



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107062** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)**A61K 31/4188** (2006.01)**A61P 31/00****C07D 471/16** (2006.01)**C07D 487/16** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

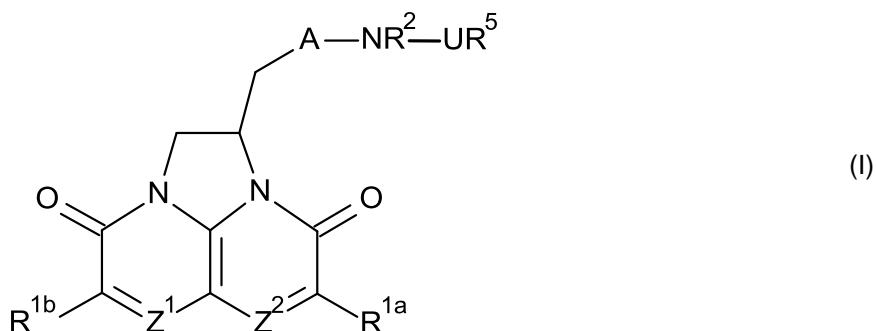
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2009 11863</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Девіс Девід Еван (GB), Девіс Девід Томас (GB/GB), Джордано Іларія (GB), Хеннессі Алан Джозеф (GB), Пірсон Нейл Девід (US)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>16.04.2008</b>	(73) Власник(и):	<b>ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, United Kingdom (GB)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.11.2014</b>	(74) Представник:	<b>Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>0707705.0, 0720569.3, 0805311.8</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2004/002490 A; 08.01.2004 WO 02/04445 A; 17.01.2002 WO 2007/122258 A; 01.11.2007 EP 1 900 732 A; 19.03.2008 WO 2007/081597 A; 19.07.2007</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>20.04.2007, 19.10.2007, 20.03.2008</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>GB, GB, GB</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.02.2010, Бюл.№ 4</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.11.2014, Бюл.№ 22</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2008/054621, 16.04.2008</b>		

## (54) ТРИЦИКЛІЧНІ АЗОТВІСНІ СПОЛУКИ ЯК АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ АГЕНТИ

## (57) Реферат:

Трициклічні азотвісні сполуки формули (I)

та їх застосування як антибактеріальних агентів, де  $Z^1$  і  $Z^2$  незалежно вибрані з CH або N.

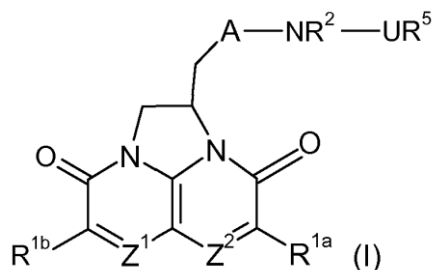
UA 107062 C2



Цей винахід стосується нових сполук, композицій, що їх містять, та їх застосування як антибактеріальних агентів, включаючи застосування в лікуванні туберкульозу.

У 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 і WO08009700 розкриті похідні хіноліну, нафтиридину, морфоліну, циклогексану, піперидину й піперазину, що мають антибактеріальну активність. У WO2004104000 розкриті трициклічні конденсовані циклічні сполуки, здатні до селективної дії на канабіноїдні рецептори. У WO2003048081, WO2003048158 і US2003232804 розкриті гліцинамідиди як інгібітори Фактора Ха.

Цей винахід стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та/або N-оксиду:



20

у якій:

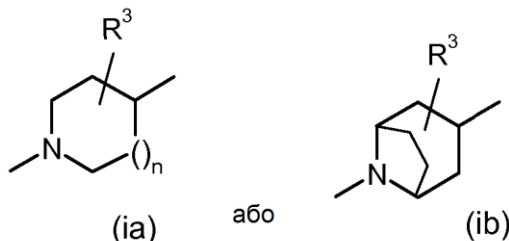
$Z^1$  і  $Z^2$  незалежно вибрані з CH і N;

$R^{1a}$  і  $R^{1b}$  незалежно вибрані з водню; галогену; ціано;  $(C_{1-6})$ алкілу;  $(C_{1-6})$ алкілтію; трифторметилу; трифторметокси; карбокси; гідрокси, в разі потреби заміщеного  $(C_{1-6})$ алкілом або  $(C_{1-6})$ алкокси-заміщеним  $(C_{1-6})$ алкілом;  $(C_{1-6})$ алкокси-заміщеного  $(C_{1-6})$ алкілу; гідрокси $(C_{1-6})$ алкілу; аміногрупи, в разі потреби N-заміщеної одним або двома  $(C_{1-6})$ алкільними, формільними,  $(C_{1-6})$ алкілкарбонільними або  $(C_{1-6})$  алкілсульфонільними групами; й амінокарбонілу, в якому аміногрупа в разі потреби заміщена  $(C_{1-4})$ алкілом;

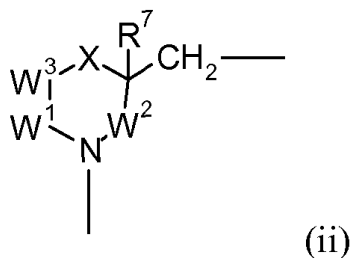
за умови, що  $R^{1a}$  означає H, коли  $Z^2$  означає N, та  $R^{1b}$  означає H, коли  $Z^1$  означає N;

$R^2$  позначає водень або  $(C_{1-4})$  алкіл, або разом з  $R^6$  утворює Y, як визначено нижче;

A позначає групу (i):



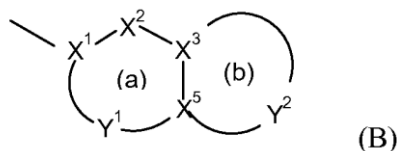
у якій:  $R^3$  має значення, подані для  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$ , або позначає оксо, і n=1 або 2:  
або A позначає групу (ii)



35

де:  $W^1$ ,  $W^2$  і  $W^3$  позначають  $CR^4R^8$

або  $W^2$  і  $W^3$  позначають  $CR^4R^8$ , і  $W^1$  позначає зв'язок між  $W^3$  і  $N$ .  
 $X$  позначає  $O$ ,  $CR^4R^8$  або  $NR^6$ ;  
 один  $R^4$  має значення, подані для  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$ , а решта й  $R^8$  позначають водень, або один  $R^4$  і  $R^8$  разом позначають оксо, а решта позначають водень;  
 5  $R^6$  позначає водень або  $(C_{1-6})$ алкіл; або разом з  $R^2$  утворює  $Y$ ;  
 $R^7$  позначає водень; галоген; гідрокси, в разі потреби заміщений  $(C_{1-6})$ алкілом; або  $(C_{1-6})$ алкіл;  
 $Y$  позначає  $CR^4R^8CH_2$ ;  $CH_2CR^4R^8$ ;  $(C=O)$ ;  $CR^4R^8$ ;  $CR^4R^8(C=O)$ ; або  $(C=O)CR^4R^8$ ; або, коли  $X$  позначає  $CR^4R^8$ ,  $R^8$  і  $R^7$  разом позначають зв'язок;  
 10  $U$  вибраний із  $CO$  і  $CH_2$  і  
 $R^5$  позначає в разі потреби заміщену біциклічну карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему (B):



що містить до чотирьох гетероатомів у кожному кільці, в якій  
 15 щонайменше одне з кілець (a) і (b) є ароматичним;  
 $X^1$  позначає  $C$  або  $N$ , коли є частиною ароматичного кільця, або  $CR^{14}$ , коли є частиною неароматичного кільця;  
 $X^2$  позначає  $N$ ,  $NR^{13}$ ,  $O$ ,  $S(O)_x$ ,  $CO$  або  $CR^{14}$ , коли є частиною ароматичного або неароматичного кільця, або може, крім того, позначати  $CR^{14}R^{15}$ , коли є частиною неароматичного кільця;  
 20  $X^3$  і  $X^5$  незалежно позначають  $N$  або  $C$ ;  
 $Y^1$  позначає лінкерну групу з 0-4 атомів, кожен атом якої незалежно вибраний з  $N$ ,  $NR^{13}$ ,  $O$ ,  $S(O)_x$ ,  $CO$  і  $CR^{14}$ , коли є частиною ароматичного або неароматичного кільця, або може додатково бути  $CR^{14}R^{15}$ , коли є частиною неароматичного кільця;  
 25  $Y^2$  позначає лінкерну групу з 2-6 атомів, причому кожен атом  $Y^2$  незалежно вибраний з  $N$ ,  $NR^{13}$ ,  $O$ ,  $S(O)_x$ ,  $CO$ ,  $CR^{14}$ , коли є частиною ароматичного або неароматичного кільця, або може додатково бути  $CR^{14}R^{15}$ , коли є частиною неароматичного кільця;  
 кожен з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  незалежно вибраний з:  $H$ ;  $(C_{1-4})$ алкілтіо; галогену; карбокси $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{1-4})$ -алкілу;  $(C_{1-4})$ алкоксикарбонілу;  $(C_{1-4})$ алкілкарбонілу;  $(C_{1-4})$ алкокси $(C_{1-4})$ алкілу; гідрокси; гідрокси $(C_{1-4})$  алкілу;  $(C_{1-4})$ алкокси; нітро; ціано; карбокси; аміно або амінокарбонілу, в разі потреби моно- або дизаміщених  $(C_{1-4})$ алкілом; або  
 30  $R^{14}$  і  $R^{15}$  можуть разом позначати оксо;  
 кожен  $R^{13}$  незалежно позначає  $H$ ; трифторметил;  $(C_{1-4})$ алкіл, у разі потреби заміщений гідрокси,  $(C_{1-6})$ алкокси,  $(C_{1-6})$ алкілтіо, галоген або трифторметил;  $(C_{2-4})$ алкеніл;  $(C_{1-4})$ алкоксикарбоніл;  $(C_{1-4})$ -алкілкарбоніл;  $(C_{1-6})$ алкілсульфоніл; амінокарбоніл, у якому аміногрупа в разі потреби моно або дизаміщена  $(C_{1-4})$ алкілом; і  
 кожен  $x$  незалежно означає 0, 1 або 2.  
 Цей винахід також відноситься до способу лікування бактеріальних інфекцій, включаючи туберкульоз, у ссавців, особливо в людини, що включає введення ссавцеві ефективної кількості  
 40 сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі й/або N-оксиду.  
 Винахід також відноситься до застосування сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі й/або N-оксиду, в одержанні лікарського засобу для застосування в лікуванні бактеріальних інфекцій, включаючи туберкульоз, у ссавців.  
 Винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I),  
 45 або її фармацевтично прийнятну сіль і/або N-оксид, і фармацевтично прийнятний носій.  
 У одному аспекті один з  $Z^1$  і  $Z^2$  позначає  $CH$  або  $N$ , а інший позначає  $CH$ .  
 В окремих аспектах:  
 (i)  $Z^1$  і  $Z^2$  обидва позначають  $CH$ ;  
 (ii)  $Z^1$  позначає  $N$ , і  $Z^2$  позначає  $CH$ ;  
 50 (iii)  $Z^1$  позначає  $CH$ , і  $Z^2$  позначає  $N$ .  
 В окремому аспекті  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$  незалежно позначають водень,  $(C_{1-4})$ алкокси,  $(C_{1-4})$ алкілтіо,  $(C_{1-4})$  алкіл, ціано, карбокси, гідроксиметил або галоген; конкретніше, водень, метокси, метил, ціано або галоген.  
 В окремих варіантах здійснення  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$  позначають водень.  
 55 У окремому аспекті  $R^2$  позначає водень.

Окремі приклади  $R^3$  включають водень; у разі потреби заміщений гідрокси; в разі потреби заміщений аміно; галоген;  $(C_{1-4})$ алкіл; 1-гідрокси- $(C_{1-4})$ алкіл; у разі потреби заміщений амінокарбоніл. Конкретніше,  $R^3$  позначає водень;  $CONH_2$ ; 1-гідроксіалкіл, наприклад  $CH_2OH$ ; у разі потреби заміщений гідрокси, наприклад метокси; у разі потреби заміщений аміно; і галоген, зокрема фтор. Найпереважніше,  $R^3$  позначає водень, гідрокси або фтор.

У окремому аспекті, коли А позначає (ia),  $n=1$ . У іншому аспекті  $R^3$  знаходиться в положенні 3 або 4. У більш окремому аспекті, А позначає (ia),  $n=1$ , і  $R^3$  знаходиться в положенні 3, і конкретніше, в цис-положенні по відношенню до групи  $NR^2$ . У окремих варіантах здійснення А позначає групу (ia), в якій  $n=1$ , і  $R^3$  позначає водень або гідрокси. Конкретніше, якщо А позначає 3-гідрокси-піперидин-4-іл, конфігурація є конфігурацією (3R, 4S) або (3S, 4R). Альтернативно й конкретніше, якщо А позначає піперидин-4-іл, конфігурація є конфігурацією (3R, 4S).

У альтернативному більш окремому аспекті, коли А позначає (ia),  $n=1$ ,  $R^3$  знаходиться в положенні 4 і позначає метил.

У окремому аспекті, коли А позначає (ii), Х позначає  $CR^4R^8$ , і  $R^8$  позначає Н, і  $R^4$  позначає Н або ОН і конкретніше ОН знаходиться транс-положенні по відношенню до  $R^7$ . У іншому аспекті  $W^1$  позначає зв'язок. У іншому аспекті  $R^7$  позначає Н. У додатковому аспекті  $W^1$  позначає зв'язок,  $W^2$  і  $W^3$  обидва позначають  $CH_2$ , і  $R^7$  позначає Н. Якщо А позначає 4-гідроксипіролідін-3-ілметил, в окремому аспекті конфігурація є конфігурацією (3S, 4S). Якщо А позначає піролідін-3-ілметил, в окремому аспекті, конфігурація є конфігурацією 3S.

У окремому аспекті, коли А позначає (ii), Х позначає О,  $R^7$  позначає Н і  $W^1$ ,  $W^2$  і  $W^3$ , кожен, позначає  $CH_2$ .

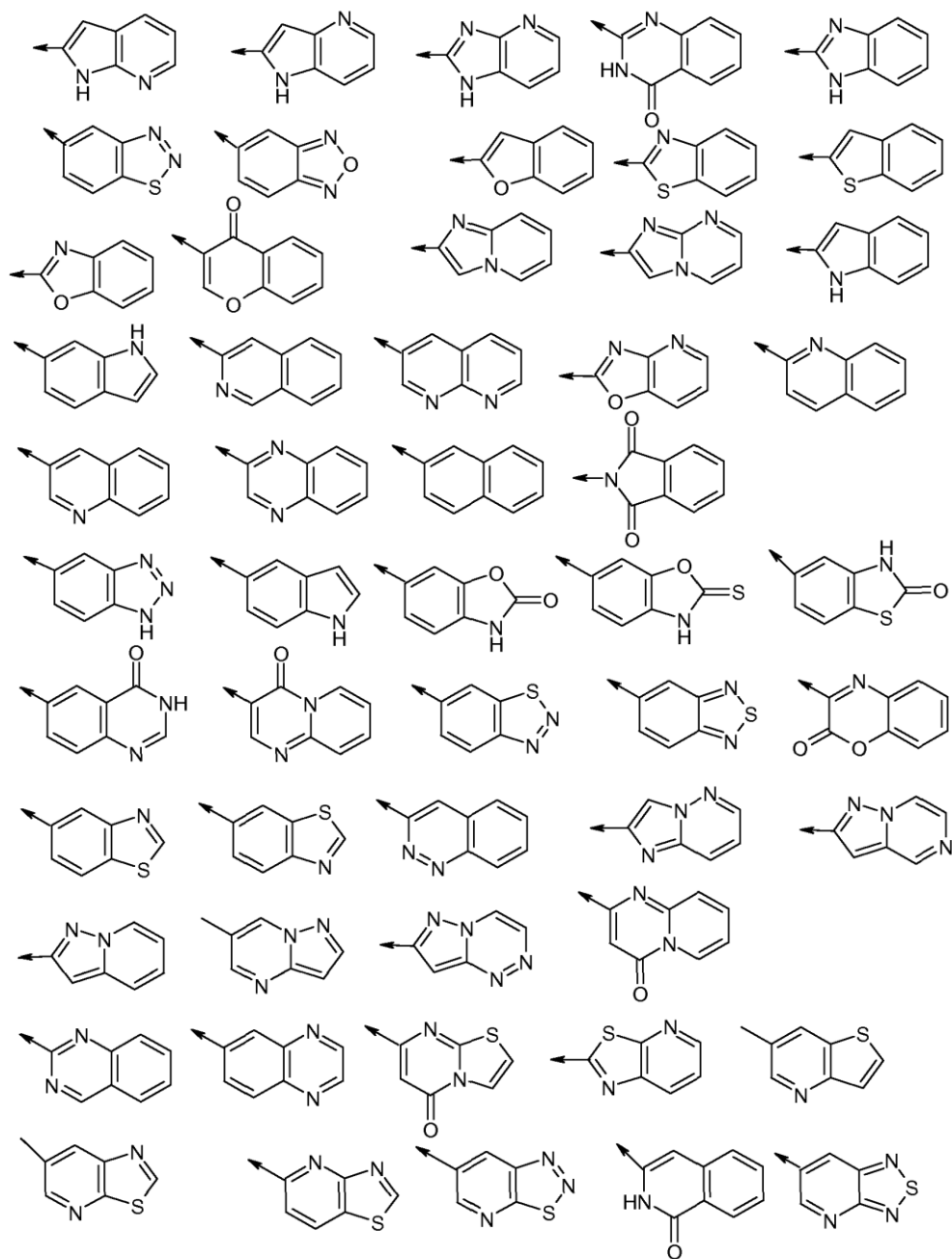
У деяких варіантах здійснення U позначає  $CH_2$ .

У деяких варіантах здійснення  $R^5$  позначає ароматичне гетероциклічне кільце (В), що має 8-11 кільцевих атомів, включаючи 2-4 гетероатоми, з яких щонайменше один є N або  $NR^{13}$ , в якому, в окремих варіантах здійснення,  $Y^2$  містить 2-3 гетероатоми, один з яких є S і 1-2 є N, причому один N пов'язаний з  $X^3$ .

У альтернативних варіантах здійснення гетероциклічне кільце (В) має кільце (а) ароматичне, вибране з у разі потреби заміщеного бензо, піридо, піридазино й піримідино, й кільце (b) не ароматичне, і  $Y^2$  має 3-5 атомів, конкретніше 4 атоми, включаючи щонайменше один гетероатом, де О, S,  $CH_2$  або  $NR^{13}$  пов'язаний з  $X^5$ , причому  $R^{13}$  є відмінним від водню, і або  $NHCO$  зв'язаний через N з  $X^3$ , або О, S,  $CH_2$  або NH пов'язані з  $X^3$ . У окремому аспекті кільце (а) містить ароматичний азот, і конкретніше кільце (а) є піридином або піразином. Приклади кілець (В) включають у разі потреби заміщені:

(a) і (b) є ароматичними

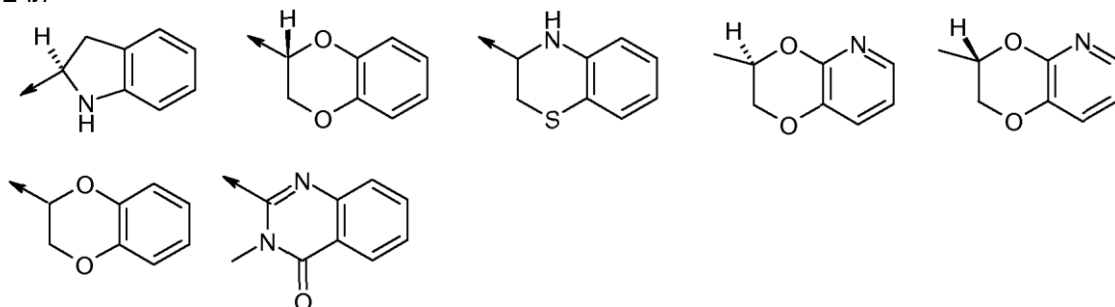
1Н-піроло[2,3-b]-піридин-2-іл, 1Н-піроло[3,2-b]-піридин-2-іл, 3Н-імідазо[4,5-b]-пірид-2-іл, 3Н-хіназолін-4-он-2-іл, бензимидазол-2-іл, бензо[1,2,3]-тіадіазол-5-іл, бензо[1,2,5]-оксадіазол-5-іл, бензофури-2-іл, бензотіазол-2-іл, бензо[b]тіофен-2-іл, бензоксазол-2-іл, хромен-4-он-3-іл, імідазо[1,2-a]піридин-2-іл, імідазо-[1,2-a]-піримідин-2-іл, індол-2-іл, індол-6-іл, ізохінолін-3-іл [1,8]-нафтиридин-3-іл, оксазоло[4,5-b]-піридин-2-іл, хінолін-2-іл, хінолін-3-іл, хіноксалін-2-іл, нафталін-2-іл, 1,3-діоксо-ізоіндол-2-іл, 1Н-бензотриазол-5-іл, 1Н-індол-5-іл, 3Н-бензооксазол-2-он-6-іл, 3Н-бензооксазол-2-тіон-6-іл, 3Н-бензотіазол-2-он-5-іл, 3Н-хіназолін-4-он-6-іл, піридо[1,2-a]піримідин-4-он-3-іл (4-оксо-4Н-піридо[1,2-a]піримідин-3-іл), бензо[1,2,3]тіадіазол-6-іл, бензо[1,2,5]тіадіазол-5-іл, бензо[1,4]оксазин-2-он-3-іл, бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, цинолін-3-іл, імідазо[1,2-b]піридазин-2-іл, піразоло[1,5-a]піразин-2-іл, піразоло[1,5-a]піридин-2-іл, піразоло[1,5-a]піримідин-6-іл, піразоло[5,1-сіз][1,2,4]триазин-3-іл, піридо[1,2-a]піримідин-4-он-2-іл (4-оксо-4Н-піридо[1,2-a]піримідин-2-іл), хіназолін-2-іл, хіноксалін-6-іл, тіазоло[3,2-a]піримідин-5-он-7-іл, тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл, тієно[3,2-b]піридин-6-іл, тіазоло[5,4-b]піридин-6-іл, тіазоло[4,5-b]піридин-5-іл, [1,2,3]тіадіазоло[5,4-b]піридин-6-іл, 2Н-ізохінолін-1-он-3-іл (1-оксо-1,2-дигідро-ізохінолін-3-іл), [1,2,3]тіадіазоло[5,4-b]піридин-6-іл



→ позначає значить точку приєднання

(a) є неароматичним

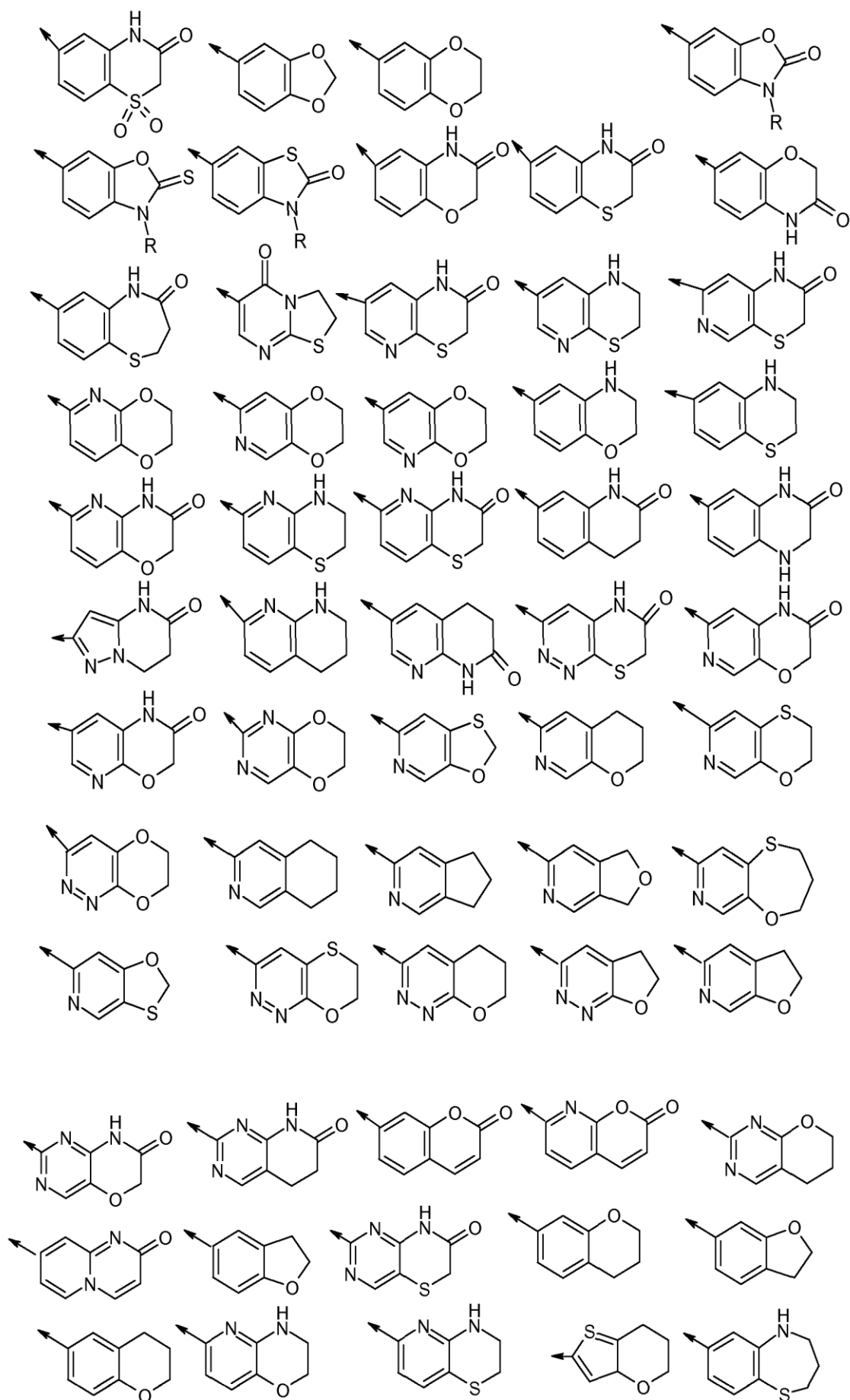
- 5 (2S)-2,3-дигідро-1H-індол-2-іл, (2S)-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-2-іл, 3-(R, S)-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]тіазин-3-іл, 3-(R)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-3-іл, 3-(S)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-3-іл, 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксан-2-іл, 3-заміщений-3H-хіназолін-4-он-2-іл



→ позначає значить точку приєднання

(b) є неароматичним

- 1,1,3-триоксо-1,2,3,4-тетрагідро<sup>6</sup>-бензо[1,4]тіазин-6-іл, бензо[1,3]діоксол-5-іл, 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл, 3-заміщений-3Н-бензооксазол-2-он-6-іл, 3-заміщений-3Н-бензооксазол-2-тіон-6-іл, 3-заміщений-3Н-бензотіазол-2-он-6-іл, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-6-іл (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл), 4Н-бензо[1,4]тіазин-3-он-6-іл (3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл), 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-7-іл, 4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-бензо[*b*][1,4]тіазепін-7-іл, 5-оксо-2,3-дигідро-5Н-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-іл, 1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]тіазин-2-он-7-іл (2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*]тіазин-7-іл), 2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]тіазин-7-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піридо[3,4-*b*]тіазин-7-іл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-*b*]піридин-6-іл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-*c*]піридин-7-іл, 2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-*b*]піридин-7-іл, 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл, 3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл, 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-іл, 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]тіазин-6-іл, 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]тіазин-6-іл, 3,4-дигідро-1Н-хінолін-2-он-7-іл, 3,4-дигідро-1Н-хіноксалін-2-он-7-іл, 6,7-дигідро-4Н-піразоло[1,5-*a*]піримідин-5-он-2-іл, 5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]-нафтиридин-2-іл (1,2,3,4-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-7-іл), 2-оксо-3,4-дигідро-1Н-[1,8]нафтиридин-6-іл, 6-оксо-6,7-дигідро-5Н-піридазино[3,4-*b*][1,4]тіазин-3-іл (6-оксо-6,7-дигідро-5Н-8-тіа-1,2,5-триаза-нафталін-3-іл), 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піридо[3,4-*b*][1,4]оксазин-7-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-іл, 6,7-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-*d*]піримідин-2-іл, [1,3]оксатіоло[5,4-*c*]піридин-6-іл, 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-*c*]піридин-6-іл, 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-*c*]піридин-7-іл, 6,7-дигідро[1,4]діоксино[2,3-*c*]піридазин-3-іл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-3-іл, 6,7-дигідро-5Н-циклопента[*c*]піридин-3-іл, 1,3-дигідрофуоро[3,4-*c*]піридин-6-іл, 3,4-дигідро-2Н-[1,4]оксатієпіно[2,3-*c*]піридин-8-іл, [1,3]оксатіоло[4,5-*c*]піридин-6-іл, 6,7-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-*c*]піридазин-3-іл, 6,7-дигідро-5Н-пірано[2,3-*c*]піридазин-3-іл, 5,6-дигідрофуоро[2,3-*c*]піридазин-3-іл, 2,3-дигідрофуоро[2,3-*c*]піридин-5-іл, 2-заміщений 1Н-піримідо[5,4-*b*][1,4]оксазин-7(6Н)-он, 2-заміщений 5,6-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-7(1Н)-он, 7-заміщений 2Н-хромен-2-он, 7-заміщений 2Н-пірано[2,3-*b*]піридин-2-он, 2-заміщений 6,7-дигідро-5Н-пірано[2,3-*d*]піримідин, 8-заміщений 2Н-піридо[1,2-*a*]піримідин-2-он, 2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл, 1Н-піримідо[5,4-*b*][1,4]тіазин-7(6Н)-он-2-іл, 3,4-дигідро-2Н-хромен-7-іл, 2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл, 3,4-дигідро-2Н-хромен-6-іл, 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-іл, 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]тіазин-6-іл, 6,7-дигідро-5Н-тієно[3,2-*b*]піран-2-іл, 2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-іл.



де R позначає додатковий заступник



→ позначає точку приєднання

У деяких варіантах здійснення  $R^{13}$  позначає Н, якщо знаходиться в кільці (а), або, крім того,  $(C_{1-4})$  алкіл, такий як метил або ізопропіл, коли знаходиться в кільці (b). Конкретніше, в кільці (b)  $R^{13}$  позначає Н, коли  $NR^{13}$  пов'язаний з  $X^3$ , і  $(C_{1-4})$  алкіл, коли  $NR^{13}$  пов'язаний з  $X^5$ .

5 У інших варіантах здійснення  $R^{14}$  і  $R^{15}$  незалежно вибрані з водню, галогену, гідрокси,  $(C_{1-4})$  алкілу,  $(C_{1-4})$  алкокси, нітро й ціано. Конкретніше,  $R^{15}$  позначає водень.

Конкретніше, кожен  $R^{14}$  вибраний з водню, хлору, фтору, гідрокси, метилу, метокси, нітро й ціано. Ще конкретніше,  $R^{14}$  вибраний з водню, фтору або нітро.

Найпереважніше,  $R^{14}$  і  $R^{15}$ , кожен, позначають Н.

10 Специфічні групи  $R^5$  включають:

[1,2,3]тіадіазоло[5,4-b]піридин-6-іл

1Н-піроло[2,3-b]піридин-2-іл

2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-6-іл

2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-7-іл

15 2,3-дигідро- [1,4]діоксино[2,3-зпіридин-7-іл

2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл

2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл

2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піридо[2,3-b][1,4]тіазин-7-іл

3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл

20 3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-бензооксазол-6-іл

3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл

3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл

3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]тіазин-6-іл(4Н-бензо[1,4]тіазин-3-он-6-іл)

4-оксо-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-іл

25 6-нітро-бензо[1,3]діоксол-5-іл

7-фтор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-6-іл

8-гідрокси-1-оксо-1,2-дигідро-ізохінолін-3-іл

8-гідроксихінолін-2-іл

бензо[1,2,3]тіадіазол-5-іл

30 бензо[1,2,5]тіадіазол-5-іл

бензотіазол-5-іл

тіазоло-[5,4-b]піридин-6-іл

3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл

7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл

35 7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл

7-фтор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл

2-оксо-2,3-дигідро-1Н-піридо[3,4-b][1,4]тіазин-7-іл

[1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-іл

3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-с]піридин-6-іл

40 5-карбонітро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл

2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-з]піридин-7-іл

6,7-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридазин-3-іл

5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-3-іл

6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-3-іл

45 1,3-дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-іл

6-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл

3,4-дигідро-2Н-[1,4]оксатієпіно[2,3-с]піридин-8-іл

[1,3]оксатіоло[4,5-с]піридин-6-іл

2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл

50 6,7-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридазин-3-іл

6,7-дигідро-5Н-пірано[2,3-с]піридазин-3-іл

5,6-дигідрофуоро[2,3-с]піридазин-3-іл

2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл

2-заміщений 1Н-піримідо[5,4-b][1,4]оксазин-7(6Н)-он

55 2-заміщений 4-хлор-1Н-піримідо[5,4-b][1,4]оксазин-7(6Н)-он

2-заміщений 5,6-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-7(1Н)-он

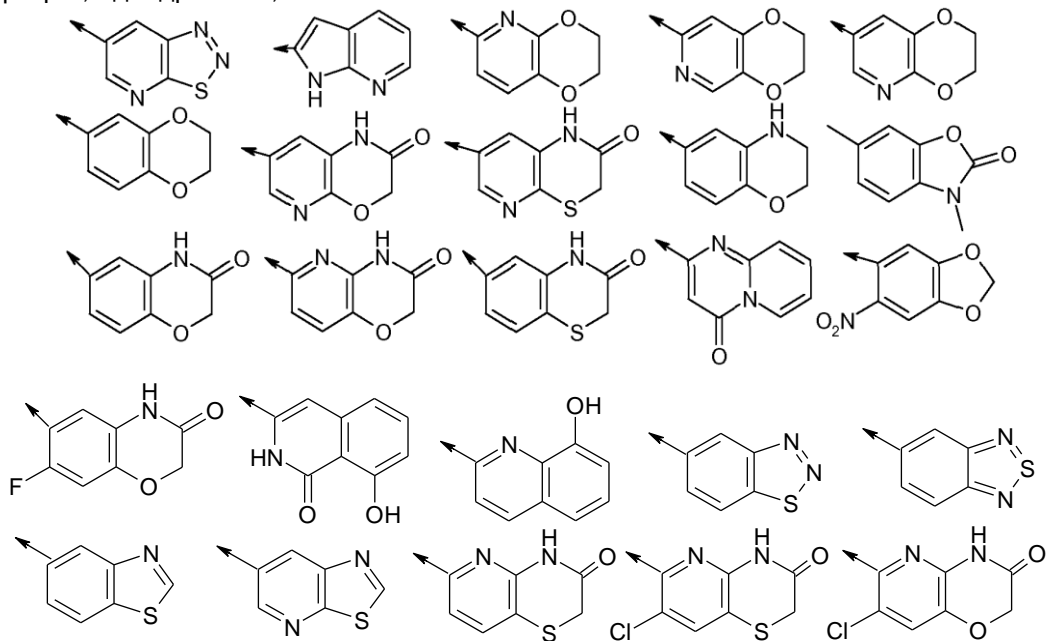
2-заміщений 4-хлор-5,6-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-7(1Н)-он

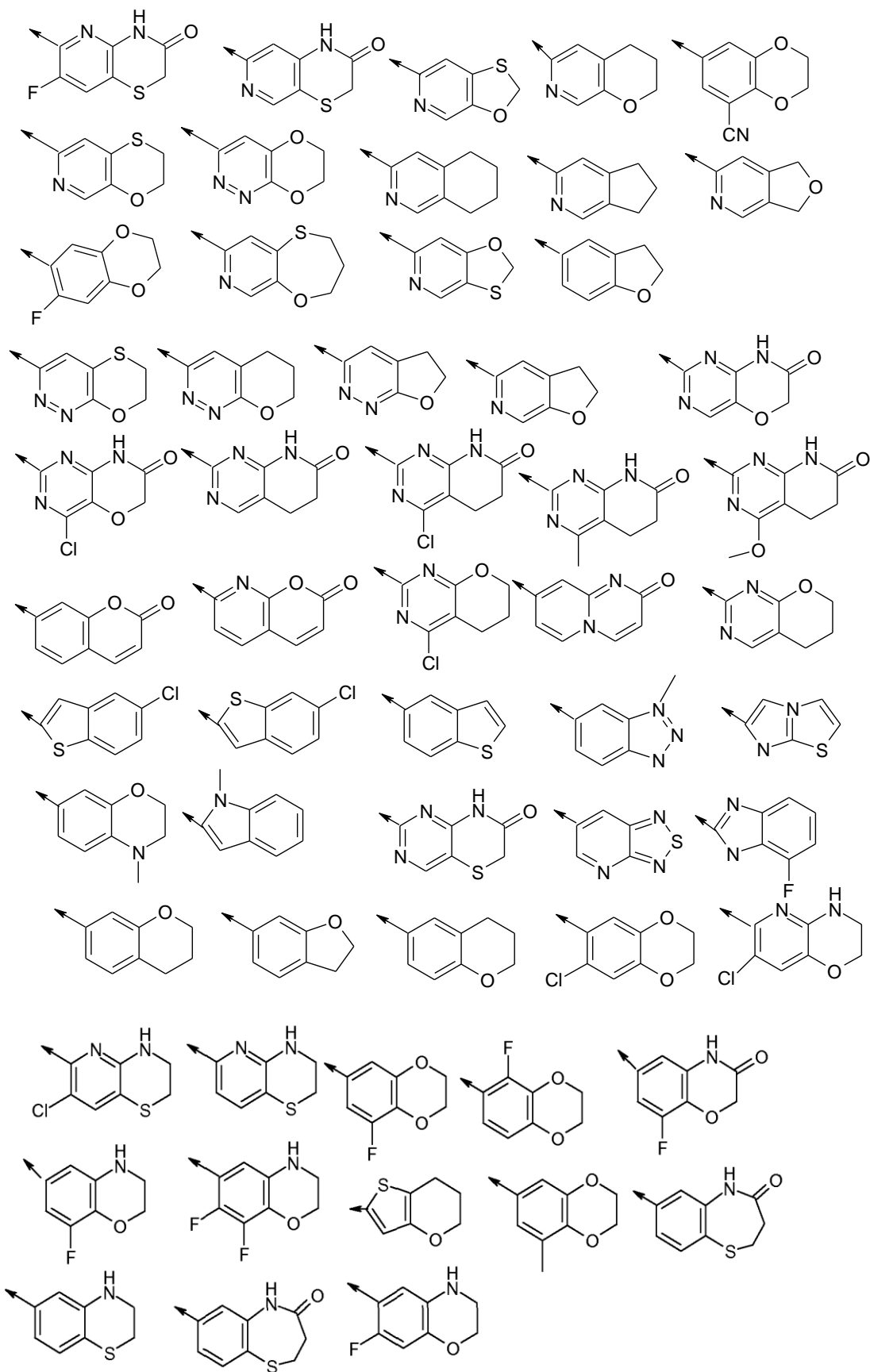
2-заміщений 4-метил-5,6-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-7(1Н)-он

2-заміщений 4-метилокси-5,6-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-7(1Н)-он

60 7-заміщений 2Н-хромен-2-он

- 7-заміщений 2H-пірано[2,3-b]піридин-2-он  
 4-хлор-6,7-дигідро-5H-пірано[2,3-d]піримідин-2-іл  
 8-заміщений 2H-піридо[1,2-a]піримідин-2-он  
 6,7-дигідро-5H-пірано[2,3-d]піримідин-2-іл  
 5  
 5-хлор-1-бензотіофен-2-іл  
 6-хлор-1-бензотіофен-2-іл  
 1-бензотіофен-5-іл  
 1-метил-1H-1,2,3-бензотриазол-6-іл  
 імідазо[2,1-b][1,3]тіазол-6-іл  
 10  
 4-метил-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-7-іл  
 1-метил-1H-індол-2-іл  
 1H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(6H)-он-2-іл  
 [1,2,5]тіадіазоло[3,4-b]піридин-6-іл  
 4-фтор-1H-бензімідазол-2-іл  
 15  
 3,4-дигідро-2H-хромен-7-іл  
 2,3-дигідро-1-бензофуран-6-іл  
 3,4-дигідро-2H-хромен-6-іл  
 6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл  
 7-хлор-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл  
 20  
 7-хлор-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл  
 3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл  
 5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл  
 5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл  
 8-фтор-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он-6-іл  
 25  
 8-фтор-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-іл  
 7,8-дифтор-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-іл  
 6,7-дигідро-5H-тієно[3,2-b]піран-2-іл  
 5-метил-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл  
 4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-іл  
 30  
 3,4-дигідро-2H-1,4-бензотіазин-6-іл  
 2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-іл  
 7-фтор-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-іл





→ позначає точку приєднання

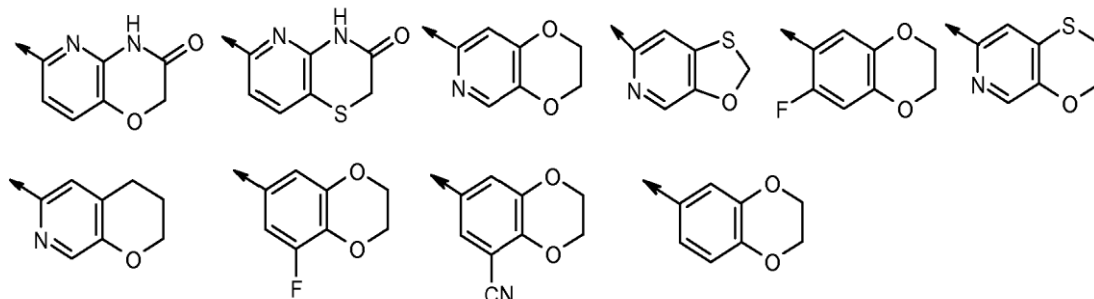
5

особливо

3-оксо-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл

3-оксо-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл

- 2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-іл  
 [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-іл  
 6-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл  
 2,3-дигідро[1,4]оксатіно[2,3-с]піридин-7-іл  
 5  
 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-іл  
 5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл  
 5-карбонітро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл  
 2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-іл



10 → позначає точку приєднання

В рамках винаходу термін "алкіл" включає групи, що мають прямі й розгалужені ланцюги, наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил і гексил. Термін 'алкеніл' має інтерпретуватися відповідно.

