2 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (97 µl, 0,699 mmol) e agitada à TA por 0,25 h. A solução foi então tratada com 5,6,7,8-tetrahidro-3-isoquinolinacarbaldeído (37,6 mg, 0,233 mmol) e agitada por um adicional de 0,5 h. A solução foi a seguir tratada com $NaBH(OAc)_3$ (148 mg, 0,699 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (100 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x

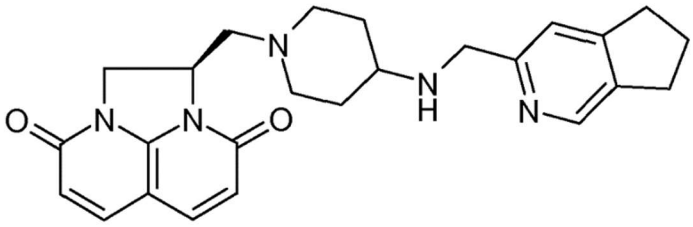
200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido marrom claro (66 mg, 64 %).

MS (ES+) m/z 446 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,22 – 1,51 (2H, m), 1,71 – 1,99 (7H, m), 2,15 – 2,38 (2H, m) 2,45-2,82 (4H, m), 2,61 – 3,22 (4H, m), 3,85 (2H, s), 4,29 – 4,42 (1H, m) 4,50 – 4,61 (1H, m), 4,96 -5,04 (1H, m), 6,18 – 6,32 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,47 – 7,59 (2H, m), 8,21 (1H, s).

[00150] A base livre em DCM / MeOH 2:1 (15 ml) foi tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e então evaporado para dar o sal de monocloridrato de título.

Exemplo 8 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona



(a) 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-3-carboxilato de etila

[00151] Uma solução de 1,6-heptadiino (1,242 ml, 10,85 mmol) e cianoformiato de etila (1,063 ml, 10,85 mmol) em 1,4-dioxano seco, desgaseificado (100 ml) sob argônio à TA foi tratada com ciclopentadienil-Cobalto(I)-dicarbonil (0,293 g, 1,628 mmol) e então aquecida ao refluxo por 18 h. A reação foi então evaporada, tratada com tolueno (100 ml), re- evaporada, dissolvida em DCM (100 ml), filtrada através de uma almofada fina de Kieselguhr, eluindo com DCM, os extratos orgânicos evaporados, cromatografados (0 a 100% DCM:40-60 Petróleo éter então 0 a 10 % de metanol / DCM) para dar o produto como um óleo marrom impuro (427mg, 21%). MS (ES+) m/z 192 (MH^+).

(b) 6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ilmetanol

[00152] Uma solução de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-3-carboxilato de etila (427 mg, 2,233 mmol) em (THF) (20 ml) a -78^{0}C sob argônio foi tratada com $LiAlH_4$ (1M em THF) (2,233 ml, 2,233 mmol) e permitida aquecer à TA. Após 10 min à TA, água (1 ml), NaOH 2M aq (1 ml) e água (1 ml) foram sequencialmente adicionados e a mistura agitada à TA por 0,5 h. A mistura foi então filtrada através de uma almofada pequena de Kieselguhr, eluindo com THF (50 ml), os extratos orgânicos foram então evaporados, cromatografados (0 a 20% de metanol / DCM) para dar o produto como um óleo laranja (189 mg, 57 %).

MS (ES+) m/z 150 (MH^+).

(c) 6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-3-carbaldeído

[00153] Uma solução de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ilmetanol (189 mg, 1,267 mmol) em DCM (10 ml) à TA sob argônio foi tratada com dióxido de manganês (1,101 g, 12,67 mmol) e então agitada à TA por 2 h, filtrada através de uma almofada fina de Kieselguhr, eluindo com DCM (40 ml), os extratos orgânicos foram evaporados para dar o produto bruto como um óleo marrom (101 mg, 59 %).

MS (ES+) m/z 148 (MH^+).

(d) Composto de título

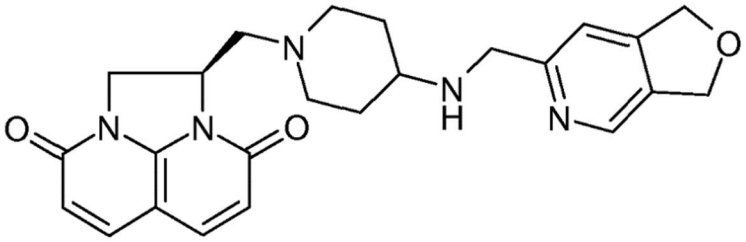
[00154] Uma suspensão de Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (82 mg, 0,220 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 5(j)) em clorofórmio (5 ml) e metanol (0,2 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (92 µl, 0,659 mmol) e agitada à TA por 0,25 h. A solução foi então tratada com 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-3-carbaldeído (32,3 mg, 0,220 mmol) e agitada por um adicional de 0,5 h. A solução foi então tratada com $NaBH(OAc)_3$ (140 mg, 0,659 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi a seguir tratada com $NaHCO_3$ (100 ml) e extraída com 20% de metanol / DCM (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados,

evaporados e cromatografados (0 a 20% de metanol / DCM) para dar uma base livre do composto de título como um sólido marrom claro (39 mg, 41 %).

MS (ES+) m/z 432 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,32 – 1,59 (2H, m), 1,82 – 2,40 (6H, m) 2,51 – 2,72 (3H, m), 2,82-3,18 (6H, m), 3,95 (2H, s), 4,31 – 4,42 (1H, m), 4,50 – 4,61 (1H, m), 4,92 – 5,08 (1H, m), 6,19 – 6,32 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,42 – 7,53 (2H, m), 8,38 (1H, s). A base livre em DCM/MeOH 2:1 (15 ml) foi tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e a seguir evaporada para dar o sal de monocloridrato de título.

Exemplo 9 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(1,3-Dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil} metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*] -1,8-naftiridina-4,9- diona



(a) 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxilato de etila

[00155] Uma solução de di-2-propen-1-il éter (5,01 g, 53,2 mmol) e etil cianoformiato (5,21 ml, 53,2 mmol) em 1,4-dioxano seco, desgaseificado (500 ml) sob argônio à TA foi tratada com ciclopentadienil-Cobalto(I)-dicarbonila (1,437 g, 7,98 mmol) e a seguir aquecida ao refluxo (temperatura do bloco de aquecimento 120 ^{0}C) por 18 h. A reação foi evaporada, tratada com tolueno (100 ml), re-evaporada, dissolvida em DCM (100 ml), filtrada através de uma almofada fina de Kieselguhr, eluindo com DCM, os extratos orgânicos evaporados, cromatografados (0 a 100 % DCM:40 - 60 Petróleo éter 0 a 10 % de metanol / DCM) para dar o produto como um sólido marrom impuro (0,871 g) e o produto impuro como um óleo preto (2,684g) o qual foi novamente cromatografado (0 – 10 – 10 % de metanol / DCM,) para dar mais material como um sólido marrom (1,261 g). O produto total obtido foi (2,132 g, 21 %).

MS (ES+) m/z 194 (MH^+).

(b) 1,3-Dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-ilmetanol

[00156] Uma solução de 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carboxilato de etila (0,871 g, 4,51 mmol) em THF (20 ml) a -78^{0}C sob argônio foi tratada com $LiAlH_4$ (1M em THF) (4,51 ml, 4,51 mmol) e permitida aquecer à TA. Após 10 min à TA, água (1 ml), NaOH 2M aq (1 ml) e água (1 ml) foram subsequencialmente adicionadas e a mistura agitada à TA por 0,5 h. A mistura foi a seguir filtrada através de uma almofada pequena de Kieselguhr, eluindo com THF (50 ml), os extratos orgânicos foram então evaporados, cromatografados (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar o produto como um óleo laranja (66 mg, 10 %).

MS (ES+) m/z 152 (MH^+).

(c) 1,3-Dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carbaldeído

[00157] Uma solução de 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-ilmetanol (66 mg, 0,437 mmol) em DCM (5 ml) à TA sob argônio foi tratada com dióxido de manganês (380 mg, 4,37 mmol) e então agitada à TA por 2 h, filtrada através de uma almofada fina de Kieselguhr, eluindo com DCM (40 ml) e metanol (10 ml), os extratos orgânicos foram evaporados para dar o produto bruto como um óleo marrom (65 mg, 100 %)

MS (ES+) m/z 150 (MH^+).

(d) Composto de título

[00158] Uma suspensão de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (121 mg, 0,324 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 5(j)) em clorofórmio (5 ml) e metanol (0,2 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (0,136 ml, 0,972 mmol) e agitada à TA por 0,25 h. A solução foi então tratada com 1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridina-6-carbaldeído (48,3 mg, 0,324 mmol) e agitada por um adicional de 0,5 h. A solução foi a seguir tratada com $NaBH(OAc)_3$ (206 mg, 0,972 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (100 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do

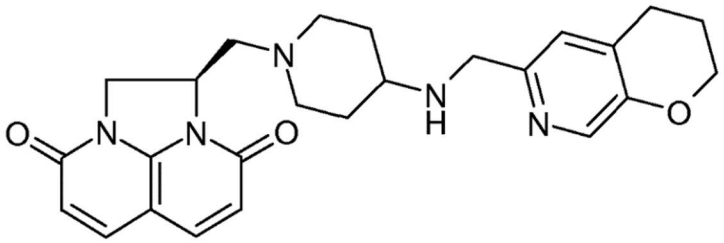
composto de título como um sólido marrom claro (37 mg, 26 %)

MS (ES+) m/z 434 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,21 – 1,52 (2H, m), 1,78 – 2,00 (2H, m), 2,15 – 2,40 (2H, m) 2,49-3,15 (5H, m), 3,95 (2H, s), 4,31 – 4,48 (1H, m) 4,50 – 4,62 (1H, m), 4,92 – 5,19 (5H, m), 6,19 -6,32 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,41 – 7,54 (2H, m), 8,45 (1H, s).

[00159] A base livre em DCM / MeOH 2:1 (15 ml) foi tratada com um equivalente HCl 1M em dietil éter e a seguir evaporada para dar o mono sal de título.

Exemplo 10 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



[00160] Uma suspensão de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5(j)) (51 mg, 0,14 mmol) em clorofórmio:metanol (9:1, 3 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (0,06ml) e agitada à TA por 10 min. A solução foi então tratada com 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 126(e)) (21 mg, 0,133mmol) e agitada por um adicional de 2 h. A solução foi então tratada com $NaBH(OAc)_3$ (87 mg) e agitada à TA por 2 h. A reação foi a seguir tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido marrom claro (20 mg, 32 %)

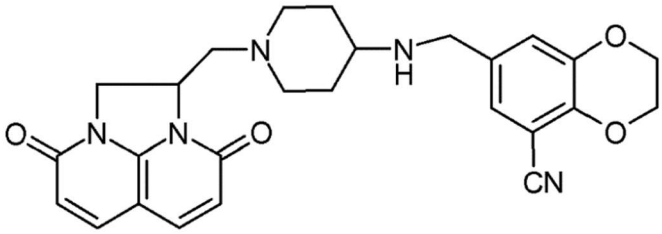
MS (ES+) m/z 448 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,15 – 1,49 (2H, m), 1,61 – 1,95 (2H, m), 1,99 – 2,09 (2H, m) 2,20-2,38 (1H, m), 2,45 – 2,85 (6H, m), 2,92 – 3,02(1H, m), 3,05 – 3,15 (1H, m), 3,78

(2H, s), 4,20 (2H, t), 4,30 – 4,42 (1H, m), 4,52 – 4,61 (1H, m), 4,95 – 5,05 (1H, m), 6,23 – 6,32 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,47 – 7,50 (2H, m), 8,07 (1H, s).

[00161] A base livre em DCM foi tratada com um equivalente HCl 1M em dietil éter e a seguir evaporada para dar o sal de monocloridrato de título.

Exemplo 11 Cloridrato de 7-[({1-[(4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8- naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil}amino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila (2:1 mistura de *R:S*)



(a) 1,1-Dimetiletil (1- {(2*R*)-2-hidróxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]propil} -4-piperidinil)carbamato

[00162] Uma mistura de 7-(metiloxi)-1-[(2*S*)-2-oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1H)-ona (feita de acordo com o método geral do Exemplo 5(f), porém utilizando (2R)-2-oxiranilmetil 3-nitrobenzenossulfonato) (3,1 g, 13,3 mmol) e 1,1-dimetiletil-4-piperidinilcarbamato (2,7 g, 13,3 mmol) em DMF (3 ml) foi aquecida a 110^0C por 1 h. DMF foi então evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 10% de metanol / diclorometano para prover o composto desejado como um sólido amarelo-pálido, presumido enanciômero *R* (3,9 g; 89 %; 90 % de pureza).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

(b) 1,1-Dimetiletil {1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato (2:1 mistura de *R:S*) Uma solução de 1,1-dimetiletil (1-{(2*R*)-2-hidróxi-3-[7-(metiloxi)-2-oxo-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il]propil}-4-piperidinil)carbamato (3,9 g, 8,97 mmol) em clorofórmio (150 ml) e trietilamina (3,1 ml) sob argônio foi tratada com anidrido metanossulfônico (3,1 g, 17,94 mmol) à temperatura ambiente e a seguir aquecida ao refluxo por 2,5 h.Os

solventes foram evaporados e o resíduo dissolvido em acetonitrila (150 ml) e tratado com iodeto de sódio (6,7 g, 44,85 mmol) e aquecido a 80^0C. Após 45 minutos acetonitrila foi evaporada e o resíduo foi particionado entre água (250 ml) e 20 % de metanol / diclorometano (250 ml); as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 20% de metanol / diclorometano (4 x 250 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados. O bruto foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 10 % de metanol /diclorometano para prover o composto desejado como uma espuma laranja clara (1,83 g; 57 %, impuros com resíduos de trietilamina). A camada aquosa foi evaporada e então tratada com clorofórmio; o sólido foi filtrado e o clorofórmio foi evaporado para dar 2,77 g de um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em metanol e carregado em um cartucho SCX que pré-umedece com metanol. O cartucho foi lavado com metanol (50 ml) e a seguir com amônia 2M em metanol (50 ml). A amônia 2M em metanol foi evaporada para dar o produto puro como um sólido branco (220 mg), presumido 2:1 mistura de *R:S*).

MS (ES+) m/z 403 (MH^+).

(c) 1,1-Dimetiletil {1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil} carbamato (2:1 mistura de *R:S*)

[00163] Uma mistura de 1,1-dimetiletil{1-[(4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il)metil]-4-piperidinil} carbamato (2:1 mistura de *R:S*) (1,83 g, 4,55 mmol) e DDQ (1,6 g, 6,83 mmol) em 1,4-dioxano (100 ml) foi agitada a 60^0C sob argônio durante a noite. Mais DDQ (1,6 g, 6,83 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 60^0C por outra 1 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, tratada com 5 % de solução aquosa de carbonato de potássio (600 ml) e extraída com 20 % de metanol / diclorometano (3 x 500 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para dar o bruto como um óleo marrom. LCMS mostrou q existe ainda ~8 % do material

de partida de sobra assim o óleo foi combinado com mais material de partida (220 mg) recoberto de aquoso na etapa anterior e foi dissolvido em 1,4-dioxano (100 ml), tratado com 1 eq. De DDQ e aquecido a 60º C por 1 h. LCMS mostrou que a reação não foi completa assim 0,5 g de DDQ foi adicionado e a reação foi agitada a 60º C por 0,5 h. Um estímulo pequeno mostrou que a reação foi completa assim a reação foi tratada com 5% de solução aquosa de carbonato de potássio (500 ml) e extraída com 20 % de metanol /diclorometano (2 x 500 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para dar o produto como uma espuma marrom claro (1 g, 50%).

MS (ES+) m/z 401 (MH^+).

(d) 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (2:1 mistura de *R:S*)

[00164] 1,1-Dimetiletil {1-[(4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil} carbamato (2:1 mistura de *R:S*) (1 g, 2,5 mmol) foi dissolvido em clorofórmio (10 ml) e tratado com HCl 4M em solução de 1,4-dioxano (10 ml) à temperatura ambiente. Um sólido precipitou para que algum metanol fosse adicionado para dissolvê-lo. Após 1 h LCMS mostrou que a reação foi completa, assim mais metanol foi adicionado para dissolver todos os sólidos, seguido por tolueno (~50 ml). Todos os solventes foram evaporados sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em 100 ml de metanol e agitado com resina A21 Amberlyst por 1 h. A resina foi então filtrada e o metanol removido para dar 0,7 g de uma goma marrom. A goma foi dissolvida em metanol e carregada em um cartucho SCX que foi pré-umidecido com metanol. O cartucho foi lavado com metanol e a seguir com amônia 2M em metanol. A amônia 2M em metanol foi evaporada para dar o produto como uma goma marrom clara (0,6 g, 80 %).

MS (ES+) m/z 301 (MH^+).

[00165] O produto feito por este método foi analisado via HPLC quiral

(Chiralpak AS-H (5 mícrons) com 90:10:0.1 acetonitrila:metanol:isopropilamina como uma fase móvel.). A relação de isômeros (presumido *R:S*) foi de aproximadamente 2:1.

(e) Composto de título

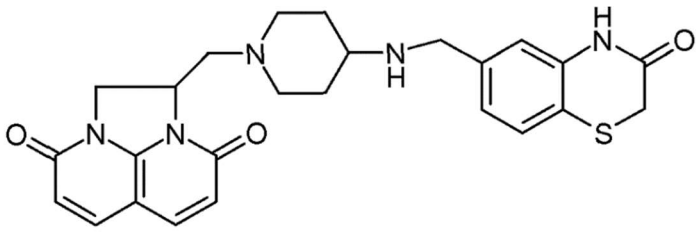
[00166] 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (2:1 mistura de *R:S*) (60 mg, 0,2 mmol) e 7-formail-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila (para uma síntese ver WO06014580 Preparação 13 ou WO2007122258 Exemplo 3 1(d)) (37,8 mg, 0,2 mmol) foi dissolvido em diclorometano / metanol (2/0. 1 ml) à temperatura ambiente sob argônio e agitado à temperatura ambiente por 1 h. Este foi então tratado com $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0,4mmol) e deixado agir por 1 hora. Uma solução satura de bicarbonato de sódio (15 ml) foi então adicionada e a aquosa foi extraída com 20% de metanol / diclorometano (3 x 35 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados. O bruto foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 20 % de metanol / diclorometano para prover a base livre do composto de título como uma goma amarelo-pálido (26 mg, 27 %).

δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,15 – 1,45 (m, 2H), 1,53 (bs, 1H),1,70 - 1.90 (m, 2H), 2,15 – 2,35 (m, 1H), 2,35 – 2,55 (m, 1H), 2,55 – 2,75 (m, 2H), 2,85 – 3,00 (m, 2H), 3,00 – 3,15 (m, 1H), 3,68 (s,2H), 4,25 – 4,45 (m, 5H), 4,50 – 4,65 (m, 1H), 4,90 – 5,10 (m, 1H), 6,20 – 6,35 (m, 2H), 7,00 – 7,10 (m, 2H), 7,40 – 7,55 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 474 (MH^+).

[00167] O composto de título foi preparado dissolvendo a base livre em DCM e tratando-a com 1 equivalente de HCl 1M em dietil éter. Este foi então evaporado à secura e seco no dessecador a vácuo na presença de P_2O_5.

Exemplo 12 Cloridrato de 1-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (2:1 mistura de *R:S*)



[00168] 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (2:1 mistura de *R:S*, para uma preparação ver Exemplo 11 (d)) (60 mg, 0,2 mmol) e 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2002056882, Exemplo 6(c) (38,6 mg, 0,2 mmol) foram dissolvidos em diclorometano /metanol (2/0. 1 ml) à temperatura ambiente sob argônio e agitada à temperatura ambiente por 1 h. Este foi então tratado com $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0,4 mmol) e deixado agir por 1 hora. Uma solução satura de bicarbonato de sódio (20 ml) foi então adicionada e a aquosa foi extraída com 20 % de metanol / diclorometano (3 x 35 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 20 % de metanol /diclorometano para prover a base livre do composto de título como um sólido amarelo (37 mg, 39 %).

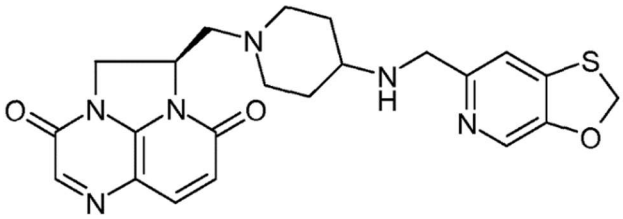
δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,20 – 1,45 (m, 2H), 1,70 – 2,15 (m, 4H), 2,15 – 2,40 (m, 2H), 2,40-2,75 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 3,05 – 3,15 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,30 – 4,45(m, 1H), 4,50 – 4,65 (m, 1H), 4,90 – 5,10 (m, 1H), 6,20 – 6,35 (m, 2H), 6,85 – 7,00 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,40 – 7,60 (m, 2H), 8,53 (bs, 1H).

MS (ES+) m/z 478 (MH^+).

[00169] O composto de título foi preparado dissolvendo a base livre em DCM / MeOH e tratando-a com 1 equivalente de HCl 1M em dietil éter. Este foi então evaporado à secura e seco no dissecador a vácuo na presença de P_2O_5 por 4 dias.

Exemplo 13A Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

(a) 6-(Metiloxi)-3 -nitro-2-piridinamina



[00170] Uma solução / suspensão de 2-cloro-6-(metiloxi)-3-nitropiridina (65,7 g, 348 mmol) em amônia 2M em metanol (500 ml, 1000 mmol) e amônia aquosa (500 ml, 348 mmol) foi agitada a 65 ^{0}C por 18 h. A reação foi resfriada e o sólido filtrado lavado com água (2 x 100 ml). O sólido foi seco em um forno a vácuo a 40^{0}C durante a noite para dar o produto como um sólido amarelo claro (52,14 g, 84 % de pureza por NMR, 74 %).

MS (ES+) m/z 170 (MH^+).

(b) 6-(Metiloxi)-2,3 -piridinadiamina

[00171] 6-(Metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (26 g, 129 mmol) foi suspenso em etanol (500 ml) a temperatura ambiente sob argônio e então tratado com paládio sobre carbono (15 g, 14,10 mmol) (10% pasta). A reação foi agitada sob 1 atm de hidrogênio durante a noite. A reação foi filtrada através de uma almofada Celite e a almofada lavada com etanol (500 ml). Etanol foi evaporado para dar o produto como um óleo violeta (20,68 g, levemente impuro).

MS (ES+) m/z 140 (MH^+).

(c) N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etila

[00172] 6-(Metiloxi)-2,3-piridinadiamina (21,7 g, estimado 87 % de pureza, 136 mmol) foi dissolvida em acetonitrila (500 ml) a temperatura ambiente sob argônio e então tratada com carbonato de potássio (24,38 g, 176 mmol) e etil bromoacetato (18,13 ml, 163 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A acetonitrila foi removida a vácuo. A reação foi repetida utilizando 6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina (20,68 g, 87 % de pureza, 129 mmol), em acetonitrila (500 ml), carbonato de potássio (23,23g) e etil bromoacetato (17,27g) e a reação foi novamente agitada a temperatura ambiente durante a noite e a acetonitrila foi a seguir removida

a vácuo. Os resíduos foram particionados entre água (1L) e etil acetato (1L) e as camadas separadas. A camada aquosa foi extraída mais uma vez com etil acetato (1L) e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$ filtrados e evaporados para dar um óleo violeta (64 g). O óleo foi tratado com DCM (300 ml) e as impurezas insolúveis filtradas. A solução DCM foi carregada em uma coluna de sílica de 800 g e eluída com 0 a 2 % de MeOH / DCM para dar 40,6 g do produto desejado como um sólido marrom (LCMS e NMR consistentes com 75 % do produto desejado com 15 % do produto ciclizado 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona e 6,4 g do produto ciclizado 6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona como um sólido violeta.

MS (ES+) m/z 226 (MH^+).

(d) 6-(Metiloxi)-l ,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona

[00173] N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato (40,6 g, 135 mmol) foi dissolvida em tetrahidrofurano (THF) (1L) à temperatura ambiente sob argônio e tratada com terc-butóxido de potássio (15,17 g, 135 mmol). Após 2 h à temperatura ambiente NH_4Cl saturado (500 ml) foi adicionado e THF evaporado. Água (500 ml) foi adicionada seguida por 20 % de MeOH /DCM (1L); o material insolúvel foi filtrado, lavado com dietil éter e seco em um forno a vácuo a 40º C durante a noite para dar o produto desejado como um sólido amarelo (15,3g): LCMS e NMR consistentes com o produto (9 % do material oxidado apresentado pelo NMR). As duas fases foram transferidas para um funil de separação e separadas. A camada aquosa foi extraída mais duas vezes com 20 % de MeOH / DCM (2 x 500 ml) e os extratos orgânicos combinados foram secos, $MgSO_4$ filtrados e evaporados para dar um sólido marrom que foi lavado com grande quantidade de dietil éter para dar mais do produto desejado como um sólido verde-pálido (7,7 g) : LCMS e NMR consistentes com o produto (20% do material oxidado apresentado pelo NMR).

MS (ES+) m/z 180 (MH^+).

Procedimento alternativo:

[00174] N-[2-amino-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etila (16,2 g, 72 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (500 ml) e resfriado a 0^0C (resfriamento por banho gelado) sob argônio. Este foi tratado com terc-butóxido de potássio (1M em THF, 80 ml, 80 mmol). Após 1,5 h a reação foi tratada com ácido acético (80 mmol) e evaporada para dar um sólido escuro. Este foi triturado com água (200 ml), filtrado e seco a vácuo (~13 g, de quantidade), que pode ser utilizado sem purificação adicional (e) Fenilmetil 6-(metiloxi)-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-l(2H)-carboxilato

[00175] A 6-(metiloxi)-l,4-dihidropirido[2,3-b]pirazin-3(2H)-ona (6,35 g, 35,4 mmol) em etil acetato (600 ml) / bicarbonato de sódio (solução saturada) (200 ml) agitada vigorosamente foi adicionado à temperatura ambiente cloroformiato de benzila (5,31 ml, 37,2 mmol). Após 45 minutos a reação estava completa. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para dar o produto desejado como um sólido off - white (11 g, 99 %).
MS (ES+) m/z 314 (MH^+).

(f) Fenilmetil 6-(metiloxi)-4-[(2R)-2-oxiranilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-1 (2H)-carboxilato

[00176] Fenilmetil 6-(metiloxi)-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-l(2H)-carboxilato (11 g, 35,1 mmol) foi dissolvido em DMF (300 ml) à temperatura ambiente sob argônio para dar uma solução amarela. A solução foi a seguir resfriada com um banho de gelo e tratado com hidreto de sódio (1,685 g, 42,1 mmol). A solução foi permitida aquecer à temperatura ambiente. Após 20 minutos (2,*S*)-2-oxiranilmetil 3-nitrobenzenossulfonato (9,56 g, 36,9 mmol) foi adicionado. Após 1 h todo o material de partida foi consumido assim a reação foi tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (350 ml) e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 400 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas para dar um óleo marrom claro (16,93 g). O produto foi utilizado como

bruto na próxima etapa.

MS (ES+) m/z 370 (MH^+).

(g) Fenilmetil (1*S*)-1-(hidroximetil)-3,8-dioxo-l,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-5-carboxilato

[00177] Fenilmetil 6-(metiloxi)-4-[(2*R*)-2-oxiranilmetil]-3-oxo-3,4-dihidropirido[2,3-b]pirazina-1(2H)-carboxilato (bruto, 15,93 g, estimado 32,8 mmol) foi dissolvido em DMF (250 ml) à temperatura ambiente e aquecido a 130^0C por 2 noites e a 120^0C por uma noite. A reação estava completa, assim a DMF foi evaporada e o resíduo tratado com água / salmoura (350 /50 ml) e DCM (500 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída mais uma vez com DCM (500 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para dar um óleo marrom que foi seco sob alto vácuo durante o final de semana. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 10 % de metanol / diclorometano para dar o produto desejado como uma espuma dourada (3,6 g, 30,9%).

MS (ES+) m/z 356 (MH^+).