Галоген включає фтор, хлор, бром і йод.

15 Галогеналкіл включає 1-3 атоми галогену.

Сполуки в рамках винаходу містять гетероциклічну групу й можуть зустрічатися у двох або більш таутомерних формах залежно від природи гетероциклічної групи; всі такі таутомерні форми входять у рамки винаходу.

Деякі зі сполук за винаходом можуть бути кристалізовані або перекристалізовані з розчинників, таких як водні й органічні розчинники. В таких випадках можна утворити сольвати. Цей винахід включає стехіометричні сольвати, включаючи гідрати, а також сполуки, що містять змінні кількості води, які можуть бути отримані такими способами, як ліофілізація.

Крім того, слід розуміти, що такі фрази, як "сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид" охоплюють сполуки формули (I), N-оксид формули (I), фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I), сольват формули (I) або будь-яку їх фармацевтично прийнятну комбінацію. Таким чином, за допомогою необмежуючого прикладу, використовуюваного тут з ілюстративною метою, "сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль" може включати фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I), яка, крім того, наявна в формі сольвату.

Оскільки сполуки формули (I) призначені для використання у фармацевтичних композиціях, легко зрозуміти, що в окремих варіантах здійснення їх використовують у по суті чистій формі, наприклад, з чистотою щонайменше 60 %, переважніше з чистотою щонайменше 75 % і особливо щонайменше 85 %, особливо з чистотою щонайменше 98 % (% є масовими). Неочищені препарати сполук можуть використовуватися для одержання чистіших форм, використовуваних у фармацевтичних композиціях; ці менш чисті препарати сполук повинні містити щонайменше 1 %, переважніше щонайменше 5 % і конкретніше від 10 % сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі i/або N-оксиду.

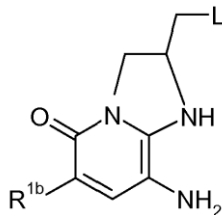
Специфічні сполуки згідно з винаходом включають вказані в прикладах і їхні фармацевтично прийнятні N-оксиди, солі й сольвати.

40 Фармацевтично прийнятні солі вищезгаданих сполук формули (I) включають солі приєднання з кислотою або солі четвертинної амонієвої основи, наприклад, їхні солі з неорганічними кислотами, наприклад хлористоводневою, бромистоводневою, сірчаною, азотною або фосфорною кислотами, або з органічними кислотами, наприклад оцтовою, фумаровою, янтарною, малеїною, лимонною, бензойною, п-толуолсульфоною, метансульфоною, нафталінсульфоною кислотою або винною кислотою. Сполуки формули (I) можуть також бути отримані у формі N-оксиду. Винахід поширюється на всі такі похідні.

Деякі зі сполук формули (I) можуть існувати у формі оптичних ізомерів, наприклад діастереоізомерів, і сумішей ізомерів у всіх відношеннях, наприклад рацемічних сумішей. Винахід включає всі такі форми, особливо чисті ізомерні форми. Наприклад, винахід включає енантіомери й діастереоізомери за місцем приєднання  $NR^2$  і  $R^3$ . Різні ізомерні форми можуть бути відокремлені одна від одної звичайними способами, або будь-який даний ізомер може бути

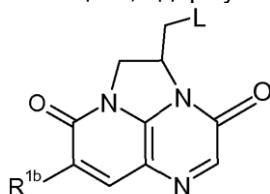
отриманий звичайними способами синтезу або стереоспецифічним або асиметричним синтезом. Деякі сполуки формули (I) можуть також існувати в поліморфних формах, і винахід включає такі поліморфні форми.

- 5 У подальшому аспекті винахід відноситься до способу одержання сполук формули (I), де  $Z^2$  позначає азот, і їхніх фармацевтично прийнятних солей і/або N-оксидів, що включає введення сполуки формули (IIA):



(IIA)

- у якій L є групою, що видаляється, або  $-A(Q^1)(Q^2)$ , де  $Q^1$  і  $Q^2$  обидва приєднані до того самого атома вуглецю на A,  $Q^1$  позначає H, і  $Q^2$  позначає  $N(R^{20})R^2$ , або  $Q^1$  і  $Q^2$  разом утворюють етилендіокси або оксо,  $R^{20}$  позначає  $UR^5$  або групу, здатну перетворюватися на неї, і  $R^2$  означає  $R^2$  або групу, здатну перетворюватися на неї, A,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ , U і  $R^5$  мають значення, подані у формулі (I), в реакцію з (i) етилбромацетатом з подальшою циклізацією й окисненням або з (ii) етилоксоацетатом з подальшою циклізацією, одержуючи сполуку формули (IIIA):



(IIIA)

- 15 і після цього в разі потреби або в міру необхідності перетворення L на  $-A-NR^2-UR^5$ , взаємне перетворення будь-яких змінних груп і/або утворення фармацевтично прийнятної солі й/або N-оксиду.

- Варіантом реакції (i) є селективне алкілювання етилбромацетатом в основних умовах (таких як карбонат калію) (див. Yoshizawa, H. et al., Heterocycles (2004), 63(8), 1757-1763 як приклад цієї селективності в алкілюванні 2,3-діамінопіридинів), термічна циклізація у строгих основних умовах (таких як трет-бутоксид калію) й потім окиснення діоксидом марганцю в звичайних умовах (див., наприклад, Smith, M.B.; March, J. M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001).

- Варіант реакції (ii) може бути здійснений у толуолі, й циклізація може бути здійснена в сильних основних умовах (таких як трет-бутоксид калію).

L може бути гідроксильною групою, яка може бути окислена до альдегіду звичайними засобами, такими як 1,1,1-трис-(ацетилокси)-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3-(1H)-он для відновного алкілювання з  $HA-N(R^{20})R^2$  у звичайних умовах (див., наприклад, Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001).

- 30 Альтернативно L може бути бромом, який може алкілюватися з  $HA-N(R^{20})R^2$  у звичайних умовах.

- Якщо  $Q^1$  і  $Q^2$  разом утворюють етилендіокси, кеталь може бути перетворений на кетон ( $Q^1$  і  $Q^2$  разом утворюють оксо) шляхом звичайного кислотного гідролізу з, наприклад, водним розчином HCl або трифтороцтовою кислотою й перетворення на  $NR^2UR^5$  звичайним відновним алкілюванням з аміном  $NHR^2R^{20}$  (див., наприклад, Nudelman, A., et al, Tetrahedron 60 (2004) 1731-1748) і подальшим перетворенням на потрібний заміщений амін, або безпосередньо з  $NHR^2UR^5$ , таким як триацетоксиборгідрид натрію в суміші дихлорметан/метанол.

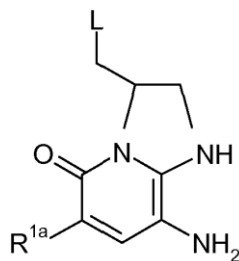
- Переважно, один з  $R^{20}$  і  $R^2$  позначає N-захисну групу, таку як трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або 9-флуоренілметилоксикарбоніл. Вона може бути видалена декількома способами, відомими фахівцеві (наприклад, див. "Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), наприклад, звичайним кислотним гідролізом з, наприклад, трифтороцтовою кислотою або соляною кислотою. Винахід також відноситься до сполук формули (IIIA), в якій L позначає  $-A-N(R^{20})R^2$ , і  $R^{20}$  позначає водень.

- Вільний амін формули (IIIA), де  $R^{20}$  означає водень, може бути перетворений на  $NR^2UR^5$  звичайними засобами, як-от формування амідів з похідним ацилу  $R^5COW$ , для сполук, де U означає CO, або, якщо U означає  $CH_2$ , алкілюванням з алкілгалогенідом  $R^5CH_2$ -галогенід за наявності основи, ацилюванням/відновленням з похідною ацилу  $R^5COW$  або відновним

алкілюванням з альдегідом  $R^5CHO$  за звичайних умов (див., наприклад, Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001). Придатні реагенти, що містять необхідні групи  $R^5$ , являють собою відомі сполуки або можуть бути одержані аналогічно відомим сполукам, див., наприклад, 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 та EP0559285.

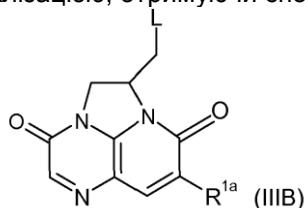
Якщо  $R^5$  містить групу  $NH$ , вона може бути захищена відповідною захисною групою  $N$ -групи, як-от трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або 9-флуоренілметилоксикарбоніл, у ході поєднання  $R^5$ -похідної з вільним аміном формули (IIB). Захисна група може бути видалена звичайними способами, такими як обробка трифтороцтовою кислотою.

У іншому аспекті винахід відноситься до способу одержання сполук формули (I), де  $Z^1$  позначає азот, і їхніх фармацевтично прийнятних солей і/або  $N$ -оксидов, що включає введення сполуки формули (IIB):



(IIB)

де  $L$  є групою, що видалається, або  $-A(Q^1)(Q^2)$ , де  $Q^1$  і  $Q^2$  приєднані до того самого атому вуглецю на  $A$ ,  $Q^1$  позначає  $H$ , і  $Q^2$  позначає  $N(R^{20})R^{2'}$ , або  $Q^1$  і  $Q^2$  разом утворюють етилендіокси або оксо,  $R^{20}$  позначає  $UR^5$  або групу, здатну перетворюватися на неї, і  $R^{2'}$  означає  $R^2$  або групу, здатну перетворюватися на неї,  $A$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $U$  і  $R^5$  мають значення, подані у формулі (I), в реакцію з (i) етилбромацетатом з подальшою циклізацією й окисненням або з (ii) етилоксоацетатом з подальшою циклізацією, отримуючи сполуку формули (IIB):



(IIIB)

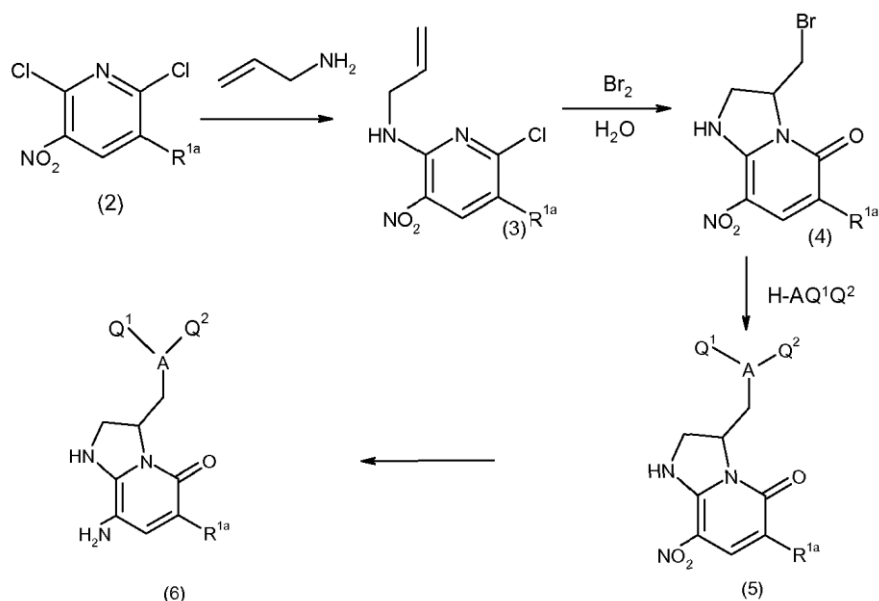
і після цього в разі потреби або в міру необхідності перетворення  $L$  на  $-A-NR^2-UR^5$ , взаємне перетворення будь-яких перемінних груп і/або утворення фармацевтично прийнятної солі й/або  $N$ -оксиду.

Реакцію й подальші перетворення здійснюють як у разі одержання сполук формули (IIIA).

Винахід також відноситься до сполук формули (IIB), де  $L$  позначає  $-A-N(R^{20})R^{2'}$ , і  $R^{20}$  позначає водень.

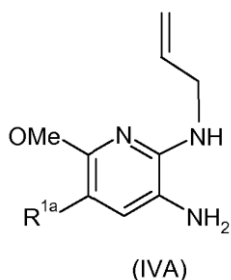
Сполуки формули (IIB) ( $L=-A(Q^1)(Q^2)$ ) можуть бути одержані відповідно до Схеми 1:

Схема 1



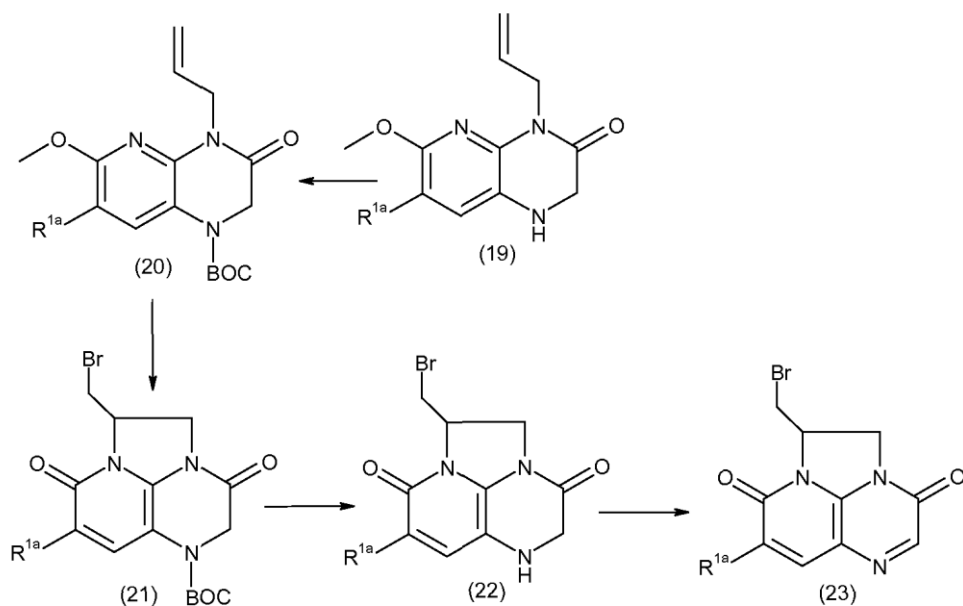
Хлорпіридин (2) може бути введений у реакцію з аліламіном з одержанням (3), який може бути потім циклізований з бромотвірним піридоном (4) після гідролітичної обробки (див. Schmid, S et al, Synthesis, 2005 (18), 3107). Зміщення з  $H-A(Q^1XQ^2)$  дає (5), і гідрування (5) з використанням Pd/C може дати амін (6).

Сполуки формули (IIIA) можуть бути одержані відповідно до Схеми 2 з використанням сполук формули (IVA):

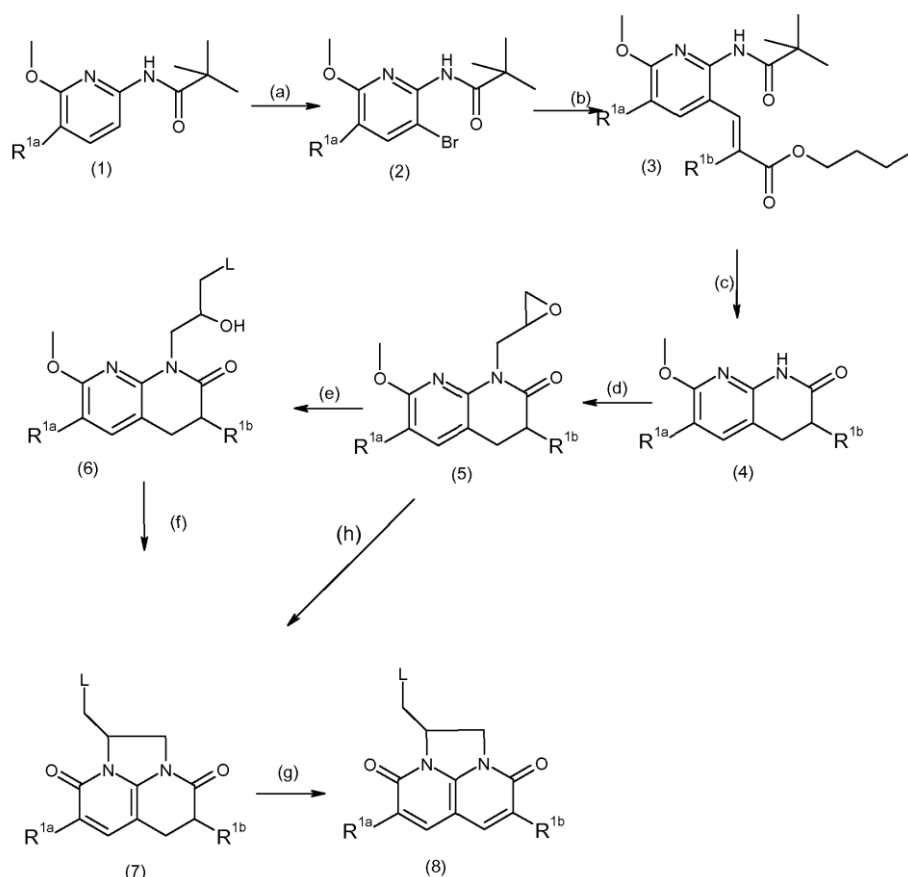


Вихідний матеріал може бути отриманий шляхом реакції сполуки (3) зі Схеми 1 метилатом натрію й потім відновлення хлоридом олова (II) або дитіоніту натрію. Циклізація (IVA) з пропіолатними складними ефірами дає (19) (Схема 2) (див. Kalyanam, N. et al, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1992), 31B(7), 415-420). Стандартний захист з одержанням (20) і потім циклізацією з бромом (див. Schmid, S et, Synthesis, 2005 (18), 3107) може потім приводити до аналога бромметилу (21), який може бути підданий реакції видалення захисної групи з TFA із одержанням (22) і окислений пероксидом водню або діоксидом марганцю з одержанням (23) (див. Sakata, G., Heterocycles (1985), 23(1), 143-51).

Схема 2



Сполуки формули (I), в якій  $Z^1$  і  $Z^2$  обидва означають CH, можуть бути одержані відповідно до Схеми 3:  
Схема 3



5

L означає  $-A(Q^1)(Q^2)$

(a) н-бутиллітій, диброметан (b) трис(дифензильденацетон)дипаладій (0), N, N-дициклогексилметиламін, біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0), бутилакрилат (c) водень, паладій/вугілля, з подальшою обробкою кислотою (HCl) (d) див. текст (e) амін  $H-A(Q^1)(Q^2)$ , нагрівання (f) ангідрид метансульфонової кислоти, триетиламін, потім KI (g) 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (h) i) DMF, нагрівання, ii) метансульфонілхлорид, триетиламін, iii) амін  $H-A(Q^1)(Q^2)$ , нагрівання

10



Металування (1) (комерційно доступного) н-бутиллітієм з подальшим бромуванням диброметаном дає похідну бромпіридину (2) (див. Zhichkin, P. et al, Synlett (2006), (3), 379-382 як приклад цього типу хімії металування). Реакція Heck (2) з використанням каталізатора на основі паладію (див. Sydorenko, N, et al, Organic & Biomolecular Chemistry (2005), 3(11), 2140-2144 як

5

приклад цього типу каталізу в реакції Heck) дає акрилат (3). Гідрування подвійного зв'язку (3) з подальшою обробкою кислотою для видалення півалатного залишку й ефекту лактамізації приводить до біциклічного лактаму (4). Перетворення на епоксид (5) може бути здійснене безліччю способів - реакція з епіхлоргідрином в основних умовах дає рацемічний епоксид.

Реакція з (комерційно доступним) R або S-гліцидилнозилатом ((2R)- або (2S)-2-оксиранілметил-3-нітробензолсульфонатом) або (2R)- або (2S)-2-оксиранілметил-4-метилбензолсульфонатом, з основою, наприклад гідридом натрію або трет-бутоксидом калію, дає відповідні хіральні епоксиди. Альтернативно, алілування алілбромідом в основних умовах дає відповідний N-аліл, який може бути епоксидований у стандартних ахіральних або хіральних умовах, дає відповідні ахіральні або хіральні епоксиди. Епоксид(и) (5) може бути розкритий з

10

15

аміном H-A(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>), як-от 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамат, шляхом нагрівання в DMF з одержанням (6), який може бути потім циклізований ангідридом метансульфонової кислоти з одержанням (7). Альтернативно, епоксид (5) може бути розкритий і циклізований безпосередньо нагріванням, з одержанням (7) (L=OH). Окислення до (8) може бути здійснено шляхом окислення з 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохіноном (DDQ). Подальше перетворення на

20

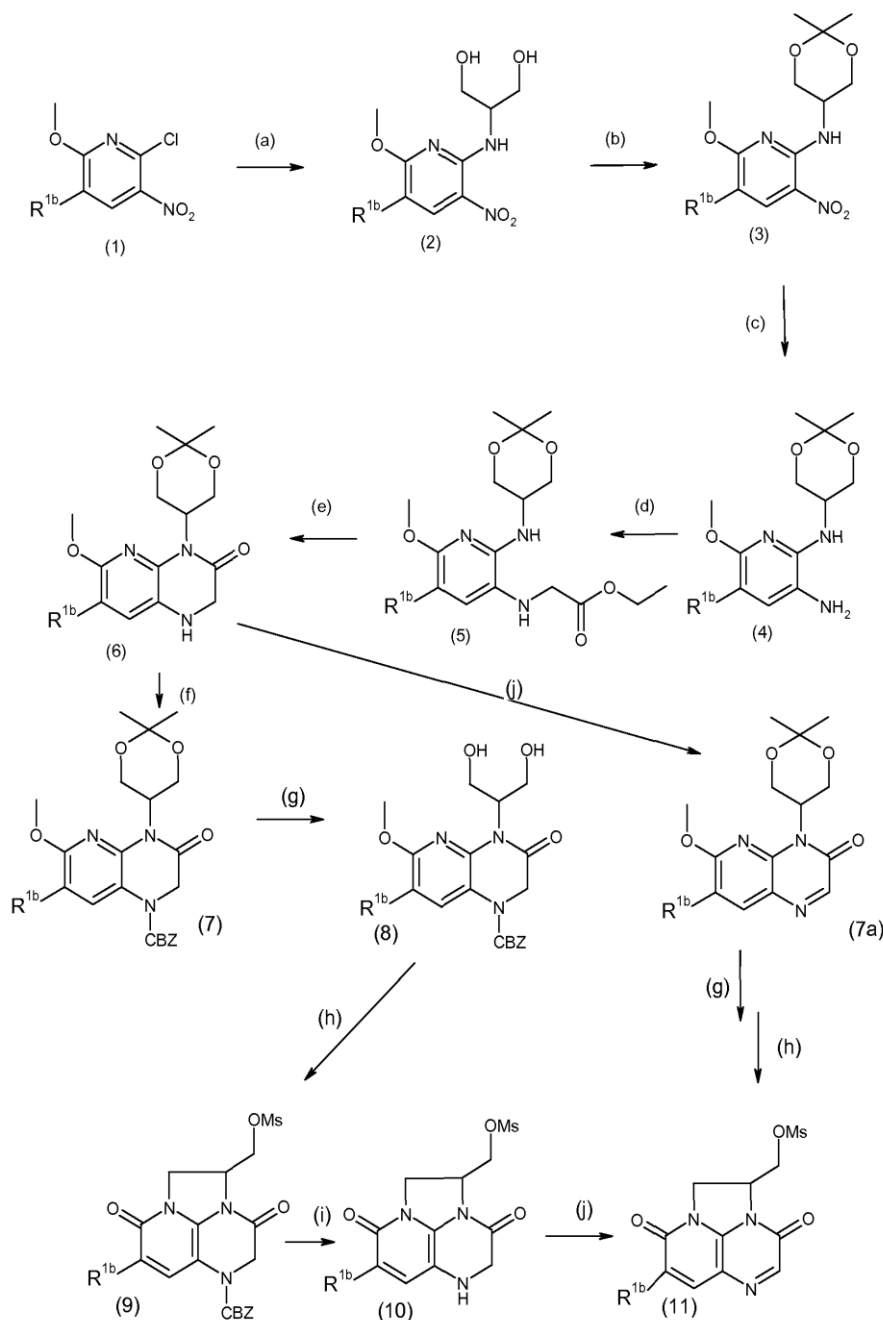
сполуку формули (I) може бути виконане як у цілому описано тут. Зокрема, перетворення L на A(Q<sup>1</sup>)(Q<sup>2</sup>) може бути здійснено на (7) або (8). Як додатковий варіант Схеми 3, епоксид (5) може бути отриманий з (2) введенням спочатку відповідною групи-попередника епоксидної групи (-CH<sub>2</sub>-CHON-CH<sub>2</sub>OH, захищеної як циклічний ефір) з подальшим здійсненням стадій (b) і (c).

25

Винахід також відноситься до сполук формули (8) зі Схеми 3, в якій L позначає -A-N(R<sup>20</sup>)R<sup>2'</sup>, і R<sup>20</sup> позначає водень.

Сполуки формули (I), в якій Z<sup>2</sup> позначає N, можуть альтернативно бути одержані відповідно до Схеми 4:

Схема 4

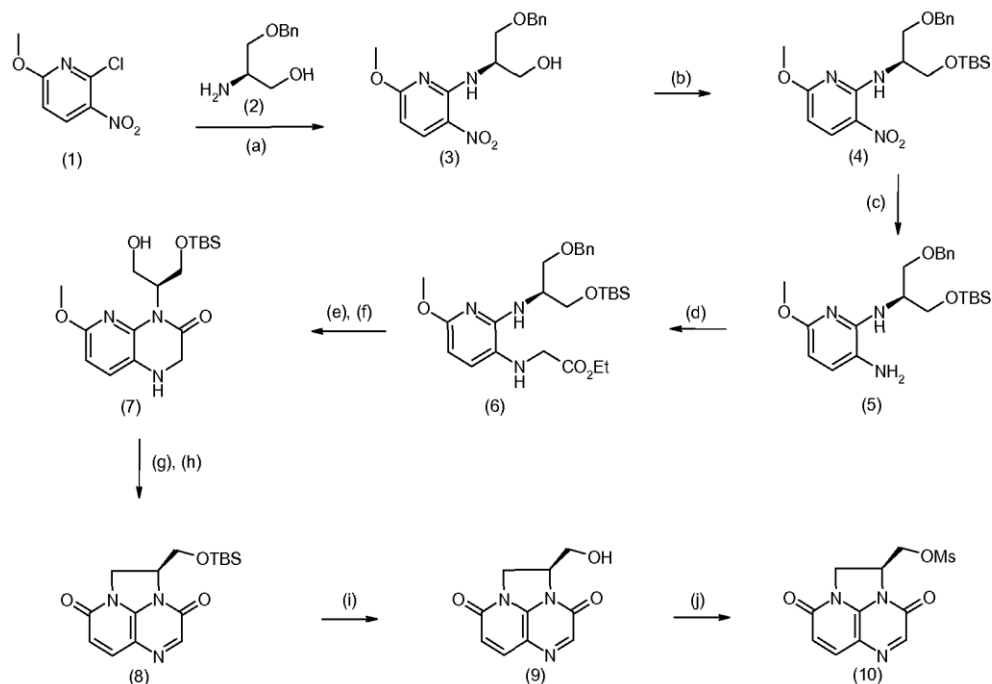


(a) 2-аміно-1,3-пропандіол (b) диметоксипропан, п-толуолсульфонова кислота (c) водень, паладій/вугілля (d) етилбромацетат, карбонат калію (e) гідрид натрію (f) бензил хлорформіат (g) водний розчин кислоти (h) ангідрид метансульфонової кислоти (i) водень, паладій/вугілля (j)  $\text{MnO}_2$ .

Реакція нітропіридину (1) з 2-аміно-1,3-пропандіолом дає діол (2), який захищений як ацеталь (3). Відновлення нітрогрупи дає амін (4), який алкілюють, отримуючи складний ефір (5). Циклізація може бути здійснена з використанням гідриду натрію з одержанням (6). Його захищають карбоксibenзильною (CBz) групою (7), потім розщеплюють, отримуючи діол (8). Циклізація з ангідридом метансульфонової кислоти дає мезилат (9), потім гідрогеноліз групи CBz (10) і подальше окиснення діоксидом марганцю дають мезилат ключового проміжного діону (11). Порядок стадій може бути змінений таким чином, щоб пройти через стадію (7a). Мезилат (11) може бути перетворений на сполуку формули (I) як у цілому описано тут.

Хіральні сполуки формули (I), в якій  $Z^2$  позначає N, можуть альтернативно бути одержані відповідно до Схеми 4a:

Схема 4a



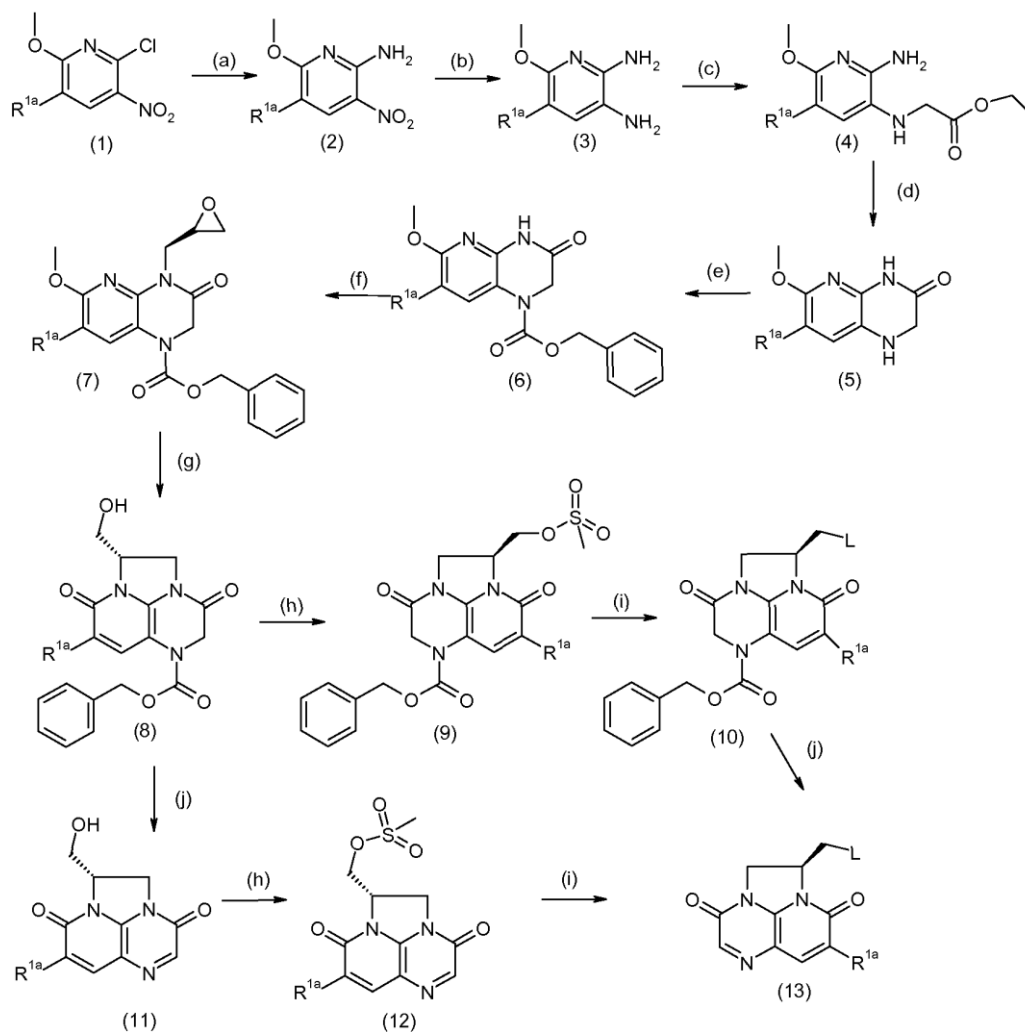
Bn=бензил

(a) EtOH, нагрівання з обернутим холодильником, (b) TBS-Cl, (c) Цинк, оцтова кислота, (d) етилбромацетат, карбонат калію (e) NaH, (f) водень, паладій/вугілля, (g) MnO<sub>2</sub>, (h) ангідрид метансульфонової кислоти (i) TFA, (j) ангідрид метансульфонової кислоти

Реакція нітропіридину (1) з хіральним аміном (2) дає проміжну сполуку (3). Захист (3) трет-бутил-диметилсилілхлоридом дає (4). Відновлення нітрогрупи дає амін (5), який алкілюють, отримуючи складний ефір (6). Циклізація (6) може бути здійснена з використанням гідриду натрію, й потім обробка воднем з використанням каталізатора на основі паладію на вугіллі дає проміжну сполуку (7). Окислення діоксидом марганцю й обробка ангідридом метансульфонової кислоти дає (8). Цю проміжну сполуку може бути піддано реакції видалення захисної групи з використанням TFA з одержанням (9) і введено в реакцію з ангідридом метансульфонової кислоти з одержанням (10). Одержаний мезилат (10) може потім бути перетворений на сполуку формули (I), як у цілому описано тут.

Сполуки формули (I), в якій Z<sup>1</sup> позначає N, можуть альтернативно бути одержані відповідно до Схеми 5:

Схема 5



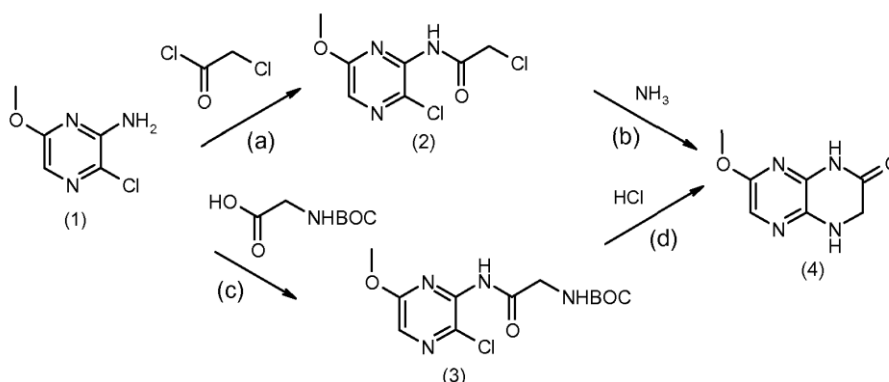
L позначає  $-A(Q^1)(Q^2)$

(a)  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (b) водень, паладій/вугілля (c) етилбромацетат, карбонат калію (d) трет-бутоксид калію (e)  $\text{CBzCl}$  (f)  $\text{NaH}$ , (S)-гліцидил нозилат (g) DMF, нагрівання (h) метансульфонілхлорид (i) амін  $\text{H-A}(Q^1)(Q^2)$ , нагрівання (j) водень, паладій/вугілля, потім  $\text{MnO}_2$ .

Реакція нітропіридину (1) з аміаком дає нітропіридин (2), який відновлюють до біс-аніліну (3). Алкілювання етилбромацетатом з подальшою циклізацією з використанням трет-бутоксида калію дає (5). Його захищають карбоксибензильною групою, отримуючи (6), який може бути потім уведений у реакцію з (комерційно доступним) S-гліцидилнозилатом ((2S)-2-оксиранілметил-3-нітробензол-сульфонатом), отримуючи (7). Циклізація в умовах нагрівання дає (8). Мезилування, зміщення відповідним аміном, гідрогеноліз групи CBz (10) і подальше окислення діоксидом марганцю дає (13). Альтернативно гідрогеноліз групи CBz (10) і подальше окислення діоксидом марганцю з подальшим мезилуванням і зміщенням відповідним аміном також дає (13). Він може бути перетворений на сполуку формули (I) як у цілому описано тут.

Сполуки формули (I), в якій  $Z^1$  і  $Z^2$  обидва позначають N, можуть бути одержані відповідно до Схеми 6:

Схема 6



(a) хлорацетилхлорид (b) аміак (c) Вос-гліцин (d) HCl

Сполуку (1) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(24), 5446-5449) перетворюють на (2) ацилюванням з використанням хлорацетилхлориду з подальшою обробкою аміаком, отримуючи (4). Альтернативно (1) може бути перетворений на (3) шляхом поєднання з Вос-гліцином з подальшим видаленням захисної групи з використанням кислоти з одержанням (4). Сполуку (4) може потім бути перетворено на сполуку формули (I) за аналогією з перетворенням сполуки (5) зі Схеми 5.

Взаємні перетворення  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ , A і  $R^5$  здійснюють звичайними способами. У сполуках, які містять у разі потреби захищену гідроксильну групу, відповідні звичайні захисні групи для гідроксигрупи, які можуть бути видалені без розриву залишку молекули, включають ацил і алкілсиліл. N-захисні групи видаляють звичайними способами.

Взаємне перетворення груп  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$  може бути виконано звичайними способами на сполуках формули (I). Наприклад,  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$ , що являють собою метокси, можуть бути перетворені на  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$ , що являють собою гідрокси, обробкою літієм і дифенілфосфіном (загальний спосіб, описаний Ireland et al, J. Amer. Chem. Soc, 1973, 7829) або HBr. Алкілювання гідроксильної групи придатною алкільною похідною, що несе групу, що видаляється, таку як галогенід, дає алкокси, заміщений  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$ .  $R^{1a}$  або  $R^{1b}$ , що є галогеном, як-от бром, може бути перетворений на ціано обробкою ціанідом міді (I) в N, N-диметилформаміді.  $R^{1a}$  або  $R^{1b}$ , що є карбокси, може бути отриманий звичайним гідролізом  $R^{1a}$  або  $R^{1b}$ , що є ціано, і карбокси може бути перетворений на гідроксиметил звичайним відновленням.

Сполуки формули  $HA-N(R^{20})R^2$  є відомими сполуками або можуть бути одержані аналогічно відомим сполукам, див., наприклад, 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 і WO06014580, WO06134378, WO06137485, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690 і WO08009700.

Подальші деталі одержання сполук формули (I) можуть бути знайдені в прикладах.

Антибактеріальні сполуки згідно з винаходом можуть бути складені для введення будь-яким зручним способом для використання у людини або у ветеринарії, за аналогією з іншими антибактеріальними/протитуберкульозними сполуками.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути складені для введення будь-яким шляхом і включають композиції у формі, адаптованій для перорального, топічного або парентерального використання й можуть використовуватися для лікування бактеріальної інфекції, включаючи туберкульоз, у ссавців, включаючи людину.

Композиції можуть бути у формі пігулок, капсул, порошків, гранул, для розсмоктування, супозиторіїв, кремів або рідких препаратів, таких як пероральні або парентеральні стерильні розчини або суспензії.

Топічні склади згідно з даним винаходом можуть бути представлені як, наприклад, мазі, креми або лосьйони, очні мазі й очні або вушні краплі, просочені пов'язки й аерозолі, й можуть містити відповідні звичайні добавки, такі як консерванти, розчинники для полегшення проникнення лікарського засобу й пом'якшувальним засобам у мазях і кремах.

Склади можуть також містити звичайні сумісні носії, такі як основи крему або мазі й етанол або олеїловий спирт для лосьйонів. Такі носії можуть бути наявними в кількості від приблизно 1 % до приблизно 98 % від складу. Частіше вони складають до приблизно 80 % від складу.

Пігулки й капсули для перорального введення можуть бути в стандартній лікарській формі й можуть містити звичайні ексципієнти, такі як сполучні, наприклад сироп, гуміарабік, желатин,

сorbit, трагакант або полівінілпіролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію, сорбіт або гліцин; лубриканти для таблетування, наприклад, стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь або діоксид кремнію; дезінтегратори, наприклад картопляний крохмаль; або придатні змочуючі речовини, такі як лаурилсульфат натрію. Пігулки можуть бути покриті згідно зі способами, відомими у звичайній фармацевтичній практиці. Пероральні рідкі препарати можуть бути у формі, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути представлені як сухий продукт для відновлення з водою або іншим відповідним носієм перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, як-от суспендуючі агенти, наприклад сорбіт, метилцелюлозу, сироп глюкози, желатин, гідроксметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, гель стеарату алюмінію або гідровані харчові жири, емульгатори, наприклад лецитин, сорбітан моноолеат або гуміарабік; неводні носії (які можуть включати харчові масла), наприклад мигдалеве масло, масляні складні ефіри, такі як гліцерин, пропіленгліколь або етанол; консерванти, наприклад метил або пропіл-п-гідроксибензоат або сорбінову кислоту, й, якщо бажано, звичайні ароматизатори або фарбники.

Супозиторії можуть містити звичайні основи супозиторію, наприклад какаову олію або інший гліцерид.

Для парентерального введення, рідкі стандартні лікарські форми отримують, використовуючи сполуку й стерильний носій, переважно воду. Сполука, залежно від використаних носія й концентрації, може бути або суспендована, або розчинена в носієві. При одержанні розчинів сполуку може бути розчинено у воді для ін'єкції й стерилізовано фільтрацією з подальшим заповненням у відповідну пляшечку або ампулу й запечатуванням.

Переважно, в носієві можуть бути розчинені такі засоби, як місцевий анестетик, консервант і буферизуючі агенти. Для посилення стабільності композиція може бути заморожена після заповнення в пляшечку, й вода може бути видалена у вакуумі. Сухий ліофілізований порошок потім герметизують у пляшечці, й може бути додана супутня пляшечка з водою для ін'єкції для відновлення рідини перед використанням. Парентеральні суспензії отримують в основному тим самим чином, за винятком того, що сполуку суспендують у носієві замість розчинення, й стерилізація не може бути здійснена фільтрацією. Сполука може стерилізуватися дією етиленоксиду перед суспендуванням у стерильному носієві. Переважно, в композицію включають поверхнево-активну речовину або змочуючу речовину, щоб полегшити однорідний розподіл сполуки.

Композиції можуть містити від 0,1 мас. %, переважно 10-60 мас. %, активної речовини, залежно від способу введення. Якщо композиції включають разові дози, кожна доза переважно містить 50-1000мг активного інгредієнта. Доза при використанні для лікування дорослої людини переважно складає від 100 до 3000 мг на добу, наприклад 1500 мг на добу залежно від шляху та частоти введення. Таке дозування відповідає від приблизно 1,5 до приблизно 50 мг/кг на добу. Переважно доза складає від 5 до 30 мг/кг на добу.

Сполука формули (I) може бути єдиним терапевтичним засобом у композиціях за винаходом або в комбінації з іншими антибактеріальними агентами, включаючи противотуберкульозні сполуки. Якщо інший антибактеріальний засіб являє собою β-лактам, тоді може бути також використаний інгібітор β-лактамази.

Сполуки формули (I) можуть використовуватися в лікуванні бактеріальних інфекцій, викликаних різноманітними організмами, включаючи як Грам-негативні, так і Грам-позитивні організми, як-от інфекції верхніх і/або нижніх дихальних шляхів, шкіри й інфекції м'яких тканин і інфекції сечових шляхів. Сполуки формули (I) можуть також використовуватися в лікуванні туберкульозу, викликаного *Mycobacterium tuberculosis*. Деякі сполуки формули (I) можуть бути активними проти більш, ніж одного організму. Це може бути визначено способами, описаними тут.

Наступні приклади ілюструють одержання деяких сполук формули (I) і активність деяких сполук формули (I) проти різних організмів, включаючи *Mycobacterium tuberculosis*.

Приклади й Експериментальні приклади

Загальні аббревіатури в прикладах:

MS = мас-спектр

ES = мас-спектроскопія з електророзпиленням

LCMS/LC-MS = рідинна хроматографія з мас-спектроскопією

ВЕРХ = вискоефективна рідинна хроматографія

rt = температура оточуючого середовища

Rf = фактор затримання

Деякі реагенти також зазначені в скороченні. TFA стосується трифтороцтової кислоти, THF

відноситься до тетрагідрофурану, Pd/C відноситься до каталізатора на основі паладію на вугіллі, DCM відноситься до дихлорметану, MeOH відноситься до метанолу, DMF відноситься до диметилформаміду, EtOAc відноситься до етилацетату, DDQ відноситься до 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінону, NaBH(OAc)<sub>3</sub> відноситься до триацетоксиборгідриду натрію, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> відноситься до трис(добензиліденацетон)дипаладію (0).

Спектри протонного ядерного магнітного резонансу (<sup>1</sup>H ЯМР) реєстрували при 400 або 250 МГц, і хімічні зрушення представлені в частинах на мільйон (ppm) від внутрішнього тетраметилсиланового стандарту (TMS). Аббревіатури для даних ЯМР є наступними: s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, m=мультиплет, dd=дублет дублетів, dt=дублет триплетів, td=триплет дублетів, zd.=той, що здається, ушир.=уширений. J вказує константу поєднання ЯМР, виміряну в Герц. CDCl<sub>3</sub> позначає дейтеріохлороформ, і CD<sub>3</sub>OD означає тетрадейтеріометанол. Мас-спектри отримували, використовуючи методики іонізації з електророзпиленням (ES). Всі температури наведені в градусах Цельсія.

MP-карбонат відноситься до макропористого триетиламоніметилполістиролкарбонату (Argonaut Technologies). Amberlyst®A21 є слабоосновною макропористою смолою з функціональною алкіламіногрупою, зареєстрована торговельна марка виготівника Rohm & Haas Co.

AD mix alpha отримували, змішуючи осміат калію (K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) (0,52 г) (3a, 9R, 3'''a, 4'''b, 9'''R)-9,9'-[1,4-фталазиндіілбіс(окси)]біс[6'-(метилокси)-10,11-дигідроцинхонан] [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL] (5,52г), потім додаючи фериціанід калію [K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>] (700 г) і порошок карбонату калію (294 г). Цю суміш перемішують у мішалці протягом 30 хвилин. Це забезпечує приблизно 1 кг AD mix alpha, який є комерційно доступним від Aldrich. Див. K. Barry Sharpless et al, J. Org. Chem., 1992, 57 (10), 2771. AD mix beta є відповідною сумішшю, одержаною з (9S, 9'''S)-9,9'-[1,4-фталазиндіілбіс(окси)]біс[6'-(метилокси)-10,11-дигідроцинхонан] [(DHQD)<sub>2</sub>PHAL]. Якщо вказаний AD mix alpha/beta, він є сумішшю 1:1 альфа й бета.

Celite® є добавкою для фільтрування, що складається з кислоти-промитого діатоміту і є товарним знаком виготівника Manville Corp., Денвер, Колорадо.

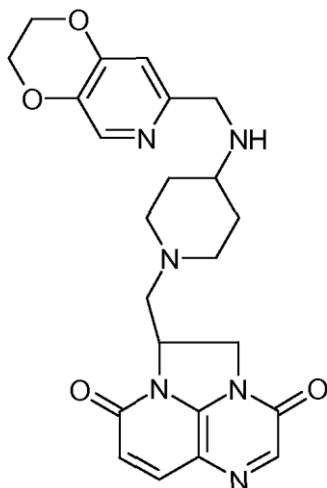
Картридж SCX є іонообмінною колонкою, що містить сильну катіонообмінну смолу (бензолсульфонові кислота), постачувану Varian, США.

Chiralpak IA і Chiralpak AS-H є колонками для хіральної ВЕРХ на полісахаридній основі (Chiral Technologies Inc). Колонка Chiralpak AS-H включає амілоза-трис[(S)-альфа-метилбензилкарбамат], нанесену на 5 мкм силікагелю. Колонки Chiralpak IA включають силікагель для препаративної колонки (розмір часток 5 мкм, 21 мм внутрішнього діаметру x 250 мм довжини), імобілізований амілоза-трис(3,5-диметилфенілкарбаматом). Колонки Chiralpak AD і AD-H включають силікагель для препаративних колонок (розмір часток 5 мкм AD-H і розмір часток 10 мкм AD, 21 мм внутрішнього діаметру x 250 мм довжини; розмір часток 20 мкм AD, 101 мм внутрішнього діаметру x 250 мм довжини), покритий амілоза-трис(3,5-диметилфенілкарбаматом) (Chiral Technologies USA). Виміряні часи утримування залежать від точних умов хроматографічних процедур. Якщо вони вказані нижче в Прикладах, вони вказують порядок елювання. Колонка Kromasil 5 micron C-18 (21 мм x 250 мм) включає октадецилсилан, хімічно зв'язаний з пористим силікагелем з розміром пір 5 мікрон.

Як буде зрозуміло для фахівця, вказівки на одержання, здійснюване подібно, або загальним способом, іншим одержанням, може охоплювати варіації у звичайних параметрах, таких як час, температура, умови обробки, незначні зміни в кількостях реагенту тощо.

Реакції, що включають гідриди металів, включаючи гідрид літію, алюмогідрид літію, диізобутилалюміній гідрид, гідрид натрію, боргідрид натрію й триацетоксиборгідрид натрію, здійснюють у атмосфері аргону або іншого інертного газу.

Приклад 1 1-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]діоксино[2,3-з]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон дигідрохлорид



(a) 6-Хлор-3-нітро-N-2-пропен-1-іл-2-піридинамін

Його отримували модифікацією способу Schmid, S., et al, Synthesis (2005), (18), 3107-3118. Розчин 2,6-дихлор-3-нітропіридину (8,0 г, 41,45 ммоль) у безводному дихлорметані (180 мл) охолоджували до -15 °С, у атмосфері аргону. Додавали триетиламін (6,0 мл, 43 ммоль) і потім невеликими порціями за 3 години додавали аліламін (3,23 мл, 43 ммоль), підтримуючи температуру -15 °С. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, протягом якої її нагрівали до температури оточуючого середовища. Реакційну суміш промивали 0,2М водним розчином лимонної кислоти (100 мл), насиченим водним розчином (100 мл) NaHCO<sub>3</sub>, пропускали через гідрофобну фритту й упарювали до жовтого масла, яке очищали хроматографією на силікагелі з елюванням з використанням від 0 до 50 % етилацетату в гексані, отримуючи тверду речовину жовтого кольору (7,49 г, 85 %).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> потрібний 213, MS (ES+) m/z 214, 216 (MH<sup>+</sup>).

(b) 3-(Бромметил)-8-нітро-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридин-5(1H)-он

Його отримували модифікацією способу Schmid, S., et al, Synthesis (2005), (18), 3107-3118. Розчин 6-хлор-3-нітро-N-2-пропен-1-іл-2-піридинаміну (20 г, 93,6 ммоль) у хлорбензолі (500 мл) обробляли розчином, що містить бром (4,75 мл, 92,7 ммоль) у хлорбензолі (100 мл), по краплях за 4,5 години, підтримуючи T<26 °С при охолодженні, якщо потрібно. Густу суспензію перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 18 годин і розбавляли гексаном (200 мл), і потім реакційну суміш вливали в гексан (1000 мл). Через 15 хвилин оранжевий осад збирали фільтрацією й промивали гексаном (250 мл), отримуючи 26,6 г твердої речовини помаранчевого кольору (3-(бромметил)-5-хлор-8-нітро-2,3-дигідроімідазо[1,2-бі]піридин-1-ий бромід). Цю проміжну сполуку додавали, за 45 хвилин, до швидко перемішуваної суміші насиченого водного розчину (1000 мл) NaHCO<sub>3</sub> й етилацетату (500 мл). Яскраво-червону суміш перемішували протягом 1 години, розбавляли етилацетатом (200 мл) і шари розділяли. Водний шар промивали етилацетатом (200 мл), і органічні екстракти об'єднували, висушували (безводний сульфат натрію), фільтрували й упарювали, отримуючи продукт у формі твердої речовини коричневого кольору (18,3 г, містить 40 % 6-бром-3-(бромметил)-8-нітро-2,3-дигідроімідазо[1,2-бі]піридин-5(1H)-ону).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> вимагає 273, MS (ES+) m/z 274, 276 (MH<sup>+</sup>).

(c) 1,1-Диметилетил{1-[(8-нітро-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат

Суспензію суміші 3:2 3-(бромметил)-8-нітро-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридин-5(1H)-ону і 6-бром-3-(бромметил)-8-нітро-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридин-5(1H)-ону (18,2 г) обробляли 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбаматом (26,6 г, 132,8 ммоль) в ацетонітрилі (900 мл), потім піридином (10,7 мл, 132 ммоль). Суміш нагрівали при 60 °С в атмосфері аргону протягом 17 годин і потім нагрівали при 70 °С протягом 2 годин, охолоджували й упарювали до приблизно половини об'єму. Густий жовтий осад видаляли фільтрацією і добре промивали простим діетиловим ефіром. Фільтрат упарювали насухо й залишок розділяли між хлороформом (500 мл) і водою (200 мл). Нерозчинений матеріал видаляли фільтрацією й промивали хлороформом (100 мл). Шари у фільтраті розділяли, й водний шар промивали хлороформом (200 мл). Об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фритту й упарювали до темно-жовтої смоли, яку хроматографували, елюючи з використанням від 0 до 100 % етилацетату в гексані, потім від 0 до 30 % метанолу в етилацетаті, отримуючи тверду речовину жовтого кольору (10,98г).



$C_{18}H_{27}N_5O_5$  вимагає 393, MS (ES+) m/z 394 (MH<sup>+</sup>).

(d) 1,1-Диметилетил{1-[(3,8-діоксо-1,2,5а, 8b-тетрагідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбонат

Суспензію 1,1-диметилетил{1-[(8-нітро-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроімідазо[1,2-α]піридин-3-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамату (2,0 г, 5,08 ммоль) і безводного карбонату калію (700 мг, 5,06 ммоль) в абсолютному спирті (150 мл) гідрували при атмосферному тиску в присутності 10 % Pd на С (1 г) протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували через Keiselsuhr, промивали етанолом (100 мл) і темно-фіолетову суміш негайно вводили в реакцію, обробляючи безводним карбонатом калію (1,4 г, 10 ммоль) й етилбромацетатом (550 мкл, 4,95 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 20 годин і потім нагрівали при 60 °С протягом 30 хвилин. Через 45 хвилин додавали додаткову кількість 0,25 мл етилбромацетату й нагрівали при 60 °С протягом 1,5 години. Додавали 0,25 мл етилбромацетату, й реакційну суміш знову нагрівали при 60 °С протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через Keiselsuhr і упарювали насухо. Суміш піддавали азеотропній обробці з хлороформом і потім хроматографували з елюванням з використанням від 0 до 100 % етилацетату в гексані й потім від 0 до 20 % метанолу в етилацетаті. Друге елювання з використанням від 0 до 50 % метанолу в етилацетаті дало темну смолу (37 мг, 1,6 %).

$C_{20}H_{27}N_5O_2$  вимагає 401, MS (ES+) m/z 402 (MH<sup>+</sup>).

(e) 1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2,5а, 8b-тетрагідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон

Розчин 1,1-диметилетил{1-[(3,8-діоксо-1,2,5а, 8b-тетрагідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамату (37 мг, 0,092 ммоль) у безводному дихлорметані (2 мл) обробляли TFA (1 мл) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 години, упарювали насухо, змішували з безводним дихлорметаном і упарювали до темної смоли. Цю смолу розчиняли в суміші 1:1 дихлорметан:метанол (10 мл) і обробляли МР-карбонатною смолою (600 мг) і перемішували протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрували, і смолу промивали сумішшю 1:1 дихлорметан:метанол (30 мл) і фільтрат упарювали насухо. Очищення на колонці 5 г SCX з елюванням з градієнтом від метанолу до 2н. метанольного аміаку дало продукт у формі смоли. Подальше випарювання з простого діетилового ефіру дало продукт у формі твердої речовини коричневого кольору (22,8 мг, 82 %).

$C_{15}H_{19}N_5O_2$  вимагає 301, MS (ES+) m/z 302 (MH<sup>+</sup>).

(f) Цільова сполука

Розчин 1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2,5а, 8b-тетрагідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону (22,8 мг, 0,0757 ммоль) у безводному дихлорметані (3 мл) і безводному метанолі (0,6 мл) обробляли 2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-карбальдегідом (12,5мг, 0,076ммоль) (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 2(с) або WO03/087098 Приклад 19(d)), і перемішували, в атмосфері аргону, протягом 15 хвилин, і потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (48 мг, 0,226 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 17 годин. Реакційну суміш потім обробляли додатково частиною 2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-карбальдегіду (2 мг) і триацетоксиборгідриду натрію (10 мг), і суміш перемішували протягом 4 годин, обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (1 мл) і перемішували протягом 10 хвилин. Шари розділяли, й водний шар промивали розчином 9:1 дихлорметан:метанол (2 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту й упарювали до коричневої смоли, яку хроматографували, елюючи з використанням від 0 до 30 % метанолу в дихлорметані, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі жовтої смоли (20,6 мг, 60 %).

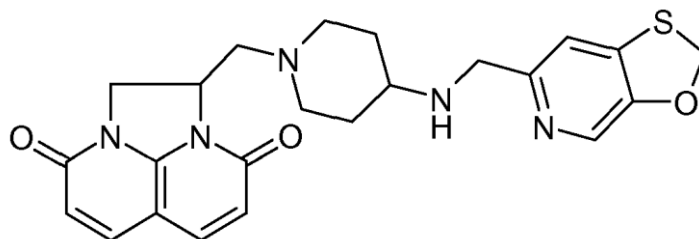
$C_{23}H_{26}N_6O_4$  вимагає 450, MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>Н ЯМР (250 МГц) δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,38-1,54 (2Н, м), 1,83-1,93 (2Н, м), 2,19-2,36 (2Н, м), 2,54-2,73 (3Н, м), 2,93-2,98 (1Н, м), 3,09-3,15 (1Н, м), 3,85 (2Н, с), 4,26-4,61 (6Н, м), 4,96-5,05 (1Н, м), 6,33 (1Н, d), 6,82 (1Н, с), 7,76 (1Н, d), 7,87 (1Н, с) і 8,10 (1Н, с)

Цю вільну основу цільової сполуки розчиняли в безводному дихлорметані (2 мл) і безводному метанолі (0,5 мл) і обробляли 1М HCl у простому діетиловому ефірі (0,5 мл). Додавали простий діетиловий ефір (5 мл), і суспензію охолоджували. Після центрифугування розчинник видаляли, і тверду речовину висушували, отримуючи цільову сполуку в формі твердої речовини коричневого кольору (23,5мг).

$C_{23}H_{26}N_6O_4$  вимагає 450, MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 2 1-({4-[(1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



(a) N-(6-Хлор-2-піридиніл)-2,2-диметилпропанамід

Розчин 6-хлор-2-піридинаміну (13,776 г, 107 ммоль) у толуолі (100 мл) і триетиламіні (16,28 мл, 118 ммоль) при 50 °С в атмосфері аргону обробляли 2,2-диметилпропанойлхлоридом (13,81 мл, 112 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 50 °С протягом 4 год. і потім при температурі оточуючого середовища протягом 18 год. Потім додавали 2М НСІ (200 мл), і суміш екстрагували простим діетиловим ефіром (3 × 500 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи продукт у формі твердої речовини коричневого кольору (21,005 г, 92 %).

MS (ES+) m/z 213/215 (MH<sup>+</sup>).

(b) N-(3-Бром-6-хлор-2-піридиніл)-2,2-диметилпропанамід

Розчин N-(6-хлор-2-піридиніл)-2,2-диметилпропанаміду (4,83 г, 22,7 ммоль) у THF (40 мл) при -78 °С у атмосфері аргону обробляли н-бутиллітієм (20 мл, 2,5М у гексанах, 50 ммоль) протягом 10 хвилин і потім давали нагрітися до 0 °С, перемішували при 0 °С протягом 3 год. і потім повторно охолоджували до -78 °С. Реакційну суміш потім обробляли, додаючи по краплях диброметан (2,057 мл, 23,9 ммоль), і реакційному середовищу давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли водою (5 мл), перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 5 хвил., обробляли додатковою кількістю води (500 мл) і екстрагували простим діетиловим ефіром (3 × 500 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й залишок хроматографували (0-25 % етилацетат:гексан), отримуючи продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (3,489 г, 53 %).

MS (ES+) m/z 291/293/295 (MH<sup>+</sup>).

(c) N-(3-Бром-6-хлор-2-піридиніл)-2,2-диметил-N-2-пропен-1-ілпропанамід

Розчин N-(3-бром-6-хлор-2-піридиніл)-2,2-диметилпропанаміду (2,305 г, 7,907 ммоль) у DMF (40мл) при 0 °С в атмосфері аргону обробляли гідридом натрію (0,696 г, 17,395 ммоль) і потім давали нагрітися до температури оточуючого середовища протягом 0,25 год., перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. і потім обробляли алілійодидом (1,61 мл, 17,395 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Реакційну суміш потім обробляли водою (10 мл), концентрували до приблизно 5 мл, обробляли великою кількістю води (200мл) і екстрагували DCM (3 × 200 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й залишок хроматографували (0-20 % етилацетат:гексан), отримуючи продукт у формі жовтого масла, яке тверднуло в тверду речовину брудно-білого кольору (5,324 г, 67 %).

MS (ES+) m/z 331/333/335 (MH<sup>+</sup>).

(d) N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-2,2-диметил-N-2-пропен-1-ілпропанамід

Розчин N-(3-бром-6-хлор-2-піридиніл)-2,2-диметил-N-2-пропен-1-ілпропанаміду (12,388 г, 37,370 ммоль) у метанолі (100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли розчином метилату натрію (25 % ваг/об. у метанолі, 17,76 г, 82,212 ммоль) і потім нагрівали з обернутим холодильником протягом 42 год. Реакційну суміш потім охолоджували, обробляли водою (500 мл) і екстрагували простим діетиловим ефіром (3 × 200 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, отримуючи продукт (10,918 г, 89 %).

MS (ES+) m/z 327/329 (MH<sup>+</sup>).

(e) N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-2,2-диметилпропанамід

Розчин N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-2,2-диметил-N-2-пропен-1-ілпропанаміду (1,246 г, 3,81 ммоль) у трет-бутанолі (40 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли водою (40 мл) і потім AD-mix α (2,86 г) і AD-mix β (2,86 г) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 18 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином сульфату натрію (40 мл), перемішували протягом 10 хвил., екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 100 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, отримуючи сирий продукт (1,728 г, 126 %), що містить остаточний трет-бутанол.

MS (ES+) m/z 361/363 (MH<sup>+</sup>).

(f) N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-2,2-диметил-N-[(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил]-пропанамід

Розчин N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-N-(2,3-дигідроксипропіл)-2,2-диметилпропанаміду (7,628 г, 21,130 ммоль) у DCM (100 мл) і піридині (3,407 мл, 42,26 ммоль) при -78 °C у атмосфері аргону обробляли розчином трифосгену (6,27 г, 21,130 ммоль) у DCM (20 мл) протягом 5 хвил., і реакційній суміші потім давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвил. Реакційну суміш потім ретельно обробляли насиченим розчином (200 мл) бікарбонату натрію, екстрагували DCM (3 × 200 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, і хроматографували (0-50 % етилацетат:гексан), отримуючи продукт у формі твердої речовини білого кольору (5,722 г, 70 %).

MS (ES+) m/z 387/389 (MH<sup>+</sup>).

(g) (2E)-3-[2-((2,2-Диметилпропаноїл)[(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміно)-6-(метилокси)-3-піридиніл]-2-бутилпропеноат

Суміш N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-2,2-диметил-N-[(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил]пропанаміду (5,722 г, 14,722 ммоль), Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (151 мг, 0,296 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (135 мг, 0,149 ммоль) в 1,4-діоксані (40 мл) обробляли N, N'-дициклогексилметиламіном (3,48 мл, 16,265 ммоль) і н-бутилакрилатом (2,54 мл, 17,743 ммоль) і суміш потім нагрівали при 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш потім охолоджували, обробляли водою (200 мл), екстрагували DCM (3 × 200 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, і хроматографували (0-50 % етилацетат:гексан), отримуючи продукт у формі жовтого масла (6,156 г, 96 %).

MS (ES+) m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

(h) 3-[2-((2,2-Диметилпропаноїл)[(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміно)-6-(метилокси)-3-піридиніл]бутилпропаноат

Розчин (2E)-3-[2-((2,2-диметилпропаноїл)[(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміно)-6-(метилокси)-3-піридиніл]-2-бутилпропеноату (6,156 г, 14,184 ммоль) у етанолі (200 мл) обробляли паладієм на вугіллі (10 % паста, 1,23 г), і суміш потім перемішували при температурі оточуючого середовища під 1 атмосферою водню протягом 18 год. Реакційну суміш потім фільтрували через тонкий шар целіту, елюючи додатковим кількістю етанолу (200 мл). Органічний фільтрат потім упарювали, отримуючи продукт у формі жовтого масла (6,065 г, 98 %).

MS (ES+) m/z 437 (MH<sup>+</sup>).

(i) 1-(2,3-Дигідроксипропіл)-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

Розчин 3-[2-((2,2-диметилпропаноїл)[(2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил]аміно)-6-(метилокси)-3-піридиніл]бутилпропаноату (6,065 г, 13,911 ммоль) у метанолі (100 мл) обробляли концентрованим водним розчином HCl (12M, 50 мл) і потім нагрівали з обернутим холодильником протягом 48 год. Реакційну суміш потім концентрували до приблизно 50 мл, нейтралізували карбонатом калію й екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 100 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) й упарювали, отримуючи сирий продукт у формі жовтого масла (2,325 г, 66 %).

MS (ES+) m/z 279 (MH<sup>+</sup>).

(j) 7-(Метилокси)-1-(2-оксиранілметил)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

Розчин 1-(2,3-дигідроксипропіл)-7-(метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону (2,325 г, 9,226 ммоль) у DCM (40 мл) і триетиламіні (1,915 мл, 13,839 ммоль) при 0 °C в атмосфері аргону обробляли метансульфонілхлоридом (0,714 мл, 9,226 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли водою (100 мл), екстрагували DCM (3 × 100 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали. Залишок потім розчиняли в метанолі (50 мл) і обробляли карбонатом калію (6,366 г, 46,130 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 15 хвил. Реакційну суміш потім обробляли водою (100 мл), екстрагували DCM (3 × 200 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), упарювали і хроматографували (0-100 % етилацетат:гексан), отримуючи продукт у формі жовтого масла (428 мг, 20 %).

MS (ES+) m/z 235 (MH<sup>+</sup>).

(k) 1,1-Диметилетил(1-(2-гідрокси-3-[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл]пропіл)-4-піперидиніл)карбамат

Розчин 7-(метилокси)-1-(2-оксиранілметил)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону (428 мг, 1,829 ммоль) і 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамату (366 мг, 1,829 ммоль) у DMF (2 мл) у атмосфері аргону нагрівали при 120 °C протягом 1 год. Суміш потім упарювали й хроматографували (0-10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі жовтого масла (301 мг, 38 %).

MS (ES+) m/z 435 (M<sup>+</sup>).

(l) 1,1-Диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат

Розчин 1,1-диметилетил{1-[(2-гідрокси-3-[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-іл]пропіл]-4-піперидиніл}карбамату (301 мг, 0,694 ммоль) у хлороформі (10 мл) і триетиламіні (0,24 мл, 1,735 ммоль) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли ангідридом метансульфонової кислоти (242 мг, 1,388 ммоль) і нагрівали з обернутим холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш потім упарювали й розчиняли в ацетонітрилі (10 мл), обробляли йодидом натрію (520 мг, 3,47 ммоль) і нагрівали при 80 °С протягом 0,25 год. Суміш потім охолоджували, упарювали, потім обробляли водою (200 мл), екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), упарювали й хроматографували (0-10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі помаранчевого масла (194 мг, 70 %).

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

(m) 1,1-Диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат

Розчин 1,1-диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамату (194 мг, 0,483 ммоль) (301 мг, 0,694 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) обробляли DDQ (164 мг, 0,724 ммоль) і перемішували при 60 °С протягом 24 год. Додавали додаткову кількість DDQ (164 мг, 0,724 ммоль), і реакційну суміш перемішували ще 2 год. Реакційну суміш потім обробляли 5 %-им водним розчином карбонату калію (100 мл), екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) і упарювали, отримуючи продукт у формі помаранчевого масла (159 мг, 82 %).

MS (ES+) m/z 401 (M<sup>+</sup>).

(n) 1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид

Розчин 1,1-диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамату (159 мг, 0,398 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (2 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли 4М HCl в 1,4-діоксані (2 мл) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім висушували й упарювали, отримуючи продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (138 мг, 93 %).

MS (ES+) m/z 301 (M<sup>+</sup>).

(o) Цільова сполука

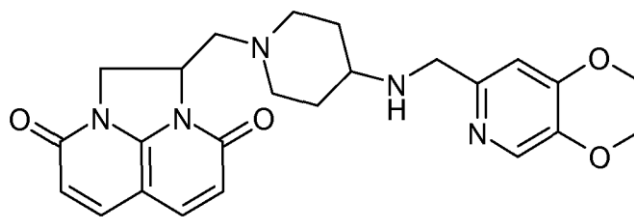
Суміш 1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (49 мг, 0,131 ммоль) у DCM (2 мл) і метанолі (0,1 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли триетиламіном (58 мкл, 0,419 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год., після чого додавали [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) (22 мг, 0,131 ммоль). Суміш потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год., після чого додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (56 мг, 0,262 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища ще 0,5 год., після чого додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 100 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), упарювали й хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі прозорого масла (28мг, 47 %).

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

δH (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) 1,38-1,48 (2Н, м), 1,78-1,95 (2Н, м), 2,15-2,37 (2Н, м) 2,45-2,60 (1Н, м), 2,61-2,72 (2Н, м), 2,92-3,02 (1Н, м), 3,05-3,12 (1Н, м), 3,83 (2Н, с), 4,32-4,42 (1Н, м), 4,52-4,61 (1Н, м), 4,96-5,05 (1Н, м), 5,74 (2Н, с), 6,22-6,32 (2Н, м), 7,20 (1Н, с), 7,45-7,52 (2Н, м), 7,99 (1Н, с).

Вільну основу цільової сполуки в метанолі і хлороформі перетворювали на гідрохлорид, додаючи еквівалент 4М хлориду водню в 1,4-діоксані з подальшим упарюванням насухо.

Приклад 3 1-[(4-[(2,3-Дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



## Спосіб А

Суміш 1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (36 мг, 0,0965 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 2(п)) у DCM (2 мл) і метанолі (0,1 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли триетиламіном (43 мкл, 0,309 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год., після чого додавали 2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-карбоксальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 2(с) або WO03/087098 Приклад 19(d)) (16 мг, 0,0965 ммоль). Суміш потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год., після чого додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (41 мг, 0,193 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища ще 0,5 год., після чого додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 100 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), упарювали й хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі прозорого масла (24 мг, 55 %).

MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) 1,30-1,50 (2H, м), 1,80-1,92 (2H, м), 2,19-2,35 (2H, м), 2,49-2,72 (3H, м), 2,92-3,02 (1H, м), 3,07-3,13 (1H, м), 3,81 (2H, с), 4,22-4,51 (5H, м), 4,52-4,60 (1H, м), 4,96-5,04 (1H, м), 6,22-6,32 (2H, м), 6,81 (1H, с), 7,45-7,53 (2H, м), 8,04 (1H, с).

Вільну основу цільової сполуки в метанолі й хлороформі перетворювали на гідрохлорид, додаючи еквівалент 4М хлориду водню в 1,4-діоксані з подальшим упарюванням насуху.

## Спосіб В

(а) 2-бром-3-[(фенілметил)окси]пропіонова кислота

Рацемічний О-(фенілметил)серин (5 г, 25,6 ммоль) і бромід калію (10,7 г, 89,6 ммоль) розчиняли в охолодженій льодом H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,5н.) і обробляли розчином нітриту натрію (2,65 г) у воді (30 мл) протягом 50 хвилин (підтримуючи температуру реакції <4 °С). Реакційну суміш потім перемішували при 0 °С протягом 45 хвилин і потім при температурі оточуючого середовища протягом 1 год., екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи продукт у формі жовтого масла (6 г, 90 %).

MS (ES+) m/z 259/261 (MH<sup>+</sup>).

(b) 2-бром-3-[(фенілметил)окси]метилпропаноат

Розчин 2-бром-3-[(фенілметил)окси]пропіонової кислоти (6 г, 23,2 ммоль) у метанолі (40 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли тіонілхлоридом (1,7 мл, 23,2 ммоль), і реакційну суміш потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 3 год. і потім упарювали, отримуючи продукт у формі жовтого масла (6,3 г, 99 %). MS (ES+) m/z 273/275 (MH<sup>+</sup>).

(с) 2-[4-((2,3-Дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил){[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл}-аміно)-1-піперидиніл]-3-[(фенілметил)окси]метилпропаноат

Суміш 1,1-диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил)-4-піперидиніл-карбамату (1,087 г, 3,11 ммоль) (відносно синтезу див. WO2004/058144 Приклад 99(h)), 2-бром-3-[(фенілметил)окси]метилпропаноату (1,0 г, 3,66 ммоль) і карбонату калію (0,860 г, 6,22 ммоль) у DMF (50 мл), нагрівали при 80 °С і перемішували в атмосфері аргону протягом 2,5 год. Розчинники видаляли при зниженому тиску, й залишок обробляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагували DCM (5 × 100 мл), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт хроматографували, елюючи 0-100 % EtOAc/40-60 петролейний ефір. Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску. Залишок потім розчиняли в DCM (50мл) і промивали водою (20 мл). Органічний шар відокремлювали, висушували MgSO<sub>4</sub> й упарювали при зниженому тиску, отримуючи продукт (618 мг, 35 %-ий вихід).

MS (ES+) m/z 542 (MH<sup>+</sup>).

(d) 1,1-Диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил)[1-(2-гідрокси-1-[(фенілметил)окси]метил)етил]-4-піперидинілкарбамат

До розчину 2-[4-((2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил){[(1,1-диметилетил)окси]-

карбоніл}аміно)-1-піперидиніл]-3-[(фенілметил)окси]метилпропаноату (618 мг, 1,141 ммоль) в сухому THF (8 мл) при -78 °C у атмосфері Ar по краплях додавали LiAlH<sub>4</sub> (1,312 мл, 1,312 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до -10 °C за 2 год. Суміш потім перемішували при 0 °C протягом 2 год., після чого додавали воду (0,1 мл), потім гідроксид натрію (0,18 мл, 0,360 ммоль) і потім воду (0,2 мл). Суміш потім перемішували ще 2 год. при температурі оточуючого середовища. Одержану суміш фільтрували й промивали THF (100 мл). Об'єднаний фільтрат і змиви упарювали при зниженому тиску, отримуючи продукт (0,519 г, 89 %-ий вихід).

MS (ES+) m/z 514 (MH<sup>+</sup>).

(e) 1,1-Диметилетил[1-(2-хлор-1-[(фенілметил)окси]метил)етил]-4-піперидиніл](2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил) карбамат

Розчин 1,1-диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)[1-(2-гідрокси-1-[(фенілметил)окси]метил)етил]-4-піперидиніл]карбамату (150 мг, 0,292 ммоль) і триетиламіну (0,049мл, 0,350 ммоль) у DCM (5 мл) при 0 °C обробляли метансульфонілхлоридом (0,025 мл, 0,321 ммоль). Розчину давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при цій температурі протягом 1 год. Додавали додатково 0,2 екв. триетиламіну і 0,4 екв. метансульфонілхлориду, й реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли DCM (20 мл) і обробляли водою (2 мл). Водний шар екстрагували DCM (50 мл). Органічні шари об'єднували й висушували MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали при зниженому тиску до сирого продукту (101 мг, 65 %), який використовували без подальшого очищення.

MS (ES+) m/z 532/534 (MH<sup>+</sup>).

(f) 1,1-Диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)[1-(2-[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл]-1-[(фенілметил)окси]метил)етил]-4-піперидиніл]карбамат

Спосіб 1: розчин 1,1-диметилетил[1-(2-хлор-1-[(фенілметил)окси]метил)етил]-4-піперидиніл](2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)карбамату (101 мг, 0,190 ммоль) у DMF (10мл) додавали по краплях до розчину натрієвої солі 7-(метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)ону (33,8 мг, 0,190 ммоль) у DMF (10 мл) (отриманої додаванням гідриду натрію (9,11 мг, 0,228ммоль) до 7-(метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону (33,8 мг, 0,190 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 5(e)) в DMF (10 мл)). Розчин перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі в атмосфері Ar. Реакційну суміш потім нагрівали до 60 °C і перемішували при цій температурі в атмосфері Ar протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища й додавали додатковий екв. гідриду натрію (9,11 мг, 0,228 ммоль) з перемішуванням в атмосфері аргону. Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 72 год.

Спосіб 2: розчин 1,1-диметилетил[1-(2-хлор-1-[(фенілметил)окси]метил)етил]-4-піперидиніл](2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)карбамату (343 мг, 0,645 ммоль) у DMF (10мл) додавали по краплях до розчину натрієвої солі 7-(метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону (138 мг, 0,774 ммоль) (отриманої додаванням гідриду натрію (60 %, 38,7 мг, 0,967 ммоль) до 7-(метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону (138 мг, 0,774 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 5(e)) в DMF (10 мл)). Розчин перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі в атмосфері аргону.

Реакційні суміші Способу 1 і Способу 2 об'єднували, і DMF видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли насиченим водним розчином (10 мл) бікарбонату натрію й водою (20 мл) і екстрагували DCM (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт хроматографували, елюючи 0-100 % EtOAc/гексан. Відповідні фракції об'єднували, отримуючи два завантаження продукту (завантаження 1: 167 мг, 38 %) і (завантаження 2: нижча чистота, 78 мг, 18 %).

MS (ES+) m/z 674 (MH<sup>+</sup>).

(g) 1,1-Диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)[1-(2-гідрокси-1-[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл]метил)етил]-4-піперидиніл]карбамат

Розчин 1,1-диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)[1-(2-[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл]-1-[(фенілметил)окси]метил)етил]-4-піперидиніл]карбамату (167 мг, 0,248 ммоль) в етанолі (20 мл) гідрували при тиску 1 атмосфери водню протягом приблизно 9 днів. Реакційну суміш фільтрували через целіт і промивали етанолом. Об'єднаний фільтрат і змиви упарювали при зниженому тиску, отримуючи продукт (162 мг, 91 %).

MS (ES+) m/z 584 (MH<sup>+</sup>).

(h) 1,1-Диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил){1-[(4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4H, 7H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл]карбамат

Розчин 1,1-диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил){1-(2-гідрокси-1-[[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл]метил]етил)-4-піперидиніл}карбамату (162 мг, 0,278 ммоль) у DCM (10 мл) в атмосфері аргону охолоджували до 0 °C і обробляли триетиламіном (0,046 мл, 0,333 ммоль) і метансульфонілхлоридом (0,026 мл, 0,333 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при цій температурі протягом 1 год. Додавали додатково 1,2 екв. триетиламіну (0,046 мл, 0,333 ммоль) і метансульфонілхлорид (0,026 мл, 0,333 ммоль) і розчин перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Додавали додатково 1,2 екв. триетиламіну (0,046 мл, 0,333 ммоль) і метансульфонілхлорид (0,026 мл, 0,333 ммоль), і розчин нагрівали до 50 °C протягом 6 год. Розчин охолоджували до температури оточуючого середовища, додавали насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) і водний шар екстрагували 20 % MeOH/DCM (3 × 100 мл). Органічні фази об'єднували, висушували  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували. Сирий продукт потім хроматографували, елюючи 0-15 % MeOH/DCM. Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи продукт (80 мг, 48 %).

MS (ES+) m/z 552 ( $\text{M}^+$ ).

(i) 1,1-Диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил){1-[(4,9-діоксо-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат

Розчин 1,1-диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил){1-[(4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4H, 7H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамату (80 мг, 0,145 ммоль) і DDQ (49,4 мг, 0,218 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) перемішували при 120 °C протягом 2 год. Додавали додатково 0,5 екв. DDQ (17 мг), і розчин перемішували ще 2 год. Суміші давали охолотитися до температури оточуючого середовища й обробляли насич.  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водний шар екстрагували 20 % MeOH/DCM (3 × 100 мл). Органічні шари об'єднували, висушували  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували, отримуючи сирий продукт (64 мг, 83 %).

MS (ES+) m/z 550 ( $\text{M}^+$ ).

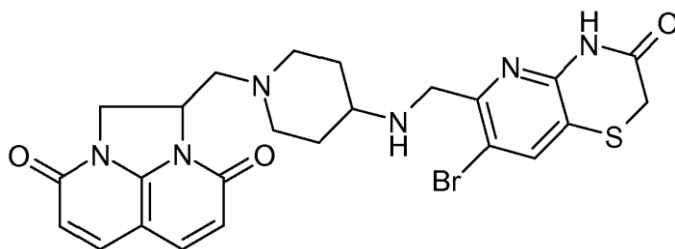
(j) Цільова сполука

Розчин 1,1-диметилетил(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил){1-[(4,9-діоксо-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамату (64 мг, 0,116 ммоль) у DCM (2 мл) і HCl в 1,4-діоксані (0,291 мл, 1,164 ммоль) перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт додавали на йонообмінну колонку й елювали MeOH (20 мл) і потім 2M  $\text{NH}_3$  в MeOH (15 мл), отримуючи вільну основу цільової сполуки (34 мг, 65 %).

$^1\text{H}$  ЯМР і LC-MS, ідентичні продукту Прикладу 3 А.

Вільну основу цільового продукту потім перетворювали на сіль HCl, розчиняючи в DCM (2 мл) і обробляючи 1 екв. 1M HCl у простому ефірі. Розчинники видаляли при зниженому тиску, отримуючи цільовий гідрохлорид.

Приклад 4 1-[(4-[(7-бromo-3-оксо-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]тіазин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



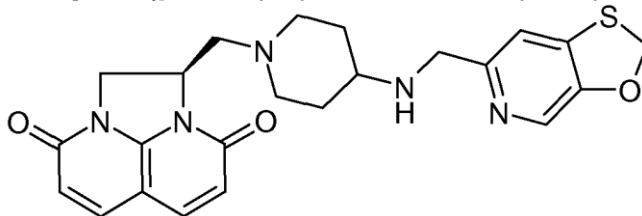
Суміш 1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (51 мг, 0,136 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 2(n)) у DCM (2 мл) і метанолі (0,1 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли триетиламіном (60 мкл, 0,438 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год., після чого додавали 7-бром-3-оксо-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]тіазин-6-карбоксальдегід (відносно синтезу див. WO2002056882 Приклад 33(e)) (37 мг, 0,136 ммоль). Суміш потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год., після чого додавали  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (86 мг, 0,408 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища ще 0,5 год., після чого додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (20 мл). Суміш екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 100 мл). Органічні екстракти висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), упарювали й хроматографували (0-20 % метанол/DCM),

отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі прозорого масла (36 мг, 48 %). MS (ES+) m/z 558 (MH<sup>+</sup>).