(h) (1*S*)-1-(Hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

[00178] Fenilmetil (1*S*)-1-(hidroximetil)-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-5-carboxilato (1,6 g, 4,50 mmol) foi dissolvido em etanol (100 ml) à temperatura ambiente e então tratado com paládio sobre carbono (10% de paste) (1 g, 0,940 mmol). Todas as coisas foram agitadas à temperatura ambiente sob 1 atm de hidrogênio por 3 horas. A reação foi a seguir filtrada através de uma almofada Celite e as impurezas lavadas com mais etanol. O produto foi então eluído com DMF (400 ml) e a DMF evaporada para dar um sólido marrom (780 mg). O sólido foi a seguir suspenso em 30 % de MeOH / DCM (150 ml) e agitado com dióxido de manganês (1,174 g, 13,51 mmol) à temperatura ambiente por 5 h e então filtrado através de uma almofada de Celite o qual foi lavado com 20 % de metanol /

diclorometano (100 ml). Os solventes foram evaporados para dar o composto desejado como um sólido marrom (750 mg, 76 %).

MS (ES+) m/z 220 (MH^+).

(i) [(1*S*)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil metanossulfonato

[00179] (1*S*)-1-(Hidroximetil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (750 mg, 3,42 mmol) foi suspenso em DCM seco (100 ml) à temperatura ambiente sob argônio e a seguir tratado com trietilamina (0,572 ml, 4,11 mmol). A mistura foi então resfriada utilizando um banho de água gelada. Cloreto de metanossulfonila (0,293 ml, 3,76 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente. Após 50 minutos não houve nenhum material de partida deixado, assim a mistura foi lavada com $NaHCO_3$ saturado (100 ml). A camada aquosa foi extraída com 20 % de MeOH / DCM (2 x 100ml); os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para dar o produto como uma espuma marrom (1,05 g, 90 % de pureza por LCMS). MS (ES+) m/z 297,9 (MH^+).

j) 1,1-Dimetiletil (1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-iljmetil}-4-piperidinil)carbamato

[00180] Uma solução de [(1*S*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1- il]metil metanossulfonato (1,05 g, 3,53 mmol) em acetonitrila seca (50 ml) à temperatura ambiente sob argônio foi tratada com piridina (0,343 ml, 4,24 mmol), seguida por 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (0,884 g, 4,24 mmol). A mistura foi aquecida a 70^0C por 1,5 h e a seguir à 90^0C por 3 h. LCMS mostrou -25% do produto. Assim, 0,5 eq. de piridina e 0,5 eq. de 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato foram adicionados e a reação foi aquecida a 90^0C durante a noite e então agitada à temperatura ambiente por 2 dias. A reação foi completa. O solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre $NaHCO_3$ saturado e 20 % de metanol /diclorometano (100

ml / 100 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com 20 % de metanol / diclorometano novamente (2 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para dar 1,7 g do bruto o qual foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 5 % de metanol / diclorometano para dar o produto como sólido amarelo (0,57 g, 40,2 %).

MS (ES+) m/z 402 (MH^+).

(k) Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

[00181] Uma solução de 1,1-dimetiletil (1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a- triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato (0,57 g, 1,420 mmol) em clorofórmio (7 ml) à temperatura ambiente foi tratada com HCl 4M em 1,4-dioxano (7 ml). Um sólido precipitou e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 0,5 h algum metanol foi adicionado para dissolver a maior parte do sólido, seguido por tolueno e todo o solvente foi removido para dar o produto como um sólido amarelo (0,53 g, 100 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

1 Composto de título

[00182] Uma suspensão de Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H- 2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (165 mg, 0,441 mmol) em clorofórmio (10 ml) e metanol (0,4 ml) à temperatura ambiente sob argônio foi tratada com trietilamina (0,184 ml, 1., 23 mmol) e agitada por 0,25 h (a suspensão transformou-se em uma solução). [1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61) (73,7 mg, 0,441 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Triacetoxiborohidreto de sódio (280 mg, 1,323 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 1,5 h LCMS mostrou que ainda

existia alguma imina presente na mistura, assim 1 eq. de Triacetoxiborohidreto de sódio foi adicionado. Após 1 h $NaHCO_3$ saturado (50ml) foi adicionado seguido por 20 % de metanol / diclorometano (80ml) e a camada aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20 % de metanol / diclorometano (2 x 80 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrado e evaporado para dar 215 mg do produto bruto que foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0-20% de metanol / diclorometano para dar a base livre do composto de título como um sólido amarelo (185 mg, 93 %).

δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,20 – 1,45 (m, 2H),1,75 – 2,75 (m, 8H), 2,94 (d, 1H), 3,00 – 3,15 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 4,30 - 4.45 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, IH), 4,90 – 5,10 (m, IH), 5,74(s, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (s, 1H). MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

[00183] O composto de título foi preparado dissolvendo a base livre em metanol / diclorometano e tratando-a com 1 equivalente de HCl 1M em dietil éter. Este foi então evaporado à secura e seco no dessecado a vácuo na presença de P_2O_5.

Exemplo 13B Benzoato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

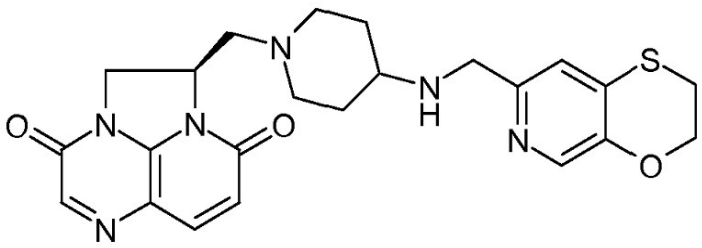
[00184] Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (45 mg, 0,092 mmol) foi purificado utilizando uma coluna AD-H com CH_3CNiCH_3 OH:.1% isopropilamina. O maior pico foi coletado e o solvente foi removido. O sal de benzoato foi feito dissolvendo o composto em MeOH e adicionando um equivalente do ácido benzóico. A solução agitada por 1 h, o solvente foi removido para dar o produto.

Exemplo 13C Fumarato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-

3,8-diona

[00185] Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (49 mg, 0,100 mmol) foi dissolvido em MeOH 10 mL e carregado em um cartucho SCX de 2g (pré-umidecido com metanol). O bruto foi absorvido no cartucho e então o cartucho foi lavado com metanol (15 ml). O produto foi eluído utilizando NH_3 2M em metanol (15 mL); a fração contendo o produto foi evaporada para dar o produto de amina livre (41,5 mg, 92 % recuperado). LCMS e NMR consistentes com o produto. A amina livre foi dissolvida em uma quantidade pequena de DCM / MeOH, tratada com 1 eq. de ácido fumárico (10,6mg) and agitada por 10 minutos. Os solventes foram removidos e o sólido seco no dessecador (P_2Os) durante a noite para dar o produto como um sólido branco (51 mg, LCMS e NMR consistentes com o produto).

Exemplo 14 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00186] Uma suspensão de Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H- 2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (160 mg, 0,428mmol) (para uma preparação ver Exemplo 13(k) ou 15(d)) em clorofórmio (10 ml) e metanol (0,400 ml) sob argônio à temperatura ambiente foi tratada com trietilamina (0,179 ml, 1,283mmol) e agitada por 0,25 h à temperatura ambiente (tudo foi para dentro da solução). 2,3- Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60) (77 mg, 0,428 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h.

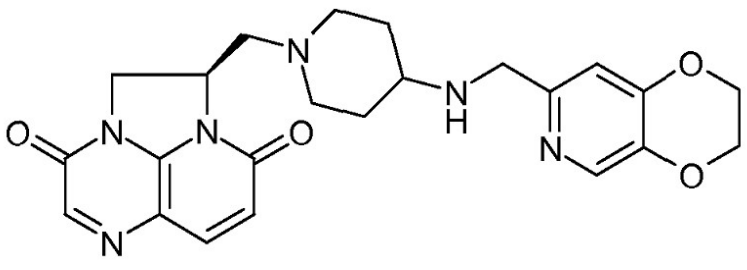
Triacetoxiborohidreto de sódio (272 mg, 1,283 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 1,5 h ainda existia alguma imina apresentada por LCMS assim 1 equivalente de triacetoxiborohidreto de sódio foi adicionado. Após 1 h $NaHCO_3$ saturado (50 ml) foi adicionado seguido por 20 % de metanol / diclorometano (80 ml) e a aquosa foi extraída e a seguir separada da camada orgânica. A camada orgânica foi extraída novamente duas vezes com 20% de metanol / diclorometano (2 x 80 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO4, filtrados e evaporados para dar 215 mg do produto bruto que foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 20% de metanol / diclorometano para dar a base livre do composto de título como uma espuma amarela (179 mg, 90 %).

δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,20 – 1,50 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,95 – 2,40 (m, 3H), 2,45 – 2,75 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 3,05 – 3,20 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,30 – 4,50 (m, 3H), 4,50 – 4,65 (m, 1H), 4,90 – 5,10 (m, 1H), 6,33, (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,01 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

[00187] O composto de título foi preparado dissolvendo a base livre em DCM/MeOH e tratando-a com 1 equivalente de HCl 1M em dietil éter. Este foi então evaporado à secura e seco no dessecador a vácuo na presença de P_2O_5.

Exemplo 15 Dicloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



(a) Fenilmetil (1*S*)-1- {[(metilsulfonil)oxi]metil} -3,8-dioxo-1,2,3 ,4-tetrahidro-5H,8H-

2a,5,8a-triazaacenaftileno-5-carboxilato

[00188] Fenilmetil (1*S*)-1-(hidroximetil)-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-5-carboxilato (242 mg, 0,681 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 13(g)) foi dissolvido em DCM (10 ml) à temperatura ambiente sob argônio e então tratado com trietilamina (0,114 ml, 0,817 mmol). A mistura foi a seguir resfriada utilizando um banho de água gelada. Cloreto de metanossulfonila (0,058 ml, 0,749 mmol) foi então adicionado e a reação foi permita aquecer à temperatura ambiente. Após 1 h a mistura foi lavada com $NaHCO_3$ saturado (10 ml). A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x 50 ml) e os extratos orgânicos combinados secos sobre $MgSO_4$, filtrados e evaporados para dar o produto como uma espuma amarela (232 mg, 95 % de pureza por LCMS, 74,7 %).

MS (ES+) m/z 434 (MH^+).

(b) Fenilmetil (1*R*)-1-{[4-({[(l1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]metill-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-5- carboxilato

[00189] Fenilmetil (1*S*)-1- {[(metilsulfonil)oxi]metil}-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-5-carboxilato (232 mg, 0,508 mmol) foi dissolvido em acetonitrila seca (10 ml) à temperatura ambiente sob argônio e tratado com piridina (0,049 ml, 0,610 mmol). 1,1-Dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (127 mg, 0,610 mmol) foi então adicionado e a reação foi aquecida a 70 ^{0}C durante a noite. Desse modo, 0,049 ml de piridina e 127 mg de 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato foi adicionado à reação e a temperatura foi aumentada para 80^{0}C por 8h e então a reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre $NaHCO_3$ saturado e DCM (50 / 50 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM novamente (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) filtrados e evaporados para dar 280 mg do produto bruto que foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 5% de metanol / diclorometano para dar o produto como uma

goma amarela (130 mg, 47,6%).

MS (ES+) m/z 538 (MH^+).

(c) 1,1-Dimetiletil(1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato

[00190] Fenilmetil (1R)-1-{[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-3,8-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-5-carboxilato (130 mg, 0,242 mmol) foi dissolvido em etanol (10 ml) à temperatura ambiente e então tratado com paládio sobre carbono (10% de pasta) (100 mg, 0,094 mmol). Tudo foi agitado à temperatura ambiente sob 1 atm de hidrogênio por 3 horas. A reação foi a seguir filtrada através de uma almofada de Celite e lavada com mais etanol (50 ml). O etanol foi evaporado para dar uma goma amarela (79 mg) que foi dissolvida em DCM (~10 ml) e agitada com dióxido de manganês (63,1 mg, 0,725 mmol) à temperatura ambiente durante a noite. Desse modo, mais 1,5 equivalentes de dióxido de manganês foram adicionados (32 mg) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Existia ainda material de partida apresentado pelo LCMS assim, 2 equivalentes de dióxido de manganês foram adicionados. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h a seguir filtrado através de uma almofada de Celite. A almofada de Celite foi lavada com DCM e os solventes foram evaporados para dar o produto como um sólido marrom. (76 mg, 78 %).

MS (ES+) m/z 402 (MH^+).

(d) Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

[00191] Uma solução de 1,1-dimetiletil (1-{[(1*R*)-3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)carbamato (76 mg, 0,189 mmol) em clorofórmio (2 ml) à temperatura ambiente foi tratada com HCl 4M em 1,4-dioxano (2 ml). Um sólido precipitou e a mistura foi agitada à temperatura ambiente. Após 0,5 h a reação estava completa assim, algum metanol foi adicionado para

dissolver a maioria do sólido, seguido por tolueno e todos os solventes foram removidos para dar o produto com um sólido amarelo escuro (70,9 mg, 99 %).
MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

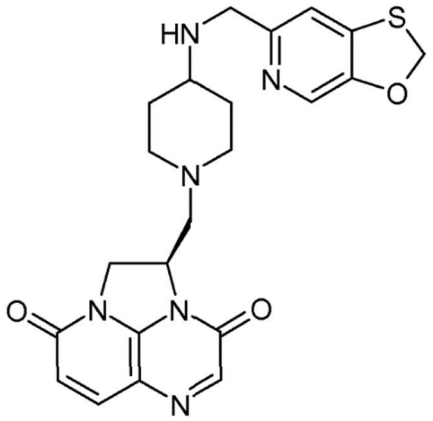
(e) Composto de título

[00192] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (70 mg, 0,187 mmol) em clorofórmio (5 ml) e metanol (0,2 ml) à temperatura ambiente sob argônio foi tratada com trietilamina (0,078 ml, 0,561 mmol) e agitada por 0,25 h. Tudo foi transformado em solução; 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 2(c) ou WO03/087098 Exemplo 19(d))) (30,9 mg, 0,187 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Triacetoxiborohidreto de sódio (119 mg, 0,561 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 1,5 h mais 1 eq. de Triacetoxiborohidreto de sódio foi adicionado. Após 1 h $NaHCO_3$ saturado (50 ml) foi adicionado seguido por 20% de MeOH/DCM (50 ml) e a camada aquosa foi extraída e então separada da camada orgânica. A camada aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20% de MeOH/DCM (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e evaporados para dar 90 mg do produto bruto que foi purificado por cromatografia de sílica utilizando um gradiente de 0 a 20% de metanol /diclorometano para dar a base livre do composto de título como uma goma amarelo-pálido (60 mg, 71 %).
δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,25 – 1,50 (m, 2H), 1,86 (t, 2H), 2,10 – 2,75 (m, 6H), 2,93 (d, 1H), 3,00 – 3,15(m, 1H), 3,79 (s, 2H), 4,20 – 4,45 (m, 5H), 4,50 – 4,65 (m, 1H), 4,90 – 5,10 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).
MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

[00193] O composto de título foi preparado dissolvendo a base livre em DCM / MeOH e tratando-a com 2 equivalentes de HCl 1M em dietil éter. Este foi então

evaporado à secura e seco no dessecador a vácuo na presença de P_2O_5.

Exemplo 16A Cloridrato de (2*R*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



(a) 2-{[6-(Metiloxi)-3-nitro-2-piridinil]amino} -1,3-propanodiol

[00194] 6-Metóxi-1-cloro-3-nitropiridina (36,94 g, 195,9 mmol) e 2-aminopropano-1.3-diol (35,65 g, 391,3 mmol, 2 eq.) foram agitados em etanol (500 ml) ao refluxo sob argônio por 3 horas. A mistura foi permitida resfriar à temperatura ambiente e deixada durante a noite. O solvente foi parcialmente removido sob pressão reduzida (para *ca.* 150 ml) e a pasta fluida amarela clara resultante foi derramada em água gelada (1,5L) com agitação vigorosa. A mistura foi agitada por 1 hora e a seguir filtrada com sucção enquanto gelada. O sólido foi lavado com água gelada com gelo (200 ml) e ar seco para dar o composto de título como um sólido amarelo claro (45,03 g, 94 %). LCMS mostrou o produto desejado (93%) mais 7% de material de partida. O produto foi utilizado sem purificação adicional.

MS (ES+) m/z 244 (MH^+)

(b) *N*-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina

[00195] 2-{[6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinil] amino} -1,3-propanodiol (53,93 g, 228,7 mmol) foi agitado em 2,2-dimetoxipropano (900 ml) sob argônio e monohidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (1,00g) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Esta foi diluída com diclorometano (1L) e a

solução resultante foi tratada com hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (20 ml) hidrogênio carbonato de sódio sólido (20 g) com agitação vigorosa (efervescente). A mistura foi vigorosamente agitada por 20 minutos, a seguir a água restante foi absorvida através da adição de sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada com sucção e os sólidos foram lavados com DCM (500 ml). O filtrado combinado e lavado foi evaporado sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo que foi agitado com petróleo éter (40 a 60º) durante o final de semana. O sólido foi isolado por filtração com sucção, lavado com petróleo éter (40 a 60º) e seco ao ar para dar o composto de título como um sólido amarelo-claro (57,83 g, 92 %).

MS (ES+) m/z 284 (MH^+).

(c) N^2 -(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina

[00196] *N*-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-3-nitro-2-piridinamina (35,00 g, 123,6 mmol) foi dividida em 2 alíquotas, cada uma da qual foi levada em 1,4-dioxano (500 ml) e hidrogenada por 10% de Pd sobre carbono (pasta, 1:1 peso:peso com água, 4,00g) sob pressão de hidrogênio de 1 atm, à temperatura ambiente durante a noite. As misturas foram filtradas com sucção através de Celite, utilizando um cobertor de argônio e tomando cuidado para minimizar o contato do produto com o ar. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para dar o composto de título como um óleo violeta profundo. Este foi utilizado imediatamente na próxima etapa.

MS (ES+) m/z 254 (MH^+).

(d) *N*-[2-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)amino]-6-(metiloxi)-3- piridinil] glicinato de etila

[00197] N^2-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-2,3-piridinadiamina bruta preparada no Exemplo 16A(c) (assumida 123,6 mmol) foi dissolvida em DMF anidro (500 ml) sob argônio e carbonato de potássio anidro (37,56 g, 2,2 eq.) foi adicionado seguido de etil bromoacetato (12,31 ml, 0,9 eq.). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a pasta fluida marrom-avermelhada resultante foi particionada entre DCM (1,2 L) e

água (300 ml). A fase orgânica foi separada e lavada com água (300 ml), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para dar um óleo vermelho-escuro, este foi tirado em um mínimo de DCM e purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluído com 5% a 60% de etil acetato em petróleo éter (40 a 60%)). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o composto de título como um óleo laranja-escuro (35,42 g, 84 %).

MS (ES+) m/z 340 (MH^+)

(e) 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2H)-ona

[00198] N-[2-[(2,2-dimetil-l,3-dioxan-5-il)amino]-6-(metiloxi)-3-piridinil]glicinato de etila (35,42 g, 104,4 mmol) foi dissolvido em TFH seco (500 ml) e a solução foi adicionada gota a gota durante 2 horas para uma suspensão resfriada (0º C) de hidreto de sódio (4,173 g de 60 % peso:peso: de dispersão em óleo, 1,00 eq.) em THF seco (500 ml) sob argônio. Durante a adição a cor da suspensão mudou de laranja para verde. A mistura foi agitada a 0ºC por um adicional de 15 minutos, a seguir permitido aquecer à temperatura ambiente e agitada à TA por 1 hora. A mistura foi resfriada a 0º C e cloreto de amônio saturado (15 ml) foi adicionado cautelosamente com agitação vigorosa (efervescência observada). Após a efervescência ter cessado, a mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente e agitada por 4 horas e então diluída com etil acetato (500 ml) e filtrada com sucção. Os sólidos foram lavados com etil acetato (300 ml) e o filtrado combinado e lavado foram evaporados sob pressão reduzida para dar um sólido marrom-escuro. Este foi agitado com petróleo éter (40 a 60 %) (500 ml) mais etil acetato (20 ml) por 2 h e filtrado com sucção para dar um marrom mais claro que foi lavado com petróleo éter (40 a 60 %) (100 ml) e seco ao ar para dar o composto de título como um sólido de cor de canela amorfo (25,37 g, 82,8 %).

MS (ES+) m/z 316 (MNa^+).

(f) 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona

[00199] 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)-1,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazin-3(2H)-ona (25,37 g) e dióxido de manganês ativado (120 g, ~15 eq.) foram agitados em DCM (500 ml) à temperatura ambiente por 2 horas durante a noite. A mistura foi filtrada com sucção e os sólidos foram lavados com DCM (2 x 100 ml). Os filtrados combinados e lavados foram evaporados sob pressão reduzida para dar uma espuma marrom; esta foi purificada por cromatografia em coluna de sílica (eluindo com 0% a 100 % de etil acetato em petróleo éter (40 a 60 %)). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o composto de título como um sólido de cor de canela clara (17,40 g, 69 %).

MS (ES+) m/z 314 (MNa^+).

(g) 4- [2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil] -6-(metiloxi)pirido [2,3-*b*]pirazin-3 (4H)- ona

[00200] 4-(2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-il)-6-(metiloxi)pirido[2,3-*b*]pirazin-3(4H)-ona (17,40 g, 59,7 mmol) foi dissolvida em tetrahidrofurano (THF) (220 ml) para dar uma solução amarelo-escuro. HCl 1M aq. (200 ml) foi adicionado (cores transientes azul e verde apareceram na solução) e a solução amarelo-claro agora foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada para *ca.* 300 ml em um evaporador rotatório utilizando um banho de água gelada (algum sólido foi precipitado durante este procedimento) e a seguir agitada vigorosamente enquanto o hidrogênio carbonato de sódio sólido era adicionado em partes (cuidado: efervescência) até que a mistura tivesse *ca.* pH 8. O sólido amarelo resultante foi coletado através de filtração com sucção, lavado com água (2 X 20 ml) e seco ao ar para dar o composto de título como um sólido amarelo amorfo (13,805 g, 91 %).

MS (ES+) m/z 252 (MH^+).

(h) (3,8-Dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil metanossulfonato

[00201] Em um balão de fundo redondo de 1L foi colocado 4-[2-hidroxi-l-

(hidroximetil)etil]-6-(metiloxi)pirido[2,3-b]pirazin-3(4H)-ona (11,330 g, 45,1 mmol). Clorofórmio anidro (280 ml) foi adicionado seguido de trietilamina (31,4 ml, 225 mmol), e anidrido metanossulfônico (31,4 g, 180 mmol) para dar uma solução marrom-amarelada escuro. Durante a adição do anidro metanossulfônico, um exoderma ocorreu, o qual foi suficiente para fazer com que o solvente boiasse. A mistura foi agitada vigorosamente ao refluxo sob argônio por 4,5 horas. A mistura foi permitida resfriar à temperatura ambiente, diluída com DCM para *ca.* 600 ml, e lavada com água (200 ml). A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 X 200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para dar o mesilato bruto como um óleo marrom-escuro. Este foi deixado durante a noite sob 40 a 60 % de petróleo éter (200 ml) mais DCM (50 ml). O sólido resultante foi isolado através de filtração com sucção, lavado com 4:1 petrol: DCM (2 X 50 ml) e seco ao ar para dar o composto de título como um sólido amorfo marrom (6,950 g, 52 %)

MS (ES+) m/z 332 (MNa^+), 298 (MH^+).

(i) 1,1-Dimetiletil {1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil}carbamato

[00202] (3,8-dioxo-1,2,5a,8b-tetrahidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil metanossulfonato bruto (6,950 g, 23,38 mmol) foi dissolvido em acetonitrila seca (200 ml) e a mistura foi tratada com piridina (7,55 ml, 94,0 mmol) seguido por 1,1-dimetiletil4-piperidinilcarbamato (10,30 g, 51,4 mmol). A mistura foi agitada ao refluxo sob argônio por 3 h a seguir a $5O^0C$ durante o final de semana. A mistura foi então agitada a 90^0C por 2 horas, a seguir os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre DCM (600 ml) e água (100 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 X 200 ml). Os extratos orgânicos foram lavados com água (2 X 100 ml)seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para dar um sólido de cor de canela escura;

este foi recolhido em um mínimo de 5 % de MeOH em DCM e cromatografado em sílica, eluindo com 0 a 10 % de MeOH. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o composto de título como um sólido amorfo de cor de canela pálida (5,444 g, 56.8 %)

MS (ES+) m/z 424 (MNa^+), 402 (MH^+)

(j) 2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (Sínteses Racêmica e Enanciomérica 1 e 2)

Método A (Síntese Racêmica):

[00203] 1,1-Dimetiletil{1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil} carbamato (1,630 g, 4,06 mmol) foi suspenso em DCM (30 ml) e HCl 4M em 1,4-dioxano (15 ml) foi adicionado para dar uma suspensão amarelo-claro (e evolução de gás). A mistura amarelo-clara foi permitida aguardar à temperatura ambiente por 1 hora. LCMS mostrou nenhum material de partida restante. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi seco sob pressão reduzida durante a noite para dar o sal de dicloridrato do composto de título como um sólido amorfo cor de canela (1.760 g (> rendimento teórico para o próprio dicloridrato para a presença do solvente residual).

[00204] A parte do dicloridrato bruto (0,513 g) foi dissolvida em metanol (4 ml) mais água (1 ml) e aplicada a uma coluna SCX (10 g) (pré-condicionado com volume de 2 colunas de metanol). A coluna foi então eluída, sob gravidade, utilizando (i) metanol (2 x 50 ml), (ii) amônia 0,5M em metanol (3 frações x 50 ml). As frações apropriadas foram combinadas evaporadas sob pressão reduzida para dar o composto de título bruto como um sólido amorfo cor de canela (410 mg), que continha material insolúvel de metanol não aparente por LCMS (possivelmente cloreto de amônio). O produto foi agitado com metanol (30 ml) e a suspensão foi filtrada. O sólido foi lavado com metanol (20 ml) e o filtrado combinado e lavado foi evaporado sob pressão reduzida para dar o composto de título (360 mg, 87 %). MS (ES+) m/z 302

(MH^+).

Método B

[00205] 1,1-Dimetiletil {1-[(3,8-dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il)metil]-4-piperidinil} carbamato (9,735 g, 24,25 mmol) foi suspenso em DCM (90 ml) e HCl 4M em 1,4-dioxano (45 ml) foi adicionado para dar uma suspensão amarelo-claro (e evolução de gás). A mistura amarelo-claro foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida para dar o dicloridrato bruto como um sólido amorfo amarelo-claro (10,420 g) contendo o solvente residual)

[00206] O dicloridrato racêmico (10,4 g) foi resolvido em seus dois enanciômeros pelo HPLC quiral preparativo utilizando um Chiralpak AD (20 mícrons) coluna preparativa com 50:50:0,1 acetonitrila:metanol:isopropilamina como a fase móvel em três lotes. O valor alfa foi 3,1 e a resolução da linha de base foi observada por todas as 3 execuções. Não existia nenhuma fração sobreposta e ambos os enanciômeros (como as bases livres) foram isoladas em >99,8 cada. (2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a- triazaacenaftileno-3,8-diona (primeiro componente eluído): (3,30 g, sólido bege-claro, HPLC quiral: 100% cada).
MS (ES+) m/z 302 (MH^+).
Rotação ótica: alfa D = -120° (C=1,00, metanol, 21,8^{0}C).

(2*S*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (segundo componente eluído): (3,30 g, sólido bege-claro, HPLC quiral: 99,8% cada).
MS (ES+) m/z 302 (MH^+).
Rotação ótica: alfa D = +122° (C=1,00, metanol, 21,8^{0}C).