5  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) 1,32-1,51 (2H, м), 1,81-2,00 (2H, м), 2,20-2,41 (2H, м) 2,50-2,75 (3H, м), 2,93-3,03 (1H, м), 3,04-3,15 (1H, м), 3,46 (2H, с), 3,98 (2H, с), 4,32-4,41 (1H, м) 4,52-4,61 (1H, м), 4,98-5,04 (1H, м), 6,22-6,32 (2H, м), 7,48-7,51 (2H, м), 7,75 (1H, с).

Вільну основу в метанолі й хлороформі перетворювали на цільовий гідрохлорид, додаючи еквівалент 4М хлориду водню в 1,4-діоксані, з подальшим упарюванням насухо.

Приклад 5А (1R)-1-({4-([1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



10 (а) 2,2-Диметил-N-[6-(метилокси)-2-піридиніл]пропанамід

Суспензію триметилацетаміду (18,08 г, 178,744 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68,823 г, 211,242 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,488 г, 1,625 ммоль) і Xantphos (4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен) (1,880 г, 3,249 ммоль) в сухому дегазованому 1,4-діоксані (800 мл) в атмосфері аргону обробляли ультразвуком протягом 0,25 год. і потім обробляли 2-хлор-6-(метилокси)піридином (19,32 мл, 162,494 ммоль). Суміш потім нагрівали з обернутим холодильником протягом 24 год. Суміш упарювали, обробляли водою (1 л) і екстрагували 3х DCM (1л і потім 2 × 500 мл). Органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), упарювали й хроматографували (50-100 % DCM/40-60 петролейний ефір, потім 0-5 % метанол/DCM), отримуючи цільову сполуку в формі твердої речовини жовтого кольору (25,191 г, 121,111 ммоль, 75 %). Неочищені фракції повторно хроматографували (елюючи як вище), отримуючи додаткову кількість продукту (4,990 г, 23,990 ммоль, 15 %). Полний вихід 90 %.

MS (ES+) m/z 209 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

(b) N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-2,2-диметилпропанамід

25 Розчин 2,2-диметил-N-[6-(метилокси)-2-піридиніл]пропанаміду (55,011 г, 264,467 ммоль) у THF (450 мл) у тригорлій колбі на 1 л із внутрішнім термометром у атмосфері аргону охолоджували до -78 °C і обробляли н-бутиллітієм (232 мл, 581,847 ммоль) протягом 15 хвилин і потім давали нагрітися до 0 °C і перемішували при 0 °C протягом 7 год. Суміш потім повторно охолоджували до -78 °C і обробляли 1,2-диброметаном (27,3 мл, 317 ммоль) протягом 10 хвилин, і потім розчину давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин, за які вся тверда речовина, що утворилася, знову розчинялася. На цій стадії утворювався газ, тому на одне з горл колби поміщали газовий барбулятор. Потім за 10 хвил. акуратно додавали воду (100 мл). Потім додавали додаткову кількість води (500 мл), і суміш екстрагували простим діетиловим ефіром (3 × 500 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали, отримуючи сирий продукт. Потім його розчиняли в теплом етилацетаті (100мл) і залишали в морозилці протягом ночі. Отриману тверду речовину, яка кристалізувалася, відфільтровували, промивали охолодженням льодом простим діетиловим ефіром (20 мл) і висушували у вакуумі, отримуючи продукт у формі твердої речовини білого кольору (45,660 г, 159,011 ммоль, 60 %-ий вихід). Фільтрат упарювали, й залишок хроматографували (0-25 % етилацетат/40-60 петролейний ефір), отримуючи рекуперований вихідний матеріал (7,264 г, 34,9 ммоль) і продукт у формі твердої речовини білого кольору (8,038 г, 27,992 ммоль, 10 %-ий вихід). Продукти від перекристалізації й хроматографії на силікагелі були ідентичні по-своєму ЯМР і LC-MS і тому їх об'єднували.

45 MS (ES+) m/z 287/289 (MH<sup>+</sup>, 100 %).

(с) (2E)-3-[2-[(2,2-Диметилпропанойл)аміно]-6-(метилокси)-3-піридиніл]-2-бутилпропеноат

50 Суміш N-[3-бром-6-(метилокси)-2-піридиніл]-2,2-диметилпропанаміду (78,783 г, 274 ммоль), біс(трис-трет-бутилфосфін)паладію (0) (1 г, 1,957 ммоль) і трис(дифензиліденацетон)дипаладію (0) (0,892 г, 0,974 ммоль) в сухому дегазованому 1,4-діоксані (600 мл) обробляли н-бутилакрилатом (47,1мл, 329 ммоль) і дициклогексилметиламіном (64,5 мл, 302 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при 80 °C протягом 4 год. і потім при 120 °C протягом 3 год. Реакційну суміш потім упарювали, й додавали воду (1000 мл), і суміш екстрагували простим діетиловим ефіром (3 × 500 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали, отримуючи сирий продукт. Потім його розчиняли в DCM (300 мл) і



хроматографували (10-30 % етилацетат:40-60 петролейний ефір) і потім висушували у вакуумі, отримуючи продукт у формі твердої речовини білого кольору (87,412 г, 95 %).

MS (ES+) m/z 335 (M<sup>+</sup>, 100 %).

(d) 3-[2-[(2,2-Диметилпропаноїл)аміно]-6-(метилокси)-3-піридиніл]бутилпропаноат

5 Розчин (2E)-3-[2-[(2,2-диметилпропаноїл)аміно]-6-(метилокси)-3-піридиніл]-2-бутилпропаноату (43,706 г, 131 ммоль) у етанолі (450 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли паладієм на вугіллі (5,0 г, 47,0 ммоль) і потім перемішували при температурі оточуючого середовища під 1 атмосферою водню протягом 90 год. Реакційну суміш потім фільтрували через тонкий шар Кізельгуру, змиваючи продукт додатковою кількістю етанолу (200 мл). Розчинник потім упарювали, отримуючи продукт у формі жовтого масла (43,549, 99 %).

MS (ES+) m/z 337 (M<sup>+</sup>, 100 %).

(e) 7-(Метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

15 Суміш 3-[2-[(2,2-диметилпропаноїл)аміно]-6-(метилокси)-3-піридиніл]бутилпропаноату (86,01 г, 256 ммоль) у соляній кислоті (500 мл, 3000 ммоль) (6M водний розчин), нагрівали при 80 °C протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували, обробляли водою (500 мл), поміщали в 5-літрову конічну колбу й ретельно нейтралізували твердим карбонатом калію (близько 250 г) (спостерігається активне скипання). Суміш потім екстрагували сумішшю 20 % MeOH<sub>3</sub>/DCM (3 × 500 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (35,84 г, 79 %).

MS (ES+) m/z 179 (M<sup>+</sup>, 100 %).

(f) 7-(Метилокси)-1-[(2R)-2-оксиранілметил]-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-он

25 Розчин 7-(метилокси)-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(13)ону (4,974 г, 27,9 ммоль) у DMF (100 мл) при 0 °C в атмосфері аргону обробляли гідридом натрію (60 %, 1,340 г, 33,5 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 20 хвил. Реакційну суміш потім обробляли (2S)-2-оксиранілметил-3-нітробензол-сульфонатом (7,60 г, 29,3 ммоль), перемішували при 0 °C і потім давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Потім додавали воду (5 мл). Реакційну суміш упарювали, потім додавали насичений водний розчин бікарбонату (500 мл), і суміш екстрагували DCM (3 × 500 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт.

MS (ES+) m/z 235 (M<sup>+</sup>, 100 %).

(g) (1S)-1-(Гідроксиметил)-1,2,5,6-тетрагідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

35 Розчин 7-(метилокси)-1-[(2R)-2-оксиранілметил]-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(13)ону (1,167 г, 4,98 ммоль) у DMF (20 мл) в атмосфері аргону нагрівали при 120 °C протягом 6 год. Реакційну суміш потім упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі твердої речовини помаранчевого кольору (339 мг, 31 %). MS (ES+) m/z 221 (M<sup>+</sup>, 100 %).

Альтернативно реакційна суміш може бути нагріта в мікрохвильовому реакторі при 160 °C протягом 40 хвил.

40 (h) 1,1-Диметилетил(1-[(2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4H, 7H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-2-іл]метил)-4-піперидинілкарбамат

45 Розчин (1S)-1-(гідроксиметил)-1,2,5,6-тетрагідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (1,909 г, 8,67 ммоль) у DCM (100 мл) при 0 °C в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (1,450 мл, 10,40 ммоль) і потім метансульфонілхлоридом (0,743 мл, 9,54 ммоль) і потім давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином бікарбонату (100 мл), і суміш екстрагували DCM (2 × 100 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи сиру проміжну сполуку [(2S)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4H, 7H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-2-іл]метил метансульфонат. Його розчиняли в сухому ацетонітрилі (100мл) і потім обробляли піридином (1,402 мл, 17,34 ммоль) і 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбаматом (3,47 г, 17,34 ммоль) і нагрівали при 70 °C протягом 20 год. Через 20 год. додавали додаткову кількість 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамату (3,47 г, 17,34 ммоль) і піридину (1,402 мл, 17,34 ммоль), і температуру збільшували для нагрівання з обернутим холодильником (нагрівний блок 95 °C), і реакційну суміш перемішували при цій температурі ще 4 год. Реакційну суміш потім упарювали, потім додавали насичений водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), і суміш екстрагували DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт у формі твердої речовини коричневого кольору. MS (ES+) m/z 403 (M<sup>+</sup>, 100 %).

60 (i) 1,1-Диметилетил(1-[(1R)-4,9-діоксо-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-

іл]метил}-4-піперидиніл) карбамат

Розчин 1,1-диметилетил(1-[(2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4H, 7H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-2-іл]метил}-4-піперидиніл)карбамату (5,710 г, 14,19 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) при температурі оточуючого середовища обробляли DDQ (4,83 г, 21,28 ммоль) і потім нагрівали при 120 °C протягом 1 год. Реакційну суміш потім охолоджували до температури оточуючого середовища. Реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином  $K_2CO_3$  (5 %, 1000 мл) і екстрагували DCM (3 × 500 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт у формі твердої речовини коричневого кольору. Реакцію повторювали, використовуючи додаткову частину карбамату (2,889 г, 7,18 ммоль) в 1,4-діоксані (50 мл) з DDQ (2,444 г, 10,77 ммоль). Реакцію здійснювали й обробку проводили як описано вище, та об'єднані залишки хроматографували (0-100 % етилацетат:40-60 петролейний ефір, потім 0-20 % метанол:етилацетат), отримуючи продукт у формі твердої речовини коричневого кольору (1,532 г). MS (ES+) m/z 401 ( $MH^+$ , 100 %).

(j) (1R)-1-[(Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид

Розчин 1,1-диметилетил(1-[(1R)-4,9-діоксо-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-іл]метил}-4-піперидиніл)карбамату (1,532 г, 3,83 ммоль) у хлороформі (20 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли 4M HCl в 1,4-діоксані (10 мл, 40,0 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. Потім додавали метанол (20мл), і реакційну суміш перемішували ще 0,25 год. Реакційну суміш потім упарювали і розтирали з простим діетиловим ефіром (20мл). Тверду речовину потім висушували у вакуумі, отримуючи неочищений продукт у формі твердої речовини коричневого кольору (1,443 г, 101 %).

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

1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид, одержаний цим загальним способом (Приклад 5(a)-(j)), аналізували хіральною ВЕРХ (Chiralpak AS-H (5 мікрон), і було виявлено, що він є єдиним енантіомером, імовірно R.

(k) Цільова сполука

Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (неочищений продукт) (575 мг, 1,540 ммоль) у хлороформі (20мл) і метанолі (1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,644 мл, 4,62 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. Розчин потім обробляли [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) (258 мг, 1,540 ммоль) і перемішували ще 0,5 год. Розчин потім обробляли  $NaBH(OAc)_3$  (979 мг, 4,62 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  (100 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували ( $MgSO_4$ ), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору (574 мг, 1,273 ммоль, 83 %).

$\delta H$  ( $CDCl_3$ , 250 МГц) 1,25-1,45 (2H, м), 1,75-1,95 (2H, м), 2,20-2,45 (2H, м), 2,45-2,55 (1H, м), 2,60-2,75 (2H, м), 2,90-3,00 (1H, м), 3,05-3,15 (1H, дд), 3,85 (2H, с), 4,30-4,40 (1H, м), 4,55-4,65 (1H, м), 4,95-5,05 (1H, м), 5,75 (2H, с), 6,25 (1H, м), 6,30 (1H, м), 7,20 (1H, с), 7,45-7,52 (2H, м), 8,00 (1H, с)

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

Вільну основу в DCM/MeOH 2:1 (15 мл) обробляли 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільовий гідрохлорид.

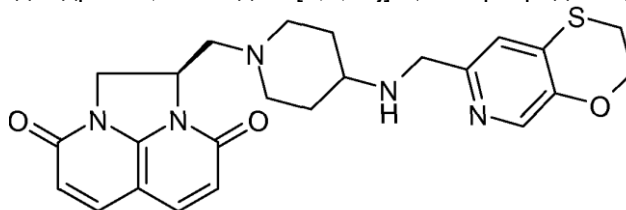
Приклад 5B (1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон бензоат

(1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон розчиняли в метанолі й обробляли бензойною кислотою (1 еквівалент). Концентрація, обробка простим діетиловим ефіром і випарювання розчинників при зниженому тиску дали продукт у формі бензоату.

Приклад 5C (1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон ди-трифторацетат

(1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид в елюенті [10 % MeCN у воді (вміст TFA 0,1 %)] наносили на колонку для препаративної ВЕРХ із зворотною фазою. Фракції, що містять продукт, об'єднували, концентрували й концентрат ліофілізували. Продукт виділяли у формі липкої білої піни після висушування (протягом вихідних) над  $P_2O_5$ .

Приклад 6А (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (511 мг, 1,369 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 5(j)) в хлороформі (20 мл) і метанолі (1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,572 мл, 4,11 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. Розчин потім обробляли 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60) (248 мг, 1,369 ммоль) і перемішували ще 0,5 год. Розчин потім обробляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (870 мг, 4,11 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору (499 мг, 78 %).

MS (ES+) m/z 466 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц) 1,21-1,48 (2H, м), 1,72-1,92 (2H, м), 2,12-2,39 (2H, м) 2,41-2,78 (3H, м), 2,89-3,22 (4H, м), 3,78 (2H, с), 4,28-4,48 (3H, м) 4,50-4,61 (1H, м), 4,96-5,04 (1H, м), 6,19-6,32 (2H, м), 7,01 (1H, с), 7,42-7,53 (2H, м), 8,00 (1H, с).

Вільну основу в DCM/MeOH 2:1 (15 мл) обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільовий гідрохлорид.

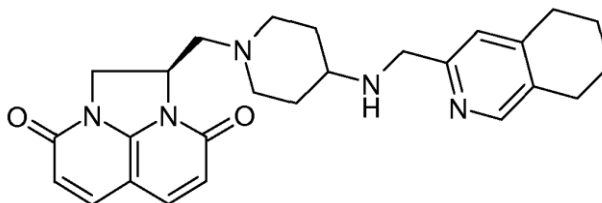
Приклад 6В (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид

(1R)-1-({4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон розчиняли в метанолі й обробляли бензойною кислотою (1 еквівалент). Випарювання розчинників при зниженому тиску дало продукт у формі бензоату.

Приклад 6С (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дитрифторацетат

(1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид наносили на колонку для препаративної ВЕРХ із зворотною фазою в суміші 10 % MeCN у воді, що містить 0,1 % TFA. Фракції, що містять продукт, об'єднували, концентрували й концентрат ліофілізували. Продукт (сіль біс-TFA) виділяли у формі твердої речовини білого кольору після висушування над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Приклад 7 (1R)-1-({4-[(5,6,7,8-Тетрагідро-3-ізохінолінілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



(а) 5,6,7,8-Тетрагідро-3-ізохінолінетилкарбоксилат

Розчин 1,7-октадііну (4,00 мл, 30,1 ммоль) і етилціаноформіату (2,95 мл, 30,1 ммоль) у сухому дегазованому 1,4-діоксані (500 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли циклопентадієніл-кобальт(І)-дикарбонілом (0,814 г, 4,52 ммоль) і потім нагрівали з обернутим холодильником протягом 18 год. Реакційну суміш потім упарювали, обробляли толуолом (100 мл), повторно упарювали, розчиняли в DCM (100 мл), фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи DCM, органічні екстракти упарювали, хроматографували (0-100 %DCM:40-60 петролейний ефір, потім 0-10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі неочищеного коричневого масла (1,27 г, 21 %).

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

(b) 5,6,7,8-Тетрагідро-3-ізохінолінметанол

Розчин 5,6,7,8-тетрагідро-3-ізохінолінетилкарбоксилату (1,27 г, 6,19 ммоль) у THF (50 мл) при -78 °C у атмосфері аргону обробляли LiAlH<sub>4</sub> (1М розчин у THF, 6,19 мл, 6,19 ммоль) і давали нагрітися до температури оточуючого середовища. Після 10 хвилин при температурі оточуючого середовища послідовно додавали воду (1 мл), 2М водний розчин NaOH (1 мл) і воду (1 мл), і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Суміш потім фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи THF (50 мл), органічні екстракти потім упарювали, хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі помаранчевого масла (0,572 г, 57 %).

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

(c) 5,6,7,8-Тетрагідро-3-ізохінолінкарбальдегід

Розчин 5,6,7,8-тетрагідро-3-ізохінолінметанолу (572 мг, 3,50 ммоль) у (DCM) (10 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли діоксидом марганцю (3,047 г, 35,0 ммоль) і потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год. Реакційну суміш потім фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи DCM (50 мл), органічні екстракти упарювали, отримуючи сирий продукт у формі коричневого масла (435 мг, 77 %). MS (ES+) m/z 162 (MH<sup>+</sup>).

(d) Цільова сполука

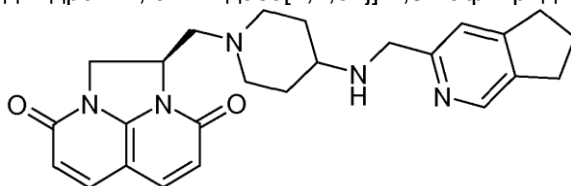
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (87 мг, 0,233 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 5(j)) в хлороформі (5 мл) і метанолі (0,2 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (97 мкл, 0,699 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. Розчин потім обробляли 5,6,7,8-тетрагідро-3-ізохінолінкарбальдегідом (37,6 мг, 0,233 ммоль) і перемішували ще 0,5 год. Розчин потім обробляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (148 мг, 0,699 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору (66 мг, 64 %).

MS (ES+) m/z 446 (MH<sup>+</sup>).

δH (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц) 1,22-1,51 (2H, м), 1,71-1,99 (7H, м), 2,15-2,38 (2H, м), 2,45-2,82 (4H, м), 2,61-3,22 (4H, м), 3,85 (2H, с), 4,29-4,42 (1H, м), 4,50-4,61 (1H, м), 4,96-5,04 (1H, м), 6,18-6,32 (2H, м), 7,00 (1H, с), 7,47-7,59 (2H, м), 8,21 (1H, с).

Вільну основу в DCM/MeOH 2:1 (15 мл) обробляли одним еквівалентом 1М HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільовий гідрохлорид.

Приклад 8 (1R)-1-[(4-[(6,7-Дигідро-5H-циклопента[с]піридин-3-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



(a) 6,7-Дигідро-5H-циклопента[с]піридин-3-етилкарбоксилат

Розчин 1,6-гептадіїну (1,242 мл, 10,85 ммоль) і етилціаноформіату (1,063 мл, 10,85 ммоль) у сухому дегазованому 1,4-діоксані (100 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли циклопентадієніл-кобальт(I)-дикарбонілом (0,293 г, 1,628 ммоль) і потім нагрівали з обернутим холодильником протягом 18 год. Реакційну суміш потім упарювали, обробляли толуолом (100 мл), знову упарювали, розчиняли в DCM (100 мл), фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи DCM, органічні екстракти упарювали, хроматографували (0-100 % DCM:40-60 петролейний ефір, потім 0-10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі неочищеного коричневого масла (427 мг, 21 %). MS (ES+) m/z 192 (MH<sup>+</sup>).

(b) 6,7-Дигідро-5H-циклопента[с]піридин-3-ілметанол

Розчин 6,7-дигідро-5H-циклопента[с]піридин-3-етилкарбоксилату (427 мг, 2,233 ммоль) у (THF) (20 мл) при -78 °C у атмосфері аргону обробляли LiAlH<sub>4</sub> (1М у THF) (2,233 мл, 2,233 ммоль) і давали нагрітися до температури оточуючого середовища. Після 10 хвилин при температурі оточуючого середовища послідовно додавали воду (1 мл), 2М водний розчин NaOH (1 мл) і воду (1 мл), і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5

год. Суміш потім фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи THF (50 мл), органічні екстракти потім упарювали, хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі помаранчевого масла (189 мг, 57 %). MS (ES+) m/z 150 (MH<sup>+</sup>).

(с) 6,7-Дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-3-карбальдегід

Розчин 6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-3-ілметанолу (189 мг, 1,267 ммоль) у DCM (10 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли діоксидом марганцю (1,101 г, 12,67 ммоль) і потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год., фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи DCM (40 мл), органічні екстракти упарювали, отримуючи сирий продукт у формі коричневого масла (110 мг, 59 %).

MS (ES+) m/z 148 (MH<sup>+</sup>).

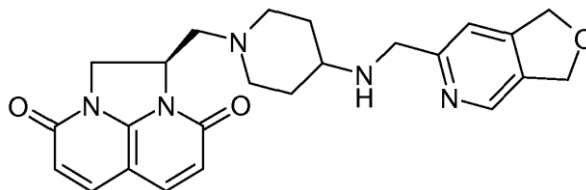
(d) Цільова сполука

Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (82 мг, 0,220 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 5(j)) в хлороформі (5 мл) і метанолі (0,2 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (92 мкл, 0,659 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. Розчин потім обробляли 6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-3-карбальдегідом (32,3 мг, 0,220 ммоль) і перемішували ще 0,5 год. Розчин потім обробляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (140 мг, 0,659 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору (39 мг, 41 %). MS (ES+) m/z 432 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц) 1,32-1,59 (2H, м), 1,82-2,40 (6H, м) 2,51-2,72 (3H, м), 2,82-3,18 (6H, м), 3,95 (2H, с), 4,31-4,42 (1H, м), 4,50-4,61 (1H, м), 4,92-5,08 (1H, м), 6,19-6,32 (2H, м), 7,23 (1H, с), 7,42-7,53 (2H, м), 8,38 (1H, с).

Вільну основу в DCM/MeOH 2:1 (15 мл) обробляли одним еквівалентом 1М HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільовий гідрохлорид.

Приклад 9 (1R)-1-({4-[(1,3-Дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



(a) 1,3-Дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-етилкарбоксилат

Розчин ди-2-пропін-1-ілового ефіру (5,01 г, 53,2 ммоль) і етилціаноформіату (5,21 мл, 53,2 ммоль) у сухому дегазованому 1,4-діоксані (500 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли циклопентадієніл-кобальт(I)-дикарбонілом (1,437 г, 7,98 ммоль) і потім нагрівали з обернутим холодильником (нагрівний блок 120 °C) протягом 18 год. Реакційну суміш упарювали, обробляли толуолом (100 мл), повторно упарювали, розчиняли в DCM (100 мл), фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи DCM, органічні екстракти упарювали, хроматографували (0-100 % DCM:40-60 петролейний ефір, потім 0-10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі неочищеної твердої речовини коричневого кольору (0,871 г) і неочищений продукт у формі чорного масла (2,684 г), який знову хроматографували (0-10-10 % метанол/DCM), отримуючи додаткову кількість матеріалу в формі твердої речовини коричневого кольору (1,261 г). Загальний одержаний продукт був (2,132 г, 21 %). MS (ES+) m/z 194 (MH<sup>+</sup>).

(b) 1,3-Дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-ілметанол

Розчин 1,3-дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-етилкарбоксилату (0,871 г, 4,51 ммоль) у THF (20 мл) при -78 °C у атмосфері аргону обробляли LiAlH<sub>4</sub> (1М у THF) (4,51 мл, 4,51 ммоль) і давали нагрітися до температури оточуючого середовища. Після 10 хвилин при температурі оточуючого середовища послідовно додавали воду (1 мл), 2М водний розчин NaOH (1 мл) і воду (1 мл), і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Суміш потім фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи THF (50 мл), органічні екстракти потім упарювали, хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі помаранчевого масла (66 мг, 10 %). MS (ES+) m/z 152 (MH<sup>+</sup>).

(с) 1,3-Дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-карбальдегід

Розчин 1,3-дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-ілметанолу (66 мг, 0,437 ммоль) у DCM (5 мл) при

температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли діоксидом марганцю (380 мг, 4,37ммоль) і потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год., фільтрували через тонкий шар Кісельгуру, елюючи DCM (40 мл) і метанолом (10 мл), органічні екстракти упарювали, отримуючи сирий продукт у формі коричневого масла (65 мг, 100 %)

5 MS (ES+) m/z 150 (MH<sup>+</sup>).

(d) Цільова сполука

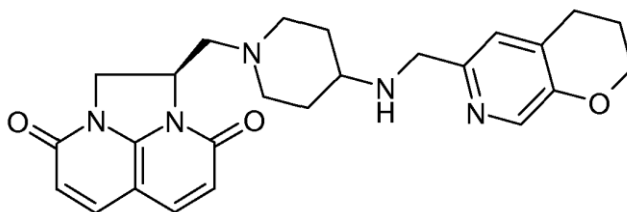
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (121 мг, 0,324 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 5(j)) у хлороформі (5 мл) і метанолі (0,2 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,136 мл, 0,972 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. Розчин потім обробляли 1,3-дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-карбальдегідом (48,3 мг, 0,324 ммоль) і перемішували ще 0,5 год. Розчин потім обробляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (206 мг, 0,972 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору (37 мг, 26 %).

MS (ES+) m/z 434 (MH<sup>+</sup>).

20  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц) 1,21-1,52 (2H, м), 1,78-2,00 (2H, м), 2,15-2,40 (2H, м), 2,49-3,15 (5H, м), 3,95 (2H, с), 4,31-4,48 (1H, м), 4,50-4,62 (1H, м), 4,92-5,19 (5H, м), 6,19-6,32 (2H, м), 7,27 (1H, с), 7,41-7,54 (2H, м), 8,45 (1H, с).

Вільну основу в DCM/MeOH 2:1 (15 мл) обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільову моно сіль.

25 Приклад 10 (1R)-1-({4-[(3,4-Дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



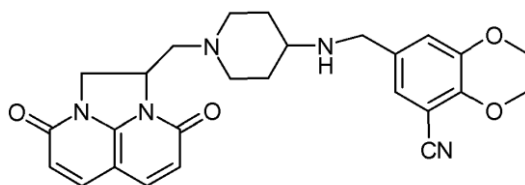
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (відносно одержання див. Приклад 5(j)) (51 мг, 0,14 ммоль) у суміші хлороформ:метанол (9:1, 3 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,06 мл) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 10 хвил. Розчин потім обробляли 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 126(e)) (21 мг, 0,133 ммоль) і перемішували ще 2 год. Розчин потім обробляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (87 мг) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору (20 мг, 32 %).

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

$\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) 1,15-1,49 (2H, м), 1,61-1,95 (2H, м), 1,99-2,09 (2H, м), 2,20-2,38 (1H, м), 2,45-2,85 (6H, м), 2,92-3,02 (1H, м), 3,05-3,15 (1H, м), 3,78 (2H, с), 4,20 (2H, т), 4,30-4,42 (1H, м), 4,52-4,61 (1H, м), 4,95-5,05 (1H, м), 6,23-6,32 (2H, м), 7,00 (1H, с), 7,47-7,50 (2H, м), 8,07 (1H, с).

45 Вільну основу в DCM обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільовий гідрохлорид.

Приклад 11 7-({1-[(4,9-Діоксо-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}аміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил гідрохлорид (2:1 суміш R:S)



(а) 1,1-Диметилетил 1-((2R)-2-гідрокси-3-[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1(2H)-іл]пропіл]-4-піперидиніл) карбамат

Суміш 7-(метилокси)-1-[(2R)-2-оксиранілметил]-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону  
5 (отриманого згідно із загальним способом. Прикладу 5(f), але з використанням (2R)-2-оксиранілметил-3-нітробензолсульфонату) (3,1 г, 13,3 ммоль) і 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамату (2,7 г, 13,3 ммоль) у DMF (3 мл) нагрівали при 110 °С протягом 1 год. DMF потім випарювали. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % метанол/дихлорметан, отримуючи бажану сполуку у формі твердої речовини  
10 ясно-жовтого кольору, імовірно енантіомер R (3,9г; 89 %; 90 %-а чистота).

MS (ES+) m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

(b) 1,1-Диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4H, 7H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-2-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат (2:1 суміш R:S)

Розчин 1,1-диметилетил(1-[(2R)-2-гідрокси-3-[7-(метилокси)-2-оксо-3,4-дигідро-1,8-  
15 нафтиридин-1(2H)-іл]пропіл]-4-піперидиніл)карбамату (3,9 г, 8,97 ммоль) у хлороформі (150 мл) і триетиламіні (3,1мл) в атмосфері аргону обробляли при температурі оточуючого середовища ангідридом метансульфонової кислоти (3,1 г, 17,94 ммоль) і потім нагрівали з обернутим холодильником протягом 2,5 год. Розчинники випарювали, і залишок розчиняли в ацетонітрилі (150 мл) і обробляли йодидом натрію (6,7 г, 44,85 ммоль) і нагрівали при 80 °С. Після  
20 випарювання ацетонітрилу протягом 45 хвилин і розділення залишку між водою (250 мл) і 20 % метанол/дихлорметан (250 мл) шари розділяли, й водний шар екстрагували 20 % метанол/дихлорметан (4 × 250 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали. Сировину очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % метанол/дихлорметан, отримуючи бажану сполуку у формі  
25 яскраво-помаранчевої піни (1,83 г; 57 %, із залишками триетиламіну). Водний шар упарювали й потім обробляли хлороформ; тверду речовину відфільтровували, і хлороформ випарювали, отримуючи 2,77 г твердої речовини жовтого кольору. Тверду речовину розчиняли в метанолі і поміщали на картридж SCX, заздалегідь зволожений метанолом. Картридж промивали метанолом (50 мл) і потім 2М аміаку в метанолі (50 мл). 2М аміак у метанолі випарювали,  
30 отримуючи чистий продукт у формі твердої речовини білого кольору (220 мг), імовірно 2:1 суміш R:S). MS (ES+) m/z 403 (MH<sup>+</sup>).

(c) 1,1-Диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат (2:1 суміш R:S)

Суміш 1,1-диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4H, 7H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-  
35 нафтиридин-2-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамату (2:1 суміш R:S) (1,83 г, 4,55 ммоль) і DDQ (1,6 г, 6,83 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл) перемішували при 60 °С в атмосфері аргону протягом ночі. Додавали додаткову кількість DDQ (1,6 г, 6,83 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 60 °С ще 1 год. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища, обробляли 5 %-им водним розчином карбонату калію (600 мл) і екстрагували 20 %  
40 метанол/дихлорметан (3 × 500 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт у формі коричневого масла. LC-MS показала, що все ще залишалося ~8 % вихідного матеріалу, тому масло об'єднували з додатковою кількістю вихідного матеріалу (220 мг), рекуперованого з водного розчину на попередній стадії, і розчиняли в 1,4-діоксані (100 мл), обробляли 1 екв. DDQ і нагрівали при  
45 60 °С протягом 1 год. LC-MS показала, що реакція не була повною, тому додавали 0,5 г DDQ, і реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 0,5 год. Дослідження показало, що реакція була повною, тому реакційну суміш обробляли 5 %-им водним розчином карбонату калію (500 мл) і екстрагували 20 % метанол/дихлорметан (2 × 500 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи продукт у формі  
50 світло-коричневої піни (1 г, 50 %).

MS (ES+) m/z 401 (MH<sup>+</sup>).

(d) 1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (2:1 суміш R:S)

1,1-Диметилетил{1-[(4,9-діоксо-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-1-  
55 іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат (2:1 суміш R:S) (1 г, 2,5 ммоль) розчиняли в хлороформі (10

мл) і обробляли 4М HCl у розчині (10 мл) в 1,4-діоксані при температурі оточуючого середовища. Осідала тверда речовина, тому для її розчинення додавали певну кількість метанолу. Через 1 год. LCMS показала, що реакція була повною, тому додавали додаткову кількість метанолу, щоб розчинити всі тверді частки, після чого додавали толуол (~50 мл). Всі розчинники випарювали при зниженому тиску, отримуючи тверду речовину жовтого кольору. Тверду речовину розчиняли в 100 мл метанолу й перемішували із смолою Amberlyst A21 протягом 1 год. Смола потім відфільтровували, і метанол видаляли, отримуючи 0,7 г коричневої смоли. Смола розчиняли в метанолі й завантажували на картридж SCX, який був заздалегідь зволожений метанолом. Картридж промивали метанолом і потім 2М аміаку в метанолі. 2М аміак у метанолі упарювали, отримуючи продукт у формі світло-коричневої смоли (0,6 г, 80 %).

MS (ES+) m/z 301 (MH<sup>+</sup>).

Продукт, одержаний цим загальним способом, аналізували хіральною ВЕРХ (Chiralpak AS-H (5 микрон) з 90:10:0,1 ацетонітрил:метанол:ізопропіламін як мобільна фаза). Відношення ізомерів (імовірно R:S) складало приблизно 2:1.

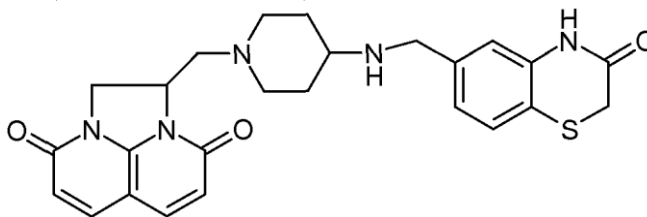
(e) Цільова сполука

1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (2:1 суміш R:S) (60 мг, 0,2 ммоль) і 7-форміл-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил (відносно синтезу див. WO06014580 Приклад одержання 13 або WO2007122258 Приклад 31(d)) (37,8 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в дихлорметані/метанолі (2/0, 1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Суміш потім обробляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (85 мг, 0,4 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Потім додавали насичений розчин бікарбонату натрію (15 мл), і водний шар екстрагували 20 % метанол/дихлорметан (3 × 35 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-20 % метанол/дихлорметан, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі ясно-жовтої смоли (26 мг, 27 %).

<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, (250 МГц) 1,15-1,45 (м, 2H), 1,53 (с ушир., 1H), 1,70-1,90 (м, 2H), 2,15-2,35 (м, 1H), 2,35-2,55 (м, 1H), 2,55-2,75 (м, 2H), 2,85-3,00 (м, 2H), 3,00-3,15 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 4,25-4,45 (м, 5H), 4,50-4,65 (м, 1H), 4,90-5,10 (м, 1H), 6,20-6,35 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 2H), 7,40-7,55 (м, 2H). MS (ES+) m/z 474 (MH<sup>+</sup>).

Цільову сполуку отримували, розчиняючи вільну основу в DCM і обробляючи її 1 еквівалентом 1М HCl у простому діетиловому ефірі. Потім його упарювали насухо й висушували у вакуум-ексикаторі у присутності P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Приклад 12 1-[(4-[(3-Оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид (2:1 суміш R:S)



1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (2:1 суміш R:S, відносно одержання див. Приклад 11(d)) (60 мг, 0,2 ммоль) і 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2002056882, Приклад 6(c)) (38,6 мг, 0,2 ммоль) розчиняли в дихлорметані/метанолі (2/0, 1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Потім суміш обробляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (85 мг, 0,4 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Потім додавали насичений розчин бікарбонату натрію (20 мл), і водний шар екстрагували 20 % метанол/дихлорметан (3 × 35 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-20 % метанол/дихлорметан, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (37 мг, 39 %).

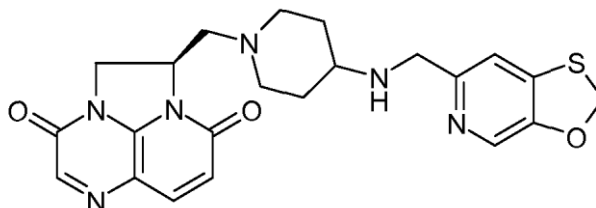
<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, (250 МГц) 1,20-1,45 (м, 2H), 1,70-2,15 (м, 4H), 2,15-2,40 (м, 2H), 2,40-2,75 (м, 3H), 2,95 (д, 1H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 4,30-4,45 (м, 1H), 4,50-4,65 (м, 1H), 4,90-5,10 (м, 1H), 6,20-6,35 (м, 2H), 6,85-7,00 (м, 2H), 7,25 (д, 1H), 7,40-7,60 (м, 2H), 8,53 (с ушир., 1H). MS (ES+) m/z 478 (MH<sup>+</sup>).

Цільову сполуку отримували, розчиняючи вільну основу в DCM/MeOH і обробляючи її 1 еквівалентом 1М HCl у простому діетиловому ефірі. Потім його упарювали насухо й висушували



у вакуум-ексикаторі в присутності  $P_2O_5$  протягом 4 днів.

Приклад 13А (1R)-1-({4-[[1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



5 (а) 6-(Метилокси)-3-нітро-2-піридинамін

Розчин/суспензію 2-хлор-6-(метилокси)-3-нітропіридину (65,7 г, 348 ммоль) у 2М аміаку в метанолі (500 мл, 1000 ммоль) і водного розчину аміаку (500 мл, 348 ммоль) перемішували при 65 °С протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували, і тверду речовину відфільтровували й промивали водою (2 × 100 мл). Тверду речовину висушували у вакуумній сушильній шафі при 40 °С протягом ночі, отримуючи продукт у формі твердої речовини яскраво-жовтого кольору (52,14 г, 84 %-а чистота за ЯМР, 74 %).

MS (ES+) m/z 170 (MH<sup>+</sup>).

(b) 6-(Метилокси)-2,3-піридиндіамін

6-(Метилокси)-3-нітро-2-піридинамін (26 г, 129 ммоль) суспендували в етанолі (500 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону й потім обробляли паладієм на вугіллі (15 г, 14,10 ммоль) (10 % паста). Реакційну суміш перемішували при менш ніж 1 атм. водню протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту й цей шар промивали етанолом (500 мл). Етанол випарювали, отримуючи продукт у формі фіолетового масла (20,68 г, неочищений). MS (ES+) m/z 140 (MH<sup>+</sup>).

20 (c) N-[2-Аміно-6-(метилокси)-3-піридиніл]етилгліцинат

6-(Метилокси)-2,3-піридиндіамін (21,7 г, приблизно 87 %-а чистота, 136 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (500 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону й потім обробляли карбонатом калію (24,38 г, 176 ммоль) і етилбромацетатом (18,13 мл, 163 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Ацетонітрil потім видаляли у вакуумі. Реакцію повторювали, використовуючи додаткову кількість 6-(метилокси)-2,3-піридиндіаміну (20,68 г, 87 %-а чистота, 129 ммоль), у ацетонітрилі (500 мл), карбонат калію (23,23 г) і етилбромацетат (17,27 г) і реакційну суміш знову перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі, й ацетонітрil потім видаляли у вакуумі. Залишки розділяли між водою (1 л) і етилацетатом (1 л) і шари розділяли. Водний шар екстрагували ще раз етилацетатом (1 л), і об'єднані органічні екстракти висушували над  $MgSO_4$ , фільтрували й упарювали, отримуючи фіолетове масло (64 г). Масло обробляли DCM (300 мл) і нерозчинні домішки відфільтровували. Розчин DCM завантажували на 800 г колонку з силікагелем і елюювали 0-2 % MeOH/DCM, отримуючи 40,6 г бажаного продукту у формі твердої речовини коричневого кольору (LCMS і ЯМР відповідають 75 % бажаного продукту з 15 % циклізованого продукту 6-(метилокси)-1,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-3(2H)-ону і 6,4 г циклізованого продукту 6-(метилокси)-1,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-3(2H)-ону у формі твердої речовини фіолетового кольору.

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

(d) 6-(Метилокси)-1,4-дигідропіридо[2,3-b]піразин-3(2H)-он

40 N-[2-аміно-6-(метилокси)-3-піридиніл]етилгліцинат (40,6г, 135ммоль) розчиняли в тетрагідро-фурані (THF) (1 л) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону й обробляли трет-бутоксидом калію (15,17 г, 135 ммоль). Після 2 год. при температурі оточуючого середовища додавали насичений розчин  $NH_4Cl$  (500 мл), і THF випарювали. Додавали воду (500 мл), потім 20 % MeOH/DCM (1л); нерозчинний матеріал відфільтровували, промивали простим діетиловим ефіром і висушували у вакуумній сушильній шафі при 40 °С протягом ночі, отримуючи бажаний продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (15,3 г): LCMS і ЯМР відповідали продукту (9 % окисленого матеріалу за даними ЯМР).

Ці дві фази переносили на ділільну воронку й розділяли. Водний шар екстрагували ще двічі з використанням 20 % MeOH/DCM (2 × 500 мл), і об'єднані органічні екстракти висушували над  $MgSO_4$ , фільтрували й упарювали, отримуючи тверду речовину коричневого кольору, яку промивали додатковою кількістю простого діетилового ефіру, отримуючи додаткову кількість бажаного продукту в формі твердої речовини ясно-зеленого кольору (7,7 г): LCMS і ЯМР, відповідні продукту (20 % окисленого матеріалу за даними ЯМР).

MS (ES+) m/z 180 (Mn<sup>+</sup>).