(k) Composto de título

[00207] (2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (100 mg, 0,332 mmol) foi agitada com [1,3]oxatiolo[5,4-

c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61) (45 mg, 0,811 eq.) em clorofórmio:metanol (9:1, v:v, 5 ml) à temperatura ambiente por 2 horas; a mistura foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (211 mg, 3,0 eq.) com agitação vigorosa à temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi arrefecida através da adição de hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (1 ml). DCM (10ml) foi adicionado e vigorosa agitação foi continuada por 10 minutos, seguido por separação das fases (frita hidrofóbica). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluindo com 0 a 12 % (NH_3 2M em MeOH) em DCM). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida e secas na linha de vácuo durante o final de semana para dar a base livre do composto de título como uma espuma amarelo-claro (70 mg, 44,3%)

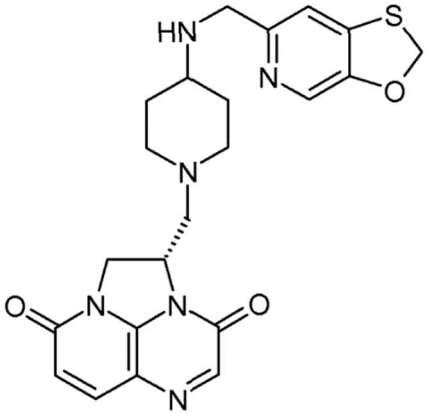
MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,00 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,77 (1H, d, J= 9,7Hz); 7,18 (1H, s); 6,39 (1H, d, J= 9,7Hz); 5,73 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J= 12,5Hz, 4,6Hz); 4,38 (1H, dd, J= 12,5Hz, 9,2Hz); 3,80 (2H, s); 3,13 (1H, dd, J= 12,9Hz, 3,5Hz); 2,93 (1H, m); 2,70 (1H, dd, J= 12,9Hz, 9,0Hz); 2,67 (1H, m); 2,50 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,6Hz); 2,25 (1H, dt, J= 11,4Hz, 2,6Hz); 1,85 (3H, m); 1,36 (2H, m).

[00208] O tratamento da base livre acima (70 mg) em DCM (1 ml) com um equivalente de HCl 1M em dietil éter deu, após remoção dos solventes sob pressão reduzida, o composto de título como um sólido amorfo de cor de canela pálida (75 mg).

MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

Exemplo 17A Cloridrato de (2*S*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00209] (2*S*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(j) (100 mg, 0,332 mmol) foi agitada com [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61) (45 mg, 0,811 eq.) em clorofórmio:metanol (9:1, v:v, 5 ml) à temperatura ambiente por 2 horas; a mistura foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (211 mg, 3,0 eq.) com agitação vigorada à temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi arrefecida através da adição de hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (1 ml). DCM (10 ml) foi adicionado e agitação vigorosa foi continuada por 10 min, seguida por separação das fases (frita hidrofóbica). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por Cromatografia em coluna de sílica (NH_3 2M em MeOH) em DCM. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida e secas na linha de vácuo durante o final de semana para dar a base livre do composto de título como uma espuma amarelo-pálida (91 mg, 61 %).

MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

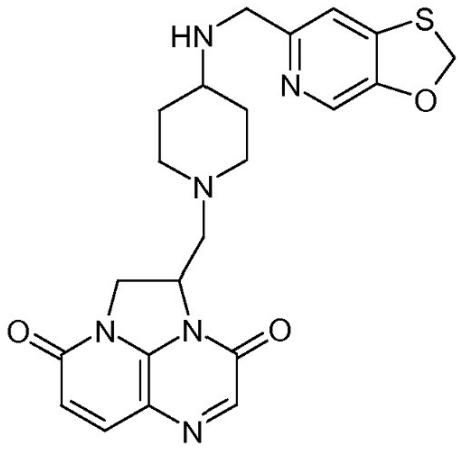
^{1}H NMR ($CDCl_3$) (idêntico àquele do enanciômero (2R), Exemplo 16A) 8,00 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,77 (1H, d, J= 9,7Hz); 7,18 (1H, s); 6,39 (1H, d, J= 9,7Hz); 5,73 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J= 12,5Hz, 4,6Hz); 4,38 (1H, dd, J= 12,5Hz, 9,2Hz); 3,80 (2H, s); 3,13 (1H, dd, J= 12,9Hz, 3,5Hz); 2,93 (1H, m); 2,70 (1H, dd, J= 12,9Hz, 9,0Hz); 2,67 (1H, m); 2,50 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J= 11,4Hz, 2,6Hz); 2,25 (1H, dt, J= 11,4Hz,

2,6Hz); 1,85 (3H, m); 1,36 (2H, m).

[00210] O tratamento da base livre acima em DCM (1 ml) com um equivalente de HCl 1M em dietil éter deu, após remoção dos solventes sob pressão reduzida, o composto de título como um sólido amorfo amarelo (95 mg).

MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

Exemplo 18 Cloridrato de 2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00211] 2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona racêmico (para uma preparação ver Exemplo 16A(j)) (400 mg, 1,327 mmol) foi agitado com [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61) (200 mg, 0,9 eq.) em clorofórmio:metanol (9:1, v:v, 15 ml) à temperatura ambiente por 30 min; a mistura foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (844 mg, 3,0 eq.) com agitação vigorosa à temperatura ambiente por 30 min. A reação foi arrefecida com hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (5 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluindo com 0 a 12 % (amônia 2M em metanol) em DCM, as frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar a base livre do composto de título (racêmico) como uma espuma amarelo-pálido (290 mg, 46,8%).

MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

^1H NMR (CDCl3) (idêntico àquele das amostras homoquirais (Exemplo 16A e 17A) exceto para a posição do NH) 8,00 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,77 (1H, d, J= 9,7Hz); 7,18 (1H, s); 6,39 (1H, d, J= 9,7Hz); 5,73 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J= 12,5Hz, 4,6Hz); 4,38 (1H, dd, J= 12,5Hz, 9,2Hz); 3,80 (2H, s); 3,13 (1H, dd, J= 12,9Hz, 3,5Hz); 2,93 (1H, m); 2,70 (1H, dd, J= 12,9Hz, 9,0Hz); 2,67 (1H, m); 2,50 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J= 11,4Hz, 2,6Hz); 2,25 (1H, dt, J= 11,4Hz, 2,6Hz); 1,85 (2H, m); (NH sob pico de HOD a 1,70); 1,36 (2H, m).

[00212] A base livre (290 mg) foi dissolvida em DCM (5 ml) e tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter. A evaporação dos solventes sob pressão reduzida deu o composto de título como um sólido amarelo-pálido (281 mg).

MS (ES+) m/z 453 (MH^+)

Exemplo 16B Benzoato de (2R)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona e

Exemplo 17B Benzoato de (2S)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

[00213] Cloridrato de 2-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona, 200 mg, foi resolvido em dois enanciômeros através de HPLC quiral (utilizando um Chiralpak 1A de 21 X 250 mm, (5 mícrons) de coluna preparativa) com acetonitrila 1:1 (contendo 0,1 % de isopropil amina) e acetonitrila (contendo 0,1 % de TFA) como a fase móvel.

(2R)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (primeiro componente eluído): (81 mg)

Rotação ótica: {alfa}D a $23,9^0C$ = -85,58° (C= 798 em MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

[00214] A base livre foi dissolvida em metanol e tratada com ácido benzóico (1 equivalente). A evaporação dos solventes sob pressão reduzida deu o produto (Exemplo 16B) como o sal de benzoato.

(2*S*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (segundo componente eluído):

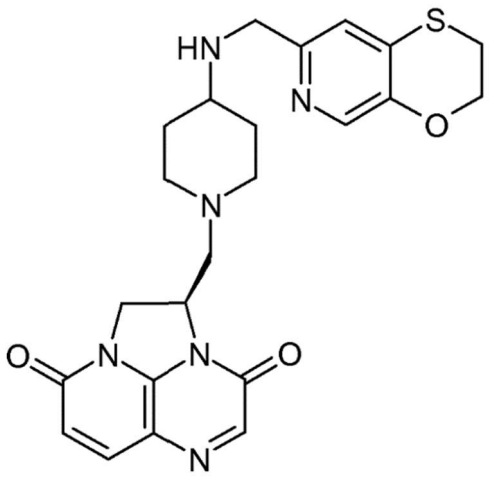
(76mg)

Rotação ótica: {alfa}D a 23,9^{0}C = +84,9° (C = 798 em MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

[00215] A base livre foi dissolvida em metanol e tratada com ácido benzóico (1 equivalente). A evaporação dos solventes sob pressão reduzida deu o produto (Exemplo 17) como o sal de benzoato.

Exemplo 19A Cloridrato de (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil) amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a- triazaacenaftileno-3,8-diona



[00216] (2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(J)) (600 mg, 1,991 mmol), 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60) (325 mg, 0,900 eq.) e 20µL de ácido acético foram agitados em clorofórmio metanol (9:1, v:v, 30 ml) à temperatura ambiente por 2 horas; a mistura foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (1,266g, 3,0 eq.) com

agitação vigorosa à temperatura ambiente por 30 min. A mistura foi arrefecida através de adição de hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (6 ml). DCM (60 ml) foi adicionado e a agitação vigorosa foi continuada por 10 minutos, seguida por separação das fases (frita hidrofóbica). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluindo com 1 a 12 % (NH3 2M em MeOH) em DCM).

[00217] As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida e secas a vácuo durante a noite para dar a base livre do componente de título como um sólido amorfo amarelo-pálido (658 mg).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,25 – 1,40 (2H, m), 1,80 – 1,90 (2H, m), 2,20 – 2,30 (1H, m), 2,30 – 2,40 (1H, m), 2,45 – 2,55 (1H, m), 2,65 – 2,75 (2H, m), 2,90 – 2,95 (1H, m), 3,10 – 3,20 (3H, m), 3,75 (2H, s), 4,35 – 4,45 (3H, m), 4,50 – 4,60 (1H, dd), 5,00 – 5,10 (1H, m), 6,40 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,85 (1H, s), 8,05 (1H, s).

[00218] A base livre (650 mg, 1,393 mmol) foi suspensa em DCM seco (10 ml) e uma solução 1M de cloreto de hidrogênio em dietil éter (1393 µL, 1,000 eq.) foi adicionada. O sistema foi mantido selado e agitado por 1 minuto e a seguir os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi seco a vácuo para dar o composto de título como um sólido amorfo amarelo (682 mg).

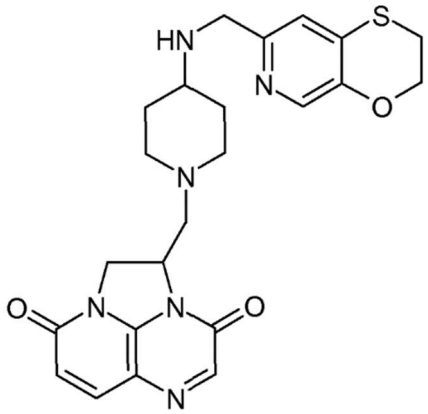
Exemplo 20 Cloridrato de 2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

Exemplo 19B Trifluoroacetato de (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

e

Exemplo 21 (2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-

piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00219] 2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(j)) (360 mg, 1,195 mmol) foi agitada com 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60) (195 mg, 0,9 eq.) em clorofórmio:metanol (9:1, v:v, 15 ml) à temperatura ambiente por 30 min; a mistura foi então tratada com triacetoxiborohidreto (760 mg, 3,0 eq.) com agitação vigorosa à temperatura ambiente por 30 min. A reação foi arrefecida através da adição de hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (5 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 min. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluindo com 0 a 12 % (amônia 2M em metanol) em DCM, as frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar a base livre do composto de título como uma espuma amarelo-pálido (235 mg, 42 %).

NMR e LC-MS idênticos ao produto do Exemplo 19A.

[00220] A base livre (225 mg) foi dissolvida em DCM (5 ml) e tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter. A evaporação dos solventes sob pressão reduzida deu o composto de título (Exemplo 20) como um sólido amorfo amarelo-pálido (224 mg).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

[00221] O cloridrato racêmico de título (Exemplo 20), 80 mg, foi resolvido

em seus dois enanciômeros através de HPLC quiral (utilizando um Chiralpak 1A de 21 x 250 mm, (5 mícrons) coluna preparativa) com metanol:acetonitrila:*t*-butanol 2:2:1 (contendo 0,1 % de isopropilamina) como a fase móvel.

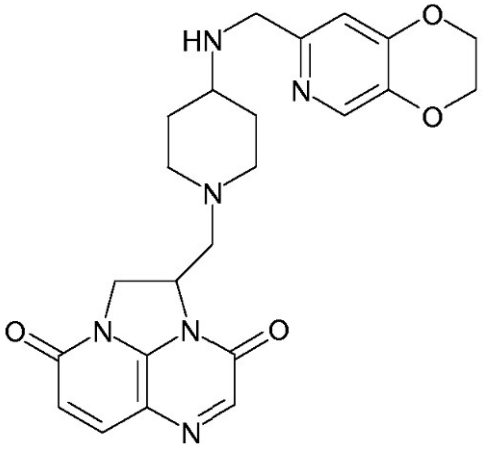
(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (primeiro componente eluído): (31 mg)

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

[00222] O material 2*R* foi de 98,7 % de pureza; a purificação adicional foi efetuada através de HPLC de fase reversa em um Kromisil 5 mícron colunas C - 18 (21 mm x 250 mm) eluído com água 9:1 (+0,1 % de TFA) e acetonitrila (+0,1% de TFA) (3 execuções) para dar o sal di-trifluoroacetato (Exemplo 19B).

[00223] (2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (segundo componente eluído): (32 mg) (Exemplo 21). A estequiometria deste composto foi determinada através de cristalografia de raios-X de molécula pequena. MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

Exemplo 22 cloridrato de 2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00224] 2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-

triazaacenaftileno-3,8-diona racêmico (para uma preparação ver Exemplo 16A(J)) (50 mg, 0,166 mmol) foi agitado em clorofórmio:metanol 9:1 v:v (2 ml) com 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 2(c) ou WO03/087098 Exemplo 19(d)) (28 mg, 1,0 equivalente) à temperatura ambiente por 30 minutos, a seguir a mistura foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (105 mg, 3,0 equivalentes) com agitação vigorosa. Após um adicional de 25 minutos de agitação, a reação foi arrefecida através da adição de hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (2 ml), diluído com diclorometano e agitando vigorosamente à temperatura ambiente por 20 minutos. A fase orgânica foi separada (frita hidrofóbica) e evaporada sob pressão reduzida para dar uma goma laranja; esta foi purificada por cromatografia em coluna de sílica (eluindo com 0 a 12% (NH_3 2M em MeOH) em DCM). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar a base livre do composto de título como um sólido amorfo em creme (30 mg, 40 %).

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

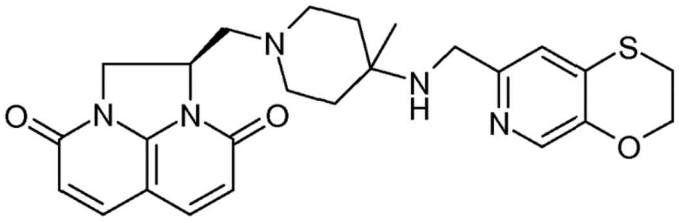
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,98 (1H, s); 7,88 (1H, d, J= 9,7Hz); 7,77 (1H, s); 6,94 (1H, s); 6,37 (1H, d, J = 9,7Hz); 5,12 (1H, m); 4,43 (2H, m); 4,35 (2H, m); 4,29 (2H, m); 3,73 (2H, s); 3,07 (1H, m); 3,03 (1H, m); 2,83 (1H, dd, J = 13,2Hz, 8,3Hz); 2,70 (1H, m); 2,44 (1H, m); 2,26 (1H, dt, J = 11,6Hz, 2,4Hz); 2,18 (1H, dt, J = 11,6Hz, 2,4Hz); 1,85 (2H, m); 1,33 (2H, m).

[00225] A base livre foi dissolvida em DCM (1 ml) e tratada com uma solução 1M de cloreto de hidrogênio em dietil éter (67 µL, 1,0 equivalente); o vasilhame foi selado e mantido à temperatura ambiente por 5 minutos e a seguir os solventes foram removidos sob pressão reduzida para dar o composto de título (20 mg; alguns produtos se perderam devido ao respingo na evaporação dos solventes).

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

Exemplo 23 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-

ilmetil)amino]-4-metil-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



(a) 1,1-Dimetiletil 4-metil-4-({[(Fenilmetil)oxi]carbonil} amino)-1- piperidinacarboxilato

[00226] Uma solução de ácido 1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-metil-4-piperidinecarboxílico (12,092 g, 49,7 mmol) em tolueno (300 ml) foi tratada com trietilamina(13,85 ml, 99 mmol) e a seguir difenilfosforil azeto (21,42 ml, 99 mmol), aquecido a 90 ^{0}C por 2 h (borbulhamento foi observado) antes do tratamento com benzil álcool (10,34 ml, 99 mmol). A reação foi então aquecida a 90 ^{0}C por um adicional de 18 h, a seguir resfriada, tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (500 ml), os extratos orgânicos foram separados e a parte aquosa extraída com dietil éter (200 ml), os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados, colocados em colunas (0 a 50% de etil acetato:40 - 60 petróleo éter Rf = 0,4 em 4:1 etil acetato:40 - 60 petróleo éter) para dar o produto como um óleo limpo (15,473 g, 89 %).

(b) Fenilmetil (4-metil-4-piperidinil)carbamato

[00227] Uma solução de 1,1 -dimetiletil 4-metil-4-({[(Fenilmetil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinacarboxilato (15,473 g, 44,4 mmol) em DCM (50 ml) sob argônio à TA, foi tratada com ácido trifluoroacético (50 ml, 649 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A mistura de reação foi então evaporada, dissolvida em água (200 ml), lavada com dietil éter (3 x 200 ml). A fase aquosa foi a seguir baseificada com carbonato de potássio sólido, extraído com 20% de metanol / DCM (3 x 200 ml), estes extratos orgânicos foram então secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para dar o produto como um óleo amarelo (6,327 g, 57 %).

MS (ES+) m/z 249 (MH^+).

(c) Fenilmetil (1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)carbamato

[00228] Uma solução de (1*S*)-1 -(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(g)) (1,494 g, 6,78 mmol) em DCM (50 ml) a 0 0C sob argônio foi tratada com trietilamina (1,7 ml, 12,20 mmol) e a seguir cloreto de metanossulfonila (0,800 ml, 10,27 mmol) e então permitida aquecer à TA e agitada à TA por 1 h. A mistura de reação foi a seguir tratada com bicarbonato aquoso saturado (200 ml) e a mistura foi extraída com DCM (3 x 200 ml). Os solventes orgânicos combinados foram então secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados para dar o mesilato bruto (2,082 g, 6,987 mmol, 103 % de rendimento bruto). O mesilato foi dissolvido em acetonitrila seca (30 ml) e a seguir tratado com piridina (1,097 ml, 13,57 mmol) e uma solução de Fenilmetil (4-metil-4-piperidinil)carbamato (3,164 g, 12,74 mmol) em acetonitrila seca (20 ml) e aquecida ao refluxo (bloco de aquecimento de 95^0C) por 6 h. A mistura de reação foi então evaporada, tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (200 ml) e a mistura foi extraída com DCM (3 x 200 ml). Os solventes orgânicos combinados foram então secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados para dar o produto bruto como um sólido laranja que foi a seguir cromatografado (0 a 10% de metanol / DCM, Rf = 0,5 em 10% de metanol / DCM) para dar o produto como um sólido amarelo (1,848 g, 61 %).

MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

(d) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona.

[00229] Uma solução de Fenilmetil (1-{[(2R)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)carbamato (1,848 g, 4,10 mmol) em etanol à TA sob argônio foi tratada com paládio sobre carbono (10% de pasta) (0,462 g, 4,34 mmol) (20% w/w) e agitada sob 1 atmosfera de hidrogênio por 2 h, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada fina de Kielselguhr

eluindo com etanol (100 ml). O filtrado foi tratado com paládio sobre carbono (10% de pasta) (0,462 g, 4,34 mmol) e agitado sob 1 atm de hidrogênio por 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada fina de Kielselguhr eluindo com etanol (500 ml) e o filtrado foi então evaporado para dar o produto como um sólido amarelo (1,294 g, 100 %).

MS (ES+) m/z 317 (MH^+).

(e) (1*R*)-1-[(4-Isocianato-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

[00230] Uma solução de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (1,294 g, 4,09 mmol) em DCM (30 ml) sob argônio à TA foi tratada com trietilamina (0,684 ml, 4,91 mmol), a seguir di-terc-butil bicarbonato (1,045 ml, 4,50 mmol) e finalmente 4-dimetilaminopiridina (0,050 g, 0,409 mmol) e agitada à TA por 1 h. A mistura de reação foi tratada com bicarbonato de sódio aq (100 ml) e extraída com DCM (3 x 200 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para dar o produto bruto como um sólido amarelo que foi a seguir cromatografado (0 a 10% de metanol / DCM, Rf = 0,5 em 10% de metanol / DCM) para dar o produto como sólido branco (561 mg, 40%).

MS (ES+) m/z 343 (MH^+).

(f) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

[00231] Uma solução de (1*R*)-1-[(4-isocianato-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (561 mg, 1,638 mmol) em THF (10 ml) e água (10,00 ml) à TA foi tratada com hidróxido de sódio (5 ml, 10,00 mmol), e agitada à TA por 1 h. A reação foi a seguir tratada com HCl concentrado (5 ml, 12M) e agitada à TA por 18 h, e então evaporada. O sólido resultante foi tratado com metanol (20 ml) e a seguir o solvente foi decantado a partir

do sólido e evaporado para dar o produto como um sólido verde impuro (687 mg, 108 %).

MS (ES+) m/z 317 (MH^+).

(g) *N*-(1-{[(2*R*)-4,9-Dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoracetamida

[00232] Uma solução de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (687 mg, 1,765 mmol) em DCM (20 ml) e trietilamina (1,476 ml, 10,59 mmol) a 0 ^{0}C sob argônio foi tratada com anidrido trifluoroacético (0,299 ml, 2,118 mmol) e agitada à TA por 1 h. A reação foi tratada com bicarbonato de sódio saturado (50 ml) e extraída com DCM (3 x 100 ml). Os solventes orgânicos combinados foram então secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados para dar o produto bruto como um sólido laranja que foi a seguir cromatografado (0 a 10% de metanol / DCM, Rf = 0,4 em 10% de metanol / DCM) para dar o produto como um sólido amarelo impuro (375 mg, 52 %).

MS (ES+) m/z 413(MH^+).

(h) *N*-(1-{[(2R)-4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoracetamida

[00233] Uma solução de N-(1-{[(2R)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoracetamida (375 mg, 0,909 mmol) em 1,4-dioxano (20 ml) à TA foi tratada com DDQ (248 mg, 1,091 mmol) e a seguir aquecida a 80^{0}C por 1 h. A reação foi então resfriada à TA. A mistura de reação foi tratada com K_2CO_3 aquoso saturado (5%, 100 ml), a seguir com DCM (100 ml) e a mistura filtrada através de Kieselguhr. A fração orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com DCM (2 x 100 ml). Os solventes orgânicos combinados foram a seguir secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para dar o produto bruto como um óleo amarelo.

Cromatografia de sílica (0 a 10% de metanol:DCM, Rf = 0,4 em 10% de MeOH / DCM)

deu o produto como um óleo limpo (171 mg, 46 %).

MS (ES+) m/z 411 (MH^+).

(i) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona

[00234] N-(1-{[(1*R*)-4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-4-metil-4-piperidinil)-2,2,2-trifluoracetamida (171 mg, 0,417 mmol) foi tratada com uma solução 7% de carbonato de potássio (450 mg em 2 ml água / 5 ml de metanol) e agitada à TA por 2 h, e a seguir a 70 ^{0}C por 18 h e então evaporada e dissolvida em 5% MeOH / DCM (100 ml), filtrada e purificada por SCX (5 g, eluindo com MeOH e então NH_3/MeOH 0,5M e a seguir NH_3/MeOH 2M). As frações contendo o produto foram então evaporados para dar o produto como um sólido rosa (60 mg, 46 %).

MS (ES+) m/z 315 (MH^+).

(j) Composto de título

[00235] Uma suspensão de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (34 mg, 0,108 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,1 ml) à TA sob argônio foi tratada com 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (19,60 mg, 0,108 mmol) (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60) e agitada por 2 h. A solução foi a seguir tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (68,8 mg, 0,324 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi a seguir tratada com $NaHCO_3$ (aquoso saturado 20 ml) e extraída com 20% de metanol / DCM (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 20% metanol / DCM, Rf = 0,4 em 15% de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido marrom-claro (32 mg, 0,067 mmol, 62 %).

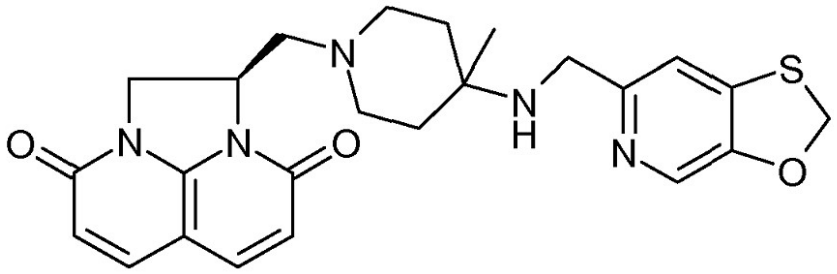
MS (ES+) m/z 517 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,14 (3H, s), 1,42 – 1,70 (4H, m), 2,30 – 2,45 (1H, m), 2,50 –

2,82 (4H, m), 3,05 – 3,22 (3H, m), 3,68 (2H, s), 4,28 – 4,48 (3H, m) 4,51 – 4,63 (1H, m), 4,96 – 5,11 (1H, m), 6,20 – 6,35 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,46 – 7,51 (2H, m), 8,00 (1H, s).

[00236] A base livre em DCM / MeOH 2:1 (10 ml) foi tratada com HCl 1M em dietil éter e então evaporada para dar o sal de mono-cloridrato de título como um sólido branco (34 mg)

Exemplo 24 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-Metil-4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



[00237] Uma suspensão de (1*R*)-1-[(4-amino-4-metil-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (26 mg, 0,083 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 23(i)) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,1 ml) à TA sob argônio foi tratada com [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (13,83 mg, 0,083 mmol) (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61) e agitada à TA por 2 h. A solução foi a seguir tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (52,6 mg, 0,248 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com 20% de metanol / DCM (3 x 50 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, evaporadas e cromatografadas (0 a 20% de metanol / DCM, Rf = 0,3 em 15% de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido amarelo (29 mg, 75 %,).

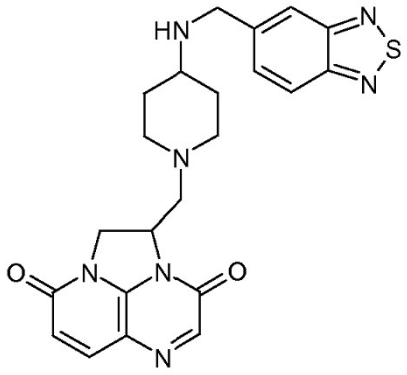
MS (ES+) m/z 466 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,14 (3H, s), 1,40 – 1,71 (4H, m), 2,30 – 2,46 (1H, m), 2,51 – 2,82 (4H, m), 3,08 – 3,22 (1H, m), 3,73 (2H, s), 4,28 – 4,42 (1H, m) 4,51 – 4,65 (1H,

m), 4,92 – 5,09 (1H, m), 5,72 (2H, s), 6,20 – 6,34 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,50 – 7,51 (2H, m), 7,98 (1H, s).

[00238] A base livre em DCM / MeOH 2:1 (5 ml) foi tratada com HCl 1M em dietil éter e a seguir evaporada para dar o sal de mono-cloridrato de título.

Exemplo 25 Cloridrato de (2*R*)-2-({4-[(2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00239] (2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (50 mg, 0,166 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 16(j)) e 2,1,3-benzotiadiazol-5-carbaldeído (25 mg, 0,918 eq.) foram agitados em 9:1 v:v clorofórmio :metanol (1 ml) por 2,5 horas. Triacetoxiborohidreto de sódio (105 mg, 3,000 eq.) foi então adicionado em uma parte e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 30 min. Hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (0,5 ml) foi a seguir adicionado, seguido por diclorometano (10 ml) e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 10 min as fases foram separadas (frita hidrofóbica). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluído com 0 a 12% (NH_3 2M em MeOH) em DCM). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar a base livre do composto de título como um sólido amarelo (41 mg).