Альтернативна процедура:

N-[2-Аміно-6-(метилокси)-3-піридиніл]етилгліцинат (16,2 г, 72 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (500 мл) і охолоджували до 0 °С (охолодження у ванні з льодом) в атмосфері аргону. Потім розчин обробляли трет-бутоксидом калію (1М в THF, 80 мл, 80 ммоль). Після 1,5 год. реакційну суміш обробляли оцтовою кислотою (80 ммоль) і упарювали, отримуючи тверду речовину темного кольору. Цю тверду речовину розтирали з водою (200 мл), фільтрували й висушували у вакуумі (~13 г, кільк.), після чого вона може використовуватися без подальшого очищення

(е) 6-(Метилокси)-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-1(2H)-фенілметилкарбоксилат

До 6-(метилокси)-1,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-3(2H)-ону (6,35 г, 35,4 ммоль) в етилацетаті (600 мл) /бікарбонаті натрію (насич. розчин) (200 мл) при енергійному перемішуванні додавали при температурі оточуючого середовища бензилхлорформіат (5,31 мл, 37,2 ммоль). Через 45 хвилин реакція була повною. Шари розділяли, й органічний шар висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи бажаний продукт у формі твердої речовини брудно-білого кольору (11 г, 99 %).

MS (ES+) m/z 314 (Mn<sup>+</sup>).

(f) 6-(Метилокси)-4-[(2R)-2-оксиранілметил]-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-1(2H)-феніл-метилкарбоксилат

6-(Метилокси)-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-1(2H)-фенілметилкарбоксилат (11г, 35,1ммоль) розчиняли в DMF (300 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону, отримуючи жовтий розчин. Розчин потім охолоджували у ванні з льодом і обробляли гідридом натрію (1,685 г, 42,1 ммоль). Розчину давали нагрітися до температури оточуючого середовища. Через 20 хвилин додавали (2S)-2-оксиранілметил-3-нітробензолсульфонат (9,56 г, 36,9 ммоль). Через 1 год. весь вихідний матеріал був витрачений, тому реакційну суміш обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію (350 мл) і водний шар екстрагували DCM (3 × 400 мл). Об'єднані органічні шари висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи світло-коричнєве масло (16,93 г). Продукт використовували як сирий продукт на наступній стадії.

MS (ES+) m/z 370 (Mn<sup>+</sup>).

(g) (1S)-1-(Гідроксиметил)-3,8-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-5-фенілметилкарбоксилат

6-(Метилокси)-4-[(2R)-2-оксиранілметил]-3-оксо-3,4-дигідропіrido[2,3-*b*]піразин-1(2H)-феніл-метилкарбоксилат (сирий продукт, 15,93 г, імовірно 32,8 ммоль) розчиняли в DMF (250 мл) при температурі оточуючого середовища й нагрівали при 130 °С протягом 2 ночей і при 120 °С протягом однієї ночі. Реакція була повною, тому DMF випарювали, й залишок обробляли водою/сольовим розчином (350/50 мл) і DCM (500 мл). Шари розділяли, й водний шар екстрагували ще раз DCM (500мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи коричневе масло, яке висушували під високим вакуумом протягом вихідних. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-10 % метанол/дихлорметан, отримуючи бажаний продукт у формі золотої піни (3,6 г, 30,9 %).

MS (ES+) m/z 356 (Mn<sup>+</sup>).

(h) (1S)-1-(Гідроксиметил)-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон

(1S)-1-(Гідроксиметил)-3,8-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-5-фенілметилкарбоксилат (1,6 г, 4,50 ммоль) розчиняли в етанолі (100 мл) при температурі оточуючого середовища й потім обробляли паладієм на вугіллі (10 % паста) (1 г, 0,940 ммоль). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища при менш ніж 1 атм. водню протягом 3 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар целіту й домішки промивали додатково кількістю етанолу. Продукт потім елюювали DMF (400 мл), і DMF випарювали, отримуючи тверду речовину коричневого кольору (780 мг). Цю тверду речовину потім суспендували в 30 % MeOH/DCM (150 мл) і перемішували з діоксидом марганцю (1,174 г, 13,51 ммоль) при температурі оточуючого середовища протягом 5 год. і потім фільтрували через шар целіту, який промивали 20 % метанол/дихлорметан (100 мл). Розчинники упарювали, отримуючи бажану сполуку у формі твердої речовини коричневого кольору (750 мг, 76 %). MS (ES+) m/z 220 (Mn<sup>+</sup>).

(i) [(1S)-3,8-Діоксо-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-1-іл]метилметансульфонат

(1S)-1-(Гідроксиметил)-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (750мг, 3,42ммоль) суспендували в сухому DCM (100 мл) при температурі оточуючого середовища в

атмосфері аргону й потім обробляли триетиламіном (0,572 мл, 4,11 ммоль). Суміш потім охолоджували, використовуючи ванну з водою з льодом. Потім додавали метансульфонілхлорид (0,293 мл, 3,76 ммоль), і реакційній суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища. Через 50 хвилин вихідного матеріалу не залишалося, тому суміш промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Водний шар екстрагували 20 %  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  (2 × 100 мл); об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи продукт у формі коричневої піни (1,05 г, 90 %-а чистота за LCMS).

MS (ES+) m/z 297,9 ( $\text{MH}^+$ ).

(j) 1,1-Диметилетил(1-[(1R)-3,8-діоксо-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-1-іл]метил)-4-піперидиніл) карбамат

Розчин [(1S)-3,8-діоксо-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-1-іл]метил метансульфонату (1,05 г, 3,53 ммоль) у сухому ацетонітрилі (50 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли піридином (0,343 мл, 4,24 ммоль), потім 1,1-диметилетил 4-піперидинілкарбаматом (0,884 г, 4,24 ммоль). Суміш нагрівали при 70 °C протягом 1,5 год. і потім при 90 °C протягом 3 год. LC-MS показала ~25 % продукту. Додавали 0,5 екв. піридину й 0,5 екв. 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамату, й реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом ночі й потім перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 днів. Реакція була повною. Розчинник випарювали, й залишок розділяли між насич.  $\text{NaHCO}_3$  і 20 % метанол/дихлорметан (100 мл/100 мл). Шари розділяли, й водний шар знову екстрагували 20 % метанол/дихлорметан (2 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи 1,7 г сирого продукту, який очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-5 % метанол/дихлорметан, отримуючи продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (0,57 г, 40,2 %).

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

(k) (1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон дигідрохлорид

Розчин 1,1-диметилетил(1-[(1R)-3,8-діоксо-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-1-іл]метил)-4-піперидиніл)карбамату (0,57 г, 1,420 ммоль) у хлороформі (7 мл) при температурі оточуючого середовища обробляли 4М  $\text{HCl}$  в 1,4-діоксані (7 мл). Тверда речовина осідала, й суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 0,5 год. додавали певну кількість метанолу, щоб розчинити велику частину твердої речовини, після чого додавали толуол, і всі розчинники видаляли, отримуючи продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (0,53 г, 100 %). MS (ES+) m/z 302 ( $\text{MH}^+$ ).

(l) Цільова сполука

Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (165 мг, 0,441 ммоль) у хлороформі (10 мл) і метанолі (0,4 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,184 мл, 1,323 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. (суспензія перетворювалася на розчин). Потім додавали [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) (73,7 мг, 0,441 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (280 мг, 1,323 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 1,5 год. LC-MS показала, що в суміші все ще залишалася певна кількість іміну, тому додавали 1 екв. триацетоксиборгідриду натрію. Через 1 год. додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), потім 20 % метанол/дихлорметан (80 мл), і водний шар екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водний шар екстрагували двічі 20 % метанол/дихлорметан (2 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті магнію, фільтрували й упарювали, отримуючи 215 мг сирого продукту, який очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-20 % метанол/дихлорметан, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (185 мг, 93 %).

$\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (250 МГц) 1,20-1,45 (м, 2Н), 1,75-2,75 (м, 8Н), 2,94 (д, 1Н), 3,00-3,15 (м, 1Н), 3,81 (с, 2Н), 4,30-4,45 (м, 1Н), 4,50-4,65 (м, 1Н), 4,90-5,10 (м, 1Н), 5,74 (с, 2Н), 6,34 (д, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 7,77 (д, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н). MS (ES+) m/z 453 ( $\text{MH}^+$ ).

Цільову сполуку отримували, розчиняючи вільну основу в метанолі/дихлорметані й обробляючи його 1 еквівалентом 1М  $\text{HCl}$  у простому діетиловому ефірі. Потім його упарювали насухо й висушували у вакуум-ексикаторі у присутності  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Приклад 13В (1R)-1-[(4-[(1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-

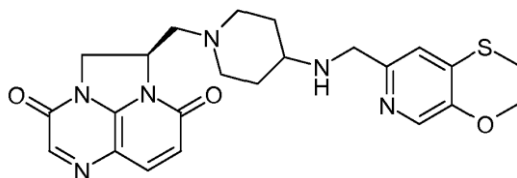
1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон бензоат

(1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид (45 мг, 0,092 ммоль) очищали, використовуючи колонку AD-H з CH<sub>3</sub>CN:CH<sub>3</sub>OH:1 % ізопропіламіну. Головний пік збирали, і розчинник видаляли. Бензоат отримували, розчиняючи сполуку в MeOH і додаючи один еквівалент бензойної кислоти. Розчин перемішували протягом 1 години, розчинник видаляли, отримуючи продукт.

Приклад 13С (1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон фумарат

(1R)-1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид (49 мг, 0,100 ммоль) розчиняли в 10 мл MeOH і завантажували на картридж SCX 2 г (заздалегідь зволожений метанолом). Сирий продукт адсорбували на картридж, і потім картридж промивали метанолом (15 мл). Продукт елювали, використовуючи 2М NH<sub>3</sub> в метанолі (15 мл); фракцію, що містить продукт, упарювали, отримуючи продукт, що являє собою вільний амін (41,5 мг, 92 %-е відновлення). LCMS і ЯМР, відповідні продукту. Вільний амін розчиняли в невеликій кількості DCM/MeOH, обробляли 1 екв. фумарової кислоти (10,6 мг) і перемішували протягом 10 хвилин. Розчинники видаляли, й тверду речовину висушували в ексікаторі (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) протягом ночі, отримуючи продукт у формі твердої речовини білого кольору (51 мг, LCMS і ЯМР, відповідні продукту).

Приклад 14 (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид

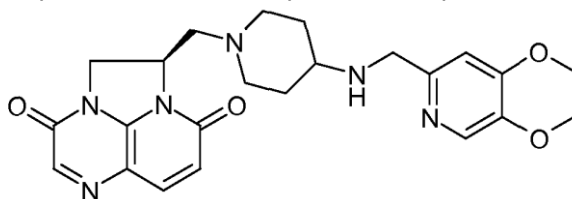


Суспензію (1R)-1-((4-аміно-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону гідрохлориду (160 мг, 0,428 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 13(k) або 15(d)) у хлороформі (10 мл) і метанолі (0,400 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли триетиламіном (0,179 мл, 1,283 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. при температурі оточуючого середовища (суміш перейшла у форму розчину). Потім додавали 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60) (77 мг, 0,428 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (272 мг, 1,283 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 1,5 год. все ще залишалася деяка кількість іміну (LC-MS), тому додавали 1 еквівалент триацетоксиборгідриду натрію. Через 1 год. додавали насич. NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), потім 20 % метанол/дихлорметан (80 мл), і водний шар екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водний шар екстрагували двічі 20 % метанол/дихлорметан (2 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на MgSO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали, отримуючи 215 мг сирого продукту, який очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-20 % метанол/дихлорметан, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі жовтої піни (179 мг, 90 %).

<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, (250 МГц) 1,20-1,50 (м, 2H), 1,85 (т, 2H), 1,95-2,40 (м, 3H), 2,45-2,75 (м, 3H), 2,94 (д, 1H), 3,05-3,20 (м, 3H), 3,69 (с, 2H), 4,30-4,50 (м, 3H), 4,50-4,65 (м, 1H), 4,90-5,10 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,01 (с, 1H). MS (ES<sup>+</sup>) m/z 467 (M<sup>+</sup>).

Цільову сполуку отримували, розчиняючи вільну основу в DCM/MeOH і обробляючи її 1 еквівалентом 1М HCl у простому діетиловому ефірі. Потім його упарювали насухо й висушували у вакуум-ексікаторі в присутності P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Приклад 15 (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон дигідрохлорид



(a) (1S)-1-[[[Метилсульфоніл)окси]метил]-3,8-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-5-фенілметилкарбоксилат

(1S)-1-(Гідроксиметил)-3,8-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-5-фенілметилкарбоксилат (242 мг, 0,681 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 13(g)) розчиняли в DCM (10 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону і потім обробляли триетиламіном (0,114 мл, 0,817 ммоль). Суміш потім охолоджували, використовуючи ванну з водою з льодом. Потім додавали метансульфонілхлорид (0,058 мл, 0,749 ммоль), і реакційній суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища. Через 1 год. суміш промивали насич.  $\text{NaHCO}_3$  (10мл). Водний шар екстрагували DCM (2 × 50 мл) і об'єднані органічні екстракти висушували на  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й упарювали, отримуючи продукт у формі жовтої піни (232 мг, 95 %-а чистота LC-MS, 74,7 %).

MS (ES+) m/z 434 ( $\text{MH}^+$ ).

(b) (1R)-1-[[4-([[(1,1-Диметилетил)окси]карбоніл)аміно]-1-піперидиніл]метил]-3,8-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-5-фенілметилкарбоксилат

(1S)-1-[[[Метилсульфоніл)окси]метил]-3,8-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-5-фенілметилкарбоксилат (232 мг, 0,508 ммоль) розчиняли в сухому ацетонітрилі (10 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону й обробляли піридином (0,049 мл, 0,610 ммоль). Потім додавали 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамат (127 мг, 0,610 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом ночі. Потім до реакційної суміші додавали 0,049 мл піридину й 127 мг 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбамату, і температуру збільшували до 80 °C протягом 8 год., і потім реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Розчинник упарювали, й залишок розділяли між насич.  $\text{NaHCO}_3$  і DCM (50/50 мл). Шари розділяли, й водний шар знову екстрагували DCM (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували й упарювали, отримуючи 280 мг сирого продукту, який очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-5 % метанол/дихлорметан, отримуючи продукт у формі жовтої смоли (130 мг, 47,6 %).

MS (ES+) m/z 538 ( $\text{MH}^+$ ).

(c) 1,1-Диметилетил(1-[[[1R)-3,8-діоксо-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-1-іл]метил]-4-піперидиніл)карбамат

(1R)-1-[[4-([[(1,1-Диметилетил)окси]карбоніл)аміно]-1-піперидиніл]метил]-3,8-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-5-фенілметилкарбоксилат (130 мг, 0,242 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) при температурі оточуючого середовища і потім обробляли паладієм на вугіллі (10 % паста) (100 мг, 0,094 ммоль). Розчин перемішували при температурі оточуючого середовища при менш ніж 1 атм. водню протягом 3 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар целіту й промивали додатковою кількістю етанолу (50 мл). Етанол випарювали, отримуючи жовту смолу (79 мг), яку розчиняли в DCM (~10 мл) і перемішували з діоксидом марганцю (63,1 мг, 0,725ммоль) при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Потім додавали ще 1,5 еквівалента діоксиду марганцю (32 мг), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 3 год. LC-MS показала присутність вихідного матеріалу, тому додавали 2 еквіваленти діоксиду марганцю. Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год., потім фільтрували через шар целіту. Шар целіту промивали DCM, і розчинники випарювали, отримуючи продукт у формі твердої речовини коричневого кольору (76 мг, 78 %).

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

(d) (1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-3,8-діон дигідрохлорид

Розчин 1,1-диметилетил(1-[[[1R)-3,8-діоксо-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-1-іл]метил]-4-піперидиніл)карбамату (76 мг, 0,189 ммоль) у хлороформі (2 мл) при температурі оточуючого середовища обробляли 4М  $\text{HCl}$  в 1,4-діоксані (2 мл). Осідала тверда речовина, і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 0,5 год. реакція була повною, тому додавали певну кількість метанолу, щоб розчинити велику частину твердої речовини, після чого додавали толуол, і всі розчинники видаляли, отримуючи продукт у формі твердої речовини темно-жовтого кольору (70,9 мг, 99 %).

MS (ES+) m/z 302 ( $\text{MH}^+$ ).

(e) Цільова сполука

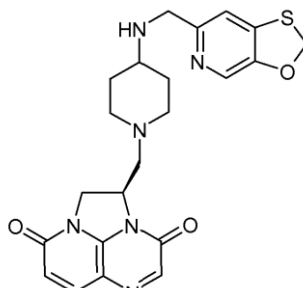
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааце-нафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (70 мг, 0,187 ммоль) у хлороформі (5 мл) і метанолі (0,2 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,078 мл, 0,561 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. Суміш перейшла у

форму розчину; потім додавали 2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 2(с) або WO03/087098 Приклад 19(d)) (30,9 мг, 0,187 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (119 мг, 0,561 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 1,5 год. додавали ще 1 екв. триацетоксиборгідриду натрію. Через 1 год. додавали насич.  $\text{NaHCO}_3$  (50мл), потім 20 %  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  (50 мл), і водний шар екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водний шар екстрагували двічі 20 %  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й упарювали, отримуючи 90 мг сирого продукту, який очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 0-20 % метанол/дихлорметан, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі ясно-жовтої смоли (60 мг, 71 %).

$^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (250 МГц) 1,25-1,50 (м, 2H), 1,86 (т, 2H), 2,10-2,75 (м, 6H), 2,93 (д, 1H), 3,00-3,15 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 4,20-4,45 (м, 5H), 4,50-4,65 (м, 1H), 4,90-5,10 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,11 (с, 1H). MS (ES+) m/z 451 ( $\text{MH}^+$ ).

Цільову сполуку отримували, розчиняючи вільну основу в  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  і обробляючи її 2 еквівалентами 1M  $\text{HCl}$  у простому діетиловому ефірі. Потім її упарювали насухо й висушували у вакуум-ексикаторі в присутності  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Приклад 16A (2R)-2-((4-([1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно)-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(a) 2-{{6-(Метилокси)-3-нітро-2-піридиніл}аміно}-1,3-пропандіол

6-Метокси-2-хлор-3-нітропіридин (36,94 г, 195,9 ммоль) і 2-амінопропан-1,3-діол (35,65 г, 391,3ммоль, 2 екв.) перемішували в етанолі (500 мл) з обернутим холодильником в атмосфері аргону протягом 3 годин. Суміші давали охолотитися до температури оточуючого середовища й залишали протягом ночі. Розчинник частково видаляли при зниженому тиску (до приблизно 150 мл), і одержаний ярко-жовтий рідкий розчин лили у воду з льодом (1,5 л) з енергійним перемішуванням. Суміш перемішували протягом 1 години, потім фільтрували відсмоктуванням при охолодженні. Цю тверду речовину промивали крижаною водою (200 мл) і висушували на повітрі, отримуючи цільову сполуку у формі твердої речовини яскраво-жовтого кольору (45,03 г, 94 %). LC-MS показала бажаний продукт (93 %) плюс 7 % вихідного матеріалу. Продукт використовували без подальшого очищення.

MS (ES+) m/z 244 ( $\text{MH}^+$ )

(b) N-(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)-3-нітро-2-піридинамін

2-{{6-(Метилокси)-3-нітро-2-піридиніл}аміно}-1,3-пропандіол (53,93 г, 228,7 ммоль) перемішували в 2,2-диметоксипропані (900 мл) в атмосфері аргону й додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (1,00 г). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Її розбавляли дихлорметаном (1 л), і одержаний розчин обробляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл) і твердим бікарбонатом натрію (20 г) з енергійним перемішуванням (скипання). Суміш енергійно перемішували протягом 20 хвилин, воду, що потім залишилася, абсорбували додаванням безводного сульфату натрію. Суміш фільтрували відсмоктуванням, і тверді частки промивали  $\text{DCM}$  (500 мл). Об'єднаний фільтрат плюс змиви упарювали при зниженому тиску, отримуючи тверду речовину жовтого кольору, яку перемішували з петролейним ефіром (40-60°) протягом вихідних. Тверду речовину виділяли фільтрацією з відсмоктуванням, промивали петролейним ефіром (40-60°) і висушували на повітрі, отримуючи цільову сполуку у формі твердої речовини яскраво-жовтого кольору 57,83 г, 92 %).

MS (ES+) m/z 284 ( $\text{MH}^+$ ).

(c)  $\text{N}^2$ -(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)-2,3-піридинедіамін

N-(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)-3-нітро-2-піридинамін (35,00 г, 123,6 ммоль) розділяли на 2 аліквоти, кожну з яких суспендували в 1,4-діоксані (500 мл) і гідрували на 10 %  $\text{Pd}$  на вугіллі (паста, 1:1 ваг.:ваг. з водою, 4,00 г) під тиском 1 атм. водню, при температурі

оточуючого середовища протягом ночі. Суміші фільтрували з відсмоктуванням через целіт, використовуючи захисну атмосферу аргону й прагнучи мінімізувати контакт продукту з повітрям. Розчин упарювали при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку у формі насичено-фіолетового масла. Його використовували негайно на наступній стадії. MS (ES+) m/z 254 (MH<sup>+</sup>).

- 5 (d) N-[2-[(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)аміно]-6-(метилокси)-3-піридиніл]етилгліцинат  
Сирий N<sup>2</sup>-(2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)-2,3-піридиндіамін, одержаний у Прикладі 16А(с) (імовірно 123,6 ммоль) розчиняли в безводному DMF (500 мл) в атмосфері аргону й додавали безводний карбонат калію (37,56 г, 2,2 екв.), потім етил бромацетат (12,31 мл, 0,9 екв.). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі.  
10 Розчинник видаляли при зниженому тиску, й одержаний червонуватий-коричневий рідкий розчин розділяли між DCM (1,2 л) і водою (300 мл). Органічну фазу відокремлювали й промивали водою (300 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи темно-червоне масло, яке суспендували в мінімумі DCM і очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елююючи 5 %-60 % етилацетату в петролейному ефірі (40-60°)). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку у формі темно-помаранчевого масла (35,42 г, 84 %).

MS (ES+) m/z 340 (MH<sup>+</sup>)

- (e) 4-(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)-1,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-3(2H)-он  
N-[2-[(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)аміно]-6-(метилокси)-3-піридиніл]етилгліцинат (35,42 г, 104,4 ммоль) розчиняли в сухому THF (500 мл), і розчин додавали по краплях за 2 години до охолодженої (0 °C) суспензії гідриду натрію (4,173 г 60 % ваг.:ваг. дисперсія в маслі, 1,00 екв.) в сухому THF (500 мл) у атмосфері аргону. В ході додавання колір суспензії мінявся з помаранчевого на зелений. Суміш перемішували при 0 °C протягом ще 15 хвилин, потім їй давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 години. Суміш охолоджували до 0 °C, і обережно додавали насичений розчин хлориду амонію (15 мл) з енергійним перемішуванням (спостерігали скипання). Після того, як скипання припинилося, суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували протягом 4 годин, потім розбавляли етилацетатом (500 мл) і фільтрували з відсмоктуванням. Тверді частки промивали етилацетатом (300 мл), і об'єднаний фільтрат плюс змиви упарювали при зниженому тиску, отримуючи тверду речовину темно-коричневого кольору. Її перемішували з петролейним ефіром (40-60°) (500 мл) плюс етилацетат (20 мл) протягом 2 год. і фільтрували з відсмоктуванням, отримуючи тверду речовину більш світло-коричневого кольору, яку промивали петролейним ефіром (40-60°) (100 мл) і висушували на повітрі, отримуючи цільову сполуку у формі аморфної твердої речовини жовто-коричневого кольору (25,37 г, 82,8 %).

MS (ES+) m/z 316 (MNa<sup>+</sup>).

- (f) 4-(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-он  
4-(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)-1,4-дигідропіrido[2,3-b]піразин-3(2H)-он (25,37 г) і активований діоксид марганцю (120 г ~15 екв.) перемішували в DCM (500 мл) при температурі оточуючого середовища протягом 2 годин, потім протягом ночі. Суміш фільтрували з відсмоктуванням, і тверді частки промивали DCM (2 × 100 мл). Об'єднаний фільтрат плюс змиви упарювали при зниженому тиску, отримуючи коричневу піну; її очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елююючи 0 %-100 % етилацетату в петролейному ефірі (40-60°)). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку у формі твердої речовини ясно-жовто-коричневого кольору (17,40 г, 69 %). MS (ES+) m/z 314 (MNa<sup>+</sup>).

(g) 4-[2-Гідрокси-1-(гідроксиметил) етил]-6-(метилокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-он

- 4-(2,2-Диметил-1,3-діоксан-5-іл)-6-(метилокси)піrido[2,3-b]піразин-3(4H)-он (17,40 г, 59,7 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (THF) (220 мл), отримуючи темно-жовтий розчин. Додавали 1М водний розчин HCl (200 мл) (у розчині з'явилися перехідні сині й зелені кольори), і світло-жовтий розчин перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 години. Суміш концентрували до приблизно 300 мл на роторному випарнику, використовуючи холодну водяну баню (деяка кількість твердої речовини осідала в ході цієї процедури), потім енергійно перемішували, додаючи частинами твердий бікарбонат натрію (застереження: скипання) до досягнення pH суміші приблизно 8. Отриману тверду речовину жовтого кольору збирали фільтрацією з відсмоктуванням, промивали водою (2 × 20 мл) і висушували на повітрі, отримуючи цільову сполуку в формі аморфної твердої речовини жовтого кольору (13,805 г, 91 %).

MS (ES+) m/z 252 (MH<sup>+</sup>).

- 60 (h) (3,8-Діоксо-1,2,5а, 8b-тетрагідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-2-іл)метил метан-

сульфонат

У круглодонну колбу на 1 л поміщали 4-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-6-(метилокси)піридо[2,3-b]піразин-3(4H)-он (11,330 г, 45,1 ммоль). Додавали безводний хлороформ (280мл), потім триетиламін (31,4 мл, 225 ммоль) і ангідрид метансульфонової кислоти (31,4г, 180ммоль), отримуючи розчин темно-жовто-коричневого кольору. В ході додавання ангідриду метансульфонової кислоти спостерігався екзотермічний ефект, який був достатній для кипіння розчинника. Суміш енергійно перемішували при нагріванні з обернутим холодильником в атмосфері аргону протягом 4,5 годин. Суміші давали охолотитися до температури оточуючого середовища, розбавляли DCM до приблизно 600 мл і промивали водою (200 мл). Органічну фазу відокремлювали, й водну фазу екстрагували DCM (2 × 200 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи сирий у формі темно-коричневого масла. Його залишали протягом ночі при 40-60° петролейного ефіру (200 мл) плюс DCM (50 мл). Отриману тверду речовину виділяли фільтрацією з відсмоктуванням, промивали 4:1 петролейний ефір:DCM (2 × 50 мл) і висушували на повітрі, отримуючи цільову сполуку у формі аморфної твердої речовини коричневого кольору (6,950 г, 52 %).

MS (ES+) m/z 332 (MNa<sup>+</sup>), 298 (MH<sup>+</sup>).

(i) 1,1-Диметилетил{1-[(3,8-діоксо-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-2-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат

Сирий продукт (3,8-діоксо-1,2,5а, 8b-тетрагідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-2-іл)метил метансульфонат (6,950 г, 23,38 ммоль) розчиняли в сухому ацетонітрилі (200 мл), і суміш обробляли піридином (7,55 мл, 94,0 ммоль), потім 1,1-диметилетил-4-піперидинілкарбаматом (10,30 г, 51,4 ммоль). Суміш перемішували з обернутим холодильником в атмосфері аргону протягом 3 год., потім при 50 °C протягом вихідних. Суміш потім перемішували при 90 °C протягом 2 годин, потім леткі компоненти видаляли при зниженому тиску, й залишок розділяли між DCM (600 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу відокремлювали, й водну фазу екстрагували DCM (2 × 200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2 × 100 мл), висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи тверду речовину темно-жовто-коричневого кольору; її суспендували в мінімумі 5 %-ого MeOH у DCM і хроматографували на силікагелі, елюючи 0-10 % MeOH у DCM. Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку в формі аморфної твердої речовини ясно-жовто-коричневого кольору (5,444 г, 56,8 °C).

MS (ES+) m/z 424 (MNa<sup>+</sup>), 402 (MH<sup>+</sup>).

(j) 2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (Рацемічний синтез і синтез Енантіомерів 1 і 2)

Спосіб А (рацемічний синтез):

1,1-Диметилетил{1-[(3,8-діоксо-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-2-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат (1,630 г, 4,06 ммоль) суспендували в DCM (30 мл) і додавали 4М HCl в 1,4-діоксані (15 мл), отримуючи яскраво-жовту суспензію (і виділення газу). Яскраво-жовтою суміш залишали стояти при температурі оточуючого середовища протягом 1 години. LCMS не показала збереження вихідного матеріалу. Розчинники видаляли при зниженому тиску, й залишок висушували при зниженому тиску протягом ночі, отримуючи дигідрохлорид цільової сполуки у формі аморфної твердої речовини жовто-коричневого кольору (1,760 г (> теоретичного виходу для дигідрохлориду внаслідок присутності залишкового розчинника).

Частину сирого дигідрохлориду (0,513 г) розчиняли в метанолі (4 мл) плюс вода (1 мл) і переносили на колонку SCX (10 г) (заздалегідь кондиціоновану 2 об'ємами колонки метанолу). Колонку потім елювали, під силою тяжіння, використовуючи (i) метанол (2 × 50 мл), (ii) 0,5М аміаку в метанолі (фракції 3 × 50 мл). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи сиру цільову сполуку в формі аморфної твердої речовини жовто-коричневого кольору (410 мг), яка містила метанол-нерозчинний матеріал, що не виявлявся LCMS (можливо, хлорид амонію). Продукт струшували з метанолом (30 мл), і суспензію фільтрували. Тверду речовину промивали метанолом (20мл) і об'єднаний фільтрат і змиви упарювали при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку (360мг, 87 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH<sup>+</sup>).

Спосіб В

1,1-Диметилетил{1-[(3,8-діоксо-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-2-іл)метил]-4-піперидиніл}карбамат (9,735 г, 24,25 ммоль) суспендували в DCM (90 мл) і додавали 4М HCl в 1,4-діоксані (45 мл), отримуючи яскраво-жовту суспензію (і виділення газу). Яскраво-жовту суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 години. Розчинники



видаляли при зниженому тиску, отримуючи сирий дигідрохлорид у формі аморфної твердої речовини яскраво-жовтого кольору (10,420 г), що містить залишковий розчинник.

Рацемічні дигідрохлорид (10,4 г) розділяли на два енантіомери препаративною хіральною ВЕРХ, використовуючи препаративну колонку Chiralpak AD (20 мікрон) з 50:50:0,1 ацетонітрил:метанол:ізопропіламін як мобільну фазу в трьох завантаженнях. Значення альфа складало 3,1, і розділення за початковим порогом спостерігалось для всіх 3 завантажень. Не було жодної перекритої фракції, та обидва енантіомери (як вільні основи) виділяли в > 99,8, виключаючи помилки кожен.

(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (перший елюований компонент): (3,30 г, тверда речовина ясно-бежевого кольору, хіральна ВЕРХ: 100 %, виключаючи помилки).

MS (ES+) m/z 302 (MH<sup>+</sup>).

Обертання площини поляризації: альфа D=-120° (C=1,00, метанол, 21,8 °C).

(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (другий елюований компонент): (3,30 г, тверда речовина ясно-бежевого кольору, хіральна ВЕРХ: 99,8 %, виключаючи помилки).

MS (ES+) m/z 302 (MH<sup>+</sup>).

Обертання площини поляризації: альфа D=+122° (C=1,00, метанол, 21,8 °C).

(к) Цільова сполука

(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (100 мг, 0,332 ммоль) перемішували з [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) (45 мг, 0,811 екв.) в суміші хлороформ:метанол (9:1, об.:об., 5 мл) при температурі оточуючого середовища протягом 2 годин; суміш потім обробляли триацетоксиборгидридом натрію (211 мг, 3,0 екв.) з енергійним перемішуванням при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин. Суміш гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (1 мл). Додавали DCM (10 мл), і енергійне перемішування продовжували протягом 10 хвилин, з подальшим розділенням фаз (гідрофобна фрита). Органічну фазу упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали хроматографією на колонках на силікагелі (елуюючи 0-12 % (2М NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, й висушували на вакуумній лінії протягом вихідних, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі ясно-жовтої піни (70 мг, 44,3 %)

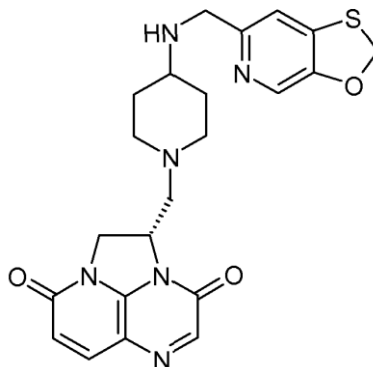
MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 8,00 (1H, с); 7,82 (1H, с); 7,77 (1H, д, J=9,7 Гц); 7,18 (1H, с); 6,39 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,73 (2H, с); 5,03 (1H, м); 4,55 (1H, дд, J=12,5 Гц, 4,6 Гц); 4,38 (1H, дд, J=12,5 Гц, 9,2 Гц); 3,80 (2H, с); 3,13 (1H, дд, J=12,9 Гц, 3,5 Гц); 2,93 (1H, м); 2,70 (1H, дд, J=12,9 Гц, 9,0 Гц); 2,67 (1H, м); 2,50 (1H, м); 2,33 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 2,25 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 1,85 (3H, м); 1,36 (2H, м).

Обробка вищезгаданої вільної основи (70 мг) у DCM (1 мл) одним еквівалентом 1М HCl у простому діетиловому ефірі дала, після видалення розчинників при зниженому тиску, цільову сполуку в формі аморфної твердої речовини ясно-жовто-коричневого кольору (75 мг).

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

Приклад 17A (2S)-2-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (100 мг, 0,332 ммоль) перемішували з [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) (45 мг, 0,811 екв.) у суміші хлороформ:метанол (9:1, об.:об., 5 мл) при температурі

оточуючого середовища протягом 2 годин; суміш потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (211 мг, 3,0 екв.) з енергійним перемішуванням при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин. Суміш гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (1 мл). Додавали DCM (10 мл), і енергійне перемішування продовжували протягом 10 хвилин з подальшим розділенням фаз (гідрофобна фрита). Органічну фазу упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (2M NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM. Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску й висушували на вакуумній лінії протягом вихідних, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі ясно-жовтої піни (91 мг, 61 %).

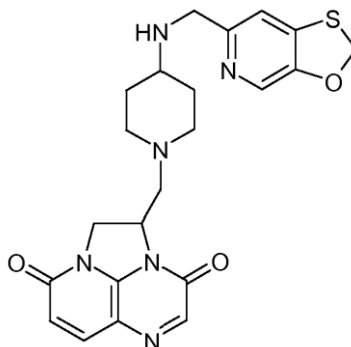
MS (ES+) m/z 453 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (ідентичний такому для (2R) енантіомеру, Приклад 16A) 8,00 (1H, c); 7,82 (1H, c); 7,77 (1H, д, J=9,7 Гц); 7,18 (1H, c); 6,39 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,73 (2H, c); 5,03 (1H, м); 4,55 (1H, дд, J=12,5 Гц, 4,6 Гц); 4,38 (1H, дд, J=12,5 Гц, 9,2 Гц); 3,80 (2H, c); 3,13 (1H, дд, J=12,9 Гц, 3,5 Гц); 2,93 (1H, м); 2,70 (1H, дд, J=12,9 Гц, 9,0 Гц); 2,67 (1H, м); 2,50 (1H, м); 2,33 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 2,25 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 1,85 (3H, м); 1,36 (2H, м).

Обробка вказаної вільної основи в DCM (1 мл) одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі дала, після видалення розчинників при зниженому тиску, цільову сполуку в формі аморфної твердої речовини жовтого кольору (95 мг).

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

Приклад 18 2-({4-([1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



Рацемічний 2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (400 мг, 1,327 ммоль) перемішували з [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) (200 мг, 0,9 екв.) в суміші хлороформ:метанол (9:1 об.:об., 15 мл) при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин; суміш потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (844 мг, 3,0 екв.) з енергійним перемішуванням при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (5 мл), і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 5 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2M аміаку в метанолі) в DCM, відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи вільну основу (рацемічну) цільової сполуки у формі ясно-жовтої піни (290 мг, 46,8 %).

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

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (ідентичний такому для гомохіральних зразків (Приклад 16A і 17A) за винятком положення NH) 8,00 (1H, c); 7,82 (1H, c); 7,77 (1H, д, J=9,7 Гц); 7,18 (1H, c); 6,39 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,73 (2H, c); 5,03 (1H, м); 4,55 (1H, дд, J=12,5 Гц, 4,6 Гц); 4,38 (1H, дд, J=12,5 Гц, 9,2 Гц); 3,80 (2H, c); 3,13 (1H, дд, J=12,9 Гц, 3,5 Гц); 2,93 (1H, м); 2,70 (1H, дд, J=12,9 Гц, 9,0 Гц); 2,67 (1H, м); 2,50 (1H, м); 2,33 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 2,25 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 1,85 (2H, м); (NH під HOD піків при 1,70); 1,36 (2H, м).

Вільну основу (290 мг) розчиняли в DCM (5 мл) і обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі. Випарювання розчинників при зниженому тиску дало цільову сполуку в формі аморфної твердої речовини ясно-жовтого кольору (281 мг).

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

Приклад 16B (2R)-2-({4-([1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон бензоат і

Приклад 17B (2S)-2-({4-([1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)-метил)-

1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон бензоат

Рацемічний 2-({4-[[[1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид, 200 мг, розділяли на два енантіомери препаративною хіральною ВЕРХ (з використанням препаративної колонки Chiralpak IA, (5 мікрон) 21 × 250 мм) з 1:1 ацетонітрилу (що містить 0,1 % ізопропіламіну) й ацетонітрилу (що містить 0,1 % TFA) як мобільної фази.

(2R)-2-({4-[[[1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (перший елюйований компонент): (81 мг)

Обертання площини поляризації: {альфа}D при 23,9 °C=-85,58° (C=798 у MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу розчиняли в метанолі й обробляли бензойною кислотою (1 еквівалент). Випарювання розчинників при зниженому тиску дало продукт (Приклад 16В) у формі бензоату.

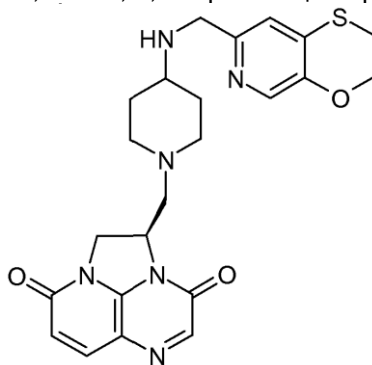
(2R)-2-({4-[[[1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (другий елюйований компонент): (76 мг)

Обертання площини поляризації: {альфа}D при 23,9 °C=+84,9° (C=798 у MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу розчиняли в метанолі й обробляли бензойною кислотою (1 еквівалент). Випарювання розчинників при зниженому тиску дало продукт (Приклад 17В) у формі бензоату.

Приклад 19А (2R)-2-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (відносно одержання див. Приклад 16А(Ж)) (600 мг, 1,991 ммоль), 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60) (325 мг, 0,900 екв.) і 20 мкл оцтової кислоти перемішували в суміші хлороформ:метанол (9:1, об.:об., 30 мл) при температурі оточуючого середовища протягом 2 годин; суміш потім обробляли триацетоксиборгідом натрію (1,266 г, 3,0 екв.) з енергійним перемішуванням при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин. Суміш гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (6 мл). Додавали DCM (60 мл), і енергійне перемішування продовжували протягом 10 хвилин, з подальшим розділенням фаз (гідрофобна фрита). Органічну фазу упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елуюючи 0-12 % (2М NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM).

Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску й висушували під вакуумом протягом ночі, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі аморфної твердої речовини ясно-жовтого кольору (658 мг).

MS (ES+) m/z 467 (MH<sup>+</sup>).

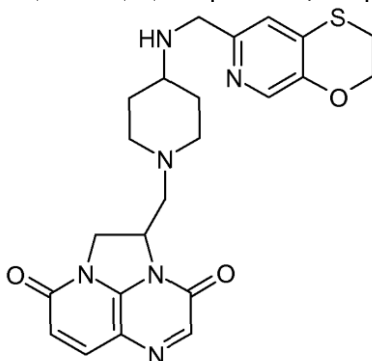
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) 1,25-1,40 (2H, м), 1,80-1,90 (2H, м), 2,20-2,30 (1H, м), 2,30-2,40 (1H, м), 2,45-2,55 (1H, м), 2,65-2,75 (2H, м), 2,90-2,95 (1H, м), 3,10-3,20 (3H, м), 3,75 (2H, с), 4,35-4,45 (3H, м), 4,50-4,60 (1H, дд), 5,00-5,10 (1H, м), 6,40 (1H, д), 7,00 (1H, с), 7,75 (1H, д), 7,85 (1H, с), 8,05 (1H, с).

Вільну основу (650 мг, 1,393 ммоль) суспендували в сухому DCM (10 мл) і додавали розчин 1М хлориду водню в простому діетиловому ефірі (1393 мкл, 1,000 екв.). Систему залишали герметизованою й збовтували протягом 1 хвилини, потім розчинники видаляли при зниженому тиску, й залишок висушували під вакуумом, отримуючи цільову сполуку у формі аморфної твердої речовини жовтого кольору (682 мг).

Приклад 20 2-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид

Приклад 19В (2R)-2-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон трифторацетат і

Приклад 21 (2S)-2-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон



5 Рацемічний 2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (360 мг, 1,195 ммоль) перемішували з 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60) (195 мг, 0,9 екв.) в суміші хлороформ:метанол (9:1, об.:об., 15 мл) при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин; суміш потім обробляли

10 триацетоксиборгідридом натрію (760 мг, 3,0 екв.) з енергійним перемішуванням при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (5 мл), і суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 5 хвилин. Органічну фазу відокремлювали, висушували над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2М аміаку в метанолі) в DCM, відповідні фракції об'єднували й

15 упарювали при зниженому тиску, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі ясно-жовтої піни (235 мг, 42 %).

ЯМР і LC-MS, ідентичні продукту Прикладу 19А.

Вільну основу (225 мг) розчиняли в DCM (5 мл) і обробляли одним еквівалентом 1М НСІ в простому діетиловому ефірі. Випарювання розчинників при зниженому тиску дало цільову

20 сполуку (Приклад 20) у формі аморфної твердої речовини ясно-жовтого кольору (224 мг).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 467 (MН<sup>+</sup>).

Цільовий рацемічний гідрохлорид (Приклад 20), 80 мг, розділяли на два енантіомери препаративною хіральною ВЕРХ (використовуючи препаративну колонку Chiralpak ІА, (5 мікрон) 21 × 250мм) з 2:2:1 метанол:ацетонітрил:трет-бутанол (що містить 0,1 % ізопропіламіну) як

25 мобільною фазою.

(2R)-2-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (перший елюйований компонент): (31 мг) MS (ES<sup>+</sup>) m/z 467 (MН<sup>+</sup>).

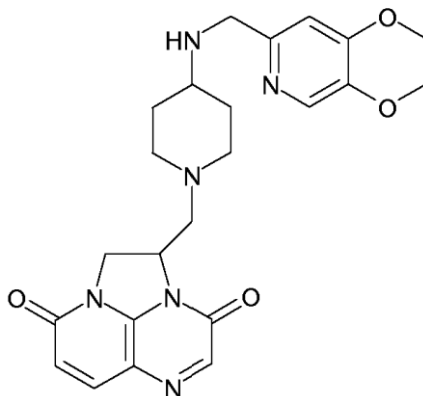
2R матеріал мав чистоту 98,7 %; подальше очищення було здійснено ВЕРХ із зворотною

30 фазою на колонці Kromasil C-18 5 мікрон (21 ммх250 мм) з елюванням сумішшю 9:1 води (+0,1 %TFA) і ацетонітрилу (+0,1 %TFA) (3 прогони), з одержанням ди-трифторацетату (Приклад 19В).

(2R)-2-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (другий елюйований компонент): (32 мг) (Приклад 21). Стереохімію цієї сполуки визначали рентгенівською кристалографією з використанням малої молекули. MS (ES<sup>+</sup>) m/z 467 (MН<sup>+</sup>).

35

Приклад 22 2-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



Рацемічний 2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (відносно одержання див. Приклад 16А(j)) (50 мг, 0,166 ммоль) перемішували в суміші 9:1 об.:об. хлороформ:метанол (2 мл) з 2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 2(с) або WO03/087098 Приклад 19(d)) (28 мг, 1,0 еквіваленту) при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин, потім суміш обробляли триацетоксиборгідридом натрію (105 мг, 3,0 еквівалента) з енергійним перемішуванням. Після ще 25 хвилин перемішування реакційну суміш гасили додаванням насиченого водного розчину бікарбонату натрію (2 мл), розбавляли дихлорметаном і енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 20 хвилин. Органічну фазу відокремлювали (гідрофобна фрита) й упарювали при зниженому тиску, отримуючи помаранчеву смолу; її очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2М NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі аморфної твердої речовини кремового кольору (30 мг, 40 %).

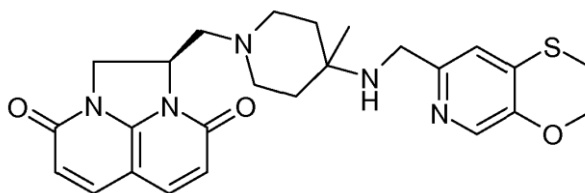
MS (ES<sup>+</sup>) m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,98 (1H, c); 7,88 (1H, д, J=9,7 Гц); 7,77 (1H, c); 6,94 (1H, c); 6,37 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,12 (1H, м); 4,43 (2H, м); 4,35 (2H, м); 4,29 (2H, м); 3,73 (2H, c); 3,07 (1H, м); 3,03 (1H, м); 2,83 (1H, дд, J=13,2 Гц, 8,3 Гц); 2,70 (1H, м); 2,44 (1H, м); 2,26 (1H, дт, J=11,6 Гц, 2,4 Гц); 2,18 (1H, дт, J=11,6 Гц, 2,4 Гц); 1,85 (2H, м); 1,33 (2H, м).

Вільну основу розчиняли в DCM (1 мл) і обробляли розчином 1М хлориду водню в простому діетиловому ефірі (67 мкл, 1,0 еквіваленту); судину герметизували й залишали при температурі оточуючого середовища протягом 5 хвилин, потім розчинники видаляли при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку (20 мг; частина продукту втрачалася внаслідок розбризкування при упарюванні розчинників).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 23 (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-4-метил-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



(a) 1,1-Диметилетил-4-метил-4-({[(фенілметил)окси]карбоніл}аміно)-1-піперидинкарбоксилат

Розчин 1-{{(1,1-диметилетил)окси}карбоніл}-4-метил-4-піперидинкарбонової кислоти (12,092 г, 49,7 ммоль) у толуолі (300 мл) обробляли триетиламіном (13,85 мл, 99 ммоль) і потім дифенілфосфорилазидом (21,42 мл, 99 ммоль), нагрівали до 90 °С протягом 2 год. (спостерігалася утворення бульбашок), після чого обробляли бензиловим спиртом (10,34 мл, 99 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при 90 °С ще 18 год., потім охолоджували, обробляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (500 мл), органічні екстракти розділяли й водний шар екстрагували простим діетиловим ефіром (200 мл), об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали, хроматографували на колонці (0-50 % етилацетат:40-60 петролейний ефір, R<sub>f</sub>=0,4 в 4:1 етилацетат:40-60 петролейний ефір), отримуючи продукт у формі прозорого масла (15,473 г, 89 %).

(b) (4-Метил-4-піперидиніл)фенілметилкарбамат

Розчин 1,1-диметилетил 4-метил-4-(((фенілметил)окси)карбоніл)аміно)-1-піперидин-карбоксилату (15,473 г, 44,4 ммоль) у DCM (50 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли трифтороцтовою кислотою (50 мл, 649 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім упарювали, розчиняли у воді (200 мл), промивали простим діетиловим ефіром (3 × 200 мл). Водну фазу потім підлужували твердим карбонатом калію, екстрагували 20 % метанол/DCM (3 × 200 мл), ці органічні екстракти потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи продукт у формі жовтого масла (6,327 г, 57 %).

MS (ES+) m/z 249 (M<sup>+</sup>).

(с) (1-(((2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл)метил)-4-метил-4-піперидиніл)фенілметилкарбамат

Розчин (1S)-1-(гідроксиметил)-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (відносно одержання див. Приклад 5A(g)) (1,494 г, 6,78 ммоль) у DCM (50 мл) при 0 °C в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (1,7 мл, 12,20 ммоль) і потім метансульфонілхлоридом (0,800 мл, 10,27 ммоль) і потім давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином бікарбонату (200 мл), і суміш екстрагували DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, випарювали, отримуючи сирий мезилат (2,082 г, 6,987 ммоль, сирий вихід 103 %). Мезилат розчиняли в сухому ацетонітрилі (30 мл) і потім обробляли піридином (1,097 мл, 13,57 ммоль) і розчином (4-метил-4-піперидиніл)фенілметилкарбамату (3,164 г, 12,74 ммоль) в сухому ацетонітрилі (20 мл) і нагрівали з обернутим холодильником (нагрівний блок 95 °C) протягом 6 год. Реакційну суміш потім упарювали, обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) і суміш екстрагували DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, випарювали, отримуючи сирий продукт у формі твердої речовини помаранчевого кольору, яку потім хроматографували (0-10 % метанол/DCM, R<sub>f</sub>=0,5 в 10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (1,848 г, 61 %).

MS (ES+) m/z 451 (M<sup>+</sup>).

(d) (1R)-1-[(4-Аміно-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

Розчин (1-(((2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл)метил)-4-метил-4-піперидиніл)фенілметилкарбамату (1,848 г, 4,10 ммоль) в етанолі при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли паладієм на вугіллі (10 % паста) (0,462 г, 4,34 ммоль) (20 % ваг/ваг) і перемішували під 1 атмосферою водню протягом 2 год., реакційну суміш фільтрували через тонкий шар Kieselguhr, елюючи етанолом (100 мл). Фільтрат обробляли паладієм на вугіллі (10 % паста) (0,462 г, 4,34 ммоль) і перемішували при менш ніж 1 атм. водню протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували через тонкий шар Kieselguhr, елюючи етанолом (500 мл) і фільтрат потім упарювали, отримуючи продукт у формі твердої речовини жовтого кольору (1,294 г, 100 %).

MS (ES+) m/z 317 (M<sup>+</sup>).

(e) (1R)-1-[(4-ізоціанато-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

Розчин (1R)-1-[(4-аміно-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (1,294 г, 4,09 ммоль) у DCM (30 мл) в атмосфері аргону при температурі оточуючого середовища обробляли триетиламіном (0,684 мл, 4,91 ммоль), потім ди-трет-бутилбікарбонатом (1,045 мл, 4,50 ммоль) і нарешті 4-диметиламінопіридином (0,050 г, 0,409 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Реакційну суміш обробляли водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) і екстрагували DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні фракції висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт у формі твердої речовини жовтого кольору, яку потім хроматографували (0-10 % метанол/DCM, R<sub>f</sub>=0,5 в 10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі твердої речовини білого кольору (561 мг, 40 %).

MS (ES+) m/z 343 (M<sup>+</sup>).

(f) (1R)-1-[(4-Аміно-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

Розчин (1R)-1-[(4-ізоціанато-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (561 мг, 1,638 ммоль) у THF (10 мл) і воді (10,00 мл) при температурі оточуючого середовища обробляли гідроксидом натрію (5 мл, 10,00 ммоль) і

перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Реакційну суміш потім обробляли концентрованою HCl (5 мл, 12M) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 18 год., потім упарювали. Отриману тверду речовину обробляли метанолом (20 мл), і потім розчинник декантували від твердої речовини й випарювали, отримуючи продукт у формі неочищеної твердої речовини зеленого кольору (687 мг, 108 %).

MS (ES+) m/z 317 (MH<sup>+</sup>).

(g) N-(1-((2R)-4,9-Діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл)метил)-4-метил-4-піперидиніл)-2,2,2-трифторацетамід

Розчин (1R)-1-[(4-аміно-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (687 мг, 1,765 ммоль) у DCM (20 мл) і триетиламіні (1,476 мл, 10,59 ммоль) при 0 °C в атмосфері аргону обробляли ангідридом трифтороцтової кислоти (0,299 мл, 2,118 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Реакційну суміш обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію (50 мл) і екстрагували DCM (3 × 100 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, випарювали, отримуючи сирий продукт у формі твердої речовини помаранчевого кольору, яку потім хроматографували (0-10 % метанол/DCM, Rf=0,4 в 10 % метанол/DCM), отримуючи продукт у формі неочищеної твердої речовини жовтого кольору (375 мг, 52 %).

MS (ES+) m/z 413 (MH<sup>+</sup>).

(h) N-(1-((1R)-4,9-Діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил)-4-метил-4-піперидиніл)-2,2,2-трифторацетамід

Розчин N-(1-((2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл)метил)-4-метил-4-піперидиніл)-2,2,2-трифторацетаміду (375 мг, 0,909 ммоль) у 1,4-діоксані (20 мл) при температурі оточуючого середовища обробляли DDQ (248 мг, 1,091 ммоль) і потім нагрівали при 80 °C протягом 1 год. Реакційну суміш потім охолоджували до температури оточуючого середовища. Реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 %, 100 мл), потім DCM (100 мл), і суміш фільтрували через Кісельгур. Органічну фракцію відокремлювали, й водний шар екстрагували DCM (2 × 100 мл). Об'єднані органічні розчинники потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт у формі жовтого масла.

Хроматографія на силікагелі (0-10 % метанол:DCM, Rf=0,4 в 10 % MeOH/DCM) дала продукт у формі прозорого масла (171 мг, 46 %). MS (ES+) m/z 411 (MH<sup>+</sup>).

(i) (1R)-1-[(4-Аміно-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

N-(1-((1R)-4,9-Діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил)-4-метил-4-піперидиніл)-2,2,2-трифторацетамід (171 мг, 0,417 ммоль) обробляли 7 %-им розчином карбонату калію (450 мг у 2 мл води/5 мл метанолу) й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год., і потім при 70 °C протягом 18 год. потім упарювали і розчиняли в 5 % MeOH/DCM (100 мл), фільтрували й очищали SCX (5 г, елюючи MeOH і потім 0,5M NH<sub>3</sub>/MeOH і потім 2M NH<sub>3</sub>/MeOH). Фракції, що містять продукт, потім упарювали, отримуючи продукт у формі твердої речовини рожевого кольору (60 мг, 46 %)

MS (ES+) m/z 315 (MH<sup>+</sup>).

(j) Цільова сполука

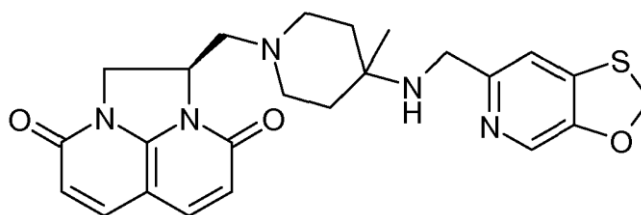
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-4-метил-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (34 мг, 0,108 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегідом (19,60 мг, 0,108 ммоль) (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60) і перемішували протягом 2 год. Розчин потім обробляли триацетоксиборгідром натрію (68,8 мг, 0,324 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM, Rf=0,4 в 15 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору (32 мг, 0,067 ммоль, 62 %).

MS (ES+) m/z 517 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц) 1,14 (3H, c), 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, c), 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, c), 7,46-7,51 (2H, m), 8,00 (1H, c).

Вільну основу в DCM/MeOH 2:1 (10 мл) обробляли 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільовий гідрохлорид у формі твердої речовини білого кольору (34 мг).

Приклад 24 (1R)-1-((4-метил-4-[[[1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



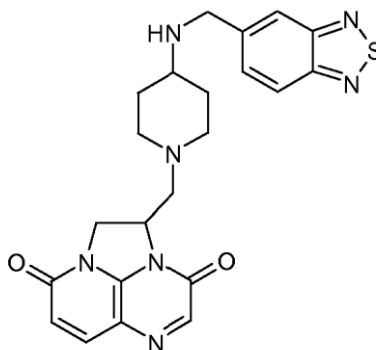
Суспензію (1R)-1-((4-аміно-4-метил-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (26 мг, 0,083 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 23(i)) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегідом (13,83 мг, 0,083 ммоль) (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год. Розчин потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (52,6 мг, 0,248 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фракції висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM,  $R_f=0,3$  в 15 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (29 мг, 75 %).

MS (ES+)  $m/z$  466 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 МГц) 1,14 (3H, с), 1,40-1,71 (4H, м), 2,30-2,46 (1H, м), 2,51-2,82 (4H, м), 3,08-3,22 (1H, м), 3,73 (2H, с), 4,28-4,42 (1H, м), 4,51-4,65 (1H, м), 4,92-5,09 (1H, м), 5,72 (2H, с), 6,20-6,34 (2H, м), 7,25 (1H, с), 7,50-7,51 (2H, м), 7,98 (1H, с).

Вільну основу в DCM/MeOH 2:1 (5 мл) обробляли 1М HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільовий гідрохлорид.

Приклад 25 (2R)-2-((4-[(2,1,3-Бензотіадіазол-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(2R)-2-((4-Аміно-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (50мг, 0,166 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 16(j)) і 2,1,3-бензотіадіазол-5-карбальдегід (25мг, 0,918 екв.) перемішували в суміші 9:1 об.:об. хлороформ:метанол (1 мл) протягом 2,5 годин. Потім додавали у вигляді однієї частини триацетоксиборгідрид натрію (105 мг, 3,000 екв.), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвил. Потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (0,5 мл), потім дихлорметан (10 мл), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 10 хвилин, і фази розділяли (гідрофобна фрита). Органічну фазу упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2М  $\text{NH}_3$  в MeOH) у DCM). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (41 мг).

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

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,95 (1H, д,  $J=9,0$  Гц); 7,90 (1H, с); 7,83 (1H, с); 7,77 (1H, д,  $J=9,7$  Гц); 7,61 (1H, дд,  $J=9,2$  Гц, 1,8 Гц); 6,39 (1H, д,  $J=9,7$  Гц); 5,03 (1H, м); 4,56 (1H, дд,  $J=12,5$  Гц, 4,6 Гц); 4,39 (1H, дд,  $J=12,5$  Гц, 9,2 Гц); 3,98 (2H, с); 3,14 (1H, дд,  $J=13,2$  Гц, 3,5 Гц); 2,94 (1H, м у шир.); 2,69 (2H, м); 2,56 (1H, м); 2,34 (1H, дт,  $J=11,4$  Гц, 2,6 Гц); 2,25 (1H, дт,  $J=11,4$  Гц, 2,6 Гц); 1,89 (2H, м); (NH під піком HOD 1,48); 1,37 (2H, м).

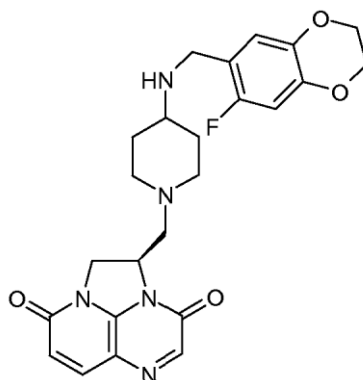
Вільну основу (35 мг, 0,078 ммоль) розчиняли в DCM (1 мл) і додавали хлорид водню (1,0М)



у простому діетиловому ефірі (78 мкл, 1,0 екв.). Систему герметизували і збовтували при температурі оточуючого середовища протягом 1 хвилини, потім розчинники видаляли при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку у формі твердої речовини жовтого кольору (38 мг).

MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>).

5      Приклад 26      (2R)-2-[(4-{[(7-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно}-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



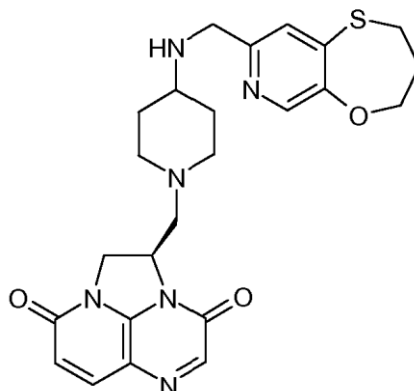
(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (50мг, 0,166 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 16(j)) і 7-фтор-2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-карбоксальдегід (28 мг, 0,926 екв.) (відносно синтезу див. WO2002056882, Приклад 23(a)) перемішували в суміші 9:1 об.:об. хлороформ:метанол (1 мл) протягом 2,5 годин. Потім додавали у вигляді однієї частини триацетоксиборгідрид натрію (105 мг, 3,000 екв.), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвил. Потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (0,5 мл), потім дихлорметан (10 мл), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 10 хвилин, і фази розділяли (гідрофобна фрита). Органічну фазу упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2M NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM. Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини білого кольору (48 мг).

MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (1H, с); 7,76 (1H, д, J=9,7 Гц); 6,79 (1H, д, J=7,2 Гц); 6,57 (1H, д, J=10,5 Гц); 6,38 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,03 (1H, м); 4,54 (1H, дд, J=12,5 Гц, 4,4 Гц); 4,38 (1H, дд, J=12,5 Гц, 9,4 Гц); 4,23 (4H, м); 3,71 (2H, с); 3,12 (1H, дд, J=12,9 Гц, 3,3 Гц); 2,92 (1H, м); 2,68 (2H, м); 2,68 (2H, м); 2,47 (1H, м); 2,33 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 2,24 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 1,83 (2H, м); (NH під піком HOD 1,50); 1,33 (2H, м).

Вільну основу (48 мг, 0,103 ммоль) розчиняли в DCM (1 мл) і додавали хлорид водню (1,0M) у простому діетиловому ефірі (103 мкл, 1,0 екв.). Систему герметизували і збовтували при температурі оточуючого середовища протягом 1 хвилини, потім розчинники видаляли при зниженому тиску, отримуючи цільову сполуку в формі твердої речовини жовтого кольору (55 мг) MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

30      Приклад 27      (2R)-2-[(4-{[(3,4-Дигідро-2Н-[1,4]оксатієпіно[2,3-с]піридин-8-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-

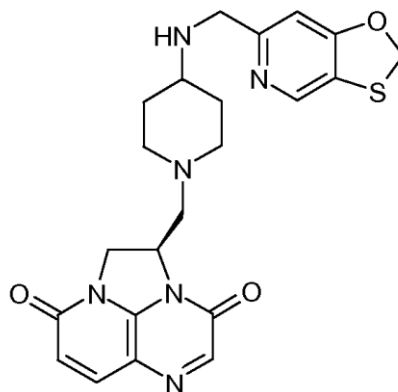
діон (50мг, 0,166 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 16(j)) і 3,4-дигідро-2Н-[1,4]оксатієпіно[2,3-с]піридин-8-карбальдегід (29 мг, 0,895 екв.) (може бути отриманий аналогічно синтезу 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегіду (WO2004058144, Приклад 60), але із заміною дибромметану дибромпропаном) перемішували в суміші 9:1 об.:об. хлороформ:метанол (1 мл) протягом 2,5 годин. Потім додавали в одній частині триацетоксиборгідрид натрію (105 мг, 3,000 екв.), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвилин. Потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (0,5 мл), потім дихлорметан (10 мл), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 10 хвилин, і фази розділяли (гідрофобна фрита). Органічну фазу упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2М NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору (65 мг).

MS (ES+) m/z 481 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 (1H, с); 7,82 (1H, с); 7,76 (1H, д, J=9,7 Гц); 7,17 (1H, с); 6,38 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,03 (1H, м); 4,55 (1H, дд, J=12,5 Гц, 4,5 Гц); 4,37 (3H, м); 3,79 (2H, с); 3,13 (3H, м); 2,94 (1H, м); 2,69 (2H, м); 2,52 (1H, м); 2,30 (4H, м); 1,86 (3H, м); 1,37 (2H, м).

Вільну основу (60 мг, 0,125 ммоль) суспендували в сухому DCM (1 мл) і додавали розчин 1М хлориду водню в простому діетиловому ефірі (125 мкл, 1,000 екв.). Систему залишали герметизованою й збовтували протягом 1 хвилини, потім розчинники видаляли при зниженому тиску, й залишок висушували на вакуумній лінії, отримуючи цільову сполуку у формі аморфної твердої речовини жовтого кольору (64 мг). MS (ES+) m/z 481 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 28 (2R)-2-({4-([1,3]Оксатіоло[4,5-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(a)[1,3]Оксатіоло[4,5-с]піридин-6-карбальдегід

Цільову сполуку отримували: (i) обробкою 5-({4-(метилокси)феніл}метил)окси)-4-оксо-1,4-дигідро-2-піридиніл}метилацетату (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60(c)) трифенілфосфіном, діізопропілазодикарбоксилатом і бензиловим спиртом, отримуючи 5-({4-(метилокси)феніл}метил)окси)-4-[(фенілметил)окси]-2-піридиніл}метилацетат; (ii) обробкою 5-({4-(метилокси)феніл}метил)окси)-4-[(фенілметил)окси]-2-піридиніл}метилацетату трифтороцтовою кислотою й триетилсиланом, отримуючи 5-гідрокси-4-[(фенілметил)окси]-2-піридиніл}метилацетат трифторацетат; (iii) обробкою 5-гідрокси-4-[(фенілметил)окси]-2-піридиніл}метилацетату трифторацетату 1,1,1-трифтор-N-феніл-N-[(трифторметил)сульфоніл]метансульфонамідом і триетиламіном, отримуючи 4-[(фенілметил)окси]-5-[(трифторметил)сульфоніл]окси)-2-піридиніл}метилацетат; (iv) обробкою 4-[(фенілметил)окси]-5-[(трифторметил)сульфоніл]окси)-2-піридиніл}метилацетату (R) -(+)-2,2-біс(дифенілфосфіно)-1,1-бінафтилом, ацетатом паладію і 2-метил-2-пропантіолатом натрію, отримуючи 5-[(1,1-диметилетил)тіо]-4-[(фенілметил)окси]-2-піридиніл}метилацетат; (v) обробкою 5-[(1,1-диметилетил)тіо]-4-[(фенілметил)окси]-2-піридиніл}метилацетату паладієм на вугіллі під 1 атмосферою водню, отримуючи 5-[(1,1-диметилетил)тіо]-4-оксо-1,4-дигідро-2-піридиніл}метилацетат; (vi) обробкою 5-[(1,1-диметилетил)тіо]-4-оксо-1,4-дигідро-2-піридиніл}метилацетату концентрованою соляною кислотою, отримуючи 2-(гідроксиметил)-5-меркапто-4(1H)-піридинон; (vii) обробкою 2-(гідроксиметил)-5-меркапто-4(1H)-піридинону карбонатом калію й дибромметан, отримуючи [1,3]оксатіоло[4,5-з]піридин-6-ілметанол і (viii) обробкою [1,3]оксатіоло[4,5-з]піридин-6-ілметанолу діоксидом марганцю, отримуючи цільову сполуку.

## (b) Цільова сполука

(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (50мг, 0,166 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 16(j)) і [1,3]оксатіоло[4,5-с]піридин-6-карбальдегід (25 мг, 0,901 екв.) перемішували в суміші 9:1 об.:об. хлороформ:метанол (1 мл) протягом 2,5 годин. Потім додавали в одній частині триацетоксиборгідрид натрію (105 мг, 3,000 екв.), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвил. Потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (0,5 мл), потім дихлорметан (10 мл), і суміш енергійно перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 10 хвилин, і фази розділяли (гідрофобна фрита). Органічну фазу упарювали при зниженому тиску, й сирий продукт очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2М NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM). Відповідні фракції об'єднували й упарювали при зниженому тиску, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі аморфної твердої речовини ясно-жовтого кольору (48 мг).

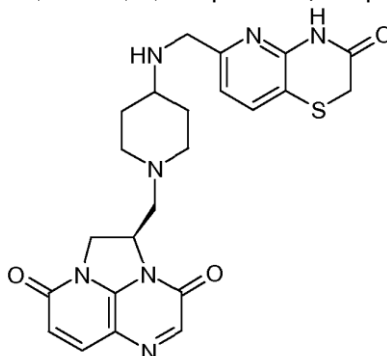
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (1H, с); 7,82 (1H, с); 7,76 (1H, д, J=9,7 Гц); 6,80 (1H, с); 6,38 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,77 (2H, с); 5,03 (1H, м); 4,55 (1H, дд, J=12,5 Гц, 4,6 Гц); 4,38 (1H, дд, J=12,5 Гц, 9,4 Гц); 3,81 (2H, с); 3,13 (1H, дд, J=13,0 Гц, 3,5 Гц); 2,93 (1H, м); 2,68 (2H, м); 2,49 (1H, м); 2,33 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 2,24 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,6 Гц); 1,84 (3H, м); (NH під піком HOD 1,66); 1,34 (2H, м).

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

Вільну основу цільової сполуки (48 мг, 0,106 ммоль) суспендували в сухому DCM (1 мл) і додавали розчин 1М хлориду водню в простому діетиловому ефірі (106 мкл, 1,000 екв.). Систему залишали герметизованою й збовтували протягом 1 хвилини, потім розчинники видаляли при зниженому тиску, й залишок висушували на вакуумній лінії, отримуючи цільову сполуку у формі аморфної твердої речовини жовтого кольору (48 мг).

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

Приклад 29 (2R)-2-[(4-[(3-Оксо-3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-б][1,4]тіазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (50мг, 0,166 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 16(j)) і 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піrido[3,2-б][1,4]тіазин-6-карбоксальдегід (29 мг, 0,90 екв.) (відносно синтезу див. WO2003087098, Приклад 301(d)) перемішували в суміші 9:1 хлороформ:метанол (1 мл) при температурі оточуючого середовища протягом 3 годин, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (105 мг, 3,00 екв.). Суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ще 30 хвилин, потім додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (0,5 мл), і органічну фазу розбавляли DCM (10 мл). Суміш енергійно перемішували протягом 10 хвилин, потім органічну фазу відокремлювали (гідрофобна фрита) і упарювали при зниженому тиску. Залишок суспендували в DCM (приблизно 3 мл) + 1 крапля MeOH і очищали хроматографією на колонках з силікагелем (елюючи 0-12 % (2М NH<sub>3</sub> в MeOH) у DCM). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі аморфної твердої речовини жовтого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (1H, с.ушир.); 7,83 (1H, с); 7,77 (1H, д, J=9,7 Гц); 7,57 (1H, д, J=7,8 Гц); 6,97 (1H, д, J=7,8 Гц); 6,38 (1H, д, J=9,7 Гц); 5,04 (1H, м); 4,55 (1H, дд, J=12,5 Гц, 4,5 Гц); 4,38 (1H, дд, J=12,5 Гц, 9,3 Гц); 3,82 (2H, с); 3,47 (2H, с); 3,14 (1H, дд, J=13,0 Гц, 3,5 Гц); 2,94 (1H, м); 2,69 (2H, м); 2,51 (1H, м); 2,33 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,4 Гц); 2,25 (1H, дт, J=11,4 Гц, 2,4 Гц); (NH під піком HOD 2,06); 1,85 (2H, м); 1,37 (2H, м).

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

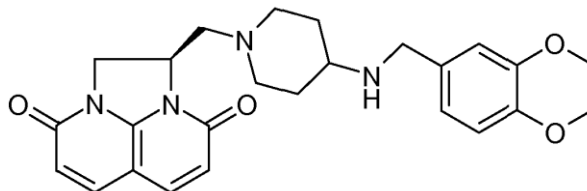
Вільну основу цільової сполуки (43 мг (0,090 ммоль) розчиняли в DCM (2 мл) і додавали розчин 1М хлориду водню в простому діетиловому ефірі. Систему залишали герметизованою й

збовтували протягом 1 хвилини, потім розчинники видаляли при зниженому тиску, й залишок висушували на всмоктувальному трубопроводі, отримуючи цільову сполуку у формі аморфної твердої речовини жовтого кольору (38 мг).

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

- 5 Розчинники видаляли, й тверду речовину висушували в ексікаторі (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) протягом ночі, отримуючи продукт у формі твердої речовини білого кольору (51 мг, LCMS і ЯМР, відповідні продукту).

Приклад 30 (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



10

Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4,9-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (60 мг, 0,161 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,067 мл, 0,482 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 15 год. Розчин потім обробляли 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегідом (комерційно доступним) (23,75 мг, 0,145 ммоль) і перемішували ще 30 хвил. Розчин потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (102 мг, 0,482 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвил., після того, як через 30 хвил. LCMS показала наявність деякої кількості вихідного матеріалу, додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (19 мг), і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвил. Потім її обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували 20 % метанол/DCM (3хмл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи цільову сполуку у формі жовтої смоли, що є вільною основою (48 мг, 67 %).

15

20

25

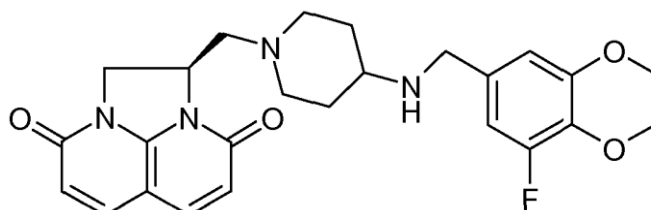
<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (250 МГц) 1,28-1,51 (м, 2H), 1,75-1,99 (м, 2H), 2,13-2,38 (м, 2H), 2,41-2,80 (м, 3H), 2,90-3,15 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 4,22 (с, 4H), 4,31-4,42 (м, 1H), 4,51-4,62 (м, 1H), 4,90-5,08 (м, 1H), 6,20-6,32 (м, 2H), 6,81 (м, 2H), 6,84 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 2H).

MS (ES+) m/z 449 (M<sup>+</sup>).

30

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості DCM, обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільову сполуку у формі солі моно-HCl (44 мг, 53 %). LCMS відповідала продукту.

Приклад 31 (1R)-1-({4-[(8-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно}-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



35

Суспензію (1R)-1-({4-[(1,2,3-бензотіадіазол-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5(j)) (50 мг, 0,134 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,056 мл, 0,402 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 15 хвил.

40

Розчин потім обробляли 8-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегідом (відносно синтезу див. WO2007122258, Приклад 8(b)) (21,96 мг, 0,121ммоль) і перемішували ще 30 хвил. Розчин обробляли триацетоксиборгідридом натрію (85 мг, 0,402 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвил., через 30 хвил. LCMS показала, що ще залишався вихідний матеріал та імін продукту. Тому додавали додаткову кількість

45

триацетоксиборгідриду натрію (40 мг), реакційну суміш перемішували ще 30 хвил. Після закінчення цього часу LCMS показала, що реакція була повною. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фракції висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували,

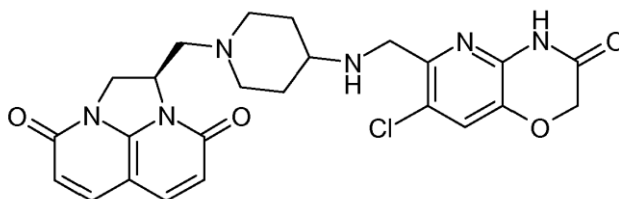
упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки (6 мг, 9,6 %) у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору й деяку кількість сирого продукту (15 мг, 24 %) у формі неочищеної твердої речовини ясно-жовтого кольору, яку очищали, використовуючи колонку SCX, отримуючи додаткову кількість цільової сполуки у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (250 МГц) 1,15-1,50 (м, 2H), 1,70-2,10 (м, 2H), 2,15-2,39 (м, 2H), 2,41-2,58 (м, 1H), 2,60-2,74 (2H, м), 2,85-3,11 (м, 1H), 3,11-3,15 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 4,22-4,45 (м, 5H), 4,50-4,62 (м, 1H), 4,90-5,09 (м, 1H), 6,20-6,35 (м, 2H), 6,60-6,72 (м, 2H), 7,41-7,52 (м, 2H).

MS (ES+) m/z 467 ( $\text{MH}^+$ ).

Вільну основу цільової сполуки потім обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі, отримуючи цільову сполуку у формі моногідрохлориду (16,7 мг, 27,5 %). LCMS відповідала продукту.

Приклад 32 (1R)-1-[(4-[(7-Хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2b][1,4]оксазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид

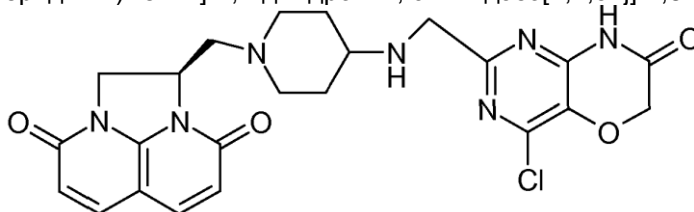


У круглодонній колбі на 10 мл об'єднували (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (80 мг, 0,266ммоль), 7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2003064421, Приклад 15(c)) (62,3 мг, 0,293 ммоль) і бікарбонат натрію (100 мг, 1,190 ммоль) у DCM (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи коричневий розчин. Додавали сульфат натрію (200 мг, 1,408ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Через 15 год. додавали триацетоксиборгідрид натрію (113 мг, 0,533 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 25 °C в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш адсорбували на силікагель і очищали з використанням 0-10 % MeOH/DCM (1 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). LCMS і  $^1\text{H}$  ЯМР продукту відповідали цільовій сполуці у формі вільної основи.

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$  D-4 MeOH, (400 МГц) 1,24-1,45 (м, 2H), 1,79-1,96 (м, 2H), 2,22-2,31 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 1H), 2,59-2,68 (м, 1H), 2,87-3,09 (м, 4H), 3,89 (с, 2H), 4,42-4,51 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 5,07-5,15 (м, 1H), 6,26-6,35 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,75-7,81 (м, 2H), MS (ES+) m/z 497/499 ( $\text{MH}^+$ ).

Вільну основу цільової сполуки суспендували в 10 % MeOH/DCM і обробляли 1н. HCl, отримуючи цільову сполуку в формі солі диHCl (55 мг, 36,2 %)

Приклад 33 (1R)-1-[(4-[(4-Хлор-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піримідо[5,4-b][1,4]оксазин-2-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

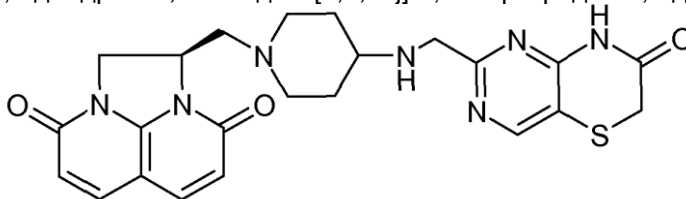


У круглодонній колбі на 10 мл об'єднували (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (60 мг, 0,178ммоль), 4-хлор-7-оксо-6,7-дигідро-1H-піримідо[5,4-b][1,4]оксазин-2-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2008009700, Приклад 124(g)) (38 мг, 0,178 ммоль) і бікарбонат натрію (150 мг, 1,78 ммоль) у DCM (5 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи коричневий розчин. Додавали сульфат натрію (200 мг, 1,408ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Через 15 год. додавали триацетоксиборгідрид натрію (113 мг, 0,533 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 25 °C в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш адсорбували на силікагель і очищали з використанням 0-20 % MeOH/DCM (1 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), отримуючи цільову сполуку (4 мг, тверда речовина помаранчевого кольору, 4,51 %).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (250 МГц) 1,28-1,51 (м, 2H), 1,75-1,99 (м, 2H), 2,13-2,38 (м, 2H), 2,41-2,80 (м, 3H), 2,90-3,15 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 4,31-4,42 (м, 1H), 4,51-4,62 (м, 1H), 4,8 (с, 2H), 4,90-5,08 (м, 1H), 6,25-6,32 (м, 2H), 7,51-7,53 (м, 2H)

MS (ES+) m/z 498/500 ( $\text{MH}^+$ ).

Приклад 34 (1R)-1-[(4-[[[7-Оксо-6,7-дигідро-1H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-2-іл)метил]аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид



(a) [(2,4-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідиніл)тіо]етилацетат

Розчин 5-бром-2,4(1H, 3H)-піримідиніону (15 г, 79 ммоль) і етилмеркаптоацетату (8,58 мл, 79 ммоль) у DMF (200 мл) обробляли тетрабутиламонійгідросульфатом (6,67 г, 19,64 ммоль) і карбонатом калію (23,88 г, 173 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Розчин фільтрували й концентрували при зниженому тиску, отримуючи сиру цільову сполуку в формі жовтого масла, яке піниться при зниженому тиску.

MS (ES+) m/z 231,1 (MH<sup>+</sup>).

(b) [(2,4-Дихлор-5-піримідиніл)тіо]етилацетат

Суспензію [(2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-5-піримідиніл)тіо]етилацетату (сирий матеріал) (18,19 г, 79 ммоль) у хлорангідриді фосфорної кислоти (100 мл, 1073 ммоль) обробляли диметиланліном (2,500 мл, 19,72 ммоль), і реакційну суміш нагрівали з обернутим холодильником і перемішували протягом 2 годин. Розчину давали охолотитися до температури оточуючого середовища й повільно виливали на лід, щоб погасити надлишок хлорангідриду фосфорної кислоти. Після гасіння водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Органічні шари об'єднували, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий матеріал хроматографували, використовуючи градієнт 0-50 % EtOAc/Гексани. Продукт виділяли у формі темно-жовтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) ppm 1,22 (т, J=7,07 Гц, 3 H) 3,71 (с, 2 H) 4,15 (д, J=7,33 Гц, 1H) 8,53 (с, 1 H)

(c) [(4-Аміно-2-хлор-5-піримідиніл)тіо]етилацетат

Розчин [(2,4-дихлор-5-піримідиніл)тіо]етилацетату (2,0 г, 7,49 ммоль) у DMF (75 мл) обробляли аміаком в ізопропанолі (7,49 мл, 14,97 ммоль) у герметизованій пробірці. Пробірку закривали, й реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Після завершення процесу розчин концентрували при зниженому тиску й прокачували для видалення залишкового DMF. Сирий матеріал хроматографували, використовуючи градієнт 0-10 % ацетон/хлороформ. Продукт містив невелику кількість циклізованого матеріалу (який є продуктом наступної стадії). Продукт виділяли у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору.

MS (ES+) m/z 248,0 (MH<sup>+</sup>).

(d) 2-Хлор-1H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(6H) -он

Суспензію [(4-аміно-2-хлор-5-піримідиніл)тіо]етилацетату (0,786 г, 3,17 ммоль) в етанолі (50 мл) нагрівали при 70 °С. Додавали карбонат цезію (1,034 г, 3,17 ммоль), і розчин нагрівали протягом ще 5 хвилин. Тверда речовина білого кольору осідала з розчину практично негайно. Розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді і встановлювали pH=5 за допомогою 1N. HCl. Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Органічні шари об'єднували, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували при зниженому тиску, отримуючи тверду речовину ясно-жовтого кольору.

MS (ES+) m/z 202,0 (MH<sup>+</sup>).