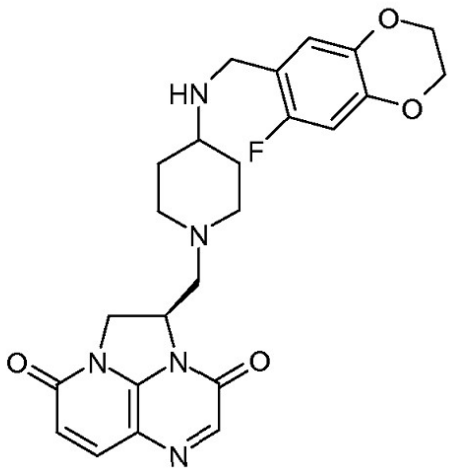
MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

^{1}U NMR ($CDCl_3$): δ 7,95 (1H, d, J = 9,0Hz); 7,90 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,77 (1H, d, J =

9,7Hz); 7,61 (1H, dd, J = 9,2Hz, 1,8Hz); 6,39 (1H, d, J = 9,7Hz); 5,03 (1H, m); 4,56 (1H, dd, J = 12,5Hz, 4,6Hz); 4,39 (1H, dd, J = 12,5Hz, 9,2Hz); 3,98 (2H, s); 3,14 (1H, dd, J = 13,2Hz, 3,5Hz); 2,94 (1H, m amplo); 2,69 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,34 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,6Hz); 2,25 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,6Hz); 1,89 (2H, m); (NH sob pico de HOD a 1,48); 1,37 (2H, m). A base livre (35 mg, 0,078 mmol) foi dissolvida em DCM (1ml) e cloreto de hidrogênio (1,0M) em dietil éter (78 µL, 1,0 eq.) foi adicionado. O sistema foi selado e agitado à temperatura ambiente por 1 minute, a seguir os solventes foram removidos sob pressão reduzida para dar o composto de título como um sólido amarelo (38 mg).

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

Exemplo 26 Cloridrato de (2*R*)-2-[(4-{[(7-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00240] (2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (50 mg, 0,166 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 16(j)) e 7-flúor-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxaldeído (28 mg, 0,926 eq.) (para uma síntese ver WO2002056882, Exemplo 23(a)) foram agitados em 9: 1 v:v clorofórmio metanol (1 ml) por 2,5 horas. Triacetoxiborohidreto de sódio (105 mg, 3,000 eq.) foi a seguir adicionado em uma parte e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 30 min. Hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado

(0,5 ml) foi então adicionado, seguido por diclorometano (10 ml) e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 10 min e as fases foram separadas (frita hidrofóbica). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluída com 0 a 12% (NH_3 2M em MeOH) em DCM. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar a base livre do composto de título como um sólido branco (48 mg).

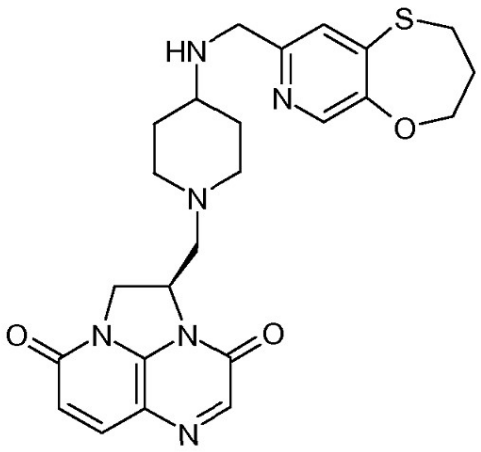
MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

^{1}U NMR ($CDCl_3$): δ 7,82 (1H, s); 7,76 (1H, d, J = 9,7Hz); 6,79 (1H, d, J = 7,2Hz); 6,57 (1H, d, J = 10,5Hz); 6,38 (1H, d, J = 9,7Hz); 5,03 (1H, m); 4,54 (1H, dd, J = 12,5Hz, 4,4Hz); 4,38 (1H, dd, J = 12,5Hz, 9,4Hz); 4,23 (4H, m); 3,71 (2H, s); 3,12 (1H, dd, J = 12,9Hz, 3,3Hz); 2,92 (1H, m); 2,68 (2H, m); 2,68 (2H, m); 2,47 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,6Hz); 2,24 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,6Hz); 1,83 (2H, m); (NH sob pico de HOD a 1,50); 1,33 (2H, m).

[00241] A base livre (48 mg, 0,103 mmol) foi dissolvida em DCM (1 ml) e cloreto de hidrogênio (1,0 M) em dietil éter (103 µL, 1,0 eq.) foi adicionado. O sistema foi selado e agitado à temperatura ambiente por 1 minuto, a seguir os solventes foram removidos sob pressão reduzida para dar o composto de título como um sólido amarelo (55 mg)

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

Exemplo 27 Cloridrato de (2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihidro-2H-[1,4]oxatiepino[2,3-c]piridin-8-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00242] (2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (50 mg, 0,166 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 16(j)) e 3,4-dihidro-2H-[1,4]oxatiepino[2,3-c]piridina-8-carbaldeído (29 mg, 0,895 eq.) (pode ser preparado analogamente à síntese de 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (WO2004058144, Exemplo 60) porém trocando dibromoetano com dibromopropano) foram agitados em 9:1 v:v clorofórmio : metanol (1 ml) por 2,5 horas. Triacetoxiborohidreto de sódio (105 mg, 3,000 eq.) foi então adicionado em uma parte e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 30 minutos. Hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (0,5 ml) foi a seguir adicionado, seguido por diclorometano (10 ml) e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 10 min e as fases foram separadas (frita hidrofóbica). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluído com 0 a 12% (NH_3 2M em MeOH) em DCM). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar a base livre do composto de título como um sólido amarelo-pálido (65 mg).

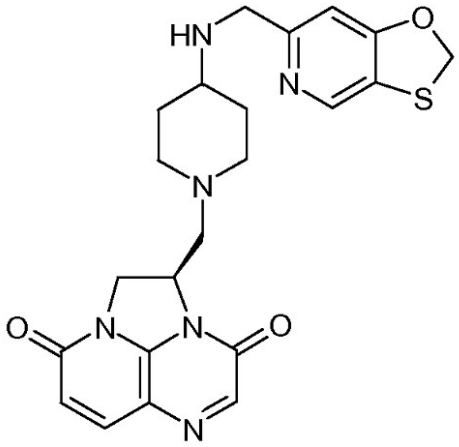
MS (ES+) m/z 481(MH^+).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,12 (1H, s);7,82 (1H, s); 7,76 (1H, d, J = 9,7Hz); 7,17 (1H, s); 6,38 (1H, d, J = 9,7Hz); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J = 12,5Hz, 4,5Hz); 4,37 (3H, m); 3,79 (2H, s); 3,13 (3H, m); 2,94 (1H, m); 2,69 (2H, m); 2,52 (1H, m); 2,30 (4H, m); 1,86 (3H, m); 1,37 (2H, m).

[00243] A base livre (60 mg, 0,125 mmol) foi suspensa em DCM seco (1 ml) e uma solução 1M de cloreto de hidrogênio em dietil éter (125 µL, 1,000 eq.) foi adicionada. O sistema foi mantido selado e agitado por 1 minuto e a seguir os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi seco na linha de vácuo para dar o composto de título como um sólido amorfo amarelo (64 mg).

MS (ES+) m/z 481(MH^+).

Exemplo 28 Cloridrato de (2*R*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[4,5-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil} metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



(a) [1,3]Oxatiolo[4,5-c]piridina-6-carbaldeído

[00244] O composto de título foi preparado por: (i) tratamento de [5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-2-piridinil]metil acetato (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60(c)) com trifenilfosfina, diisopropilazodicarboxilato e benzil álcool para dar {5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4- [(Fenilmetil)oxi] -2-piridinil}metil acetato; (ii) tratamento de {5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-[(Fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metil acetato com ácido trifluoroacético e trietilsilano para dar trifluoroacetato de {5-hidróxi-4-[(Fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metil acetato; (iii) tratamento de trifluoroacetato de {5-hidróxi-4-[(Fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metil acetato com 1,1,1-triflúor-N-fenil-N-[(trifluormetil)sulfonil]metanossulfonamida e trietilamina para dar (4-[(Fenilmetil)oxi]-5-{[(trifluormetil)sulfonil]oxi}-2-piridinil)metil acetato; (iv) tratamento de (4-[(Fenilmetil)oxi]-5-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-2- piridinil)metil acetato

com (R)-(+)-2,2 bis(difenilfosfino)-1,1-binaftil, acetato de paládio e 2-metil-2-propanotiolato de sódio para dar {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[(Fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metil acetato; (v) tratamento de {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-[(Fenilmetil)oxi]-2-piridinil} metil acetato com paládio sobre carbono sob 1 atmosfera de hidrogênio para dar {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-oxo-1,4-dihidro-2-piridinil}metil acetato; (vi) tratamento de {5-[(1,1-dimetiletil)tio]-4-oxo-1,4-dihidro-2-piridinil}metil acetato com ácido clorídrico concentrado para dar 2-(hidroximetil)-5-mercapto-4(1H)-piridinona; (vii) tratamento de 2-(hidroximetil)-5-mercapto-4(1H)-piridinona com carbonato de potássio e dibromometano para dar [1,3]oxatiolo[4,5-c]piridin-6-ilmetanol e (viii) tratamento de [1,3]oxatiolo[4,5-c]piridin-6-ilmetanol com dióxido de manganês para dar o composto de título.

(b) Composto de título

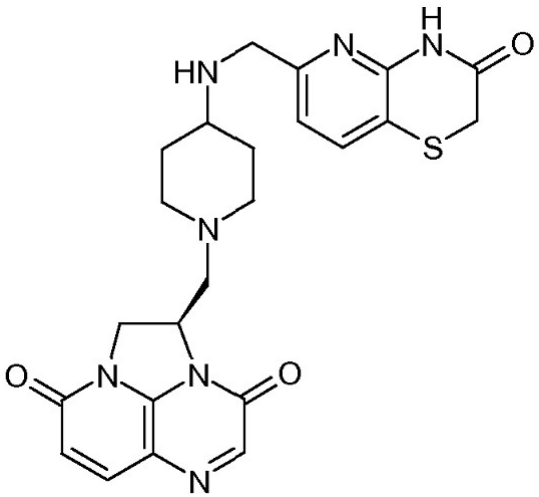
[00245] (2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (50 mg, 0,166 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 16(j)) e [1,3]oxatiolo[4,5-c]piridina-6-carbaldeído (25 mg, 0,901 eq.) foram agitados em 9:1 v:v clorofórmio : metanol (1 ml) por 2,5 horas. Triacetoxiborohidreto de sódio (105 mg, 3,000 eq.) foi então adicionado e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 30 min. Hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (0,5 ML) foi a seguir adicionado, seguido por diclorometano (10 ml) e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 10 min e as fases foram separadas (frita hidrofóbica). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluído com 0 a 12 % (NH_3 2M em MeOH) em DCM). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar a base livre do composto de título como um sólido amorfo amarelo-pálido (48 mg).

^{1}R NMR ($CDCl_3$) δ 8,22 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,76 (1H, d, J = 9,7Hz); 6,80 (1H, s); 6,38 (1H, d, J = 9,7Hz); 5,77 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J = 12,5Hz, 4,6Hz); 4,38

(1H, dd, J= 12,5Hz, 9,4Hz); 3,81 (2H, s); 3,13 (1H, dd, J = 13,0Hz, 3,5Hz); 2,93 (1H, m); 2,68 (2H, m); 2,49 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,6Hz); 2,24 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,6Hz); 1,84 (3H, m); (NH sob pico de HOD a 1,66); 1,34 (2H, m).
MS (ES+) m/z 453(MH^+).

[00246] A base livre do composto de título (48 mg, 0,106 mmol) foi suspensa em DCM seco (1 ml) e uma solução de cloreto de hidrogênio 1M em dietil éter (106 µL, 1,000 eq.) foi adicionada. O sistema foi mantido selado e agitado por 1 minuto e a seguir os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi seco na linha de vácuo para dar o composto de título como um sólido amorfo amarelo (48 mg).
MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

Exemplo 29 Cloridrato de (2*R*)-2-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-6] [1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00247] (2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (50 mg, 0,166 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 16(j)) e 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]tiazina-6-carboxaldeído (29 mg, 0,90 eq.) (para uma síntese ver WO2003087098, Exemplo 301(d)) foram agitados em 9:1 clorofórmio : metanol (1 ml) à temperatura ambiente por 3 horas, a seguir triacetoxiborohidreto de sódio (105 mg, 3,00 eq.) foi adicionado. A mistura foi agitada

à temperatura ambiente por um adicional de 30 minutos, e então hidrogênio carbonato de sódio aquoso saturado (0,5 ml) foi adicionado, e a fase orgânica foi diluída com DCM (10 ml). A mistura foi agitada vigorosamente por 10 minutos, a seguir a fase orgânica foi separada (frita hidrofóbica) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi recolhido em DCM (ca. 3 ml) + 1 gota de MeOH e purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluído com 0 - 12% (NH_3 2M em MeOH) em DCM). As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas para dar a base livre do composto de título como um sólido amorfo amarelo.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,58 (1H, s amplo); 7,83 (1H, s); 7,77 (1H, d, J = 9,7Hz); 7,57 (1H, d, J = 7,8Hz); 6,97 (1H, d, J = 7,8Hz); 6,38 (1H, d, J = 9,7Hz); 5,04 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J = 12,5Hz, 4,5Hz); 4,38 (1H, dd, J = 12,5Hz, 9,3Hz); 3,82 (2H, s); 3,47 (2H, s): 3,14 (1H, dd, J = 13,0Hz, 3,5Hz); 2,94 (1H, m); 2,69 (2H, m); 2,51 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,4Hz); 2,25 (1H, dt, J = 11,4Hz, 2,4Hz); (NH sob pico de HOD a 2,06); 1,85 (2H, m); 1,37 (2H, m).

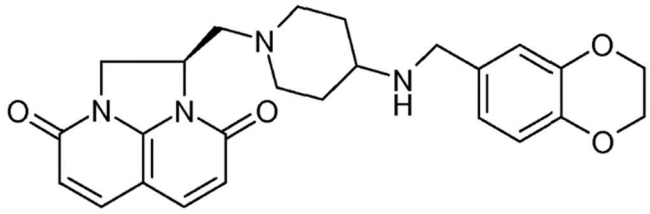
MS (ES+) m/z 480(MH^+).

[00248] A base livre do composto de título (43 mg, 0,090 mmol) foi dissolvida em DCM (2 ml) e uma solução de cloreto de hidrogênio 1M em dietil éter foi adicionada. O sistema foi mantido selado e agitado por 1 minuto a seguir os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi seco na linha de vácuo para dar o composto de título como um sólido amorfo amarelo (38 mg).

MS (ES+) m/z 480(MH^+).

[00249] Os solventes foram removidos e o sólido seco no dessecador (P_2O_5) durante a noite para dar o produto como um sólido branco (51 mg, LCMS e NMR consistente com o produto).

Exemplo 30 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona



[00250] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(j)) (60 mg, 0,161 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,100 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (0,067 ml, 0,482 mmol) e agitada à TA por 15 h. A solução foi a seguir tratada com 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (comercialmente disponível) (23,75 mg, 0,145 mmol) e agitada por um adicional de 30 min. A solução foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (102 mg, 0,482 mmol) e agitada à TA por 30 min, LC - MS após 30 min mostrou algum material de partida presente, mais triacetoxiborohidreto de sódio (19 mg) foi adicionado, a reação foi agitada por 15 min. Esta foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com 20% de metanol / DCM (3 x 25 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 -20% de metanol / DCM) para dar o composto de título como a base livre (48 mg, 67 %) como uma goma amarela.

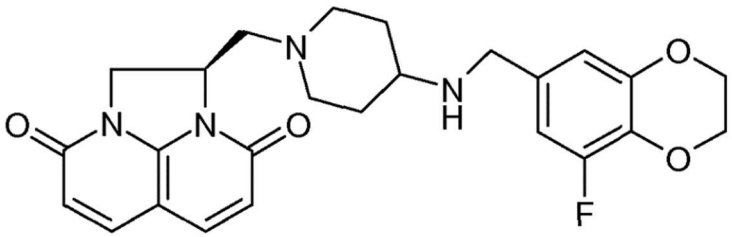
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,28 – 1,51 (m, 2H), 1,75 – 1,99 (m, 2H), 2,13 – 2,38 (m, 2H), 2,41 – 2,80 (m, 3H), 2,90 – 3,15 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,31 – 4,42 (m, 1H), 4,51 -4,62 (m, 1H), 4,90 – 5,08 (m, 1H), 6,20 – 6,32 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

[00251] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de DCM, tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e então evaporada para dar o composto de título como o sal HCl mono (44 mg, 53 %). LCMS foi consistente com o produto.

Exemplo 31 Cloridrato de (1*R*)-1-[(4-{[(8-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-

il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



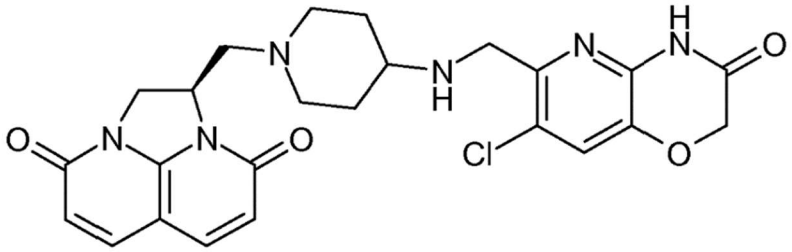
[00252] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5 A(J)) (50 mg, 0,134 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,100 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (0,056 ml, 0,402 mmol) e agitada à TA por 15 min. A solução foi então tratada com 8-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258, Exemplo 8(b)) (21,96 mg, 0,121 mmol) e agitada por um adicional de 30 min. A solução foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (85 mg, 0,402 mmol) e agitada à TA por 30 min, LCMS após 30 min mostrou que ainda existia material de partida e a imina do produto. Desse modo, mais triacetoxiborohidreto de sódio (40 mg) foi adicionado, a reação foi agitada por um adicional de 30 min. LCMS após este tempo mostrou que a reação estava completa. A reação foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 25 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas, evaporadas e cromatografadas (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título (6 mg, 9,6 %) como um sólido amarelo-pálido e algum produto bruto (15 mg, 24 %) como um sólido amarelo-pálido impuro que foi purificado utilizando uma coluna SCX para dar mais produto idêntico ao composto de título, base livre.

^{1}H NMR OH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,15 – 1,50 (m, 2H),1,70 – 2,10 (m, 2H), 2,15 – 2,39 (m, 2H), 2,41 – 2,58 (m, 1H), 2,60 – 2,74 (2H, m), 2,85 – 3,11 (m, 1H), 3,11 – 3,15 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 4,22 – 4,45 (m, 5H), 4,50 – 4,62 (m, 1H), 4,90 – 5,09 (m, 1H), 6,20 – 6,35 (m, 2H), 6,60 -6,72 (m, 2H), 7,41 – 7,52 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 467 (MH^+).

[00253] A base livre do composto de título foi então tratada com um equivalente do HCl 1M em dietil éter para dar o composto de título como o sal de mono-cloridrato (16,7 mg, 27,5 %). LCMS foi consistente com o produto.

Exemplo 32 Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-{[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-6] [1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-i*j*]-1,8- naftiridina-4,9-diona



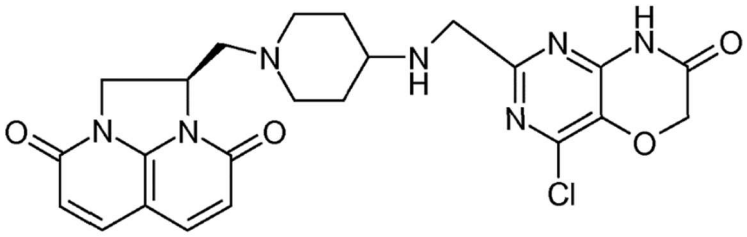
[00254] Em um balão de fundo arredondado de 10 ml (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2- dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(j) (80 mg, 0,266 mmol), 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]oxazina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2003064421, Exemplo 15(c)) (62,3 mg, 0,293 mmol), e bicarbonato de sódio (100 mg, 1,190 mmol) em DCM (4 ml) e metanol (1 ml) foram combinados para dar uma solução marrom. Sulfato de sódio (200 mg, 1,408 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agitar à TA durante a noite. Após 15 h triacetoxiborohidreto de sódio (113 mg, 0,533 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agitar a 25º C sob nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi absorvida em sílica e purificada utilizando 0 a 10 % de MeOH / DCM (1% de NH_4OH). Os LCMS e 1H NMR do produto foram consistentes com o composto de título como a base livre.

^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,24 - 1.45 (m, 2H),1,79 – 1,96 (m, 2H), 2,22 – 2,31 (m, 2H), 2,46 – 2,53 (m, 1H), 2,59 – 2,68 (m,1H), 2,87 – 3,09 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,42 – 4,51 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,07 – 5,15 (m, 1H), 6,26 – 6,35 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,75 – 7,81 (m, 2H),

MS (ES+) m/z 497/499 (MH^+).

[00255] A base livre do composto de título foi recolhido em 10% de MeOH / DCM e tratado com HCl 1N para formar o composto de título como o sal di-HCl (55 mg, 36,2 %)

Exemplo 33 (1*R*)-1-[(4-{[(4-Cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-6][1,4]oxazin-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

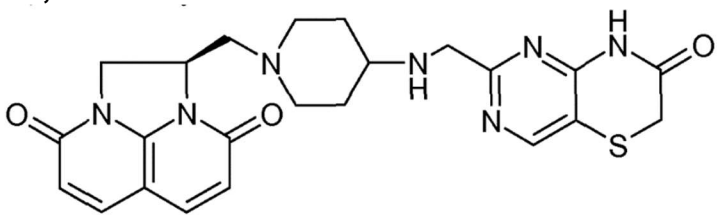


[00256] Em um balão de fundo arredondado de 10 ml foram combinados (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5 A(J)) (60 mg, 0,178 mmol), 4-cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b] [1,4]oxazina-2-carbaldeído (para uma síntese ver WO2008009700, Exemplo 124(g)) (38mg, 0,178 mmol), e bicarbonato de sódio (150 mg, 1,78 mmol) em DCM (5 ml) e metanol (1 ml) para dar uma solução marrom. Sulfato de sódio (200 mg, 1,408 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agitar à TA durante a noite. Após 15 h triacetoxiborohidreto de sódio (113 mg, 0,533 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agitar a 25 ^{0}C sob nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi absorvida em sílica e purificada utilizando 0 a 20 % de MeOH / DCM (1% de NH_4OH) para dar o composto de título (4 mg do sólido laranja, 4,51 %). ^{1}H NMR OH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,28 – 1,51 (m, 2H),1,75 – 1,99 (m, 2H), 2,13 – 2,38 (m, 2H), 2,41 – 2,80 (m, 3H), 2,90 – 3,15 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,31 – 4,42 (m, 1H), 4,51 – 4,62 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,90 – 5,08 (m, 1H), 6,25 – 6,32 (m, 2H), 7,51 – 7,53 (m, 2H),

MS (ES+) m/z 498/500 (MH^+).

Exemplo 34 Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-{[(7-Oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-6] [1,4]tiazin-2- il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-

***ij*]-1,8- naftiridina-4,9-diona**



(a) Etil [(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)tio]acetato

[00257] Uma solução de 5-bromo-2,4(1H,3H)-pirimidinadiona (15 g, 79 mmol) e etil mercaptoacetato (8,58 ml, 79 mmol) em DMF (200 mL) foi tratada com sulfato de hidrogênio tetrabutilamonio (6,67 g, 19,64 mmol) e carbonato de potássio (23,88 g, 173 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para render o composto de título bruto com um óleo amarelo que fizeram espuma sob pressão reduzida.

MS (ES+) m/z 231,1 (MH^+).

(b) Etil [(2,4-dicloro-5-pirimidinil)tio]acetato Uma suspensão de etil [(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)tio]acetato (material bruto) (18,19 g, 79 mmol) em oxicloreto de fósforo (100 ml, 1073 mmol) foi tratada com dimetil anilina (2,500 ml, 19,72 mmol), e a reação foi aquecida ao refluxo e agitada por 2 horas. A solução foi permitida resfriar e derramada em gelo para arrefecer o Oxicloreto de fósforo em excesso. Uma vez arrefecido, a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi cromatografado utilizando um gradiente de 0 a 50 % de EtOAc / hexanos. O produto foi isolado como um óleo amarelo-escuro.

1H NMR (400 MHz, clorofórmio-*d*) ppm 1,22 (t, J = 7,07Hz, 3H) 3,71 (s, 2H) 4,15 (d, J = 7,33 Hz, 1H) 8,53 (s, 1H)

(c) Etil [(4-amino-2-cloro-5-pirimidinil)tio]acetato

[00258] Uma solução de etil [(2,4-dicloro-5-pirimidinil)tio]acetato (2,0 g, 7,49 mmol) em DMF (75 ml) foi tratada com amônia em isopropanol (7,49 ml, 14,97 mmol) em um tubo de pressão. O tubo foi coroado, e a reação foi agitada à

temperatura ambiente. Ao completar, a solução foi concentrada sob pressão reduzida e bombeada para remover qualquer DMF residual. O material bruto foi cromatografado utilizando um gradiente de 0 a 10 % de acetona / clorofórmio. O produto continha uma pequena quantidade de material ciclizado (que é o produto da próxima etapa). O produto foi isolado como um sólido amarelo-claro.

MS (ES+) m/z 248,0 (MH^+).

(d) 2-Cloro- 1H-pirimido [5,4-b] [1,4]tiazin-7(6H)-ona

[00259] Uma suspensão de etil [(4-amino-2-cloro-5-pirimidinil)tio]acetato (0,786 g, 3,17 mmol) em etanol (50 ml) foi aquecida a 70^0C. Carbonato de Césio (1,034 g, 3,17 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida por um adicional de 5 minutos. Um sólido branco precipitou fora da solução quase imediatamente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e trouxe para pH = 5 com HCl 1N. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Na_2SO_4, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para render um sólido amarelo-claro.

MS (ES+) m/z 202.0 (MH^+).

(e) 2-Etenil-1H-pirimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(6H)-ona

[00260] 2-Cloro-1H-pirimido[5,4-b] [1,4]tiazin-7(6H)-ona (0,639 g, 3,17 mmol) foi tratada com tributilvinil leve (1,388 ml, 4,76 mmol), e tetrakis (trifenilfosfina) paládio(O) (0,293 g, 0,254 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e tolueno (4 mL) em um frasco de microondas . A reação foi aquecida em um microondas a 140º C por 20 minutos. A solução foi diluída com EtOAc e lavada com solução saturada de $NaHCO_3$. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2X). A solução orgânica foi combinada, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi cromatografado utilizando um gradiente de 0 a 60 % de CH_2Cl_2 /(CH_2Cl_2 / MeOH/NH_4OH) (90:10:1). O produto foi isolado como uma mistura do produto desejado e trifenilfosfina. O material puro foi obtido triturando e lavando com dietil éter.

O produto foi isolado como um sólido laranja.

MS (ES+) m/z 194,0 (MH^+).

(f) 7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b] [1,4]tiazina-2-carbaldeído. Uma solução de 2-etenil-1H-pirimido[5,4-b] [1,4]tiazin-7(6H)-ona (0,262 g, 1,356 mmol) em metanol / DCM foi resfriado a -78^{0}C e tratado com ozônio até a solução se tornar azul. A solução foi agitada a -78º C por um adicional de 5 minutos. dimetil sulfito (5,0 ml, 67,6 mmol) foi adicionado e a solução permitida aquecer à temperatura ambiente e agitar durante a noite. A solução foi concentrada em sílica-gel e o material bruto foi cromatografado utilizando um gradiente de 0 a 100 % de CH_2Cl_2 / (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) (90:10:1). O produto foi isolado como um sólido amarelo-claro.

MS (ES+) m/z 195,9 (MH^+).

(g) Composto de título

[00261] Uma suspensão de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(J)) (0,060 g, 0,179 mmol) em 1:1 de CH_2Cl_2 / Me0H (10 mL) foi tratada com 7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b] [1,4]tiazina-2-carbaldeído (0,035 g, 0,179 mmol) e bicarbonato de sódio (0,151 g, 1,793 mmol). Excesso de Na_2SO_4 foi adicionado e a reação agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Triacetoxiborohidreto de sódio (0,114 g, 0,538 mmol) foi adicionado e a reação agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi concentrada em sílica-gel e o material bruto foi cromatografado utilizando um gradiente de 0 a 100 % de CH_2Cl_2 / (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) (90:10:1). A base livre do composto de título foi isolada como um sólido amarelo (0,027 g).

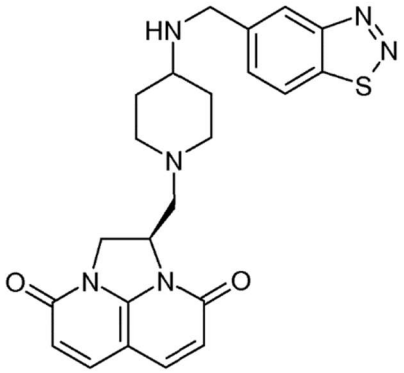
MS (ES+) m/z 480,1 (MH^+).

1H NMR (400 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) ppm 1,62 (d, J = 2,53 Hz, 1H) 1,61 (br. s.,1H) 1,90 – 2,09 (m, 3 H) 2,20 – 2,42 (m, 2 H) 2,59 – 2,78 (m, 2 H) 3,14 (dd, J = 12,88, 3,03 Hz, 2 H) 3,53 (s, 2 H) 4,05 – 4,14 (m, 2 H) 4,41 (dd, J = 12,38, 9,35 Hz,1 H) 4,57 (dd,

J = 12,63, 4,04 Hz, 1 H) 5,04 (dd, J = 7,96, 4,42 Hz, 1 H) 5,32 (s, 1 H) 6,28 (dd, J = 16,29, 9,22 Hz, 2 H) 7,49 (d, J = 3,28 Hz, 1 H) 7,50 – 7,57 (m, 1 H).

[00262] O sal di-HCl foi formado dissolvendo a base livre em CH_2Cl_2 e adicionando 0,113 mL de HCl / éter 1N.

Exemplo 35 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona



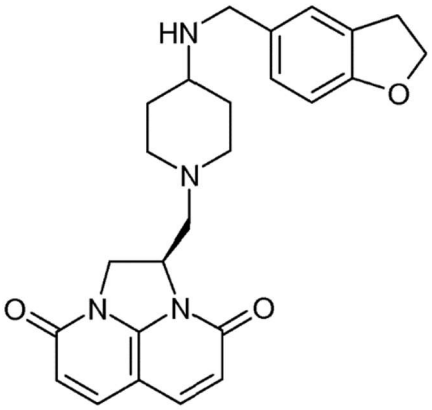
[00263] Uma suspensão de Dicloridrato de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(j)) (60 mg, 0,161 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,100 ml) à TA sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,067 ml, 0,482 mmol) e agitada à TA por 15 h. A solução foi então tratada com 1,2,3-benzotiadiazol-5-carbaldeído (para uma síntese ver WO0208224 Exemplo 20(a)) (23,75 mg, 0,145 mmol) e agitada por um adicional de 30 min. A solução foi a seguir tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (102 mg, 0,482 mmol) e agitada à TA por 45 min, LC - MS após 45 min mostrou reação completa. Esta foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 25 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 5% de metanol / DCM 5% de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título (26 mg, 36%) com um sólido amarelo-pálido.

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,30 – 1,49 (m, 2H), 1,80 – 1,98 (m, 2H), 2,21 – 2,39 (m, 2H), 2,51 – 2,61 (m, 1H), 2,61 – 2,75 (m, 2H), 2,90 – 3,02 (m, 1H), 3,05 – 3,19 (m,

1H), 4,04 (s, 2H), 4,31 – 4,42 (m, 1H), 4,51 – 4,61 (m, 1H), 4,92 – 5,05 (m, 1H), 6,20 – 6,31 (m, 2H), 7,45 -7,53 (2H, m), 7,71 (d, 1H). 8,11 (d, 1H), 8,56 (s, 1H)
MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

[00264] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de DCM, tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e então evaporada para dar o composto de título como o sal mono-HCl (16,2 mg, 20,8 %). LCMS consistente com o produto.

Exemplo 36 (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona



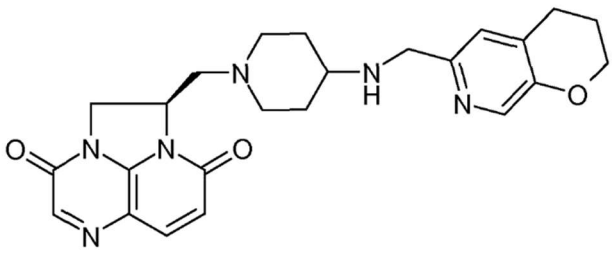
[00265] Uma suspensão de Dicloridrato de (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil} metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(j)) (60 mg, 0,161 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,100 ml) à TA sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,067 ml, 0,482 mmol) e agitada à TA por 15 min. A solução foi então tratada com 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbaldeído (comercialmente disponível) (0,020 ml, 0,161 mmol) e agitada por um adicional de 30 min. A solução foi a seguir tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (102 mg, 0,482 mmol) e agitada à TA por 45 min. Esta foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 25 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas ($NaSO_4$), filtradas, evaporadas e cromatografadas (5 a 25 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título (24 mg, 34,5 %) como um sólido branco.

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,22 – 1,49 (m, 2H), 1,79 – 2,10 (m, 2H), 2,21 – 2,40 (m, 2H), 2,45 – 2,58 (m, 1H), 2,61 – 2,72 (m, 2H), 2,90 – 3,01 (m, 1H), 3,05 – 3,15 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,32 – 4,42 (m, 1H), 4,51 – 4,62 (m, 3H), 4,95 – 5,05 (m, 1H), 6,22 – 6,33 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,45 – 7,52 (2H, m)

MS (ES+) m/z 433 (MH^+).

[00266] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de DCM, tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e então evaporada para dar o composto de título como o sal mono-HCl (22,7 mg, 28,6 %). LCMS consistente com o produto.

Exemplo 37 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00267] Uma suspensão de Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 13 (k) ou 15(d)) (50 mg, 0,100 mmol) em clorofórmio (4 ml) e metanol (0,200 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,042 ml, 0,301 mmol) e agitada por 0,25 h (a suspensão se transformou em uma solução). 3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 126(e)) (16,35 mg, 0,100 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 h ainda existia algum material de partida, assim 30 mg de triacetoxiborohidreto de sódio foram adicionados. Após 1 h uma

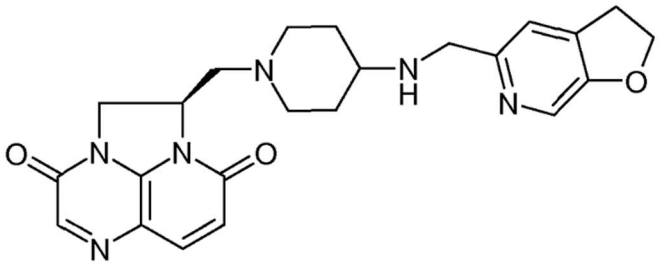
solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) foi adicionada seguida por 20 % de metanol / DCM (25 mL) e a camada aquosa foi extraída e a seguir separada da camada orgânica. A camada aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20 % de metanol / DCM (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas para dar 60 mg do produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (0 – 20 % de MeOH / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido amarelo (39 mg, 87 %).

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,25 – 1,45 (m, 2H), 1,78 – 2,08 (m, 4H), 2,22 – 2,38 (m, 2H), 2,45 – 2,60 (m, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,67 – 2,80 (m, 3H), 2,93 (d, 1H), 3,05 – 3,14 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,15 – 4,25 (m, 2H), 4,30 – 4,45 (m, 1H), 4,50 – 4,60 (m, 1H), 4,95 – 5,05 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

[00268] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de metanol / DCM e tratada com 1 eq. de ácido clorídrico 1M em dietil éter. Os solventes foram removidos e o sólido foi seco no dessecador (na presença de P_2O_5) durante o final de semana para dar o composto de título como o sal mono-HCl como um sólido amarelo (40,6 mg, 79 %). LCMS foi consistente com o produto.

Exemplo 38 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00269] Uma suspensão de Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma

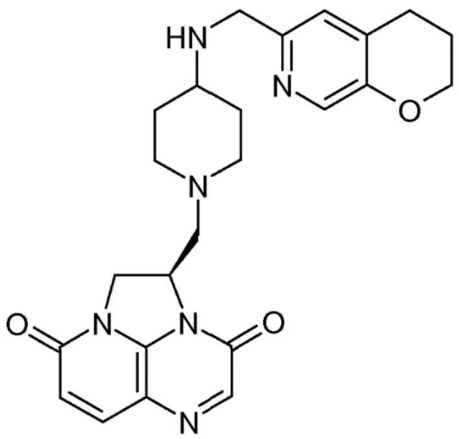
preparação ver Exemplo 13(k) ou 15(d)) (50 mg, 0,100 mmol) em clorofórmio (20 ml) e metanol (0,800 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,042 ml, 0,301 mmol) e agitada por 0,25 h (a suspensão transformou-se em uma solução). 2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridina-5-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258, Exemplo 43(f) (14,94 mg, 0,100 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 h ainda existia algum material de partida, assim 30 mg de triacetoxiborohidreto de sódio foram adicionados. Após 1 h uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) foi adicionada seguida por 20 % de metanol / DCM (25 mL) e a camada aquosa foi extraída e a seguir separada da camada orgânica. A camada aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20 % de metanol / DCM (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados para dar 50 mg do produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido amarelo (31 mg, 71,2 %).

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,25 – 1,43 (m, 2H), 1,81 – 2,00 (m, 2H), 2,22 – 2,35 (m, 2H), 2,49 – 2,54 (m, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,71 – 2,74 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 3,07 – 3,12 (m, 1H), 3,19 – 3,24 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,37 – 4,42 (m, 1H), 4,56 – 4,62 (m, 3H), 4,96 – 5,06 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

[00270] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de metanol / DCM e tratada com 1 eq. de ácido clorídrico 1M em dietil éter. Os solventes foram removidos e o sólido foi seco no dessecador (na presença de P_2O_5) durante o final de semana para dar o composto de título como o sal mono-HCl como um sólido laranja (33,5 mg, 67,4 %). LCMS foi consistente com o produto.

Exemplo 39 Cloridrato de (2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



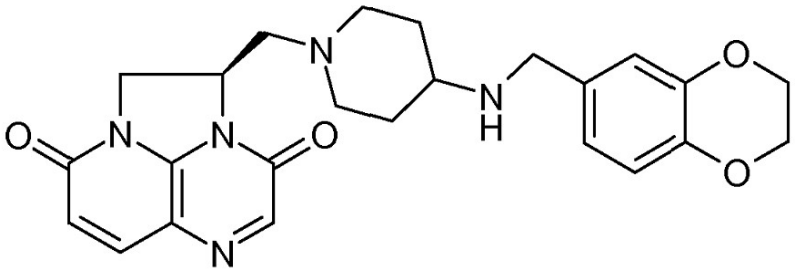
[00271] Uma suspensão de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(J)) (60 mg, 0,199 mmol) e 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 126(e)) (29,2 mg, 0,179 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,061 ml) à TA sob nitrogênio foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (127 mg, 0,597 mmol) e agitada à TA por 30 min. A reação foi então tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com 20 %de metanol / DCM (3 x 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e purificados utilizando cromatografia de sílica (0 a 20 % de MeOH / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido marrom-claro

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,28 – 1,40 (m, 2H), 1,78 – 1,86 (m, 2H), 1,96 – 2,01 (m, 2H), 2,14 – 2,34 (m, 2H), 2,45 – 2,52 (m, 1H), 2,62 – 2,74 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 3,07 – 3,11 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,16 – 4,18 (m, 2H), 4,32 – 4,37 (m, 1H), 4,48 – 4,52 (m, 1H), 4,97 – 5,03 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,03 (s, 1H),

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

[00272] A base livre do composto de título em uma quantidade pequena de DCM foi tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter (0,17 ml), evaporada e seca em um dessecador durante a noite para dar o composto de título como o sal mono-HCl (57,3 mg, 56,4 % de rendimento). LCMS consistente com o produto.

Exemplo 40 cloridrato de (2R)-2-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00273] Uma suspensão de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(J)) (60 mg, 0,199 mmol) e 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (comercialmente disponível) (29,4 mg, 0,179 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,100 ml) à TA sob nitrogênio foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (127 mg, 0,597 mmol) e agitada por 90 min, LC - MS após 90 min mostrou reação completa. Esta foi tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 25 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título (46,8 mg, 58,4%) como uma goma amarela.

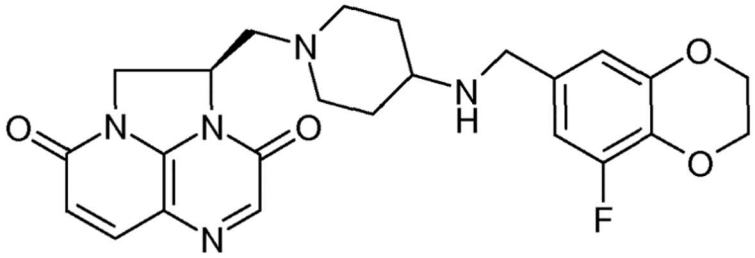
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,20 – 1,41 (m, 2H),1,73 – 1,91 (m, 2H), 2,09 – 2,38 (m, 2H), 2,42 – 2,55 (m, 1H), 2,61 – 2,72 (m, 2H), 2,85 – 2,95 (m, 1H), 3,05 – 3,15 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,32 (m, 4H). 4,32 – 4,42 (m, 1H), 4,49 – 4,59 (m, 1H), 4,95 – 5,06 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,71 – 6,85 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,81 s, 1H).

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

[00274] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma

quantidade pequena de DCM, tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e então evaporada para dar o composto de título como o sal mono-HCl (43,8mg, 53,4 %). LCMS consistente com o produto.

Exemplo 41 Cloridrato de (2*R*)-2-[(4-{[(8-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00275] Uma suspensão de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(J)) (58,5mg, 0,194 mmol) e 8-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258, Exemplo 8(b)) (31,8 mg, 0,175 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,100 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio agitada por 0,5 h. Este foi então tratado com triacetoxiborohidreto de sódio (123 mg, 0,582 mmol) e agitado por 90 min. Este foi a seguir tratado com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 25 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($NaSO_4$), filtrados, evaporados e purificados utilizando cromatografia de sílica (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como uma goma amarela (44,9 mg, 49,5 %).

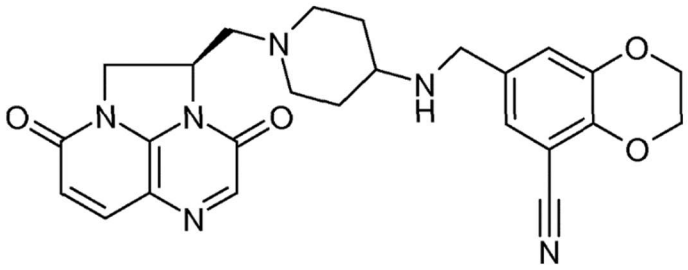
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,24 – 1,55 (m, 2H), 1,78 – 1,85 (m, 2H), 2,21 – 2,36 (m, 2H), 2,44 – 2,51 (m, 1H), 2,64 – 2,73 (m, 2H), 2,92 (d, 1H), 3,10 – 3,14 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 4,26 – 4,30 (m, 4H), 4,35 – 4,40 (m, 1H), 4,52 – 4,56 (m, 1H), 4,99 – 5,05 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,62 – 6,67 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (s, 1H),

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

[00276] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma

quantidade pequena de DCM, tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e a seguir evaporada e seca em um dessecador durante a noite para dar o composto de título como o sal mono-HCl (30,1 mg, 29,2 %). LCMS consistente com o produto.

Exemplo 42 Cloridrato de 7-{[(1-{[(2R)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaphthylen-2-il]metil}-4-piperidinil)amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila



[00277] Uma suspensão de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(J)) (60 mg, 0,199 mmol) e 7-formail-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila (para uma síntese ver WO06014580 Preparação 13 ou WO2007122258, Exemplo 31 (d)) (37,7 mg, 0,199 mmol) em clorofórmio (2 ml) e metanol (0,100 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (127 mg, 0,597 mmol) e agitada por 90 min. Este foi então tratado com $NaHCO_3$ aquoso saturado (10 ml) e extraído com 20 % de metanol / DCM (3 x 25 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($NaSO_4$), filtrados, evaporados e purificados utilizando cromatografia de sílica (0 a 20 % de metanol / DCM) para dar a base livre do composto de título como uma goma amarela (40 mg, 42,3 %).

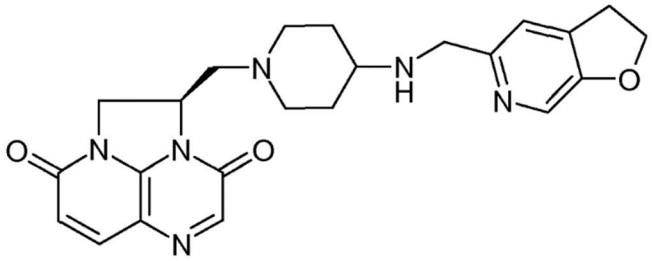
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,24 - 156 (m, 2H), 1,79 – 1,86 (m, 2H), 2,21 – 2,36 (m, 2H), 2,43 – 2,50 (m, 1H), 2,65 – 2,72 (m, 2H), 2,93 (d, 1H), 3,12 – 3,16 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,29 – 4,41 (m, 5H), 4,53 – 4,57 (m, 1H), 5,00 – 5,06 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,06 – 7,09 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (s, 1H),

MS (ES+) m/z 475 (MH^+).

[00278] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma

quantidade pequena de DCM, tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter, evaporada e seca em um dessecador durante a noite para dar o composto de título como o sal mono-HCl (45 mg, 42 %) como um sólido amarelo. LCMS consistente com o produto.

Exemplo 43 Cloridrato de (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

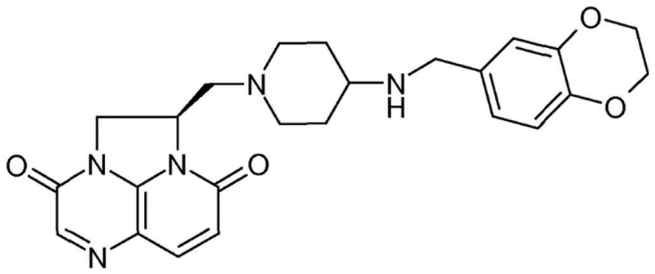


[00279] Uma suspensão de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H- 2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A(J)) (70 mg, 0,232 mmol) e 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridina-5-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258, Exemplo 43 (f) (34,6 mg, 0,232 mmol) em clorofórmio (5 ml) e metanol (0,250 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi agitada por 0,5 h (a suspensão se transformou em uma solução). Triacetoxiborohidreto de sódio (155 mg, 0,697 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 h não existia nenhum material de partida de sobra assim uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) foi adicionada seguida por 20 % de metanol / DCM (25 mL) e a camada aquosa foi extraída e então separada da camada orgânica. A camada aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20% de metanol / DCM (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e evaporados para dar 90 mg do produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (0 a 20 % de MeOH / DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido amarelo-pálido (77 mg, 76 %).

^{1}H NMR OH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,28 – 1,48 (m, 2H), 1,81 – 1,89 (m, 2H), 2,21 – 2,36 (m, 2H), 2,43 – 2,55 (m, 1H), 2,64 – 2,72 (m, 2H), 2,93 (d, 1H), 3,10 – 3,14 (m, 1H), 3,19 – 3,23 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,34 – 4,40 (m, 1H), 4,52 – 4,61 (m, 3H), 4,95 – 5,08 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).
MS (ES+) m/z 435 (MH^+).

[00280] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma quantidade pequena de metanol / DCM e tratada com 1 eq. de ácido clorídrico 1M em dietil éter. Os solventes foram removidos e o sólido foi seco no dessecador (na presença de P_2O_5) durante o final de semana para dar o composto de título como o sal mono-HCl como um sólido off - white (78,9 mg, 68,5 %). LCMS foi consistente com o produto.

Exemplo 44 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00281] Uma suspensão de Dicloridrato (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 13 (k) ou 15 (d)) (50 mg, 0,100 mmol) em clorofórmio (4 ml) e metanol (0,200 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,042 ml, 0,301 mmol) e agitada por 0,25 h (a suspensão se transformou em uma solução). 2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (comercialmente disponível) (16,45 mg, 0,100 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 3 h 40 mg

mais de triacetoxiborohidreto de sódio foi adicionado. Após 1 h 30 mg mais de triacetoxiborohidreto de sódio foi adicionado. Após 1 h $NaHCO_3$ saturado (25 mL) foi adicionado seguido por 20 % de MeOH / DCM (25 mL) e a camada aquosa foi separada da camada orgânica. A camada aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20 % de MeOH / DCM (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos $NaSO_4$, filtrados e evaporados para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (0 a 20 % de MeOH / DCM) para dar 27 mg da base livre do composto de título (59,9 % de rendimento total).

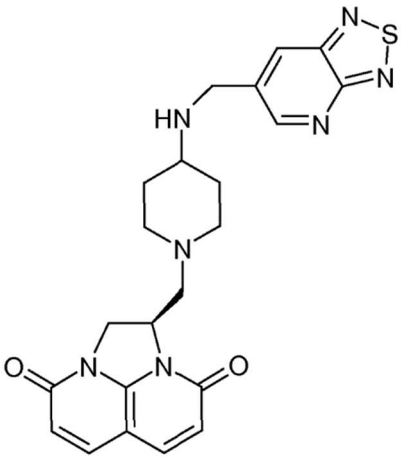
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,21 – 1,42 (m, 2H), 1,70 – 1,92 (m, 2H), 2,21 – 2,36 (m, 2H), 2,41 – 2,55 (m, 1H), 2,58 – 2,78 (m, 2H), 2,88 – 2,98 (m, 1H), 3,05 – 3,14 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,43 – 4,52 (m, 1H), 4,51 – 4,62 (m, 1H), 4,98 – 5,06 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,75 – 6,84 (m, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

[00282] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de MeOH / DCM e tratada com 1 eq. de uma solução de HCl 1M em Et_2O.

[00283] Os solventes foram removidos e o sólido seco no dessecador (P_2O_5) durante a noite para dar o composto de título como o sal mono-HCl (26 mg, 0,051 mmol, 50,7 % de rendimento) como um sólido amarelo.

Exemplo 45 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-6]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona

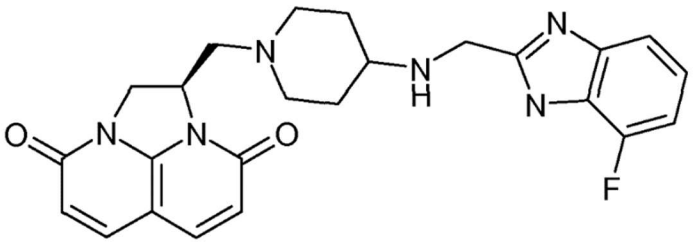


[00284] Ao dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(j) (60 mg, 0,161 mmol) foi adicionado clorofórmio (3 ml), metanol (0,3 ml) e trietilamina (0,067 ml, 0,482 mmol). A reação foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 30 min, desse modo [1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridina-6-carbaldeído (para uma preparação ver Exemplo 49 (b)) (25,2 mg, 0,153 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por um adicional de 2 h a seguir triacetoxiborohidreto de sódio (102 mg, 0,482 mmol) foi adicionado e agitação continuada por 16 horas. Triacetoxiborohidreto de sódio adicional (102 mg, 0,482 mmol) foi adicionado e agitado por 30 min. Triacetoxiborohidreto de sódio adicional (102 mg, 0,482 mmol) foi adicionado e agitação continuada por 2 horas. A reação foi particionada entre $NaHCO_3$ saturado e 20% de MeOH em DCM. A parte aquosa foi adicionalmente extraída com 20 % de MeOH em DCM e os extratos orgânicos combinados passados através de uma frita hidrofóbica e concentrada para dar um sólido marrom-avermelhado (~65 mg). Este foi purificado por cromatografia de sílica eluindo com 0 a 20% de MeOH em DCM para dar a base livre do composto de título como uma goma cor de canela-pálida (18 mg). ^{1}H NMR δH CD_3OD 400 MHz 1,30 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,88 (br d, 1H), 1,98 (br d, 1H), 2,28 (q, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,89 (dd, 1H), 3, 01 (dd, 1H), 3,06 (br d, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,28 (dd, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,41 (br d, 1H), 9,08 (br d, 1H)

MS (ES+) m/z 450 (MH^+).

[00285] A base livre do composto de título foi dissolvida em 2:1 DCM:MeOH (1ml) e HCl (1M em dietil éter) (0,040 ml, 0,04 mmol) foi adicionado. O solvente foi evaporado para dar um sólido marrom cor de canela-pálida (22 mg, 28 %).

Exemplo 46 Dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-{[(4-Flúor-1H-benzimidazol-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona



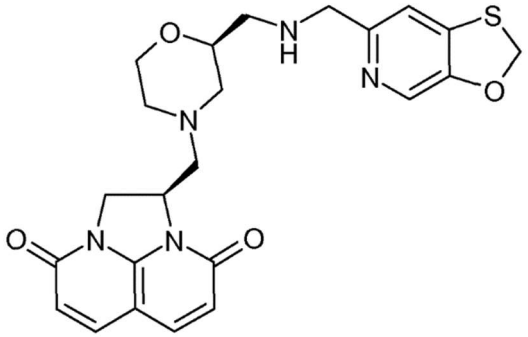
[00286] A um balão de fundo arredondado foram adicionados (1*R*)-1-[(4-amino-1- piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(j)) (80 mg, 0,238 mmol), 4-flúor-1H-benzimidazol-2-carbaldeído (para uma síntese ver WO2003087098, Exemplo 320) (42,9 mg, 0,261 mmol), e bicarbonato de sódio (100 mg, 1,190 mmol) em DCM (4 ml) e metanol (1 ml) para dar uma suspensão marrom. Sulfato de sódio (200 mg, 1,408 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à TA durante a noite. Após 15 h triacetoxiborohidreto de sódio (101 mg, 0,475 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 25 ^{0}C sob nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi absorvida pela sílica e purificada utilizando 0 a 10 % de MeOH / DCM (1% de NH_4OH) para dar a base livre do composto de título. As LCMS e 1H NMR foram consistentes com o produto desejado.

^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,35 – 1,55 (m, 2H), 1,90 – 1,96 (m, 2H), 2,30 – 2,41 (m, 2H), 2,71 – 2,81 (m, 2H), 2,91 – 2,99 (m,1H), 3,05 – 3,15 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,41 – 4,50 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,10 – 5,20 (m, 1H), 6,25 – 6,36 (m, 2H), 6,91 – 7,05 (m, 1H), 7,16 -7,25 (m, 1H), 7,31 – 7,39 (m, 1H), 7,75 – 7,81 (m, 2H),

MS (ES+) m/z 449 (MH^+).

[00287] A base livre do composto de título foi recolhida em 10 % de MeOH / DCM e tratado com HCl 1N para formar o composto de título como o sal di-HCl (17 mg, 0,033 mmol, 13,73 % de rendimento) .

Exemplo 47 Dicloridrato de (1*R*)-1-[((2S)-2-{[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino] metil}-4-morfolinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



(a) 1,1-Dimetiletil [((2S)-4- {[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil} -2-morfolinil)metil]carbamato

[00288] Em um balão de fundo arredondado de 100 ml foram adicionados (1*S*)-1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A(g)) (450 mg, 2,043 mmol) e trietilamina (0,342 ml, 2,452 mmol) em DCM (20 ml) a 0 ^{0}C para dar uma solução laranja. Metano sulfonilcloreto (0,174 ml, 2,248 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida aquecer à TA e agitada por 1 h. LCMS indicou que o metanossulfonato formou. A mistura de reação foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com 2 X 25 mL de uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4. A solução foi concentrada a vácuo, e recolhida em acetonitrila (20,00 ml). Piridina (0,500 ml) foi adicionada seguida por 1,1-dimetiletil [(2*R*)-2-morfolinilmetil] carbamato (para uma síntese ver WO2008009700 Exemplo 89(e)) (884 mg, 4,09 mmol), e a reação foi aquecida a 75 ^{0}C. A reação foi agitada por 5 h em cujo tempo LCMS indicou uma reação completa. A reação foi resfriada à TA e concentrada a vácuo. A mistura de

reação foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com 25 mL de uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4. O resíduo resultante foi purificado sobre sílica 0 a 10 % de MeOH / DCM e o composto de título (805 mg, 1,539 mmol, 75 % de rendimento) foi isolado como um óleo vermelho.

MS (ES+) m/z 419 (MH^+).