(e) 2-Етеніл-1H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(6H)-он

2-Хлор-1H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(6H)-он (0,639 г, 3,17 ммоль) обробляли трибутилвінілоловом (1,388 мл, 4,76 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладієм (0) (0,293 г, 0,254 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і толуолі (4 мл) у мікрохвильовій ампулі. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 140 °С протягом 20 хвилин. Розчин розбавляли EtOAc і промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували EtOAc (2x). Органічний розчин об'єднували, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Сирий матеріал хроматографували, використовуючи градієнт 0-60 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) (90:10:1). Продукт виділяли як суміш бажаного продукту й трифенілфосфіну. Чистий матеріал отримували, розтираючи і промиваючи простим діетиловим ефіром. Продукт виділяли у формі твердої речовини помаранчевого кольору.

MS (ES+) m/z 194,0 (MH<sup>+</sup>).

(f) 7-Оксо-6,7-дигідро-1H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-2-карбальдегід

Розчин 2-етеніл-1H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(6H)-ону (0,262 г, 1,356 ммоль) у суміші метанол/DCM охолоджували до -78 °С і обробляли озоном, поки розчин не ставав синім. Розчин

перемішували при -78 °С протягом додаткових 5 хвилин. Додавали диметилсульфід (5,0 мл, 67,6ммоль), і розчин давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували протягом ночі. Розчин концентрували на силікагелі, й сирий матеріал хроматографували, використовуючи градієнт 0-100 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) (90:10:1).

5 Продукт виділяли у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору.

MS (ES+) m/z 195,9 (MH<sup>+</sup>).

(g) Цільова сполука

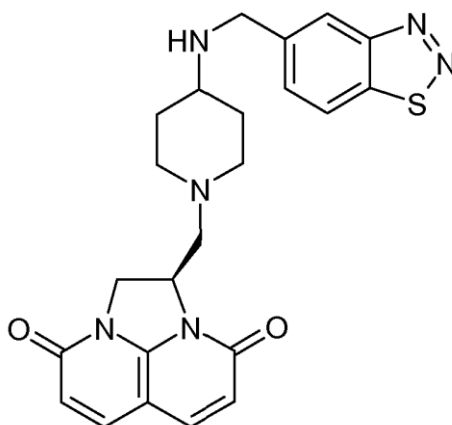
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (0,060 г, 0,179 ммоль) у 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10 мл) обробляли 7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-2-карбальдегідом (0,035 г, 0,179 ммоль) і бікарбонатом натрію (0,151 г, 1,793 ммоль). Додавали надлишок Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 18 годин. Додавали триацетоксиборгідрід натрію (0,114 г, 0,538 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 години. Розчин концентрували на силікагелі, й сирий матеріал хроматографували, використовуючи градієнт 0-100 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) (90:10:1). Вільну основу цільової сполуки виділяли у формі твердої речовини жовтого кольору (0,027 г).

MS (ES+) m/z 480,1 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) ppm 1,62 (д, J=2,53 Гц, 1 H) 1,61 (с ушир., 1 H) 1,90-2,09 (м, 3 H) 2,20-2,42 (м, 2 H) 2,59-2,78 (м, 2 H) 3,14 (дд, J=12,88, 3,03 Гц, 2 H) 3,53 (с, 2 H) 4,05-4,14 (м, 2 H) 4,41 (дд, J=12,38, 9,35 Гц, 1 H) 4,57 (дд, J=12,63, 4,04 Гц, 1 H) 5,04 (дд, J=7,96, 4,42 Гц, 1 H) 5,32 (с, 1 H) 6,28 (дд, J=16,29, 9,22 Гц, 2 H) 7,49 (д, J=3,28 Гц, 1 H) 7,50-7,57 (м, 1 H).

Цільову сіль ди-HCl отримували, розчиняючи вільну основу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додаючи 0,113 мл суміші 1н. HCl/простий ефір.

25 Приклад 35 (1R)-1-({4-[(1,2,3-Бензотіадіазол-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



Суспензію (1R)-1-({4-[(1,2,3-бензотіадіазол-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (60 мг, 0,161 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триетиламіном (0,067 мл, 0,482 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 15 год. Розчин потім обробляли 1,2,3-бензотіадіазол-5-карбальдегідом (відносно синтезу, див. WO0208224 Приклад 20(a)) (23,75 мг, 0,145 ммоль) і перемішували ще 30 хвил. Розчин потім обробляли триацетоксиборгідрідом натрію (102 мг, 0,482ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 45 хвил., через 45 хвил. LCMS показала завершення реакції. Потім реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували 20 % метанол/DCM (3 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й хроматографували (0-5 % метанол/DCM 5 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки (26 мг, 36 %) у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору.

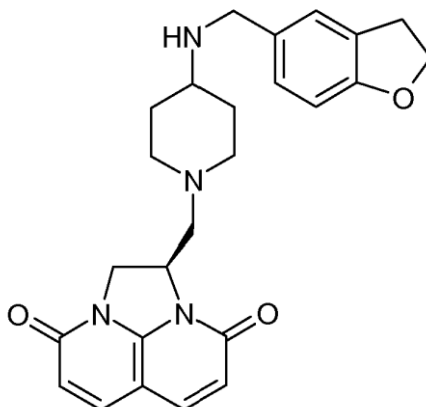
<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,30-1,49 (м, 2H), 1,80-1,98 (м, 2H), 2,21-2,39 (м, 2H), 2,51-2,61 (м, 1H), 2,61-2,75 (м, 2H), 2,90-3,02 (м, 1H), 3,05-3,19 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 4,31-4,42 (м, 1H), 4,51-4,61 (м, 1H), 4,92-5,05 (м, 1H), 6,20-6,31 (м, 2H), 7,45-7,53 (2H, м), 7,71 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 8,56 (с, 1H)

MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості DCM, обробляли одним

еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільову сполуку у формі солі моно-HCl (16,2 мг, 20,8 %). LC-MS, відповідна продукту.

Приклад 36 (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



5

Суспензію (1R)-1-({4-[(1,2,3-бензотіадіазол-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (60 мг, 0,161 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту, обробляли триетиламіном (0,067 мл, 0,482 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 15 хвил. Розчин потім обробляли 2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбальдегідом (комерційно доступним) (0,020 мл, 0,161 ммоль) і перемішували ще 30 хвил. Розчин потім обробляли триацетоксиборгідром натрію (102 мг, 0,482 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 45 хвил. Потім його обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували 20 % метанол/DCM (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фракції висушували (NaSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали і хроматографували (5-25 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки (24 мг, 34,5 %) у формі твердої речовини білого кольору.

10

15

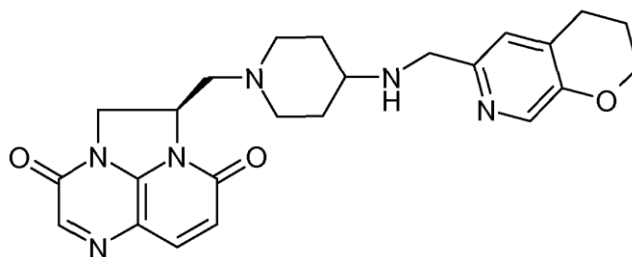
20

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,22-1,49 (м, 2H), 1,79-2,10 (м, 2H), 2,21-2,40 (м, 2H), 2,45-2,58 (м, 1H), 2,61-2,72 (м, 2H), 2,90-3,01 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,21 (т, 2H), 3,72 (с, 2H), 4,32-4,42 (м, 1H), 4,51-4,62 (м, 3H), 4,95-5,05 (м, 1H), 6,22-6,33 (м, 2H), 6,72 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,45-7,52 (2H, м), MS (ES+) m/z 433 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості DCM, обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільову сполуку у формі солі моно-HCl (22,7 мг, 28,6 %). LC-MS, відповідна продукту.

25

Приклад 37 (1R)-1-({4-[(3,4-Дигідро-2Н-пірано[2,3-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



30

35

Суспензію (1R)-1-({4-аміно-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 13(k) або 15(d)) (50 мг, 0,100 ммоль) у хлороформі (4 мл) і метанолі (0,200 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триетиламіном (0,042 мл, 0,301 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. (суспензія перетворилася на розчин). Потім додавали 3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-с]піридин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 126(e)) (16,35 мг, 0,100 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 3 год. все ще залишалася деяка кількість вихідного матеріалу, тому додавали 30 мг триацетоксиборгідриду натрію. Через 1 год. додавали насичений водний розчин бікарбонату



натрію (25мл), потім 20 % метанол/DCM (25 мл), і водний шар екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водний шар екстрагували двічі сумішшю 20 % метанол/DCM (2 × 25 мл). Об'єднані органічні шари висушували на сульфаті натрію, фільтрували й упарювали, отримуючи 60 мг сирого продукту. Сирий продукт очищали

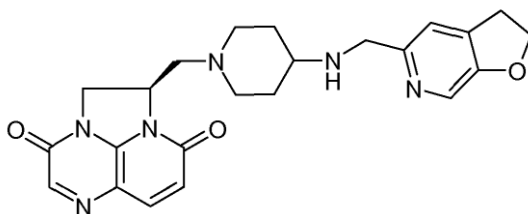
хроматографією на силікагелі (0-20 % MeOH/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (39 мг, 87 %).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400 МГц) 1,25-1,45 (м, 2H), 1,78-2,08 (м, 4H), 2,22-2,38 (м, 2H), 2,45-2,60 (м, 1H), 2,62 (д, 1H), 2,67-2,80 (м, 3H), 2,93 (д, 1H), 3,05-3,14 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 4,15-4,25 (м, 2H), 4,30-4,45 (м, 1H), 4,50-4,60 (м, 1H), 4,95-5,05 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,07 (с, 1H).

MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості суміші метанол/DCM і обробляли 1 екв. 1М соляної кислоти в простому діетиловому ефірі. Розчинники видаляли, і тверду речовину висушували в ексікаторі (у присутності  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) протягом вихідних, отримуючи цільову сполуку у формі солі моно-HCl у формі твердої речовини жовтого кольору (40,6 мг, 79 %). LCMS відповідала продукту.

Приклад 38 (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



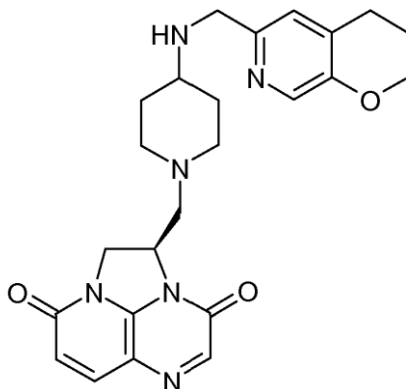
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 13(к) або 15(d)) (50 мг, 0,100 ммоль у хлороформі (20 мл) і метанолі (0,800 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триетиламіном (0,042 мл, 0,301 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. (суспензія перетворилася на розчин). Потім додавали 2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2007122258, Приклад 43(f) (14,94 мг, 0,100 ммоль) і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 3 год. все ще залишалася деяка кількість вихідного матеріалу, тому додавали 30 мг триацетоксиборгідриду натрію. Через 1 год. додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (25мл), потім 20 % метанол/DCM (25 мл), і водний шар екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водний шар екстрагували двічі сумішшю 20 % метанол/DCM (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті натрію, фільтрували й упарювали, отримуючи 50 мг сирого продукту. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (31 мг, 71,2 %).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (250 МГц) 1,25-1,43 (м, 2H), 1,81-2,00 (м, 2H), 2,22-2,35 (м, 2H), 2,49-2,54 (м, 1H), 2,66 (д, 1H), 2,71-2,74 (м, 1H), 2,92 (д, 1H), 3,07-3,12 (м, 1H), 3,19-3,24 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 4,37-4,42 (м, 1H), 4,56-4,62 (м, 3H), 4,96-5,06 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).

MS (ES+) m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості суміші метанол/DCM і обробляли 1 екв. 1М соляної кислоти в простому діетиловому ефірі. Розчинники видаляли, й тверду речовину висушували в ексікаторі (у присутності  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) протягом вихідних, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl у формі твердої речовини помаранчевого кольору (33,5 мг, 67,4 %). LCMS відповідала продукту.

Приклад 39 (2R)-2-({4-[(3,4-Дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3H, 8H-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



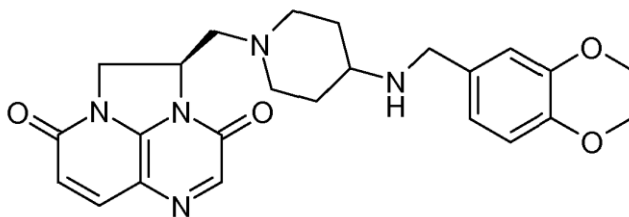
Суспензію (2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (60 мг, 0,199 ммоль) і 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 126(e)) (29,2 мг, 0,179 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,061 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триацетоксиборгідридом натрію (127 мг, 0,597 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 30 хвил. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, упарювали й очищали хроматографією на силікагелі з використанням (0-20 % MeOH/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини світло-коричневого кольору

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400 МГц) 1,28-1,40 (м, 2H), 1,78-1,86 (м, 2H), 1,96-2,01 (м, 2H), 2,14-2,34 (м, 2H), 2,45-2,52 (м, 1H), 2,62-2,74 (м, 4H), 2,91 (м, 1H), 3,07-3,11 (м, 1H), 3,74 (с, 2H), 4,16-4,18 (м, 2H), 4,32-4,37 (м, 1H), 4,48-4,52 (м, 1H), 4,97-5,03 (м, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,03 (с, 1H)

MS (ES+) m/z 449 ( $\text{MH}^+$ ).

Вільну основу цільової сполуки в невеликій кількості DCM обробляли одним еквівалентом 1M HCl в простому діетиловому ефірі (0,17 мл), упарювали й висушували в ексікаторі протягом ночі, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl (57,3 мг, вихід на 56,4 %). LC-MS, відповідна продукту.

Приклад 40 (2R)-2-[(4-[(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



Суспензію (2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (60 мг, 0,199 ммоль) і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегіду (комерційно доступного) (29,4 мг, 0,179 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триацетоксиборгідридом натрію (127 мг, 0,597 ммоль) і перемішували протягом 90 хвил., через 90 хвил. LCMS показала повноту реакції. Реакційну суміш обробляли насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) і екстрагували 20 % метанол/DCM (3 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки (46,8 мг, 58,4 %) у формі жовтої смоли.

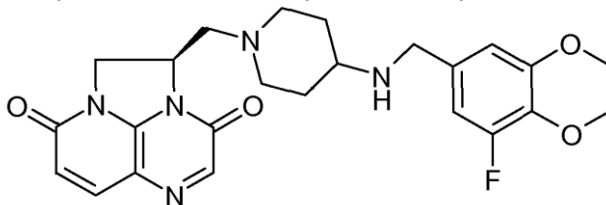
$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400 МГц) 1,20-1,41 (м, 2H), 1,73-1,91 (м, 2H), 2,09-2,38 (м, 2H), 2,42-2,55 (м, 1H), 2,61-2,72 (м, 2H), 2,85-2,95 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 4,32 (м, 4H), 4,32-4,42 (м, 1H), 4,49-4,59 (м, 1H), 4,95-5,06 (м, 1H), 6,39 (д, 1H), 6,71-6,85 (м, 3H), 7,75 (д, 1H), 7,81 с, 1H).

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

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості DCM, обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільову

сполуку як сіль моно-HCl (43,8 мг, 53,4 %). LC-MS, відповідна продукту.

Приклад 41 (2R)-2-[(4-[(8-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл]метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



5 Суспензію (2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (58,5 мг, 0,194 ммоль) і 8-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2007122258, Приклад 8(b)) (31,8 мг, 0,175 ммоль) у хлороформі (2 мл) і метанолі (0,100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту перемішували протягом 0,5 год. Потім її обробляли

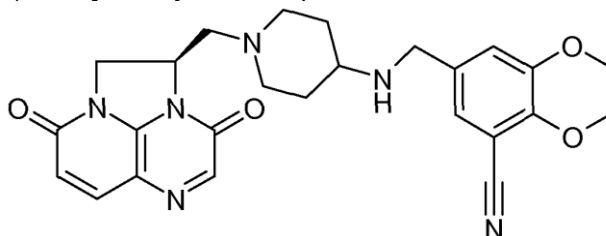
10 триацетоксиборгідридом натрію (123 мг, 0,582 ммоль) і перемішували протягом 90 хвил. Потім її обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували 20 % метанол/DCM (3 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (NaSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й очищали хроматографією на силікагелі з використанням (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі жовтої смоли (44,9 мг, 49,5 %).

15 <sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,24-1,55 (м, 2H), 1,78-1,85 (м, 2H), 2,21-2,36 (м, 2H), 2,44-2,51 (м, 1H), 2,64-2,73 (м, 2H), 2,92 (д, 1H), 3,10-3,14 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 4,26-4,30 (м, 4H), 4,35-4,40 (м, 1H), 4,52-4,56 (м, 1H), 4,99-5,05 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,62-6,67 (м, 2H), 7,76 (д, 1H), 7,81 (с, 1H)

MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

20 Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості DCM, обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали й висушували в ексикаторі протягом ночі, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl (30,1 мг, 29,2 %). LC-MS, відповідна продукту.

25 Приклад 42 7-[(1-[(2R)-3,8-Діоксо-1,2-Дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-2-іл]метил)-4-піперидиніл]аміно]метил]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил гідрохлорид



Суспензію (2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (60 мг, 0,199 ммоль) і 7-форміл-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрилу (відносно синтезу див. WO06014580 Приклад одержання 13 або WO2007122258 Приклад 31(d)) (37,7 мг, 0,199 ммоль) у хлороформі

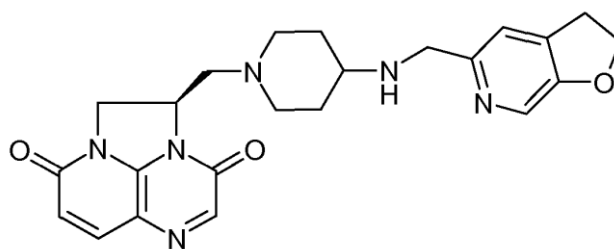
30 (2 мл) і метанолі (0,100 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триацетоксиборгідридом натрію (127 мг, 0,597 ммоль) і перемішували протягом 90 хвил. Потім її обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і екстрагували 20 % метанол/DCM (3 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (NaSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали й очищали хроматографією на силікагелі з використанням (0-20 % метанол/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі жовтої смоли (40 мг, 42,3 %).

35 <sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,24-1,56 (м, 2H), 1,79-1,86 (м, 2H), 2,21-2,36 (м, 2H), 2,43-2,50 (м, 1H), 2,65-2,72 (м, 2H), 2,93 (д, 1H), 3,12-3,16 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 4,29-4,41 (м, 5H), 4,53-4,57 (м, 1H), 5,00-5,06 (м, 1H), 6,39 (д, 1H), 7,06-7,09 (м, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,83 (с, 1H)

40 MS (ES+) m/z 475 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості DCM, обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі, упарювали й висушували в ексикаторі протягом ночі, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl (45 мг, 42 %) у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору. LC-MS, відповідна продукту.

45 Приклад 43 (2R)-2-[(4-[(2,3-Дигідрофуран[2,3-с]піридин-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



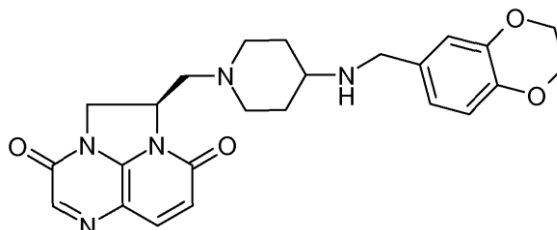
Суспензію (2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (70 мг, 0,232 ммоль) і 2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2007122258, Приклад 43(f)) (34,6 мг, 0,232 ммоль) у хлороформі (5 мл) і метанолі (0,250 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту перемішували протягом 0,5 год. (суспензія перетворилася на розчин). Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (155 мг, 0,697 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Після 3 год. не залишалося жодного вихідного матеріалу, тому додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (25 мл), потім 20 % метанол/DCM (25 мл), і водний шар екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водний шар екстрагували двічі 20 % метанол/DCM (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували на сульфаті натрію, фільтрували й упарювали, отримуючи 90 мг сирого продукту. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % MeOH/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору (77 мг, 76 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,28-1,48 (м, 2H), 1,81-1,89 (м, 2H), 2,21-2,36 (м, 2H), 2,43-2,55 (м, 1H), 2,64-2,72 (м, 2H), 2,93 (д, 1H), 3,10-3,14 (м, 1H), 3,19-3,23 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,34-4,40 (м, 1H), 4,52-4,61 (м, 3H), 4,95-5,08 (м, 1H), 6,37 (д, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,06 (с, 1H).

MS (ES+) m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості суміші метанол/DCM і обробляли 1 екв. 1M соляної кислоти в простому діетиловому ефірі. Розчинники видаляли, і тверду речовину висушували в ексікаторі (у присутності P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) протягом вихідних, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl у формі твердої речовини брудно-білого кольору (78,9 мг, 68,5 %). LCMS відповідала продукту.

Приклад 44 (1R)-1-[(4- [(2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 13(k) або 15(d)) (50 мг, 0,100 ммоль) у хлороформі (4 мл) і метанолі (0,200 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триетиламіном (0,042 мл, 0,301 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. (суспензія перетворилася на розчин). Потім додавали 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід (комерційно доступний) (16,45 мг, 0,100 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 3 год. додавали ще 40мг триацетоксиборгідриду натрію. Через 1 годину додавали ще 30 мг триацетоксиборгідриду натрію. Через 1 год. додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (25 мл), потім 20 % MeOH/DCM (25 мл), і водний шар відокремлювали від органічного шару. Водний шар екстрагували двічі 20 %MeOH/DCM (2 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували NaSO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (0-20 % MeOH/DCM), отримуючи 27 мг вільної основи цільової сполуки (повний вихід 59,9 %).

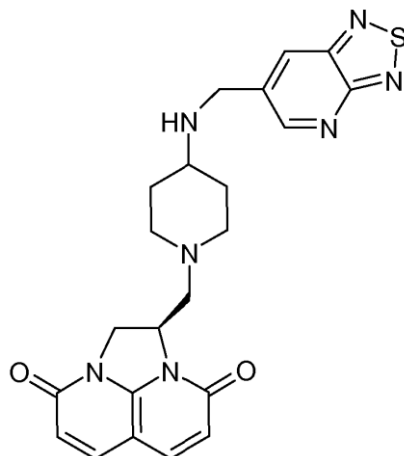
<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,21-1,42 (м, 2H), 1,70-1,92 (м, 2H), 2,21-2,36 (м, 2H), 2,41-2,55 (м, 1H), 2,58-2,78 (м, 2H), 2,88-2,98 (м, 1H), 3,05-3,14 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 4,25 (с, 4H), 4,43-4,52 (м, 1H), 4,51-4,62 (м, 1H), 4,98-5,06 (м, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,75-6,84 (м, 3H), 7,76 (д, 1H), 7,87 (с,

1H).

MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості MeOH/DCM і обробляли 1 екв. розчину 1M HCl в Et<sub>2</sub>O. Розчинники видаляли, і тверду речовину висушували в ексікаторі (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) протягом ночі, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl (26 мг, 0,051 ммоль, вихід на 50,7 %) у формі твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 45 (1R)-1-({4-([1,2,5]Тіадіазоло[3,4-b]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



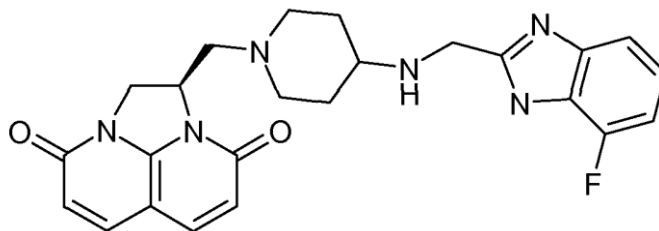
До (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (60 мг, 0,161 ммоль) додавали хлороформ (3 мл), метанол (0,3 мл) і триетиламін (0,067 мл, 0,482 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 30 хвилин, потім додавали [1,2,5]тіадіазоло[3,4-b]піридин-6-карбальдегід (відносно одержання див. Приклад 49(b)) (25,2 мг, 0,153 ммоль). Реакційну суміш перемішували ще 2 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (102 мг, 0,482 ммоль) і перемішували продовжували протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (102 мг, 0,482 ммоль) і перемішували протягом 30 хвил. Додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (102 мг, 0,482 ммоль) і перемішування продовжували протягом 2 годин. Реакційну суміш розділяли між насич. NaHCO<sub>3</sub> і 20 % MeOH у DCM. Водний шар далі екстрагували 20 % MeOH у DCM, і об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту й концентрували, отримуючи тверду речовину червонувато-коричневого кольору (~65 мг). Її очищали хроматографією на силікагелі з елюванням з використанням 0-20 % MeOH у DCM, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі світлої жовто-коричневої смоли (18 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CD<sub>3</sub>OD 400 МГц 1,30 (м, 1H), 1,42 (м, 1H), 1,88 (д ушир., 1H), 1,98 (д ушир., 1H), 2,28 (кв., 2H), 2,63 (м, 2H), 2,89 (дд, 1H), 3,01 (дд, 1H), 3,06 (д ушир., 1H), 4,08 (с, 2H), 4,45 (м, 2H), 5,10 (м, 1H), 6,28 (дд, 2H), 7,76 (д, 2H), 8,41 (д ушир., 1H), 9,08 (д ушир., 1H)

MS (ES+) m/z 450 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в 2:1 DCM:MeOH (1 мл) і додавали HCl (1M у простому діетиловому ефірі) (0,040 мл, 0,04 ммоль). Розчинник упарювали, отримуючи тверду речовину світло-коричневого кольору (22 мг, 28 %).

Приклад 46 (1R)-1-[(4-({4-Фтор-1H-бензімідазол-2-іл)метил}аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-дидіон гідрохлорид



У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (80 мг, 0,238 ммоль), 4-фтор-1H-бензімідазол-2-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2003087098, Приклад 320) (42,9 мг, 0,261 ммоль) і бікарбонат натрію (100 мг, 1,190 ммоль) у DCM (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи коричневу суспензію. Додавали сульфат натрію (200 мг, 1,408

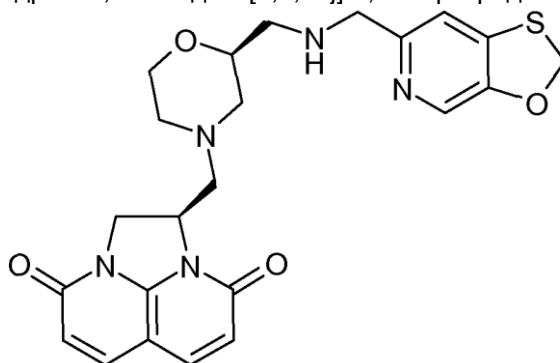
ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Через 15 год. додавали триацетоксиборгідрид натрію (101 мг, 0,475 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 25 °С в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш адсорбували на силікагель і очищали з використанням 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH), отримуючи вільну

основу цільової сполуки. LCMS і <sup>1</sup>H ЯМР відповідали бажаному продукту.  
<sup>1</sup>H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 1,35-1,55 (м, 2H), 1,90-1,96 (м, 2H), 2,30-2,41 (м, 2H), 2,71-2,81 (м, 2H), 2,91-2,99 (м, 1H), 3,05-3,15 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,41-4,50 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,25-6,36 (м, 2H), 6,91-7,05 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 7,75-7,81 (м, 2H)

MS (ES+) m/z 449 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки суспендували в 10 % MeOH/DCM і обробляли 1н. HCl, отримуючи цільову сполуку як сіль диHCl (17 мг, 0,033 ммоль, вихід 13,73 %).

Приклад 47 (1R)-1-[[[(2S)-2-[[[1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]метил]-4-морфолініл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид



(а) 1,1-Диметилетил[[(2S)-4-[[[(2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл]метил]-2-морфолініл)метил]карбамат

У круглодонну колбу на 100 мл завантажували (1S)-1-(гідроксиметил)-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (відносно одержання див. Приклад 5А(г)) (450 мг, 2,043 ммоль) і триетиламін (0,342 мл, 2,452 ммоль) у DCM (20 мл) при 0 °С, отримуючи оранжевий розчин. Додавали метансульфонілхлорид (0,174 мл, 2,248 ммоль), і реакційній суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували протягом 1 години. LCMS показала, що утворився метансульфонат. Реакційну суміш розбавляли DCM (100 мл) і промивали 2 × 25 мл насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу відокремлювали і висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин концентрували під вакуумом і суспендували в ацетонітрилі (20,00 мл). Додавали піридин (0,500 мл), потім 1,1-диметилетил[[(2R)-2-морфолінілметил]карбамат (відносно синтезу див. WO2008009700 Приклад 89(е)) (884 мг, 4,09 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 75 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 5 год., після закінчення яких LCMS показала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища й концентрували під вакуумом. Реакційну суміш розбавляли DCM (100 мл) і промивали 25 мл насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу відокремлювали й висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Одержаний залишок очищали на силікагелі, 0-10 % MeOH/DCM і цільову сполуку (805 мг, 1,539 ммоль, 75 %-ий вихід) виділяли у формі червоного масла.

MS (ES+) m/z 419 (MH<sup>+</sup>).

(b) 1,1-Диметилетил[[(2S)-4-[[[(1R)-4,9-діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл]метил]-2-морфолініл)метил]карбамат

У круглодонну колбу на 50 мл додавали 1,1-диметилетил[[(2S)-4-[[[(2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл]метил]-2-морфолініл)метил]карбамат (805 мг, 1,924 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту, отримуючи оранжевий розчин. Додавали DDQ (655 мг, 2,89 ммоль), і реакційна суміш стала дуже темною. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С на масляній бані й перемішували протягом 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища, додавали 200 мл 5 %-ого водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і реакційну суміш екстрагували DCM (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaCl; органічний шар відокремлювали й висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт додавали на колонку з силікагелем і елюювали 0-20 % MeOH/CHCl<sub>3</sub>, отримуючи цільову сполуку (830 мг, 1,794 ммоль, 93 %-ий вихід) у формі червоного масла.

MS (ES+) m/z 417 (MH<sup>+</sup>).

(с) (1R)-1-[[[(2S)-2-(Амінометил)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (HCl)

У круглодонну колбу на 50 мл додавали 1,1-диметилетил[[[(2S)-4-[[[(1R)-4,9-діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл]метил]-2-морфолініл]метил]карбамат (830 мг, 1,993 ммоль) у DCM (10 мл), отримуючи коричневий розчин. Додавали 4н. HCl у діоксані (2,491 мл, 9,96 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 30 хвилин розчин став мутним, тому додавали 2 мл метанолу, й реакційну суміш перемішували ще 30 хвил. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, отримуючи бажаний продукт як сіль HCl (520 мг, 1,474 ммоль, вихід на 74,0 %) у формі твердої речовини коричневого кольору, яку використовували без подальшого очищення.

(d) Цільова сполука:

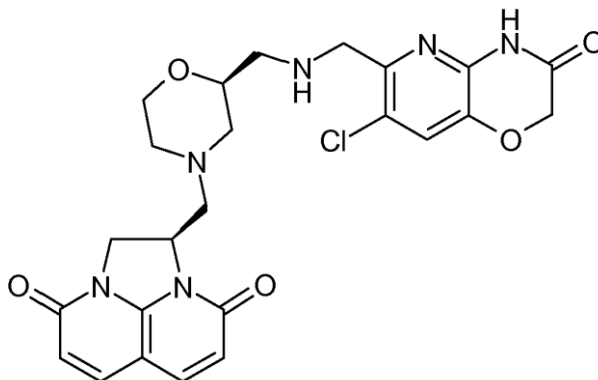
У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[[[(2S)-2-(амінометил)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (HCl) (85 мг, 0,241 ммоль), [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегід (40,3 мг, 0,241 ммоль) (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61) і NaHCO<sub>3</sub> (60,7 мг, 0,723 ммоль) у DCM (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи жовту суспензію. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, й додавали триацетоксиборгідрид натрію (102 мг, 0,482 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год., потім фільтрували через целіт і фільтр промивали 10 % MeOH/DCM. Хроматографія на силікагелі з елюванням 0-10 % MeOH/CHCl<sub>3</sub> (1 % NH<sub>4</sub>OH) дала вільну основу цільової сполуки, в якому LC-MS, <sup>1</sup>H ЯМР відповідали продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 2,02-2,13 (м, 1H), 2,34-2,49 (м, 2H), 2,60-2,78 (м, 2H), 2,85-3,08 (м, 2H), 3,40-3,68 (м, 2H), 3,72-3,89 (м, 1H), 4,40-4,51 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 5,10-5,20 (м, 1H), 5,80-5,89 (м, 2H), 6,23-6,38 (м, 2H), 7,72-7,82 (м, 2H), 7,90-7,96 (м, 2H)

MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки суспендували в 10 % MeOH/DCM і обробляли 500 мкл 1н. HCl у простому ефірі. Розчин концентрували під вакуумом, отримуючи цільову сполуку як сіль диHCl (49 мг, 0,091 ммоль, вихід на 37,6 %) у формі твердої речовини жовто-коричневого кольору.

Приклад 48 (1R)-1-[[[(2S)-2-[[[(7-Хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-іл)метил]аміно}метил]-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид



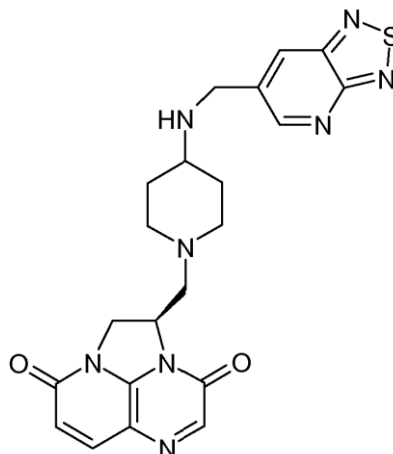
У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[[[(2R)-2-(амінометил)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (HCl) (відносно одержання див. Приклад 47(с)) (85 мг, 0,241 ммоль), 7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбальдегід (51,0 мг, 0,241 ммоль) (відносно синтезу див. WO2003064421, Приклад 15(с)) і NaHCO<sub>3</sub> (60,7 мг, 0,723 ммоль) у DCM (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи жовту суспензію. Додавали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (171 мг, 1,205 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом ночі, і додавали триацетоксиборгідрид натрію (102 мг, 0,482 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год., фільтрували через целіт і фільтр промивали 10 % MeOH/DCM. Хроматографія на силікагелі з елюванням 0-10 % MeOH/CHCl<sub>3</sub> (1 % NH<sub>4</sub>OH) дала вільну основу цільової сполуки, де LC-MS, <sup>1</sup>H ЯМР відповідали бажаному продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 2,05-2,13 (м, 1H), 2,32-2,49 (м, 2H), 2,59-2,80 (м, 2H), 2,88-3,07 (м, 3H), 3,42 (с, 2H), 3,40-3,49 (м, 1H), 3,58-3,67 (м, 1H), 3,72-3,96 (м, 3H), 4,42-4,51 (м, 2H), 4,68 (с, 2H), 5,10-5,18 (м, 1H), 6,22-6,35 (м, 2H), 7,39 (с, 1H) 7,72-7,80 (м, 2H).

MS (ES+) m/z 513/515 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки суспендували в 10 % MeOH/DCM і обробляли 500 мкл 1н. HCl у простому ефірі. Розчин концентрували під вакуумом, отримуючи цільову сполуку як сіль диHCl (61 мг, 0,104 ммоль, вихід на 43,2 %) у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору.

Приклад 49 (2R)-2-((4-([1,2,5]Тіадіазоло[3,4-*b*]піридин-6-ілметил)аміно)-1-піперидиніл)-метил)-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон



(а) 6-[(*E*)-2-Фенілетеніл][1,2,5]тіадіазоло[3,4-*b*]піридин

До 6-бром[1,2,5]тіадіазоло[3,4-*b*]піридину (відносно одержання див. Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1979), 17B(1), 13-16) (1,9 г, 8,79 ммоль), [(*E*)-2-фенілетеніл]боронової кислоти (1,561 г, 10,55 ммоль) і тетракистрифенілфосфін паладію (0) (0,508 г, 0,440 ммоль) додавали 1,4-діоксан (38 мл) і потім карбонат калію (1,276 г, 9,23 ммоль) у воді (19 мл). Реакційну суміш потім перемішували з обернутим холодильником протягом 1,5 години. Охолоджену реакційну суміш розділяли між хлороформом і водою. Фази розділяли з використанням гідрофобної фрити, й органічні екстракти концентрували, отримуючи чорну тверду речовину/смола (~2,4 г). Цей сирий матеріал очищали хроматографією на силікагелі з елюванням з використанням 20-50 % EtOAc у циклогексані, отримуючи продукт у формі твердої речовини жовтого/коричневого кольору (0,88 г).

<sup>1</sup>H ЯМР δH D<sub>6</sub>-DMCO 400 МГц 7,36 (т, 1H), 7,45 (т, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,70 (д, 2H), 7,78 (д, 1H), 8,3 (с, 1H), 9,51 (с, 1H)

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 240 (M<sup>+</sup>).

(b) [1,2,5]Тіадіазоло[3,4-*b*]піридин-6-карбальдегід

До 6-[(*E*)-2-фенілетеніл][1,2,5]тіадіазоло[3,4-*b*]піридину (0,88 г, 3,68 ммоль) додавали ацетон (30мл), N-метил-морфолін-N-оксид, 50 ваг. % у воді (1,525 мл, 7,35 ммоль) і потім тетроксид осмію у воді (0,225 мл, 0,037 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували протягом 20 годин. До світло-коричневого розчину додавали періодат натрію (3,15 г, 14,71 ммоль) і перемішування продовжували протягом 45 хвил. Розчинник частково видаляли на роторному випарнику, і залишок розділяли між хлороформом і водою. Водний шар далі екстрагували хлороформом, і об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту й концентрували, отримуючи тверду речовину коричневого/чорного кольору (0,6 г). Частину цього матеріалу (0,575 г) очищали хроматографією на силікагелі з елюванням 20 % EtOAc у циклогексані, отримуючи тверду речовину ясно-жовтого кольору (160 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР δH D<sub>6</sub>-DMCO 400 МГц 9,18 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 10,30 (с, 1H)

(с) Цільова сполука

До (2R)-2-[(4-аміноциклогексил)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 16A(j)) (100 мг, 0,333 ммоль) додавали хлороформ (3 мл), метанол (0,300 мл) і триетиламін (0,139 мл, 0,999 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвил., потім додавали [1,2,5]тіадіазоло[3,4-*b*]піридин-6-карбальдегід (52,2 мг, 0,316 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (212 мг, 0,999 ммоль) і перемішування продовжували протягом 1 години. Додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (212 мг, 0,999 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розділяли між насич. NaHCO<sub>3</sub> і 20 % MeOH у хлороформі. Водний шар далі екстрагували 20 % MeOH у хлороформі, й об'єднані органічні екстракти пропускали через гідрофобну фриту й концентрували. Цей сирий матеріал (~110 мг) очищали хроматографією, елюючи 0-20 % MeOH у DCM, отримуючи продукт (46 мг, 27 %). Його висушували заморожуванням з 1,4-діоксану, отримуючи цільову сполуку в формі твердої речовини світло-коричневого кольору (45 мг, 25 %).

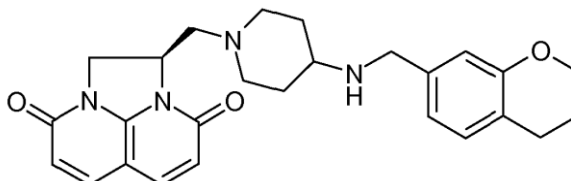
<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub> 400 МГц 1,38 (м, 2H), 1,91 (т, 2H), 2,25 (дт, 1H), 2,35 (дт, 1H), 2,58 (м, 1H),



2,71 (м, 2H), 2,96 (д ушир., 1H), 3,16 (дд, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,40 (дд, 1H), 4,56 (дд, 1H), 5,04 (м, 1H), 6,40 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,26 (с, 1H)

MS (ES+) m/z 451 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 50 (1R)-1-({4-[(3,4-Дигідро-2H-хромен-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



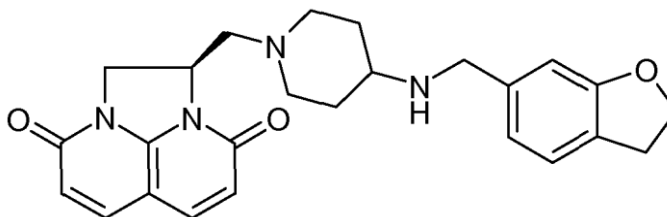
Розчин (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. приклад 5A(j)) (188 мг, 0,503 ммоль) і триетиламіну (0,175 мл, 1,256 ммоль) у хлороформі (4,5 мл) і метанолі (0,5 мл) при температурі оточуючого середовища перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 15 хвилин, потім по краплях при температурі оточуючого середовища додавали 3,4-дигідро-2H-хромен-7-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2007067511 Приклад 19 (хромен-7-карбальдегід)) (68 мг, 0,419 ммоль) у хлороформі (2 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 години, потім додавали в одній частині триацетоксиборгідрид натрію (444 мг, 2,096 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. LC-MS показала суміш продукту, що містить деяку кількість залишкового альдегіду. Додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (267 мг, 1,258 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 6 годин. Реакційну суміш гасили NaHCO<sub>3</sub> (водний розчин) (20 мл) і екстрагували 20 % MeOH/DCM (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, упарювали і хроматографували (0-50 %MeOH/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі ясно-жовтого прозорого масла (49 мг, 0,11 ммоль, 26 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,28-1,42 (м, 2H), 1,78-1,87 (м, 2H), 1,97-2,01 (м, 2H), 2,17-2,31 (м, 2H), 2,47-2,55 (м, 1H), 2,62-2,68 (м, 2H), 2,74-2,77 (м, 2H), 2,95 (д, 1H), 3,07 (дд, 1H) 3,71 (м, 2H), 4,17 (т, 2H), 4,35 (дд, 1H), 4,56 (дд, 1H), 4,96-5,02 (м, 1H), 6,23-6,31 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,47-7,50 (м, 2H).