(b) 1,1 -Dimetiletil [((25)-4-{[(li?)-4,9-dioxo-l,2-dihidro-4H,9H-imidazo[l,2,3-ij]- l,8-naftiridin-l-il]metil}-2-morfolinil)metil]carbamato

[00289] A um balão de fundo arredondado de 50 ml foi adicionado 1,1 -dimetiletil [((2*S*)-4-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-2-morfolinil)metil]carbamato (805 mg, 1,924 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) à TA sob nitrogênio para dar uma solução laranja. DDQ (655 mg, 2,89 mmol) foi adicionada e a reação tornou-se muito escura. A reação foi aquecida a 90 ^{0}C em um banho de óleo e agitada por 30 min. A reação foi resfriada à TA, 200 mL de uma solução aquosa de K_2CO_3 5 % foi adicionada e a reação foi extraída com DCM (3 X 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl; a camada orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4, e concentrada para dar o produto bruto. O produto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica-gel e foi eluída com 0 a 20 % de MeOH / $CHCl_3$ para dar o composto de título (830 mg, 1,794 mmol, 93 % de rendimento) como um óleo vermelho.

MS (ES+) m/z 417 (MH^+).

(c) (1*R*)-1-{[(25)-2-(Aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (HCl)

[00290] A um balão de fundo arredondado de 50 ml foi adicionado 1,1-dimetiletil [((2*S*)-4-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-2-morfolinil)metil]carbamato (830 mg, 1,993 mmol) em DCM (10 ml) para dar um sólido marrom. HCl 4N em dioxano (2,491 ml, 9,96 mmol) foi adicionado e a mistura de reação agitada à TA. Após 30 min a solução tornou-se cheia, assim 2 mL

de metanol foi adicionado e a reação foi agitada por outros 30 min. A reação foi concentrada a vácuo para dar o produto desejado com um sal HCl (520 mg, 1,474 mmol, 74,0 % de rendimento) como um sólido marrom que foi utilizado sem purificação adicional.

(d) Composto de título:

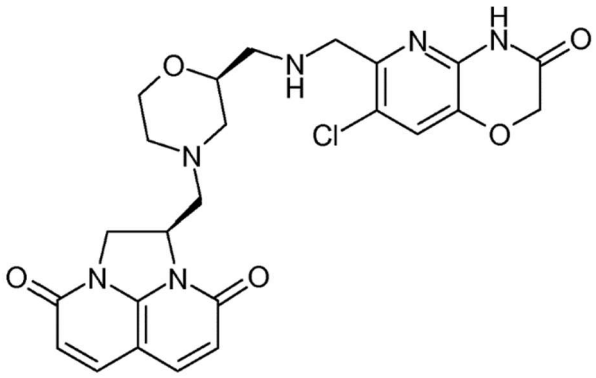
[00291] A um balão de fundo arredondado de 10 ml foram adicionados (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[l,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona (HCl) (85 mg, 0,241 mmol), [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (40,3 mg, 0,241 mmol) (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61), e $NaHCO_3$ (60,7 mg, 0,723 mmol) em DCM (4 ml) e metanol (1 ml) para dar uma suspensão amarela. A reação foi agitada durante a noite e triacetoxiborohidreto de sódio (102 mg, 0,482 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 4 h, a seguir filtrada através de Celite e a almofada lavada com 10% de MeOH /DCM. Cromatografia de sílica eluindo com 0 a 10% de MeOH / $CHCl_3$ (1% de NH_4OH) deu a base livre do composto de título no qual o LCMS, ^{1}H NMR foram consistentes.

^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2,02 – 2,13 (m, 1H), 2,34 – 2,49 (m, 2H), 2,60 – 2,78 (m, 2H), 2,85 – 3,08 (m, 2H), 3,40 – 3,68 (m, 2H), 3,72 – 3,89 (m, 1H), 4,40 – 4,51 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,10 – 5,20 (m, 1H), 5,80 – 5,89 (m, 2H), 6,23 – 6,38 (m, 2H), 7,72 – 7,82 (m, 2H), 7,90 – 7,96 (m, 2H),

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

[00292] A base livre do composto de título foi recolhida em 10 % de MeOH / DCM e tratada com 500 uL de HCl 1N em éter. A solução foi concentrada a vácuo para dar o composto de título como o sal di-HCl (49 mg, 0,091 mmol, 37,6% de rendimento) como um sólido cor de canela.

Exemplo 48 dicloridrato de (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-({[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido)[3,2-6][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-4,9-diona



[00293] A um balão de fundo arredondado de 10 ml foram adicionados (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona (HCl) (para uma preparação ver Exemplo 47 (c)) (85 mg, 0,241 mmol), 7-cloro-3-oxo- 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbaldeído (51,0 mg, 0,241 mmol) (para uma síntese ver WO2003064421, Exemplo 15 (c)), e $NaHCO_3$ (60,7 mg, 0,723 mmol) em DCM (4 ml) e metanol (1 ml) para dar uma suspensão amarela. Na_2SO_4 (171 mg, 1,205 mmol) foi adicionado, a reação foi agitada durante a noite, e triacetoxiborohidreto de sódio (102 mg, 0,482 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 4 h, filtrada através de Celite, e a almofada lavada com 10% de MeOH / DCM. A Cromatografia de sílica eluindo com 0 a 10% de MeOH / $CHCl_3$ (1% de NH_4OH) deu a base livre do composto de título na qual LCMS, 1H NMR foram consistentes com o produto.

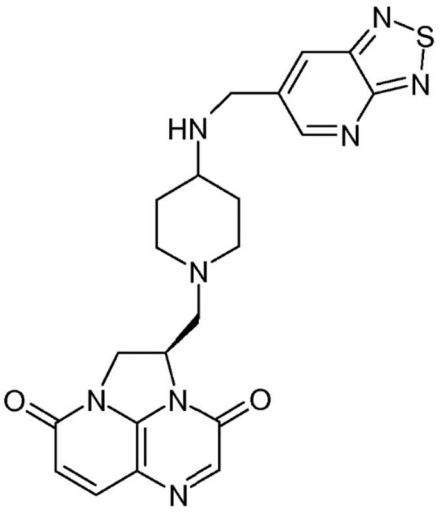
^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2,05 – 2,13 (m, 1H), 2,32 – 2,49 (m, 2H), 2,59 – 2,80 (m, 2H), 2,88 – 3,07 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,40 – 3,49 (m, 1H), 3,58 – 3,67 (m, 1H), 3,72 – 3,96 (m, 3H), 4,42 – 4,51 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,10 – 5,18 (m, 1H), 6,22 – 6,35 (m, 2H), 7,39 (s, 1H) 7,72 – 7,80 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 513/515 (MH^+).

[00294] A base livre do composto de título foi recolhida em 10% de MeOH / DCM e tratado com 500 uL de HCl 1N em éter. A solução foi concentrada a vácuo para dar o composto de título como o sal di-HCl (61 mg, 0,104 mmol, 43,2 % de rendimento) como um sólido amarelo-pálido.

Exemplo 49 (2*R*)-2-({4-[([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-6]piridin-6-ilmetil)amino]-1-

piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



(a) 6-[(*E*)-2-Feniletenil] [1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*] piridina

[00295] Ao 6-bromo[1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridina (para uma preparação ver Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1979), 17B (I), 13 -16) (1,9 g, 8,79 mmol), ácido [(E)-2-feniletenil]borônico (1,561 g, 10,55 mmol) e tetrakistrifenilfosfina paládio(O) (0,508 g, 0,440 mmol) foi adicionado 1,4-dioxano (38 ml) e a seguir carbonato de potássio (1,276 g, 9,23 mmol) em água (19 ml).

[00296] A reação foi então agitada ao refluxo por 1,5 horas. A reação resfriada foi particionada entre clorofórmio e água. As fases foram separadas com uma frita hidrofóbica e os extratos orgânicos concentrados para dar um sólido /goma preto (~2,4 g). Este material bruto foi purificado por cromatografia de sílica eluindo com 20 a 50% de EtOAc em ciclohexano para dar para dar o produto como um sólido /goma amarelo (0,88 g).

^{1}H NMR δH D6-DMSO 400 MHz 7,36 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,51 (s, 1H)

MS (ES+) m/z 240 (MH^+).

(b) [1,2,5]Tiadiazolo[3,4-b]piridina-6-carbaldeído

[00297] Ao 6-[(E)-2-feniletenil] [1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridina (0,88 g, 3,68

mmol) foi adicionado acetona (30 ml), N-metil-morfolina-N-óxido, 50 % em peso de água (1,525 ml, 7,35 mmol) e a seguir tetróxido de ósmio e água (0,225 ml, 0,037 mmol). A reação foi então agitada por 20 horas. À solução marrom-pálido foi adicionado periodato de sódio (3,15 g, 14,71 mmol) e agitação continuada por 45 min. O solvente foi reduzido através de evaporação rotatória e o restante particionado entre clorofórmio e água. A parte aquosa foi adicionalmente extraída com clorofórmio e os extratos orgânicos combinados passados através de uma frita hidrofóbica e concentrados para dar o sólido marrom / preto (0,6 g). Uma parte deste material (0,575 g) foi purificado por cromatografia de sílica eluindo com 20 % de EtOAc em ciclohexano para dar um sólido amarelo-pálido (160 mg).

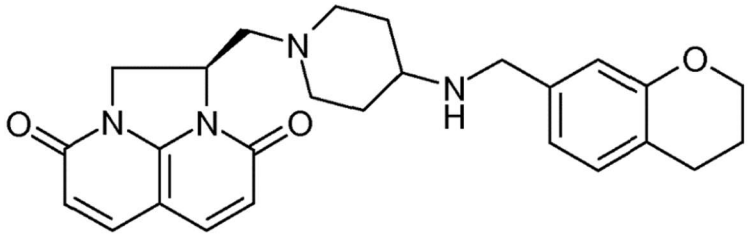
^{1}H NMR δH D6-DMSO 400 MHz 9,18 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)

(c) Composto de título

[00298] Ao dicloridrato (2*R*)-2-[(4-aminociclohexil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A (J)) (100 mg, 0,333 mmol) foi adicionado clorofórmio (3 ml), metanol (0,300 ml) e trietilamina (0,139 ml, 0,999 mmol). A mistura foi agitada por 20 min a seguir [1,2,5]tiadiazolo[3,4-b]piridina-6-carbaldeído (52,2 mg, 0,316 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante a noite e então triacetoxiborohidreto de sódio (212 mg, 0,999 mmol) foi adicionado e agitação continuada por 1 hora. Adicionalmente, triacetoxiborohidreto de sódio (212 mg, 0,999 mmol) foi adicionado e a reação agitada por 1 hora. A reação foi particionada entre. $NaHCO_3$ e 20 % de MeOH em clorofórmio. A parte aquosa foi adicionalmente extraída com 20 % de MeOH em clorofórmio e os extratos orgânicos combinados foram passados através de uma frita hidrofóbica e concentrados. Este material bruto (~110 mg) foi purificado por cromatografia eluindo com 0 a 20 % de MeOH em DCM para fornecer o produto (46 mg, 27 %). Este foi seco ao congelamento a partir de 1,4-dioxano para dar o composto de título como um sólido marrom-pálido (45 mg, 25 %).

^{1}H NMR δH $CDCl_3$ 400 MHz 1,38 (m, 2H), 1,91 (t, 2H), 2,25 (dt, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,96 (br d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,56 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,26 (s, 1H)
MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

Exemplo 50 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-cromen-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*] -1,8-naftiridina-4,9- diona



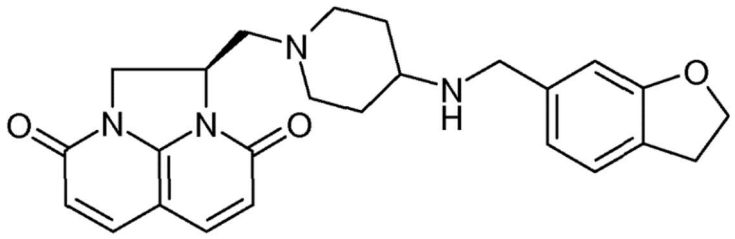
[00299] Uma solução de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver exemplo 5A (j)) (188 mg, 0,503 mmol) e trietilamina (0,175 ml, 1,256 mmol) em clorofórmio (4,5 ml) e metanol (0,5 ml) à TA foi agitada à TA por 15 min a seguir 3,4- dihidro-2H-chromene-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007067511 Exemplo 19 (chromane-7-carbaldeído)) (68 mg, 0,419 mmol) em clorofórmio (2 ml) foi adicionado gota a gota à TA. A mistura de reação foi agitada à TA por 1 h e então triacetoxiborohidreto de sódio (444 mg, 2,096 mmol) foi adicionado e uma parte da mistura de reação foi agitada à TA durante a noite. LCMS mostrou uma mistura do produto, algum aldeído residual. Triacetoxiborohidreto de sódio adicional (267 mg, 1,258 mmol) foi adicionado e a reação agitada à TA por 6 h. A reação foi arrefecida com $NaHCO_3$ (aq) (20 ml) e extraída com 20 % de MeOH / DCM (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, evaporadas e cromatografadas (0 a 50 % de MeOH / DCM) para liberar a base livre do composto de título como um óleo limpo amarelo-pálido (49 mg, 0,11 mmol, 26 %). ^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,28 – 1,42 (m, 2H), 1,78 – 1,87 (m, 2H), 1,97 – 2,01 (m, 2H), 2,17 – 2,31 (m, 2H), 2,47 – 2,55 (m, 1H), 2,62 – 2,68 (m, 2H), 2,74 – 2,77 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 3,07 (dd, 1H) 3,71 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,35 (dd, 1H), 4,56 (dd, 1H),

4,96 – 5,02 (m, 1H), 6,23 – 6,31 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,47 – 7,50 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 447 (MH^+).

[00300] A base livre do composto de título em 2 ml de DCM foi tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter e a seguir evaporada para dar o composto de título como o sal mono-HCl como um pó laranja-pálido (51 mg, 25 %). LCMS foi consistente com o produto.

Exemplo 51 Cloridrato de (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1-benzofuran-6-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona



(a) 2,3-Dihidro-1-benzofuran-6-carbaldeído

[00301] A uma solução de 6-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran (190 mg, 0,955 mmol) em TFH (4 ml) a -78^{0}C foi adicionado *n*-BuLi (1,313 ml, 2,100 mmol). A mistura de reação foi agitada a -78^{0}C por 45 min e então uma solução de DMF (1,109 ml, 1,6M em hexanos, 14,32 mmol) em THF (2 ml) foi adicionada gota a gota e a reação foi agitada a -78 ^{0}C por 10 min a seguir aquecida à TA e agitada por 1 h. LCMS não mostrou nenhum material de partida restante. A reação foi agitada à TA por um adicional de 2,5 h. A mistura de reação foi derramada cautelosamente em HCl 2M (50 ml) e extraída com etil acetato (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), secos sobre $MgSO_4$, filtrados, evaporados e cromatografados (eluindo 0 a 100 % de EtOAc / hexano). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas para liberar o produto como um óleo limpo, incolor (44 mg, 0,297 mmol, 31 %).

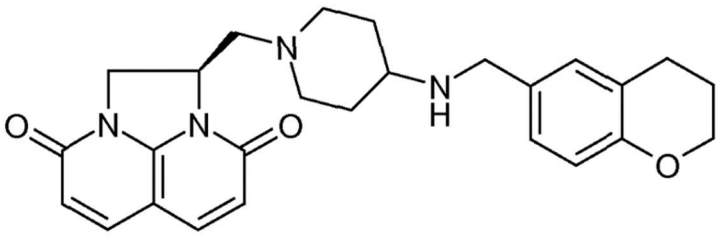
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 3,28 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 – 7,39 (m, 2H), 9,91 (s, 1H).

(b) Composto de título

[00302] Uma solução de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A (j)) (133 mg, 0,356 mmol) e trietilamina (0,124 ml, 0,891 mmol) em clorofórmio (4,5 ml) e metanol (0,5 ml) à TA foi agitada à TA por 15 min a seguir 2,3- dihidro-1-benzofuran-6-carbaldeído (44 mg, 0,297 mmol) em clorofórmio (2 ml) foi adicionado gota a gota à TA. A mistura de reação foi agitada à TA durante a noite. A reação foi arrefecida com $NaHCO_3$ (aq) (20 ml), extraída com 20 % de MeOH / DCM (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$ filtradas, evaporadas e cromatografadas (0 a 50 % de MeOH /DCM). As frações relevantes foram combinadas e evaporadas para liberar a base livre do composto de título como um óleo limpo amarelo-pálido (18 mg, 0,04 mmol, 26 %).
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,40 – 1,53 (m, 2H), 1,85 – 1,92 (m, 2H), 2,16 – 2,30 (m, 2H), 2,54 – 2,68 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,33 – 4,38 (m, 1H), 4,52 – 4,57 (m, 3H), 4,96 – 5,02 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,84 (d,1H), 7,13 (d, 1H), 7,47 – 7,50 (m, 2H).
MS (ES+) m/z 433 (MH^+).

[00303] A base livre do composto de título em 2 ml de DCM foi tratada gota a gota com HCl 1M em dietil éter (0,04 ml, 0,04 mmol) para dar o composto de título como o sal mono-HCl como um pó laranja (20 mg, 14 %).

Exemplo 52 Cloridrato de (1R)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-chromen-6-ilmetil)amino]-1- piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-]-1,8-naftiridina-4,9-diona



[00304] Uma solução de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H- imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para

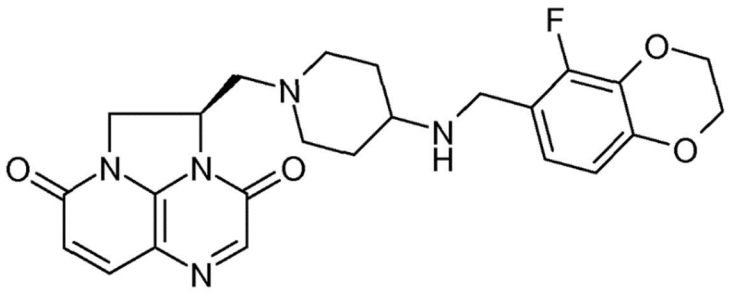
uma preparação ver Exemplo 5A (j)) (12 mg, 0,032 mmol) e trietilamina (0,139 ml, 0,999 mmol) em DCM (4,5 ml) e metanol (0.5 ml) à TA foi agitada por 5 min. 3,4-Dihidro-2H-chromene-6-carbaldeído (comercialmente disponível) (45 mg, 0,277 mmol) foi adicionado e a mistura resultante agitada durante a noite for 18h. LCMS mostrou que restou aldeído e que não restou nenhuma amina. (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona adicional (120 mg, 0,321 mmol) e trietilamina adicional (0,138 ml, 0,999 mmol) foram adicionadas e a mistura resultante agitada por 1 h. Triacetoxiborohidreto de sódio adicional (294 mg, 1,387 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi agitada por 60 h. A reação foi diluída com DCM (10 ml) e solução de bicarbonato de sódio (10 ml) e agitada à TA por 10 min e extraída com metanol : DCM (20 %, 3 x 150 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados e cromatografados (0 a 50 % de metanol:DCM). Os resíduos da coluna foram concentrados para dar um óleo marrom que foi cromatografado novamente (0 a 50 % de metanol : DCM). As frações relevantes foram combinadas para dar a base livre do composto de título como um sólido branco (27 mg, 0,06 mmol, 22 %).

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,76 – 1,86 (m, 2H), 1,91 – 1,97 (m, 2H), 2,04 – 2,06 (mm, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,24 (t, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,75 – 2,81 (m, 4H), 3,06 – 3,14 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,96 – 5,02 (m, 1H), 6,22 – 6,29 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,25 – 7,27 (m, 2H), 7,47 – 7,50 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 447 (MH^+).

[00305] A base livre do composto de título em clorofórmio (5 ml) e metanol (3 ml) foi tratada gota a gota com ácido clorídrico em éter (1M, 0,06 ml, 0,06 mmol) para dar o composto de título como o sal mono-HCl como um sólido branco (6 mg)

Exemplo 53 Cloridrato de (2*R*)-2-[(4-{[(5-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil] amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



(a) 5-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin

[00306] Uma solução de 3-flúor-1,2-benzenediol (5,278 g, 41,2 mmol) em DMF (50 ml) foi tratada com carbonato de potássio (17,08 g, 124 mmol) e 1,2-dibromoetano (3,91 ml, 45,3 mmol) e agitada à TA por 72 h. A reação foi tratada com água (200 ml) e extraída 3 x 200 ml (EtOAc). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (200 ml), salmoura (200 ml), secos ($MgSO_4$), evaporados e cromatografados (0 a 20 % de EtOAc-Ciclohexano) para dar o produto como um óleo limpo. (2,437 g, 38 %).

^{1}HNMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 4,22 – 4,39 (m, 4H), 6,60 – 6,82 (m, 3H).

(b) 6-Bromo-5-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin

[00307] Solução de 5-flúor-2,3-dihidro-1,4- benzodioxin (0,335 g, 2,173 mmol) em metanol (10 ml) a 0^0C foi tratada com bromo (0,134 ml, 2,61 mmol) e permitida aquecer à TA durante 10 min e agitada à TA por 18 h. A reação foi a seguir tratada com metabissulfato de sódio aquoso saturado (100 ml), extraída 3 x 100 ml (DCM), os extratos orgânicos combinados secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados, cromatografados (0 a 50 % de EtOAc : Ciclohexano) para dar o produto como um óleo limpo, que foi solidificado no congelador para dar um sólido branco (351 mg, 59 %).

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 4,20 – 4,39 (m, 4H), 6,52 – 6,65 (m, 1H), 6,91 – 7,05 (m, 1H).

(c) 5-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído

[00308] Uma solução de 6-bromo-5-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin (146 mg, 0,627 mmol) em THF (5 ml) a -78^0C foi tratada com *n*-BuLi (0,551 ml, 1,378 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio e agitada a -78^0C por 15 min antes do tratamento

com uma solução de DMF (0,243 ml, 3,13 mmol) em THF) (2,00 ml). A reação foi agitada por 10 min a -78^{0}C e a seguir a reação foi permitida aquecer por 10 min e agitada à TA por 0,5 h. A reação foi tratada com HCl 2M (20 ml) e extraída com etil acetato (3 x 100 ml).Os extratos orgânicos foram evaporados, secos ($MgSO_4$), filtrados, evaporados, cromatografados (0 a 100 % de EtOAc : Ciclohexano) para dar o produto como um sólido branco (25 mg,22 %).

MS (ES+) m/z 183 (MH^+).

(d) Composto de título

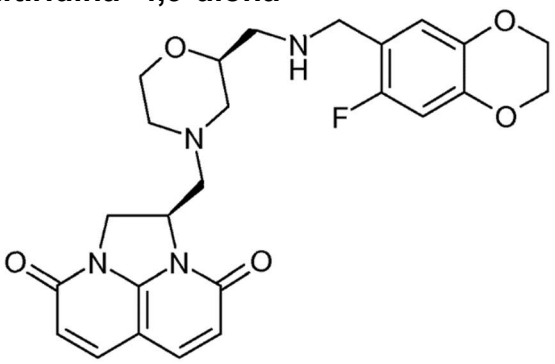
[00309] Uma suspensão de dicloridrato de (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H- 2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 16A (j), a amina foi convertida em dicloridrato após purificação de HPLC) (51,3 mg, 0.137 mmol) em clorofórmio (5 ml) e metanol (0,1 ml) à TA sob argônio foi tratada com trietilamina (0,057 ml, 0,411 mmol) e agitada à TA por 0,5 h. A solução foi a seguir tratada com 5-flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (24,95 mg, 0,137 mmol) e agitada por um adicional de 0,5 h. A solução foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (174 mg, 0,822 mmol) e agitada à TA por 2 h, mais triacetoxiborohidreto de sódio (174 mg, 0,137 mmol) foi adicionado, a reação agitada por um adicional de 1 h, a reação foi a seguir tratada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (20 ml) e extraída com 20 % de metanol / DCM (3 x 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e cromatografados (0 a 20 % de metanol : DCM) para dar a base livre do composto de título como um sólido branco (29 mg, 0,062 mmol, 45 %,).

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,20 – 1,46 (m, 2H), 1,73 – 1,95 (m, 2H), 2,15 – 2,39 (m, 2H), 2,41 – 2,55 (m, 1H), 2,61 – 2,75 (m, 2H), 2,88 – 3,00 (m, 1H), 3,10 – 3,20 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,22 – 4,42 (m, 5H), 4,51 – 4,60 (m, 1H), 4,95 – 5,09 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,71 – 6,80 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (s, 1H)

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

[00310] A base livre do composto de título (29 mg) em DCM / MeOH 2:1 (5 ml) foi tratada com HCl 1M em dietil éter (62 ul) e a seguir evaporada para dar o composto de título como o sal mono-HCl (31 mg, 0,062 mmol) como um sólido amarelo.

Exemplo 54 dicloridrato de (1*R*)-1-{[(2S)-2-({[(7-Fluoro-2,3-dihidro)-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}metil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina -4,9-diona



[00311] A um balão de fundo arredondado de 10 ml foram adicionados (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometil)-4-morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (HCl) (85 mg, 0,241 mmol) (para uma preparação ver Exemplo 47 (c)), 7-flúor-2,3- dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (48,3 mg, 0,265 mmol) (para uma síntese ver WO2002056882, Exemplo 23 (a)), e $NaHCO_3$ (60,7 mg, 0,723 mmol) em DCM (4 ml) e metanol (1 ml) para dar uma suspensão amarela. Sulfato de sódio (171 mg, 1,205 mmol) foi adicionado, a reação foi agitada durante a noite, ponto no qual triacetoxiborohidreto de sódio (102 mg, 0,482 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 4 h, ponto no qual LCMS mostrou a reação estar completa. A mistura de reação foi diluída com 10 % de MeOH em DCM (20 mL), filtrada ,absorvida por sílica e purificada por cromatografia de sílica eluindo com 0 - 10 % de MeOH / $CHCl_3$ (1% de NH_4OH) para dar a base livre do composto de título no qual LCMS, ^{1}H NMR foram consistentes com o produto desejado.

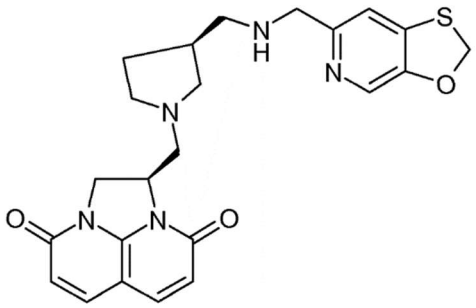
^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2,03 – 2,10 (m, 1H), 2,33 – 2,49 (m, 2H), 2,51 – 2,68 (m, 2H), 2,83 – 2,95 (m, 2H), 2,99 – 3,07 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,41 – 3,50 (m,

1H), 3,55 – 3,63 (m, 1H), 3,68 – 3,80 (m, 3H), 4,42 – 4,51 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,08 – 5,18 (m, 1H), 6,22 -6,32 (m, 2H), 6,58 – 6,62, (m, 1H), 6,81 – 6,88 (m, 1H), 7,73 – 7,80 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 483 (MH^+).

[00312] A base livre do composto de título foi diluída com 5 % de MeOHZCHCl$_3$ e tratada com HCl 1N em éter 100 uL e concentrada para dar o composto de título como o sal di-HCl (55 mg, 0,099 mmol, 41,1 % de rendimento) como um sólido amarelo-pálido.

Exemplo 55 dicloridrato de (*1R)*-1-[((3*S*)-3{[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil) amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona



(a) 1,1-Dimetiletil (3*S*)-3-{[(trifluoracetil)amino]metil}-1-pirrolidinacarboxilato

[00313] A um balão de fundo arredondado de 100 ml foi adicionado 1,1-dimetiletil (3*S*)-3- (aminometil)-1-pirrolidinacarboxilato (comercialmente disponível) (750 mg, 3,74 mmol) em (DCM) (20 ml) para dar uma solução incolor. Trietilamina (1,044 ml, 7,49 mmol) foi adicionada e a reação foi resfriada a 0^0C. Trifluoroaceticanhidreto (0,635 ml, 4,49 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida aquecer à TA enquanto agitação por 14 h. A solução foi diluída com 100 mL de DCM e lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, e uma solução aquosa saturada de NaCl. A camada orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo foi sujeitado à cromatografia de sílica para dar o produto (0,990 g, 3,34 mmol, 89 % de rendimento) como um óleo amarelo-pálido.

MS (ES+) m/z 297 (MH^+).

(b) Cloridrato de 2,2,2-Trifluoro-N-[(3*R*)-3-pirrolidinilmetil]acetamida

[00314] A um balão de fundo arredondado de 100 ml foi adicionado 1,1-dimetiletil (3*S*)-3- {[(trifluoracetil)amino]metil}-1-pirrolidinacarboxilato (830 mg, 2,80 mmol) em DCM (25 ml) a 25 ^{0}C para dar uma solução incolor. HCl 4N (3,50 ml, 14,01 mmol) em dioxano foi adicionado e a reação foi permitida agir no mesmo. A reação foi concentrada a vácuo para dar o composto desejado como um óleo incolor que foi utilizado na próxima reação sem purificação adicional. 2,2,2-trifluoro-N-[(3R)-3-pirrolidinilmetiljacetamida isolado (550 mg, 2,364 mmol, 84 % de rendimento).

MS (ES+) m/z 197 (MH^+).

(c) N-[((3*S*)-1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoracetamida

[00315] A um balão de fundo arredondado de 100 ml foi adicionado (1*S*)-1-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona HCl (para uma preparação ver Exemplo 47 (c)) (350 mg, 1,589 mmol), trietilamina (0,266 ml, 1,907 mmol) em DCM (20 ml) 0^{0}C para dar uma solução laranja. Metano sulfonilcloreto (0,135 ml, 1,748 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida aquecer à TA e agira por 1 h. LCMS indicou que o metanossulfonato se formou. A reação foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com 2 X 25 mL de uma solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4. A solução foi concentrada a vácuo, diluída com acetonitrila (20,00 ml) e piridina (0,500 ml) foi adicionada. 2,2,2-trifluoro-N-[(3*R*)-3-pirrolidinilmetil]acetamida (550 mg, 2,364 mmol) foi adicionada e a reação foi aquecida a 80 ^{0}C e agitada por 25 h. LCMS indicou uma reação completa. A reação foi resfriada à TA e concentrada a vácuo. A mistura de reação foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com 25 mL de uma solução saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4. O produto bruto foi purificado em sílica eluindo com 0 a 15 % de MeOH / DCM para dar o produto (240 mg, 0,602 mmol, 37,9 % de rendimento) como um óleo amarelo-pálido.

MS (ES+) m/z 399 (MH^+).

(d) N-[((3*S*)-1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoracetamida

[00316] A um balão de fundo arredondado de 25 ml foi adicionado N-[((3*S*)-1-{[(2*R*)-4,9-dioxo-1,2,8,9-tetrahidro-4H,7H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-2-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoracetamida (240 mg, 0,602 mmol) em 1,4-dioxano (5 ml) à TA sob nitrogênio para dar uma solução laranja. DDQ (205 mg, 0,904 mmol) foi adicionado e a reação se tornou muito escura. A reação foi aquecida a 80^0C em um banho de óleo e agitada por 10 h. A reação foi resfriada à TA. 5% de K_2CO_3 aquoso (20 mL) foram adicionados e a reação foi extraída com DCM (3 X 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl e a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, filtrado e concentrado para dar o produto bruto. O produto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica-gel e foi eluído com 0 a 20 % de MeOH / $CHCl_3$ para dar o produto (85 mg, 0,214 mmol, 35,6 % de rendimento) como um sólido laranja.

MS (ES+) m/z 397 (MH^+).

(e) (1R)-1-{[(3*S*)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

[00317] A um balão de fundo arredondado de 25 ml foi adicionado N-[((3*S*)-1-{[(1*R*)-4,9-dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il]metil}-3-pirrolidinil)metil]-2,2,2-trifluoracetamida (85 mg, 0,214 mmol) em metanol (9 ml) e água (1,00 ml) para dar uma solução amarela. Carbonato de potássio (59,3 mg, 0,429 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite. LCMS indicou uma reação completa. A reação foi diluída com 20 % de MeOH / DCM (100 mL), seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o produto (60 mg, 0,200 mmol, 93 % de rendimento) como um sólido laranja.

MS (ES+) m/z 301 (MH^+).

(f) Composto de título

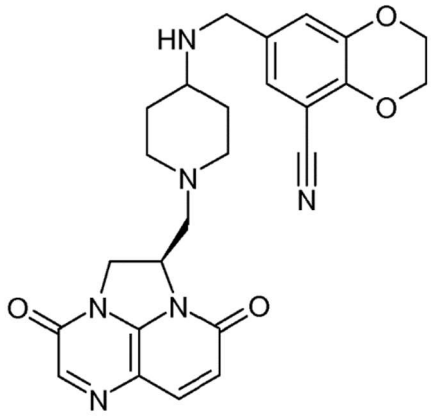
[00318] A um balão de fundo arredondado de 10 ml (1*R*)-1-{[(3*S*)-3-(aminometil)-1- pirrolidiniljmetil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (60 mg, 0,200 mmol), [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridina-6-carbaldeído (33,4 mg, 0,200 mmol) (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 61), e sulfato de sódio (250 mg, 1,760 mmol) em DCM (4 ml) e metanol (1,00 ml) para dar uma suspensão laranja. A reação foi agitada durante a noite sob nitrogênio. Triacetoxiborohidreto de sódio (85 mg, 0,400 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 3 h. A mistura de reação foi diluída com 10 % de MeOH / DCM (20 mL), filtrada, absorvida em sílica e então purificada por cromatografia de sílica eluindo com 0 a 10 % de MeOH / DCM (1% de NH_4OH) para dar a base livre do composto de título como um óleo amarelo. LCMS / NMR foram consistentes com o produto.

^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,34 – 1,43 (m, 1H), 1,85 – 1,96 (m, 1H), 2,15 – 2,30 (m, 2H), 2,38 – 2,51 (m, 3H), 2,68 – 2,75 (m, 1H), 2,04 – 3,17 (m, 2H), 3,41 – 3,50 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 4,42 – 4,51 (m, 2H), 5,08 – 5,18 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,26 – 6,32 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,73 – 7,78 (m, 2H), 7,94 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 452 (MH^+).

[00319] A base livre do composto de título foi diluída com 10 % de MeOH / $CHCl_3$, 100 uL de HCl 1N em éter foi adicionado e a mistura concentrada a vácuo para dar o composto de título como o sal dicloridrato (47 mg, 0,090 mmol, 44.9 % de rendimento) como um sólido cor de canela.

Exemplo 56 Cloridrato de 7-{[(1-{[(1*R*)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila



[00320] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 13 (k) ou 15 (d)) (50 mg, 0,100 mmol) em clorofórmio (4 ml) e metanol (0,121 ml) à TA sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,587 ml, 4,21 mmol) e agitada por 15 min (a suspensão se transformou em uma solução). 7-formail-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5- carbonitrila (para uma síntese ver WO06014580 Preparação 13 ou WO2007122258, Exemplo 31 (d)) ((18,95 mg, 0,100 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada por 30 min. Triacetoxiborohidreto de sódio (63,7 mg, 0,301 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada por 1 h. LCMS após 1 h mostrou alguma imina intermediária, então mais triacetoxiborohidreto de sódio (63,7 mg, 0,301 mmol) foi adicionado e a reação agitada por 2 h. LCMS após este tempo ainda mostrou imina intermediária. Mais triacetoxiborohidreto de sódio (63,7 mg, 0,301 mmol) foi adicionado e a reação deixou agitar durante a noite (16 h), LCMS após este tempo não mostrou nenhum material de partida. $NaHCO_3$ saturado (10 mL) foi adicionado seguido por 20 % de MeOH / DCM (20 ml) a fase aquosa foi extraída e a seguir separada da camada orgânica. A fase aquosa foi extraída novamente com 20 % de MeOH / DCM (2 x 20 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos ($NaSO_4$), filtrados e evaporados para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado em uma coluna de sílica (0 a 20 % de MeOH / DCM) para dar a base livre do composto de título (33 mg, 69,4 %).

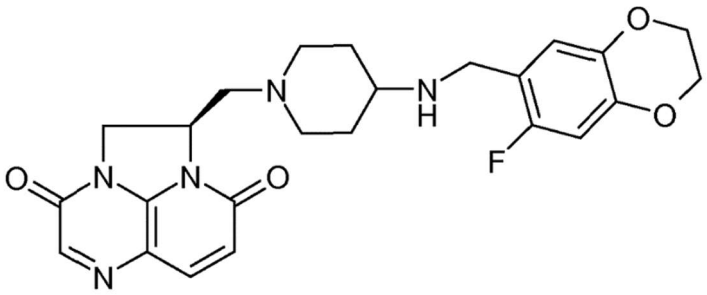
^{1}H NMR OH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,15 – 1,41 (m, 2H), 1,72 – 1,91 (m, 2H), 2,19 – 2,39

(m, 2H), 2,40 – 2,52 (m, 1H), 2,53 – 2,78 (m, 2H), 2,89 – 2,98 (m, 1H), 3,02 – 3,14 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,22 – 4,49 (m, 5H), 4,51 – 4,62 (m, 1H), 4,98 – 5,08 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,88 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 475 (MH^+).

[00321] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma quantidade pequena de DCM e tratada com um equivalente de HCl 1M em dietil éter. Este deu o composto de título como o sal HCl (33 mg, 65 %).

Exemplo 57 Cloridrato de (1*R*)-1-[(4-{[(7-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona



[00322] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 13 (k)) ou 15 (d) (50 mg, 0,100 mmol) em clorofórmio (3 ml) e metanol (0,150 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,042 ml, 0,301 mmol) e agitada por 0,25 h (a suspensão se transformou em uma solução). 7-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2002056882, Exemplo 23 (a)) (18,25 mg, 0,100 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 h mais triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi adicionado e a reação agitada à TA durante a noite. Mais triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi a seguir adicionado e a reação agitada à TA. Após 1 h não restou material de partida. $NaHCO_3$ saturado (30

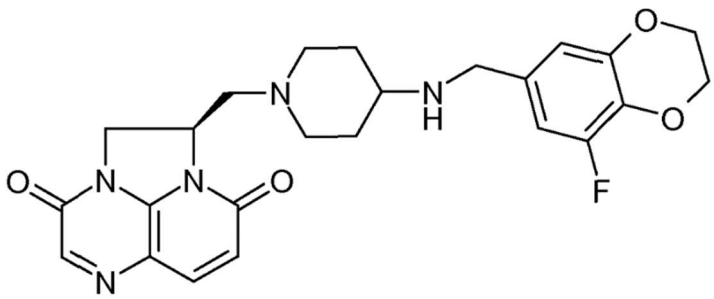
mL) foi adicionado seguido por 20 % de MeOH / DCM (30 mL) e a fase aquosa foi extraída e então separada da camada orgânica. A fase aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20 % de MeOH / DCM (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos $NaSO_4$, filtrados e evaporados para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (0 a 20 % de MeOH / DCM) para dar 35 mg da base livre do composto de título como um sólido amarelo (74,7 %).

^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,21 – 1,41 (m, 2H), 1,76 – 1,92 (m, 2H), 2,10 – 2,39 (m, 2H), 2,41 – 2,52 (m, 1H), 2,61 – 2,79 (m, 2H), 2,86 – 2,98 (m, 1H), 3,05 – 3,14 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 4,18 – 4,29 (m, 4H), 4,38 – 4,43 (m, 1H), 4,51 – 4,62 (m, 1H), 4,94 – 5,05 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,80 (1H, d), 7,77 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

[00323] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de DCM / MeOH e tratada com 1 eq. de uma solução 1M de HCl em Et20. Os solventes foram removidos e o sólido seco no dessecador (P_2O_5) para dar o composto de título como o sal cloridrato como um sólido amarelo-escuro (36 mg).

Exemplo 58 Cloridrato de (1*R*)-1-[(4-{[(8-Flúor-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il) metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona

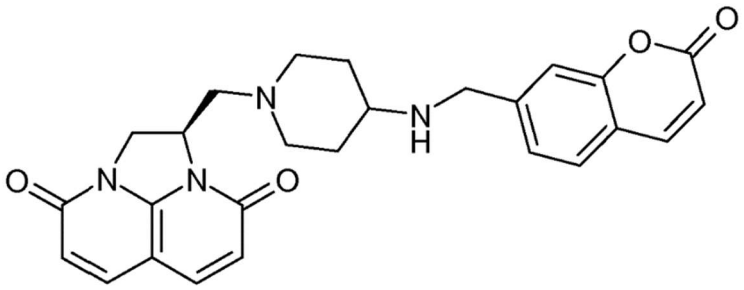


[00324] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H- 2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (para uma preparação ver Exemplo 13 (k) ou 15 (d)) (50 mg, 0,100 mmol) em clorofórmio (25 ml) e metanol (1,250 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio foi tratada com trietilamina (0,042 ml, 0,301 mmol) e agitada por 0,25 h (a suspensão se transformou

em uma solução). 8-Flúor-2,3-dihidro-1,4- benzodioxin-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258, Exemplo 8 (b)) (19,62 mg, 0,100 mmol) foi a seguir adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi então adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente. Após 1 h ainda existia material de partida, então triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi adicionado e a reação agitada à TA durante a noite. Ainda existia material de partida então triacetoxiborohidreto de sódio (67,1 mg, 0,301 mmol) foi adicionado e a reação agitada à TA por 1 h. $NaHCO_3$ saturado (30 mL) foi adicionado seguido por 20 % de MeOH / DCM (30 mL) e a fase aquosa foi extraída e a seguir separada da camada orgânica. A fase aquosa foi extraída novamente duas vezes com 20 % de MeOH / DCM (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos $NaSO_4$, filtrados e evaporados para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica (0 a 20 % de MeOH / DCM) para dar 26 mg da base livre do composto de título como um sólido amarelo.
^{1}H NMR δH $CDCl_3$, (400 MHz) 1,20 – 1,41 (m, 2H), 1,72 – 1,89 (m, 2H), 2,09 – 2,35 (m, 2H), 2,42 – 2,52 (m, 1H), 2,55 – 2,78 (m, 2H), 2,85 – 2,99 (m, 1H), 3,08 – 3,15 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 4,22 – 4,48 (m, 5H), 4,51 – 4,63 (m, 1H), 4,95 – 5,06 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,61 – 6,72 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,89 (s, 1H).
MS (ES+) m/z 468 (MH^+).

[00325] A base livre do composto de título foi dissolvida em uma pequena quantidade de DCM / MeOH e tratada com 1 eq. de uma solução 1M de HCl em Et20. Os solventes foram removidos e o sólido seco no dessecador (P_2O_5) durante a noite para dar o composto de título como o sal cloridrato como um sólido amarelo (26,6 mg, consistente com o produto).

Exemplo 59 (1*R*)-1-[(4-{[(2-Oxo-2H-cromen-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona

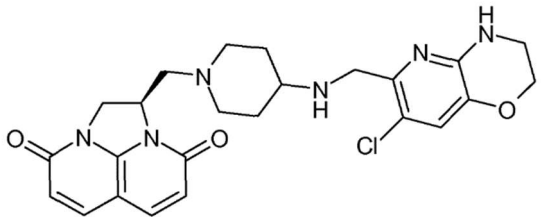


[00326] A um balão de fundo arredondado de 10 ml foram adicionados dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A (j)) (80 mg, 0,266 mmol), 2-oxo-2H- chromene-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2008009700 Exemplo 224) (46,4 mg, 0,266 mmol), e $NaHCO_3$ (100 mg, 1,190 mmol) em diclorometano (DCM) (4 ml) e metanol (1 ml) para dar uma solução marrom. Sulfato de sódio (200 mg, 1,408 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agir à TA durante a noite. Após 15 h triacetoxiborohidreto de sódio (113 mg, 0,533 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agir a 25 ^{0}C sob nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi absorvida em sílica e purificada utilizando 0 a 10 % de MeOH / DCM (1 % de NH_4OH) para dar o composto de título como uma base livre (30 mg, 0,064 mmol, 24,07 % de rendimento) como um sólido cor de canela. LCMS & 1H NMR foram consistentes com o produto desejado.

^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,20 – 1,39 (m, 2H), 1,72 – 1,89 (m, 2H), 1,90 – 2,09 (m, 1H), 2,13 – 2,31 (m, 2H), 2,39 – 2,50 (m, 1H), 2,56 – 2,70 (m, 2H), 2,90 – 3,10 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,32 – 4,58 (m, 2H), 4,98 – 5,18 (m, 1H), 6,20 – 6,39 (m, 3H), 7,19 – 7,28 (m, 2H), 7,39 – 7,51 (m, 3H), 7,62 – 7,71 (m, 1H).

MS (ES+) m/z 459 (MH^+).

Exemplo 60 (1*R*)-1-[(4-{[(7-Cloro-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona

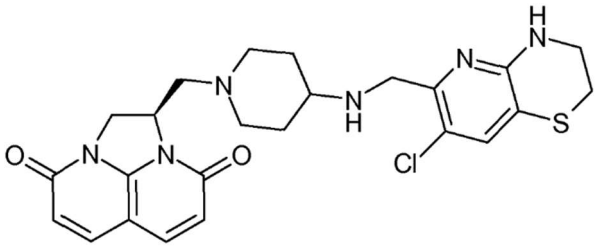


[00327] A um balão de fundo arredondado de 10 ml foram adicionados dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A (J)) (45 mg, 0,134 mmol), 7-cloro- 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]oxazina-6-carbaldeído (preparada por 1 redução de 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]oxazina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2003064421 Exemplo 15 (c)) com $LiAlH_4$ para dar (7-cloro-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]oxazin-6-il) metanol e então 2 oxidação com MnO_2 (29,2 mg, 0,147 mmol), e $NaHCO_3$ (100 mg, 1,190 mmol) em diclorometano (DCM) (4 ml) e metanol (1 ml) para dar uma suspensão marrom. Sulfato de sódio (200 mg, 1,408 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à TA durante a noite. Após 15 h triacetoxiborohidreto de sódio (56,6 mg, 0,267 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada a 25 ^{0}C sob nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi absorvida em sílica e purificada utilizando 0 a 10 % de MeOH / DCM (1 % de NH_4OH) para dar o composto de título como uma base livre (9,4 mg, 0,019 mmol, 14,57 % de rendimento).

^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,49 – 1,70 (m, 2H), 2,00 – 2,17 (m, 2H), 2,28 – 2,49 (m, 2H), 2,72 – 2,81 (m, 1H), 2,89 – 2,94 (m, 1H), 3,05 – 3,20 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,50 – 3,58 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,20 – 4,24 (m, 2H), 4,43 – 4,50 (m, 2H), 5,08 – 5,18 (m, 1H), 6,28 -6,35 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,78 – 7,83 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 483/485 (MH^+).

Exemplo 61 (1*R*)-1-[(4-{[(7-Cloro-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona

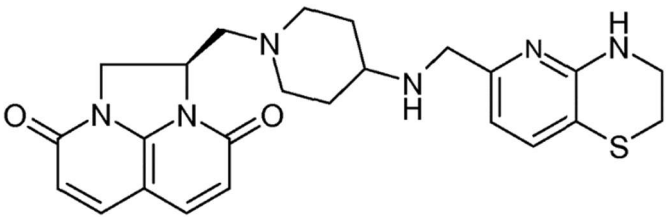


[00328] A um balão de fundo arredondado de 10 ml foram adicionados dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A (j)) (75 mg, 0,223 mmol), 7-cloro- 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]tiazina-6-carbaldeído (preparado por 1 redução de 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2003087098 Exemplo 306 (e)) com $LiAlH_4$ para dar (7-cloro-3,4- dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-il) metanol e a seguir 2 oxidação com MnO_2 (47,8 mg, 0,223 mmol), e $NaHCO_3$ (100 mg, 1,190 mmol) em DCM (4 ml) e metanol (1 ml) para dar uma suspensão marrom. Sulfato de sódio (200 mg, 1,408 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agitar à TA durante a noite. Após 15 h triacetoxiborohidreto de sódio (94 mg, 0,445 mmol) foi adicionado e a reação foi permitida agitar a 25 ^{0}C sob nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi absorvida em sílica e purificada utilizando 0 a 10 % de MeOH / DCM (1 % de NH4OH) para dar o composto de título como uma base livre (45 mg, 0,090 mmol, 40,5 % de rendimento). LCMS & 1H NMR foram consistentes com o produto desejado.

^{1}H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1.20 – 1,45 (m, 2H), 1,65 – 1,92 (m, 2H), 2,19 – 2,39 (m, 2H), 2,42 – 2,71 (m, 2H), 2,82 – 3,10 (m, 5H), 3,65 – 3,80 (m, 4H), 4,40 – 4,50 (m, 2H), 5,05 – 5,20 (m, 1H), 6,25 – 6,35 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,72 – 7,83 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 483/485 (MH^+).

Exemplo 62 (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirido[3,2-6] [1,4]tiazin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

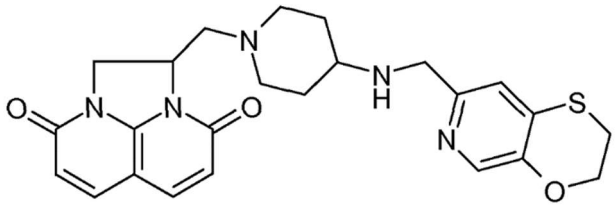


[00329] Uma suspensão de dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (para uma preparação ver Exemplo 5A (J)) (0,075g, 0,201 mmol) em diclorometano (5 ml) e metanol (1 ml) à TA sob argônio foi tratada com 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]tiazina-6- carbaldeído (preparado por 1 redução de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazina-6-carboxaldeído (para uma síntese ver WO2003087098, Exemplo 301 (d)) com $LiAlH_4$ para dar 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-ilmetanol e a seguir 2 oxidação com MnO_2 (0,036 g, 0,201 mmol), bicarbonato de sódio (0,150 g, 1,786 mmol) e sulfato de sódio (0,300 g, 2,112 mmol) e agitada à TA por 5 h. A solução foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (0,128 g, 0,603 mmol) e agitada durante o final de semana por 65 horas. A solução foi evaporada, recolhida em CH_3OH, absorvido em sílica-gel e cromatografado em sílica (0 a 15 % de CH_3OH em DCM (com 1 % de NH_4OH)) para dar o composto de título como uma base livre (59 mg, 63 %) como um sólido bege.

^{1}H NMR DMSO-DO, (400 MHZ) 1,02 – 1,27 (m, 2H),1,61 – 1,78 (m, 2H), 1,81 – 1,96 (s, 1H), 2,01 – 2,19 (m, 2H), 2,28 – 2,38 (m, 1H), 2,67 – 2,79 (m, 1H), 2,82 – 2,98 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,55 – 3,61(m, 2H), 4,21 – 4,34 (m, 2H), 4,91 – 4,99 (m, 1H), 6,10 – 6,19 (m, 2H), 6,48 -6,52 (d, 1H), 6,69 – 6,75 (s, 1H), 7,12 – 7,19 (d, 1H), 7,71 – 7,82 (d, 2H)

MS (ES+) m/z 465 (MH^+).

Exemplo 63 cloridrato de 1-[(4-{[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-il) metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (2:1 mistura de *R:S*)



[00330] O composto de título foi preparado a partir de 1 -[(4-amino- 1-piperidinil)metil]- 1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridina-4,9-diona (2:1 mistura de *R:S*, para uma preparação ver Exemplo 11 (d)) e 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60) de acordo com o método geral do Exemplo 12.

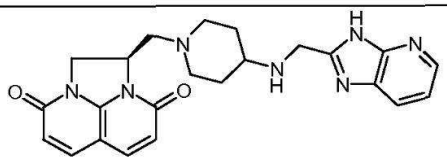
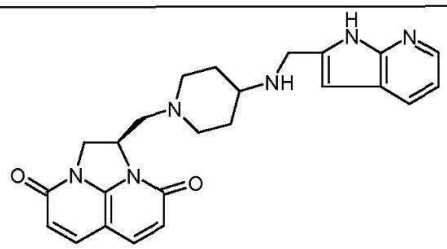
^{1}H NMR, LCMS e formação de sal mono-cloridrato como par o Exemplo 6A.

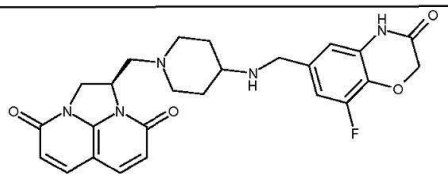
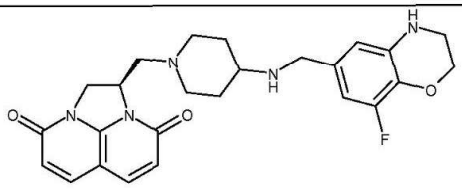
Exemplo 64 1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil} metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9- diona (2:1 mistura de *S:R*)

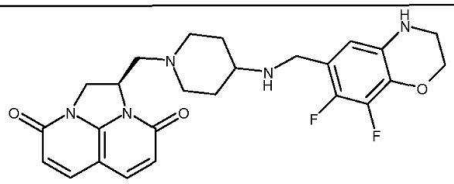
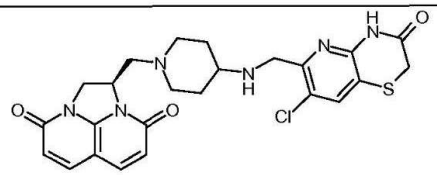
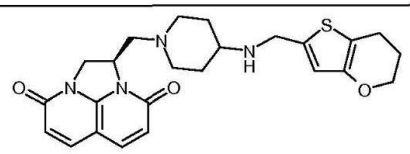
[00331] O composto de título foi preparado a partir de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2- dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (2:1 mistura de *S:R* preparada analogamente ao Exemplo 11 (a - d)) porém utilizando 7-(metiloxi)-1-[(2*R*)-2- oxiranilmetil]-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(*1*H)-ona (para uma síntese ver exemplo 5 (f)) e 2,3-dihidro [1,4]oxatiino[2,3-c]piridina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144, Exemplo 60) de acordo com o método geral do Exemplo 12.

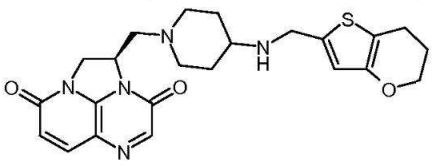
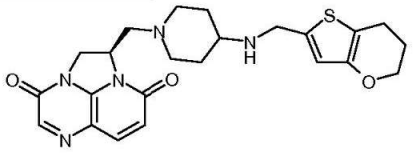
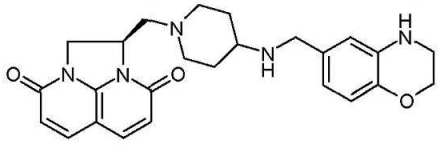
^{1}H NMR, LCMS e formação de sal mono-cloridrato como para o Exemplo 6A.

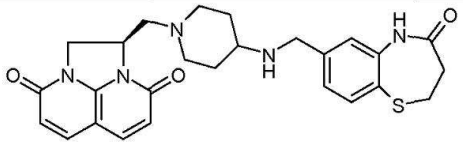
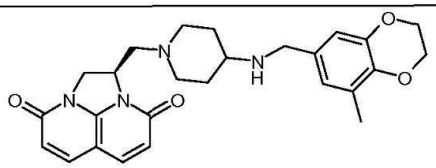
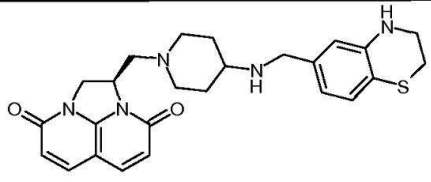
Tabela 1: Feita utilizando os materiais de partida especificados de acordo com o método do Exemplo 5(k)

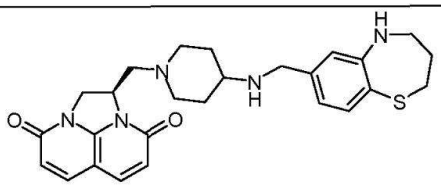
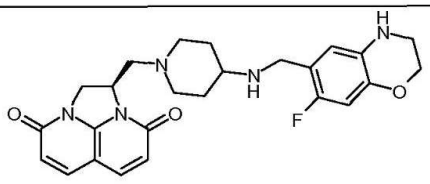
Número do Exemplo	Forma do Sal	Estrutura	Materiais de partida (para uma preparação ver exemplos referenciados)
65	di-HCl MS (ES+) m/z 432(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)methil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina -4,9-diona (Exemplo 5A(j)) 1H-imidazo[4,5-b]piridina-2-carbaldeído (comercial)
66	Base livre MS (ES+) m/z 431(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)methil]-1,2-dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina -4,9-diona (Exemplo 5A(j))

			1H- pirrolo[2,3-b]piridina -2-carbaldeído (comercial)
67	di-HCl MS (ES+) m/z 480(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piridinil)metil]-1,2 dihidro -4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina -4,9- diona (Exemplo 5A(j)) 8-Fluoro-3-oxo-3,4-dihidro -2*H*-1,4-benzoxazina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2006014580 Preparação15)
68	di-HCl MS (ES+) m/z 466(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piridinil)metil]-1,2 dihidro -4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina -4,9- diona (Exemplo 5A(j)) 8-fluoro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbaldeído Preparado pela (1) redução de 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro -2H-1,4-benzoxazina -6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2006014580 Preparação 15) com $LiAlH_4$ para dar (8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-il)metanol e a seguir (2)

			oxidação com MnO_2))
69	Base livre MS (ES+) m/z 484(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil] -1,2-dihidro -4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (Exemplo 5A(j)) 7,8-Difluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-6-carbaldeído Preparado por (1) redução de metil 7,8-difluoro-3-oxo-3,4-dihidro -2*H*-1,4-benzoxazina-6-carboxilato com $LiAlH_4$ para dar (7,8-difluoro-3,4-dihidro -2*H*-1,4-benzoxazina-6-il)metanol e a seguir (2) oxidação com MnO_2))
70	Base livre MS (ES+) m/z 513/515(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil] -1,2-dihidro -4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (Exemplo 5A(j)) 7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b][1,4]tiazina-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO03087098 Ex306(e))
71	Mono-HCl MS (ES+) m/z 453(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil] -1,2-dihidro -4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

			(Exemplo 5A(j)) 6,7-dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258 (Exemplo 88(c))
72	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454(MH^+)		(2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2 dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (Exemplo 16A(j) método B) 6,7-dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258 (Exemplo 88(c))
73	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454(MH^+)		dicloridrato de (1R)-1-[(4-Amino-1-piridinil)metil]-1,2 dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona (Exemplo 13A(k) ou 15(d)) 6,7-dihidro-5*H*-tieno[3,2-*b*]piran-2-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258 (Exemplo 88(c))
74	Di-HCl MS (ES+) m/z 448(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piridinil)metil]-1,2 dihidro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

			(comercial)
75	Di-HCl MS (ES+) m/z 492(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2 dihidro-4H,9H imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (Exemplo 5A(j)) 4-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carbaldeído (para uma síntese ver WO2004058144 Exemplo 128(e)
76	Di-HCl MS (ES+) m/z 463(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2 dihidro-4H,9H imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (Exemplo 5A(j)) 8-Metil-2,3-dihidro 1,4-benzodioxin-6-carbaldeído (Preparado a partir de 2,3-dihidro-1,4 benzodioxin-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2007122258 Exemplo 31(c)) através de acoplamento de Estilo catalisado de paládio com tetrametiltin)
77	Base livre MS (ES+) m/z 464(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2 dihidro-4H,9H imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

			(Exemplo 5A(j)) 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-carbaldeído (para uma síntese ver WO2003087098 Exemplo 214)
78	Di-HCl MS (ES+) m/z 478(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona (Exemplo 5A(j)) 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-carbaldeído (preparado a partir de metil 4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato (para uma síntese ver WO2007016610, Preparação 18(c)) por tratamento com Borano-THF para dar metil 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-7-carboxilato, a seguir tratamento deste com $LiAlH_4$ para dar 2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-7-ilmetanol e finalmente tratamento com MnO_2
79	Di-HCl MS (ES+) m/z 466(MH^+)		dicloridrato de (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona

			(Exemplo 5A(j)) 7-Fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina-6-carbaldeído (preparado a partir de 7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-6-carbonitrila (para uma síntese ver WO2002056882, Exemplo 8(b)) por tratamento com hidreto de diisobutilalumínio

Preparação A: 6,7-Dihidro [1,4]dioxino [2,3-c] piridazina-3-carbaldeído

(a) 3,4,6-Tricloropiridazina

[00332] Este foi preparado através da leve variação no método de Kasnar et al, Nucleosides & Nucleotides (1994), 13 (1 - 3), 459 - 79.

[00333] Sal de sulfato de hidrazina (51 g) foi suspenso em água (250 ml), aquecido ao refluxo e anidrido bromomaléico (90,38 g) foi adicionado gota a gota. A mistura foi aquecida ao refluxo por 4 horas a seguir resfriada à temperatura ambiente. A reação foi repetida com 29 g de sulfato de hidrazina, 53 g de anidrido bromomaléico e 130 ml de água. Os precipitados foram coletados por filtração, lavados com água e acetona e seco como um lote combinado a vácuo para dar 4-bromo-1,2-dihidro-3,6-piridazinadiona como um sólido branco (113 g).

[00334] O sólido em dois lotes foi tratado com oxicloreto fosforoso (2 x 200 ml) e aquecido ao refluxo por 3,5 horas. A mistura foi resfriada, evaporada e destilada de forma azeotrópica com tolueno. O resíduo foi particionado entre diclorometano e solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado and extraído com DCM duas vezes mais. Os extratos orgânicos foram secos e evaporados. Este resíduo foi dissolvido

novamente em diclorometano, e cromatografado em sílica-gel (300 g) (DCM como eluente) para dar um sólido branco (101,5 g, 87 %).

(a análise LC/MS mostrou ca 20 a 30 % de impureza, isômeros ou bromo-dicloropiridazina). MS (+ ve eletropulverização de íon) m/z 184 / 185 / 186 (MH+), tricloropiridazina.

MS (+ ve eletropulverização de íon) m/z 228 / 229 / 231 (MH+), bromo-dicloropiridazina.

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

[00335] Uma solução de etileno glicol (55 ml) em tetrahidrofurano (200 ml) foi tratada em torno de 0^0C (resfriamento por banho de gelo) com hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo, 5,9 g) durante 40 minutos. Após a adição ter sido completada, 3,4,6-tricloropiridazina (27 g) contendo isômeros de bromo-dicloropiridazina como impureza foi adicionado gota a gota e lavado com mais THF seco (50 ml) e a mistura foi agitada a 0^0C por 1 hora e a seguir à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada (a 1/3 do volume) e então diluída com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e extraída com clorofórmio (5x) e etil acetato (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secos sobre sulfato de sódio e evaporados e os sólidos filtrados e lavados com $CHCl_3$ (x3) e secos a vácuo durante a noite a 40^0C dando um sólido branco (25,5 g, 83 %), contendo algum derivado de bromo (10 a 15 %).

MS (+ ve eletropulverização de íon) m/z 209 / 211 (MH+).

MS (+ ve eletropulverização de íon) m/z 255 / 7 (MH+), derivado de bromo.

(c) 3-Cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina

[00336] 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 partes e agitada à temperatura ambiente por 1 hora sob argônio, a seguir aquecida a 110 ^{0}C durante a noite. A mistura de reação

foi arrefecida com 1,4- dioxano úmido, e então água gelada. A solução foi evaporada pela metade do volume, levada ao pH 8 com ácido clorídrico 5M e evaporada à secura. Água foi adicionada e o resíduo foi extraído 5x com clorofórmio, seco (sulfato de sódio) e evaporado para dar um sólido branco (12,4 g, ca. 77 %) (contendo ca. 15 % de uma espécie de bromo).

MS (+ ve eletropulverização de íon) m/z 173 / 5 (Cl MH+); 217 / 9 (Br MH+)

(d) 3-Etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina

[00337] Uma solução de 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (13,6 g, 0,079 mol) contendo ca. 15 % de uma espécie de bromo dimetoxietano (400 ml) foi desgaseificada sob argônio por 10 min então tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (2 g), carbonato de potássio (10,33 g), complexo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (11,32 g) e água (55 ml) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 95 ^{0}C por 48 horas e resfriado e evaporado à secura. A mistura foi tratada com solução de bicarbonato de sódio e extraído (5x) com DCM. Os extratos foram secos (sulfato de sódio), evaporados e o resíduo cromatografado em sílica-gel (500 g), eluindo com 0 a 100 % de etil acetato - hexano, dando o produto (6,43 g, 50 %); [também algumas frações de impureza (1,8 g)].

MS (+ ve eletropulverização de íon) m/z 165 (MH+).

(e) Composto de título

[00338] Uma solução de 3-etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (11,58 g) em 1,4-dioxano / água (600 ml/180 ml), resfriado em gelo, foi tratada com uma solução aquosa de tetróxido de ósmio (4 % w/v, 25 ml) e periodato de sódio (43 g). Esta mistura foi permitida aquecer à temperatura ambiente e após 7 horas sob agitação a mistura foi evaporada à secura e azeotropificada com 1,4-dioxano. Sílica-gel, 1,4-dioxano e clorofórmio foram adicionados e a mistura foi evaporada à secura durante a noite, a seguir adiciona à coluna de sílica (400 g) e cromatografada, eluindo com clorofórmio a seguir 0 a 100 % de etil acetato em hexano, para dar um sólido

branco (7,55 g, 64 %).

MS (+ ve eletropulverização de íon) m/z 167 (MH+).

Atividade Biológica

Ensaio de Atividade Antimicrobial:

[00339] A atividade antimicrobial da célula inteira foi determinada através de microdiluição em caldo utilizando o procedimento recomendado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Document M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". Os compostos foram testados em série de diluições de duas vezes variando de 0,016 a 16 mcg/ml.

[00340] A concentração inibidora mínima (MIC) foi determinada como a menor concentração de composto que inibiu o crescimento visível. Um leitor de espelho foi utilizado para assistir na determinação da extremidade de MIC.

[00341] Os compostos foram avaliados contra organismos Gram-positivos, selecionados a partir de *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.

[00342] Além disso, os compostos foram avaliados contra organismos Gram-negativos selecionados a partir de *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae* e *Stenotrophomonas maltophilia.*

[00343] Cada um dos exemplos listados, como identificados nos no presente pedido, exceto Exemplos 71 a 73 e 76 a 79, foram testados em pelo menos um sal exemplificado ou forma de base livre. A menos que de outra forma mostrado, os Exemplos testados tiveram um MIC ≤2μg/ml contra uma espécie de pelo menos um dos organismos listados acima, com a exceção do Exemplo 9 que teve um MIC ≤4μg/ml contra uma espécie de pelo menos um dos organismos listados acima. Para

pelo menos uma espécie de todo organismo listado acima, pelo menos um Exemplo teve um MIC ≤2µg/ml.

Ensaio de inibição de Mycobacterium tuberculosis H37Rv

[00344] A medição da concentração inibidora mínima (MIC) para cada composto testado foi desempenhada em 96 cavidades de placas de microtitulação de poliestireno de fundo plano. Dez diluições de duas vezes de fármacos em DMSO natural partindo de 400 µM foram desempenhadas. Cinco µl destas diluições de fármacos foram adicionadas a 95 µl de meio Middlebrook 7H9. (Linhas A - H, fileiras 1 a 10 do esboço da placa). Isoniazid foi utilizado como um controle positivo, 8 diluições de duas vezes de Isoniazid partindo de 160 $\mu g ml^{-1}$ foram preparadas e 5 µl desta curva de controle foi adicionado a 95 µl e Middlebrook 7H9 (Catálogo Difco Ref. 271310) + meio ADC (Catálogo Becton Dickinson Ref. 211887). (Fileira 11, Linhas A - H). Cinco µl de DMSO natural foram adicionados à fileira 12 (controles de crescimento e apagamento).

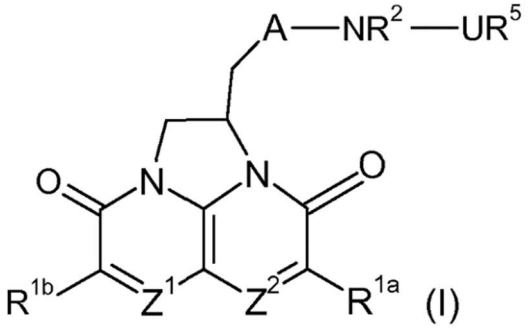
[00345] O inóculo foi padronizado para aproximadamente 1×10^7 cfu/ml e diluído 1 em 100 no Middlebrook 7H9 + meio ADC e 0,025 % Tween 80 (Sigma P4780), para produzir o inoculo final da espécie H37Rv (ATCC25618). Cem µl deste inóculo foi adicionado à placa inteira, porém as cavidades G- 12 e H- 12 (Controle de apagamento). Todas as placas foram colocadas em uma caixa seladora para evitar secagem fora das cavidades periféricas e elas foram encubadas a 37^0C sem agitação por 6 dias. Uma solução de resazurin foi preparada dissolvendo um comprimido de resazurin (Resazurin Tablets for Milk Testing; Ref 330884Y VWR International Ltd) em 30 ml de PBS estéril (solução salina de fosfonato). 25 µl desta solução foram adicionados a cada uma. Fluorescência foi medida (Spectramax M5 Molecular Devices, Excitation 530 nm, Emission 590 nm) após 48 horas para determinar o valor MIC.

[00346] Exemplos 1 a 4, 5A, 6A, 7 a 9, 12, 13A, 14, 15, 16A, 17A, 19A, 20,

23 a 32, 34, 37 a 44, 46 a 50, 53 a 57, 59 e 63 foram testados no ensaio de inibição de Mycobacterium tuberculosis H37Rv. Exemplos 2, 4, 5A, 6A, 7, 8, 12, 13A, 14, 16A, 19A, 20, 23 a 26, 28 a 32, 34, 37, 39, 40, 42, 44, 46, 49, 50, 56, 59 e 63 mostrou um valor MIC inferior a 2,0 µg/ml. Exemplos 4, 5A, 7, 8, 12, 13A, 14, 16A, 19A, 25, 26, 30 a 32, 37, 40, 49, 50, e 56 mostrou um valor MIC de 1.0 µg/ml ou inferior.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (I) ou um sal e/ou N-óxido farmaceuticamente aceitável do mesmo:



(I)

;

em que:

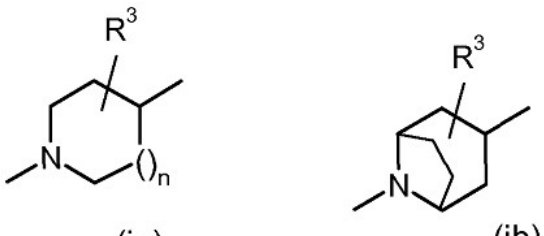
Z^1 e Z^2 são independentemente selecionados a partir de CH e N;

R^{1a} e R^{1b} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio; halogênio; ciano; alquila(C_{1-6}); alquiltio(C_{1-6}); trifluorometil; trifluorometóxi; carbóxi; hidróxi opcionalmente substituído com alquila(C_{1-6}) ou alquila(C_{1-6}) substituída com alcóxi(C_{1-6}); alquila(C_{1-6}) substituída com alcóxi(C_{1-6}); hidróxi alquila(C_{1-6}); um grupo amino opcionalmente substituído com N por um ou dois grupos alquila(C_{1-6}), formil, alquilcarbonila(C_{1-6}) ou alquilsulfonila(C_{1-6}); e aminocarbonila em que o grupo amino é opcionalmente substituído por alquila(C_{1-4});

desde que R^{1a} é H quando Z^2 é N, e R^{1b} é H quando Z^1 é N;

R^2 é hidrogênio ou alquila(C_{1-4}), ou juntamente com R^6 forma Y como definido abaixo;

A é um grupo (i):

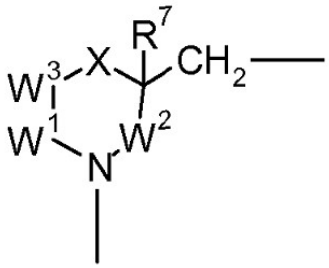


(ia) ou (ib)

;

em que R^3 é como definido para R^{1a} e R^{1b} ou é oxo e n é 1 ou 2;

ou A é um grupo (ii):



(ii) ;

em que:

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} e R^{1b} e os remanescentes e R^8 são hidrogênio ou um R^4 e R^8 são juntos oxo e os remanescentes são hidrogênio;

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

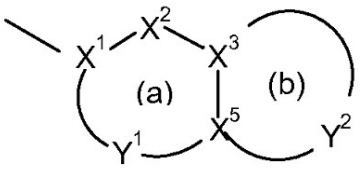
R^7 é hidrogênio; halogênio; hidróxi opcionalmente substituído com alquila(C_{1-6}); ou alquila(C_{1-6});

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;

U é selecionado a partir de CO e CH_2; e

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



(B) ;

contendo até quatro heteroátomos em cada anel, em que:

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 podem adicionalmente 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 ligante de 0 a 4 átomos, cada átomo do qual é independentemente selecionado a partir de N, NR^{13}, O, $S(O)_X$, CO e CR^{14} quando parte de um anel aromático ou não-aromático ou podem adicionalmente ser $CR^{14}R^{15}$ quando parte de um anel não-aromático;

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

cada um de R^{14} e R^{15} é independentemente selecionado a partir de: H; alquiltio(C_{1-4}); halo; carbóxialquila(C_{1-4}); alquila(C_{1-4}); alcoxicarbonila(C_{1-4}); alquilcarbonila(C_{1-4}); alcóxi(C_{1-4}) alquila(C_{1-4}); hidróxi; hidroxialquila(C_{1-4}); alcóxi(C_{1-4}); nitro; ciano; carbóxi; amino ou aminocarbonila opcionalmente mono- ou bi-substituído por alquila(C_{1-4}); ou

R^{14} e R^{15} podem juntamente representar oxo;

cada R^{13} é independentemente H; trifluorometila; alquila(C_{1-4}) opcionalmente substituída por hidróxi, alcóxi(C_{1-6}), alquiltio(C_{1-6}), halo ou trifluorometila; alquenila(C_{2-4}); alcoxicarbonila(C_{1-4}); alquilcarbonila(C_{1-4}); alquilsulfonila(C_{1-6}); aminocarbonila, em que o grupo amino é opcionalmente mono ou bi-substituído por alquila(C_{1-4}); e

cada x é independentemente 0, 1 ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

(i) Z^1 e Z^2 são ambos CH;

(ii) Z^1 é N e Z^2 é CH; ou

(iii) Z^1 é CH e Z^2 é N.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{1a} é hidrogênio e R^{1b} é hidrogênio.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é (ia), n é 1 e R^3 é H ou hidróxi na posição 3, A é (ii), X é CR^4R^8 e R^8 é H e R^4 é H ou OH, ou A is (ii), X é O, R^7 é H e W^1, W^2 e W^3 são cada um CH_2.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é piperidin-4-ila ou pirrolidin-4-ilmetila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que U é CH_2.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 é um anel heterocíclico aromático (B) tendo 8 a 11 átomos no anel incluindo 2 a 4 heteroátomos dos quais pelo menos um é N ou NR^{13}, em que Y^2 contém 2 a 3 heteroátomos, um do qual é S e 1 a 2 são N, com um N ligado a X^3, ou o anel heterocíclico (B) possui o anel aromático (a) selecionado a partir de benzo, pirido, piridazino e pirimidino opcionalmente substituídos e o anel não-aromático (b) e Y^2 possui 3 a 5 átomos, incluindo pelo menos um heteroátomo, com O, S, CH^2 ou NR^{13} ligados a X^5 onde R^{13} é outro que não hidrogênio, e NHCO ligado através de N a X^3, ou O, S, CH_2 ou NH ligado a X^3.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 é selecionado a partir de:

3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b] [1,4]oxazin-6-il;

3-oxo-3,4-dihidro-*2H*-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-il;

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il;

[1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-il;

6-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il;

2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-il;

3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-il;

5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il;

5-carbonitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-il;

2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir de:

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H, 9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

1-({4-[(7-Bromo-3-oxo-3,4dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(5,6,7,8-Tetrahidro-3-isoquinolinilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(6,7-Dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(1,3-Dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-

piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

7-[({1-[(4,9-Dioxo-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridin-1-il)metil]-4-piperidinil} amino)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila;

1-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

2-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H, 8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

2-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-4-metil-1-piperidinil} metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-Metil-4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(2*R*)-2-({4-[(2,1,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H, 8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-[(4-{[(7-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil) metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihidro-2H-[1,4]oxatiepino[2,3-c]piridin-8-ilmetil)amino]-1-piperidinil} metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[([1,3]Oxatiolo[4,5-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil) metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(8-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil) metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]oxazin-6-il)metil] amino} -1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(4-Cloro-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-2-il)metil] amino} - 1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8- naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Oxo-6,7-dihidro-1H-pirimido[5,4-b][1,4]tiazin-2-il)metil]amino}-1- piperidinil) metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(1,2,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H, 9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-

dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H, 8H-2a,5, 8a-triazaacenaftileno-3,8 -diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a- triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a- triazaacenaftileno-3,8-diona;

(2*R*)-2-[(4-{[(8-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil) metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

7-{[(1-{[(2*R*)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-il]metil}-4-piperidinil) amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila;

(2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihidrofuro [2,3 -c]piridin-5 -ilmetil)amino]-1 -piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a- triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro -3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(4-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2- dihidro -4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[((2S)-2-{[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-4-morfolinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-{[(2S)-2-({[(7-Cloro -3- oxo -3,4-dihidro-2H -pirido[3,2-b] [1,4]oxazin-6-il)metil] amino} metil)-4-morfolinil]metil} -1,2-dihidro-4H,9H-imidazo [1,2,3*ij*] -1,8-naftiridina-4,9-diona;

(2*R*)-2-({4-[([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro -3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-cromo-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-

dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)- 1 -({4-[(2,3-Dihidro-1 -benzofuran-6-ilmetil)amino]- 1 -piperidinil} metil)-1,2- dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-chromen-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H, 9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(2R)-2-[(4-{[(5-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil) metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-{[(2*S*)-2-({[(7-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}metil)-4- morfolinil]metil}-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[((3*S*)-3-{[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]- 1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

7-{[(1-{[(1*R*)-3,8-Dioxo-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-il]metil}-4-piperidinil)amino]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrila;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil) metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(8-Fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil) metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(2-Oxo-2H-cromo-7-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H, 9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Cloro-3,4dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil] amino }-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H, 9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(1*R*)-1-[(4-{[(7-Cloro-3,4dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)-1,2-dihidro-4H, 9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

(*1R*)1-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirido[3,2-*b*] [1,4]tiazin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

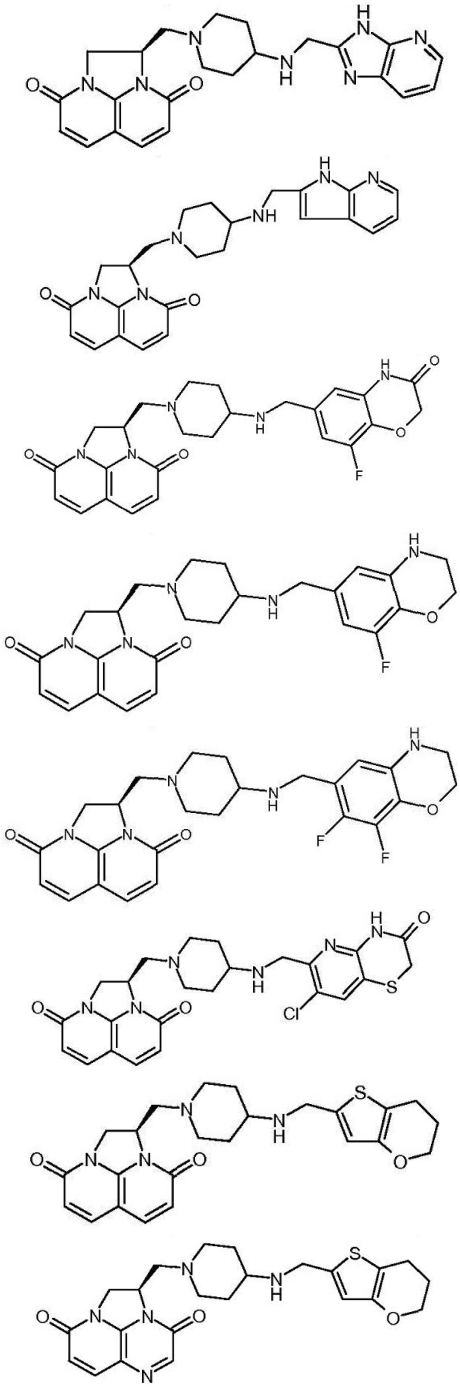
1-[(4-{[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-il)metil]amino}-1-

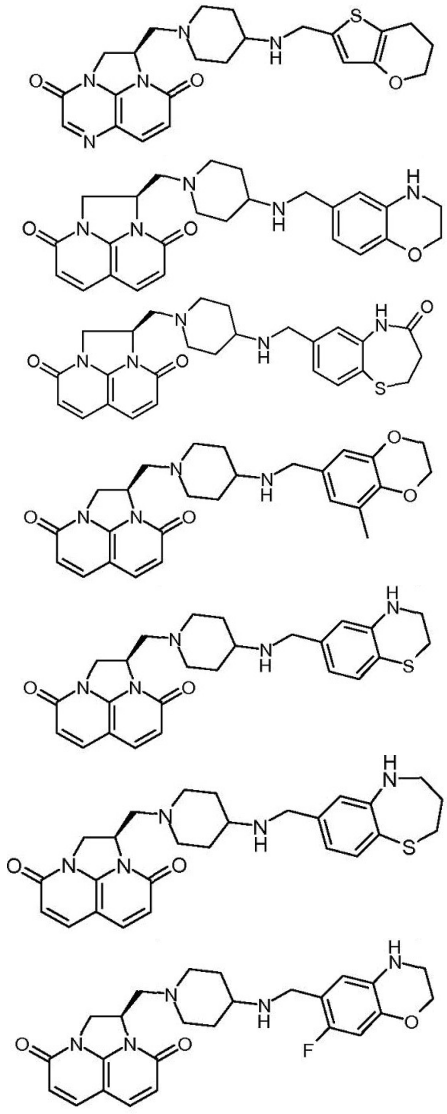
piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftiridina-4,9-diona;

1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8naftiridina-4,9-diona;

ou uma base livre do composto da Tabela 1;

Estrutura





ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é cloridrato de (2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona.

12. Uso do composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecções bacterianas em mamíferos.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para o tratamento de infecções do trato respiratório superior e/ou inferior, infecções da pele e de tecido macio, infecções do trato urinário e/ou tuberculose.

14. Uso do composto conforme definido na reivindicação 10 ou 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de infecções bacterianas em mamíferos, em que a infecção bacteriana é causada por um organismo Gram-positivo selecionado a partir de *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*; ou um organismo Gram-negativo selecionado a partir de *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae* e *Stenotrophomonas maltophilia* ou *Mycobacterium tuberculosis*.

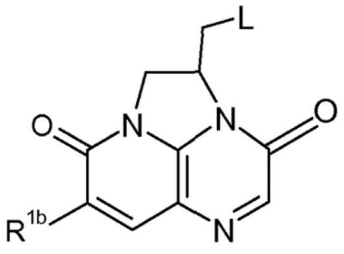
15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso em terapia.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de infecções bacterianas em mamíferos.

17. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

18. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido na reivindicação 10 ou 11, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

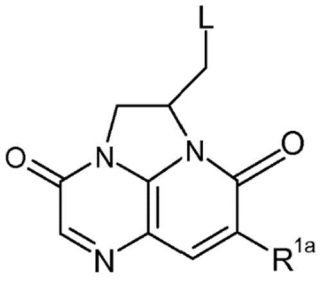
19. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula (IIIA):



(IIIA)

;

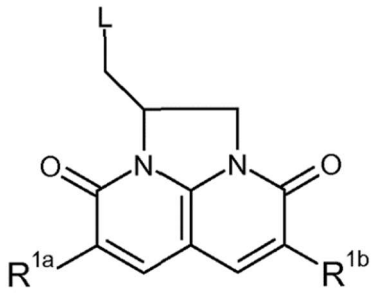
fórmula (IIIB):



(IIIB)

;

ou fórmula 8:



(8)

;

em que L é -A-N(R^{20})$R^{2'}$ e R^{20} é hidrogênio, $R^{2'}$ é R^2 ou um grupo conversível do mesmo e A, R^2, R^{1a} e R^{1b} são conforme definidos na reivindicação 1.

20. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é (2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftileno-3,8-diona.