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

Вільну основу цільової сполуки у 2 мл DCM обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі й потім упарювали, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl у формі світло-оранжевого порошку (51 мг, 25 %). LCMS відповідала продукту.

Приклад 51 (1R)-1-({4-[(2,3-Дигідро-1-бензофуран-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



(а) 2,3-Дигідро-1-бензофуран-6-карбальдегід

До розчину 6-бром-2,3-дигідро-1-бензофурану (190 мг, 0,955 ммоль) у THF (4 мл) при -78 °C додавали n-BuLi (1,313 мл, 2,100 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 45 хвилин, потім додавали по краплях розчин DMF (1,109 мл, 1,6 M у гексанах, 14,32 ммоль) у THF (2 мл), і реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 10 хвилин, потім нагрівали до температури оточуючого середовища й перемішували протягом 1 години. LCMS не показала збереження жодного вихідного матеріалу. Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ще 2,5 годин. Реакційну суміш обережно лили в 2M HCl (50 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), висушували над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, упарювали й хроматографували (елювання 0-100 % EtOAc/Гексан). Відповідні фракції об'єднували й упарювали, отримуючи продукт у формі прозорого безбарвного масла (44 мг, 0,297 ммоль, 31 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 3,28 (т, 2H), 4,64 (т, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,33-7,39 (м, 2H), 9,91 (с, 1H).

(b) Цільова сполука

Розчин (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-

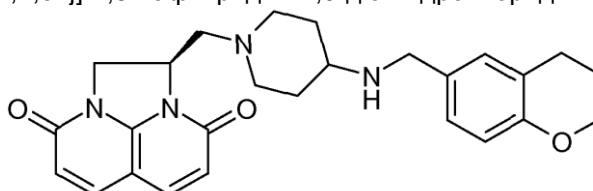
нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (133 мг, 0,356 ммоль) і триетиламіну (0,124 мл, 0,891 ммоль) у хлороформі (4,5 мл) і метанолі (0,5 мл) при температурі оточуючого середовища перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 15 хвилин, потім по краплях при температурі оточуючого середовища додавали 2,3-дигідро-1-бензофуран-6-карбальдегід (44 мг, 0,297 ммоль) у хлороформі (2 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Реакційну суміш гасили  $\text{NaHCO}_3$  (водний розчин) (20 мл), екстрагували 20 %  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари висушували над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували, упарювали і хроматографували (0-50 %  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ). Релевантні фракції об'єднували й упарювали, отримуючи вільну основу

цільової сполуки у формі ясно-жовтого прозорого масла (18 мг, 0,04 ммоль, 26 %).  
 $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400 МГц) 1,40-1,53 (м, 2H), 1,85-1,92 (м, 2H), 2,16-2,30 (м, 2H), 2,54-2,68 (м, 3H), 2,98 (д, 1H), 3,08 (дд, 1H), 3,16 (т, 2H), 3,78 (с, 2H), 4,33-4,38 (м, 1H), 4,52-4,57 (м, 3H), 4,96-5,02 (м, 1H), 6,24 (д, 1H), 6,29 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,84 (д, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,47-7,50 (м, 2H).

MS (ES+) m/z 433 ( $\text{MH}^+$ ).

Вільну основу цільової сполуки в 2 мл  $\text{DCM}$  обробляли по краплях 1M  $\text{HCl}$  у простому діетиловому ефірі (0,04 мл, 0,04 ммоль), отримуючи цільову сполуку як сіль моно- $\text{HCl}$  у формі помаранчевого порошку (20 мг, 14 %).

Приклад 52 (1R)-1-((4-((3,4-Дигідро-2H-хромен-6-ілметил)аміно)-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид



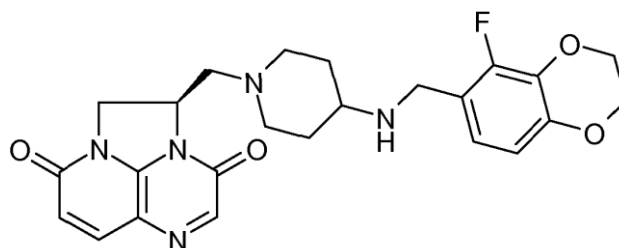
Розчин (1R)-1-((4-аміно-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (12 мг, 0,032 ммоль) і триетиламіну (0,139 мл, 0,999 ммоль) у  $\text{DCM}$  (4,5 мл) і метанолі (0,5 мл) при температурі оточуючого середовища перемішували протягом 5 хвил. Додавали 3,4-дигідро-2H-хромен-6-карбальдегід (комерційно доступний) (45 мг, 0,277 ммоль), і одержаний розчин перемішували протягом ночі протягом 18 год. LC-MS показала, що залишався альдегід і не залишалося жодного аміну. Додавали додаткову кількість (1R)-1-((4-аміно-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (120мг, 0,321 ммоль) і додаткову кількість триетиламіну (0,138 мл, 0,999 ммоль), і одержану суміш перемішували протягом 1 год. Додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (294 мг, 1,387 ммоль), і одержаний розчин перемішували протягом 60 годин. Реакційну суміш розбавляли  $\text{DCM}$  (10 мл) і розчином (10 мл) бікарбонату натрію й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 10 хвил., і екстрагували сумішшю метанол: $\text{DCM}$  (20 %, 3 × 150 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, упарювали і хроматографували (0-50 % метанол: $\text{DCM}$ ). Відходи від колонки концентрували, отримуючи коричневе масло, яке повторно хроматографували (0-50 % метанол: $\text{DCM}$ ). Релевантні фракції об'єднували, отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини білого кольору (27 мг, 0,06 ммоль, 22 %).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400 МГц) 1,76-1,86 (м, 2H), 1,91-1,97 (м, 2H), 2,04-2,06 (мм, 2H), 2,15 (т, 1H), 2,24 (т, 1H), 2,62 (дд, 1H), 2,75-2,81 (м, 4H), 3,06-3,14 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 4,12 (т, 2H), 4,40 (дд, 1H), 4,51 (дд, 1H), 4,96-5,02 (м, 1H), 6,22-6,29 (м, 2H), 6,77 (д, 1H), 7,25-7,27 (м, 2H), 7,47-7,50 (м, 2H).

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

Вільну основу цільової сполуки в хлороформі (5 мл) і метанолі (3 мл) обробляли додаванням по краплях соляної кислоти в простому ефірі (1M, 0,06 мл, 0,06 ммоль), отримуючи цільову сполуку як сіль моно- $\text{HCl}$  у формі твердої речовини білого кольору (6 мг, 4 %).

Приклад 53 (2R)-2-((4-((5-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил)аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



(a) 5-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин

Розчин 3-фтор-1,2-бензендіолу (5,278 г, 41,2 ммоль) у DMF (50 мл) обробляли карбонатом калію (17,08 г, 124 ммоль) і 1,2-диброметаном (3,91 мл, 45,3 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 72 год. Реакційну суміш обробляли водою (200 мл) і екстрагували 3 × 200 мл (EtOAc). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (200 мл), сольовим розчином (200мл), висушували (MgSO<sub>4</sub>), упарювали і хроматографували (0-20 % EtOAc:циклогексан), отримуючи продукт у формі прозорого масла. (2,437 г, 38 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 4,22-4,39 (м, 4H), 6,60-6,82 (м, 3H).

(b) 6-Бром-5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин

Розчин 5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксину (0,335 г, 2,173 ммоль) у метанолі (10 мл) при 0 °C обробляли бромом (0,134 мл, 2,61 ммоль) і давали нагрітися до температури оточуючого середовища протягом 10 хвил., і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 18 год. Реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином метабісульфату натрію (100 мл), екстрагували 3 × 100 мл (DCM), об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали, хроматографували (0-50 % EtOAc:циклогексан), отримуючи продукт у формі прозорого масла, яке тверднуло в морозильнику, отримуючи тверду речовину білого кольору (351 мг, 59 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 4,20-4,39 (м, 4H), 6,52-6,65 (м, 1H), 6,91-7,05 (м, 1H).

(c) 5-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід

Розчин 6-бром-5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксину (146 мг, 0,627 ммоль) у THF (5 мл) при -78 °C обробляли n-BuLi (0,551 мл, 1,378 ммоль) в атмосфері азоту й перемішували при -78 °C протягом 15 хвилин перед обробкою розчином DMF (0,243 мл, 3,13 ммоль) у THF (2,00 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при -78 °C і потім реакційному середовищу давали нагрітися до температури оточуючого середовища протягом 10 хвилин і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Реакційну суміш обробляли 2M HCl (20 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Органічні екстракти упарювали, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, упарювали, хроматографували (0-100 % EtOAc:Циклогексан), отримуючи продукт у формі твердої речовини білого кольору (25 мг, 22 %).

MS (ES+) m/z 183 (MH<sup>+</sup>).

(d) Цільова сполука

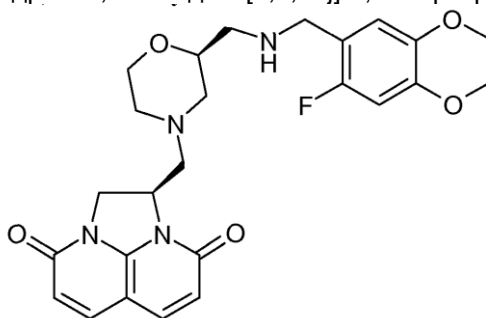
Суспензію (2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 16A(j)), амін перетворювали на дигідрохлорид після очищення хіральною ВЕРХ (51,3 мг, 0,137 ммоль) у хлороформі (5 мл) і метанолі (0,1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли триетиламіном (0,057мл, 0,411 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,25 год. Розчин потім обробляли 5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегідом (24,95 мг, 0,137 ммоль) і перемішували ще 0,5 год. Розчин потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (174 мг, 0,822ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 2 год., додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (174 мг, 0,137 ммоль), реакційну суміш перемішували ще 1 год., реакційну суміш потім обробляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) і екстрагували сумішшю 20 % метанол/DCM (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO<sub>4</sub>) і хроматографували (0-20 % метанол:DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі твердої речовини білого кольору (29 мг, 0,062 ммоль, 45 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,20-1,46 (м, 2H), 1,73-1,95 (м, 2H), 2,15-2,39 (м, 2H), 2,41-2,55 (м, 1H), 2,61-2,75 (м, 2H), 2,88-3,00 (м, 1H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 4,22-4,42 (м, 5H), 4,51-4,60 (м, 1H), 4,95-5,09 (м, 1H), 6,38 (д, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,71-6,80 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,81 (с, 1H)

MS (ES+) m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки (29 мг) у DCM/MeOH 2:1 (5 мл) обробляли 1M HCl у простому діетиловому ефірі (62 мкл) і потім упарювали, отримуючи цільову сполуку як сіль моно-HCl (31 мг, 0,062ммоль) у формі твердої речовини жовтого кольору.

Приклад 54 (1R)-1-[[[(2S)-2-((7-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил)аміно]метил]-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид



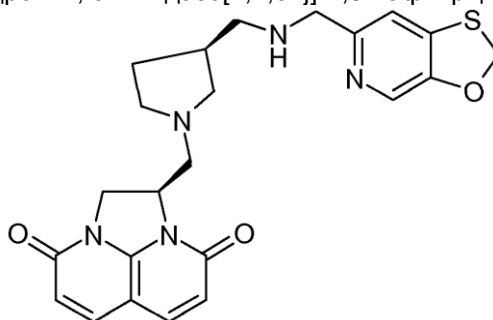
У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[[[(2R)-2-(амінометил)-4-морфолініл]метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (HCl) (85 мг, 0,241 ммоль) (відносно одержання див. Приклад 47(с)), 7-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід (48,3 мг, 0,265 ммоль) (відносно синтезу див. WO2002056882, Приклад 23(а)) і NaHCO<sub>3</sub> (60,7 мг, 0,723 ммоль) у DCM (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи жовту суспензію. Додавали сульфат натрію (171 мг, 1,205 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого додавали триацетоксиборгідрид натрію (102 мг, 0,482 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 год., після закінчення яких LCMS показала, що реакція була повною. Реакційну суміш розбавляли 10 % MeOH у DCM (20 мл), фільтрували, адсорбували на силікагель і очищали хроматографією на силікагелі з елюванням з використанням 0-10 % MeOH/CHCl<sub>3</sub> (1 % NH<sub>4</sub>OH), отримуючи вільну основу цільової сполуки, де LC-MS, <sup>1</sup>H ЯМР відповідали бажаному продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 2,03-2,10 (м, 1H), 2,33-2,49 (м, 2H), 2,51-2,68 (м, 2H), 2,83-2,95 (м, 2H), 2,99-3,07 (м, 1H), 3,39 (с, 2H), 3,41-3,50 (м, 1H), 3,55-3,63 (м, 1H), 3,68-3,80 (м, 3H), 4,42-4,51 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 5,08-5,18 (м, 1H), 6,22-6,32 (м, 2H), 6,58-6,62, (м, 1H), 6,81-6,88 (м, 1H), 7,73-7,80 (м, 2H).

MS (ES+) m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розбавляли в 5 % MeOH/CHCl<sub>3</sub> і обробляли 1н. HCl у простому ефірі 100 мкл, і концентрували, отримуючи цільову сполуку як сіль диHCl (55 мг, 0,099 ммоль, вихід 41,1 %) у формі твердої речовини ясно-жовтого кольору.

Приклад 55 (1R)-1-[[[(3S)-3-[[[1,3]Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]метил]-1-піролідиніл]метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид



(а) 1,1-Диметилетил(3S)-3-[[[(трифторацетил)аміно]метил]-1-піролідинкарбоксилат

У круглодонну колбу на 100 мл додавали 1,1-диметилетил(3S)-3-(амінометил)-1-піролідинкарбоксилат (комерційно доступний) (750 мг, 3,74 ммоль) у (DCM) (20 мл), отримуючи безбарвний розчин. Додавали триетиламін (1,044 мл, 7,49 ммоль), і реакційну суміш охолоджували до 0 °С. Додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (0,635 мл, 4,49 ммоль), і реакційній суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища при перемішуванні протягом 14 год. Розчин розбавляли 100 мл DCM і промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і насиченим водним розчином NaCl. Органічний шар відокремлювали, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі, отримуючи продукт (0,990 г, 3,34 ммоль, 89 %-ий вихід) у формі ясно-жовтого масла.

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

(b) 2,2,2-Трифтор-N-[(3R)-3-піролідинілметил]ацетамід гідрохлорид

У круглодонну колбу на 100 мл додавали 1,1-диметилетил(3S)-3-[[[(трифторацетил)аміно]метил]-1-піролідинкарбоксилат (830 мг, 2,80 ммоль) у DCM (25 мл) при 25 °С, отримуючи безбарвний розчин. Додавали 4н. HCl (3,50 мл, 14,01 ммоль) у діоксані, й реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, отримуючи бажану

сполуку у формі безбарвного масла, яке використовували в наступній реакції без подальшого очищення. Виділяли 2,2,2-трифтор-N-[(3R)-3-піролідинілметил]ацетамід (550 мг, 2,364 ммоль, 84 %-ий вихід).

MS (ES+) m/z 197 (MH<sup>+</sup>).

- 5 (с) N-[(3S)-1-[(2R)-4,9-Діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл]метил]-3-піролідинілметил]-2,2,2-трифторацетамід

У круглодонну колбу на 100 мл додавали (1S)-1-(гідроксиметил)-1,2,5,6-тетрагідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон HCl (відносно одержання див. Приклад 47(с)) (350 мг, 1,589ммоль), триетиламін (0,266 мл, 1,907 ммоль) у DCM (20 мл) при 0 °С, отримуючи  
10 оранжевий розчин. Додавали метансульфонілхлорид (0,135 мл, 1,748 ммоль), і реакційній суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища й перемішували протягом 1 години. LCMS показала, що утворився метансульфонат. Реакційну суміш розбавляли DCM (100 мл) і промивали 2 × 25 мл насиченого водного розчину NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу відокремлювали і висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчин концентрували під вакуумом, розбавляли  
15 ацетонітрилом (20,00 мл) і додавали піридин (0,500мл). Додавали 2,2,2-трифтор-N-[(3R)-3-піролідинілметил]ацетамід (550 мг, 2,364 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 80 °С і перемішували протягом 25 год. LCMS показала завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища й концентрували під вакуумом. Реакційну суміш розбавляли DCM (100 мл) і промивали 25 мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>.  
20 Органічну фазу відокремлювали й висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищали на силікагелі з елюванням 0-15 % MeOH/DCM, отримуючи продукт (240 мг, 0,602 ммоль, вихід на 37,9 %) у формі ясно-жовтого масла.

MS (ES+) m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

- 25 (d) N-[(3S)-1-[(1R)-4,9-Діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл]метил]-3-піролідинілметил]-2,2,2-трифторацетамід

У круглодонну колбу на 25 мл при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту додавали N-[(3S)-1-[(2R)-4,9-діоксо-1,2,8,9-тетрагідро-4Н, 7Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-2-іл]метил]-3-піролідинілметил]-2,2,2-трифторацетамід (240 мг, 0,602 ммоль) у 1,4-діоксані (5 мл), отримуючи оранжевий розчин. Додавали DDQ (205 мг, 0,904 ммоль), і реакційна суміш  
30 стала дуже темною. Реакційну суміш нагрівали до 80 °С на масляній бані й перемішували протягом 10 год. Реакційну суміш охолоджували до температури оточуючого середовища. Додавали 5 %-ий водний розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 мл), і реакційну суміш екстрагували DCM (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaCl, і органічну фазу висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували, отримуючи сирий продукт. Сирий  
35 продукт додавали на колонку з силікагелем і елювали 0-20 % MeOH/CHCl<sub>3</sub>, отримуючи продукт (85 мг, 0,214 ммоль, вихід на 35,6 %) у формі твердої речовини помаранчевого кольору. MS (ES+) m/z 397 (MH<sup>+</sup>).

- 40 (e) (1R)-1-[(3S)-3-(Амінометил)-1-піролідинілметил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

У круглодонну колбу на 25 мл додавали N-[(3S)-1-[(1R)-4,9-діоксо-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл]метил]-3-піролідинілметил]-2,2,2-трифторацетамід (85мг, 0,214ммоль) у метанолі (9 мл) і воді (1,00 мл), отримуючи жовтий розчин. Додавали карбонат калію (59,3 мг, 0,429 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. LCMS показала завершення реакції. Реакційну суміш розбавляли 20 % MeOH/DCM (100 мл), висушували над  
45 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували, отримуючи продукт (60 мг, 0,200 ммоль, 93 %-ий вихід) у формі твердої речовини помаранчевого кольору. MS (ES+) m/z 301 (MH<sup>+</sup>).

(f) Цільова сполука

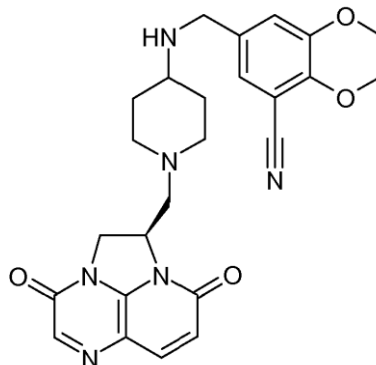
У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[(3S)-3-(амінометил)-1-піролідинілметил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (60 мг, 0,200 ммоль),  
50 [1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-карбальдегід (33,4 мг, 0,200 ммоль) (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 61), і сульфат натрію (250 мг, 1,760 ммоль) у DCM (4 мл) і метанолі (1,00 мл), отримуючи помаранчеву суспензію. Реакційну суміш перемішували протягом ночі в атмосфері азоту. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (85 мг, 0,400 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли 10 % MeOH/DCM (20 мл), відфільтрували, адсорбували на силікагель і потім очищали хроматографією на силікагелі з  
55 елюванням 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH), отримуючи вільну основу цільової сполуки у формі жовтого масла. LCMS/ЯМР відповідали бажаному продукту.

1H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 1,34-1,43 (м, 1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 2,15-2,30 (м, 2H), 2,38-2,51 (м, 3H), 2,68-2,75 (м, 1H), 2,04-3,17 (м, 2H), 3,41-3,50 (м, 1H), 3,69 (с, 2H), 4,42-4,51 (м, 2H),  
60 5,08-5,18 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 6,26-6,32 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,73-7,78 (м, 2H), 7,94 (с, 1H).

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

Вільну основу цільової сполуки розбавляли 10 % MeOH/CHCl<sub>3</sub>, додавали 100 мкл 1н. HCl у простому ефірі, й суміш концентрували під вакуумом, отримуючи цільову сполуку як сіль дигідрохлориду (47 мг, 0,090 ммоль, вихід 44,9 %) у формі твердої речовини жовто-коричневого кольору.

Приклад 56 7-[[1-[[1(1R)-3,8-Діоксо-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-1-іл]метил]-4-піперидиніл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил гідрохлорид



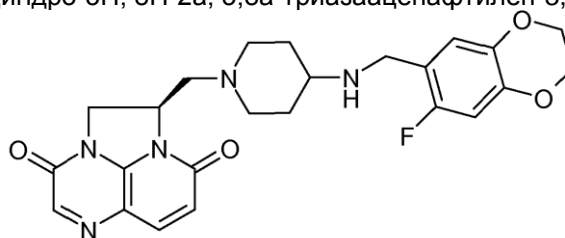
Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 13(k) або 15(d)) (50 мг, 0,100 ммоль) у хлороформі (4 мл) і метанолі (0,121 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триетиламіном (0,587 мл, 4,21 ммоль) і перемішували протягом 15 хвил. (суспензія перетворилася на розчин). Потім додавали 7-Форміл-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил (відносно синтезу див. WO06014580 Приклад одержання 13 або WO2007122258 Приклад 31(d)) ((18,95мг, 0,100 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (63,7 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. Через 1 год. LCMS показала деяку кількість проміжного іміну, тому додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (63,7 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Після закінчення цього часу LCMS все ще показувала наявність проміжного іміну. Додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (63,7 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі (16 год.). Після закінчення цього часу LCMS не показала жодного вихідного матеріалу. Додавали насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), потім 20 % MeOH/DCM (20 мл), і водну фазу екстрагували і потім відокремлювали від органічного шару. Водну фазу екстрагували знову з використанням 20 % MeOH/DCM (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (NaSO<sub>4</sub>), фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт очищали на колонці з силікагелем (0-20 % MeOH/DCM), отримуючи вільну основу цільової сполуки (33 мг, 69,4 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH CDCl<sub>3</sub>, (400 МГц) 1,15-1,41 (м, 2H), 1,72-1,91 (м, 2H), 2,19-2,39 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 1H), 2,53-2,78 (м, 2H), 2,89-2,98 (м, 1H), 3,02-3,14 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 4,22-4,49 (м, 5H), 4,51-4,62 (м, 1H), 4,98-5,08 (м, 1H), 6,32 (д, 1H), 7,06 (м, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,88 (с, 1H).

MS (ES+) m/z 475 (MH<sup>+</sup>).

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості DCM і обробляли одним еквівалентом 1M HCl у простому діетиловому ефірі. Це дало цільову сполуку у формі солі моно HCl (33мг, 65 %).

Приклад 57 (1R)-1-[(4-[[7-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 13(k) або 15(d)) (50 мг, 0,100 ммоль) у хлороформі (3 мл) і метанолі (0,150 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триетиламіном (0,042 мл, 0,301 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. (суспензія перетворилася на розчин). Потім додавали 7-фтор-

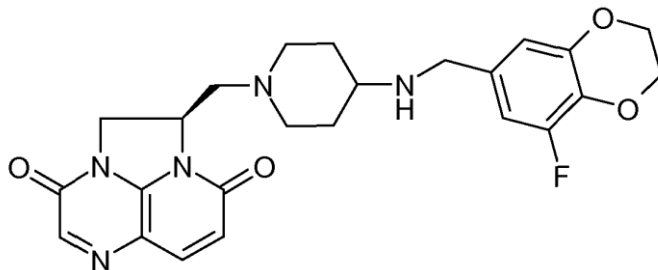
2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2002056882, Приклад 23(a)) (18,25 мг, 0,100 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 1 год. додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Потім додавали додаткову кількість триацетоксиборгідриду натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі середовища. Через 1 год. не залишалося жодного вихідного матеріалу. Додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), потім 20 %  $\text{MeOH/DCM}$  (30 мл), і водну фазу екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водну фазу знову екстрагували двічі 20 %  $\text{MeOH/DCM}$  ( $2 \times 30$  мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над  $\text{NaSO}_4$ , фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (0-20 %  $\text{MeOH/DCM}$ ), отримуючи 35 мг вільної основи цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору (74,7 %).

$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400 МГц) 1,21-1,41 (м, 2H), 1,76-1,92 (м, 2H), 2,10-2,39 (м, 2H), 2,41-2,52 (м, 1H), 2,61-2,79 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 3,05-3,14 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 4,18-4,29 (м, 4H), 4,38-4,43 (м, 1H), 4,51-4,62 (м, 1H), 4,94-5,05 (м, 1H), 6,33 (д, 1H), 6,58 (д, 1H), 6,80 (1H, d), 7,77 (д, 1H), 7,86 (с, 1H).

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

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості  $\text{DCM/MeOH}$  і обробляли 1 екв. розчину 1M  $\text{HCl}$  у  $\text{Et}_2\text{O}$ . Розчинники видаляли, і тверду речовину висушували в ексікаторі ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ), отримуючи цільову сполуку як гідрохлорид у формі твердої речовини темно-жовтого кольору (36 мг).

Приклад 58 (1R-1-[(4-[(8-Фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон гідрохлорид



Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H, 8H-2a, 5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону гідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 13(k) або 15(d)) (50 мг, 0,100 ммоль) у хлороформі (25 мл) і метанолі (1,250 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту обробляли триетиламіном (0,042 мл, 0,301 ммоль) і перемішували протягом 0,25 год. (суспензія перетворилася на розчин). Потім додавали 8-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2007122258, Приклад 8(b)) (19,62 мг, 0,100 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 0,5 год. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища. Через 1 год. ще залишався вихідний матеріал, тому додавали триацетоксиборгідрид натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Все ще залишався вихідний матеріал, тому додавали триацетоксиборгідрид натрію (67,1 мг, 0,301 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 год. Додавали насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл), потім 20 %  $\text{MeOH/DCM}$  (30 мл), і водну фазу екстрагували й потім відокремлювали від органічного шару. Водну фазу знову екстрагували двічі 20 %  $\text{MeOH/DCM}$  ( $2 \times 30$  мл). Об'єднані органічні екстракти висушували  $\text{NaSO}_4$ , фільтрували й упарювали, отримуючи сирий продукт. Сирий продукт очищали хроматографією на силікагелі (0-20 %  $\text{MeOH/DCM}$ ), отримуючи 26 мг вільної основи цільової сполуки у формі твердої речовини жовтого кольору.

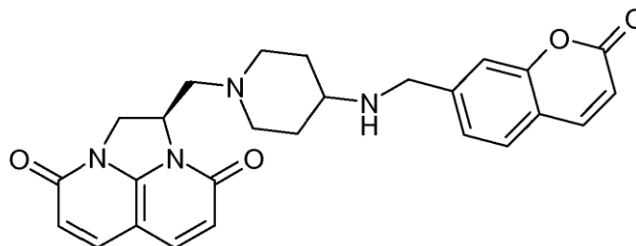
$^1\text{H}$  ЯМР  $\delta\text{H}$   $\text{CDCl}_3$ , (400 МГц) 1,20-1,41 (м, 2H), 1,72-1,89 (м, 2H), 2,09-2,35 (м, 2H), 2,42-2,52 (м, 1H), 2,55-2,78 (м, 2H), 2,85-2,99 (м, 1H), 3,08-3,15 (м, 1H), 3,63 (с, 2H), 4,22-4,48 (м, 5H), 4,51-4,63 (м, 1H), 4,95-5,06 (м, 1H), 6,32 (д, 1H), 6,61-6,72 (м, 2H), 7,75 (д, 1H), 7,89 (с, 1H).

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

Вільну основу цільової сполуки розчиняли в невеликій кількості  $\text{DCM/MeOH}$  і обробляли 1 екв. розчину 1M  $\text{HCl}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$ . Розчинники видаляли, і тверду речовину висушували в ексікаторі

(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) протягом ночі, отримуючи цільову сполуку як гідрохлорид у формі твердої речовини жовтого кольору (26,6 мг, відповідність з продуктом).

Приклад 59 (1R)-1-[(4-[(2-Оксо-2H-хромен-7-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон



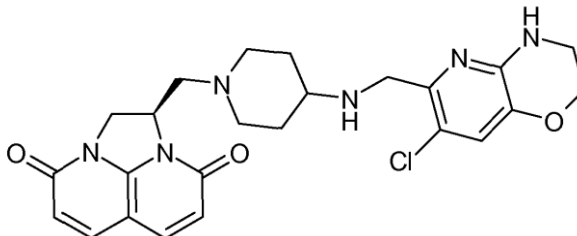
5

У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (відносно одержання див. Приклад 5A(j)) (80 мг, 0,266 ммоль), 2-оксо-2H-хромен-7-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2008009700 Приклад 224) (46,4 мг, 0,266 ммоль) і NaHCO<sub>3</sub> (100 мг, 1,190 ммоль) у дихлорметані (DCM) (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи коричневий розчин. Додавали сульфат натрію (200 мг, 1,408 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Через 15 год. додавали триацетоксиборгідрид натрію (113 мг, 0,533 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 25 °C в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш адсорбували на силікагель і очищали з використанням 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH), отримуючи цільову сполуку як вільну основу (30 мг, 0,064 ммоль, вихід 24,07 %) у формі твердої речовини жовто-коричневого кольору. LCMS і <sup>1</sup>H ЯМР відповідали бажаному продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 1,20-1,39 (м, 2H), 1,72-1,89 (м, 2H), 1,90-2,09 (м, 1H), 2,13-2,31 (м, 2H), 2,39-2,50 (м, 1H), 2,56-2,70 (м, 2H), 2,90-3,10 (м, 2H), 3,83 (с, 2H), 4,32-4,58 (м, 2H), 4,98-5,18 (м, 1H), 6,20-6,39 (м, 3H), 7,19-7,28 (м, 2H), 7,39-7,51 (м, 3H), 7,62-7,71 (м, 1H).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 459 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 60 (1R)-1-[(4-[(7-хлоро-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон



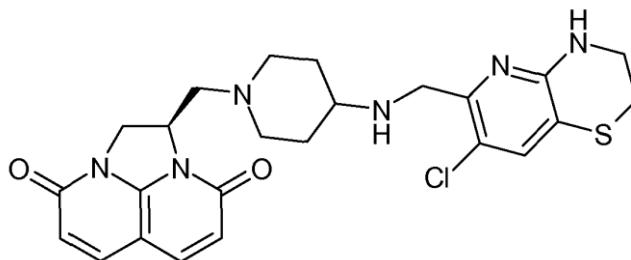
У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (відносно одержання див. Приклад 5(j)) (45 мг, 0,134 ммоль), 7-хлор-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбальдегід (одержаний (1) відновленням 7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2003064421 Приклад 15(c)) з використанням LiAlH<sub>4</sub>, з одержанням (7-хлор-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл) метанолу, і потім (2) окисленням з використанням MnO<sub>2</sub>, (29,2 мг, 0,147 ммоль) і NaHCO<sub>3</sub> (100 мг, 1,190 ммоль) у дихлорметані (DCM) (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи коричневу суспензію. Додавали сульфат натрію (200 мг, 1,408 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Через 15 год. додавали триацетоксиборгідрид натрію (56,6 мг, 0,267 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 25 °C в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш адсорбували на силікагель і очищали з використанням 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH), отримуючи цільову сполуку як вільну основу (9,4 мг, 0,019 ммоль, вихід на 14,57 %).

<sup>1</sup>H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 1,49-1,70 (м, 2H), 2,00-2,17 (м, 2H), 2,28-2,49 (м, 2H), 2,72-2,81 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 3,05-3,20 (м, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,50-3,58 (м, 1H), 4,18 (с, 2H) 4,20-4,24 (м, 2H), 4,43-4,50 (м, 2H), 5,08-5,18 (м, 1H), 6,28-6,35 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,78-7,83 (м, 2H).

MS (ES<sup>+</sup>) m/z 483/485 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 61 (1R)-1-[(4-[(7-хлоро-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4H, 9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон



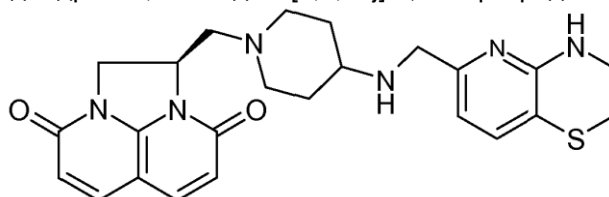


У круглодонну колбу на 10 мл додавали (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (відносно одержання див. Приклад 5А(j)) (75 мг, 0,223 ммоль), 7-хлор-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-карбальдегід (одержаний (1) відновленням 7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2003087098 Приклад 306(е)) з використанням LiAlH<sub>4</sub>, з одержанням (7-хлор-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-іл)метанолу, і потім (2) окисленням з використанням MnO<sub>2</sub>) (47,8 мг, 0,223 ммоль) і NaHCO<sub>3</sub> (100 мг, 1,190 ммоль) у DCM (4 мл) і метанолі (1 мл), отримуючи коричневу суспензію. Додавали сульфат натрію (200 мг, 1,408 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Через 15 год. додавали триацетоксиборгідрид натрію (94 мг, 0,445 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 25 °С в атмосфері азоту протягом 4 год. Реакційну суміш адсорбували на силікагель і очищали з використанням 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH<sub>4</sub>OH), отримуючи цільову сполуку як вільну основу (45 мг, 0,090 ммоль, вихід на 40,5 %). LCMS і <sup>1</sup>H ЯМР відповідали бажаному продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР δH D-4 MeOH, (400 МГц) 1,20-1,45 (м, 2H), 1,65-1,92 (м, 2H), 2,19-2,39 (м, 2H), 2,42-2,71 (м, 2H), 2,82-3,10 (м, 5H), 3,65-3,80 (м, 4H), 4,40-4,50 (м, 2H), 5,05-5,20 (м, 1H), 6,25-6,35 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,72-7,83 (м, 2H).

MS (ES+) m/z 483/485 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 62 (1R)-1-({4-[(3,4-Дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон

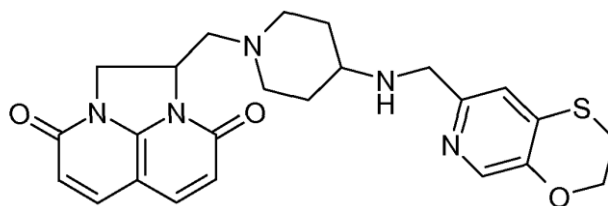


Суспензію (1R)-1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону дигідрохлориду (відносно одержання див. Приклад 5А(j)) (0,075 г, 0,201 ммоль) у дихлорметані (5 мл) і метанолі (1 мл) при температурі оточуючого середовища в атмосфері аргону обробляли 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-карбальдегідом (одержаним (1) відновленням 3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-карбоксальдегіду (відносно синтезу див. WO2003087098, Приклад 301(d)) з використанням LiAlH<sub>4</sub>, з одержанням 3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-ілметанолу, і потім (2) окисленням з використанням MnO<sub>2</sub>) (0,036 г, 0,201 ммоль), бікарбонатом натрію (0,150 г, 1,786 ммоль) і сульфатом натрію (0,300 г, 2,112 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 5 год. Розчин потім обробляли триацетоксиборгідридом натрію (0,128 г, 0,603 ммоль) і перемішували протягом 65 годин. Розчин упарювали, суспендували в CH<sub>3</sub>OH, адсорбували на силікагель і хроматографували на силікагелі (0-15 % CH<sub>3</sub>OH у DCM (з 1 % NH<sub>4</sub>OH)), отримуючи цільову сполуку як вільну основу (59 мг, 63 %) у формі твердої речовини бежевого кольору.

<sup>1</sup>H ЯМР DMSO-d<sub>6</sub>, (400 МГц) 1,02-1,27 (м, 2H), 1,61-1,78 (м, 2H), 1,81-1,96 (с, 1H), 2,01-2,19 (м, 2H), 2,28-2,38 (м, 1H), 2,67-2,79 (м, 1H), 2,82-2,98 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,55-3,61 (м, 2H), 4,21-4,34 (м, 2H), 4,91-4,99 (м, 1H), 6,10-6,19 (м, 2H), 6,48-6,52 (д, 1H), 6,69-6,75 (с, 1H), 7,12-7,19 (д, 1H), 7,71-7,82 (д, 2H).

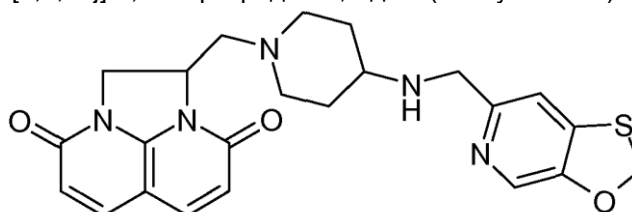
MS (ES+) m/z 465 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 63 1-[(4-[(3-Оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл]-метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон гідрохлорид (2:1 суміш R:S)



Цільову сполуку отримували з 1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (2:1 суміш R:S, відносно одержання див. Приклад 11(d)) і 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60) згідно із загальним способом Прикладу 12. <sup>1</sup>Н ЯМР, LC-MS і утворення моно-гідрохлориду як у Прикладі 6А.

Приклад 64 1-({4-[(1,3)Оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно}-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон (2:1 суміш S:R)



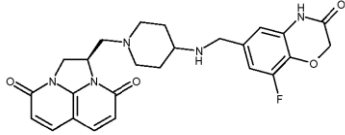
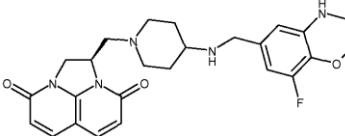
Цільову сполуку отримували з 1-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діону (2:1 суміш S:R, отриманого аналогічно Прикладу 11 (a-d)), але з використанням 7-(метилокси)-1-[(2R)-2-оксиранілметил]-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону (відносно синтезу див. приклад 5(f)) і 2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2004058144, Приклад 60) згідно із загальним способом Прикладу 12. <sup>1</sup>Н ЯМР, LC-MS і утворення моно-гідрохлориду як у Прикладі 6А.

Таблица 1

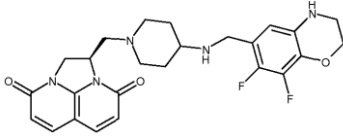
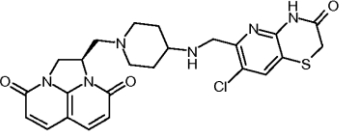
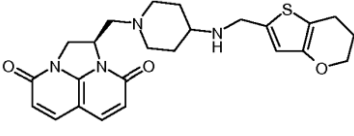
Одержані з використанням зазначених вихідних матеріалів відповідно до способу Прикладу 5(k)

Приклад №	Форма солі	Структура	Вихідні матеріали (щодо одержання див. зазначені приклади)
65	ди-НCl  MS (ES+) m/z 432(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5A(j)) 1Н-імідазо[4,5-Ь]піридин-2-карбальдегід (комерційний)
66	вільна основа MS (ES+) m/z 431 (MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5A(j)) 1Н-піроло[2,3-Ь]піридин-2-карбальдегід (комерційний)

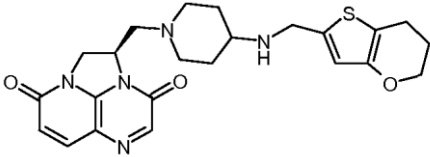
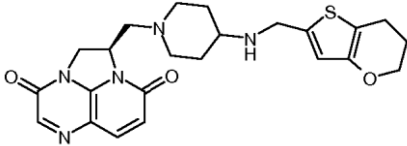
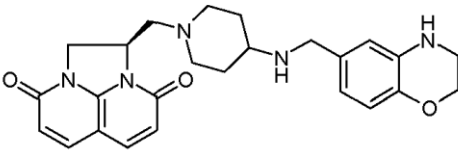
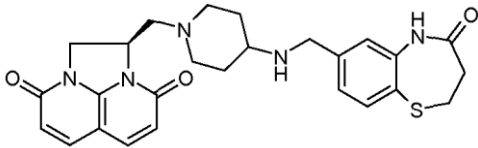
Продовження таблиці 1

67	ди-HCl MS (ES+) m/z 480(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5А(j)) 8-Фтор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбальдегід (стосовно синтезу див. WO2006014580 Приклад одержання 15)
68	ди-HCl MS (ES+) m/z 466(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5А(j)) 8-фтор-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбальдегід Одержаний (1) відновленням 8-фтор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбальдегіду (відносно синтезу див. WO2006014580 Приклад одержання 15) З використанням LiAlH <sub>4</sub> з одержанням (8-фтор-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)метанолу й потім (2) окисленням з використанням MnO <sub>2</sub> )

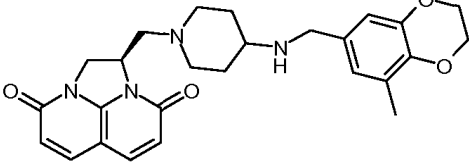
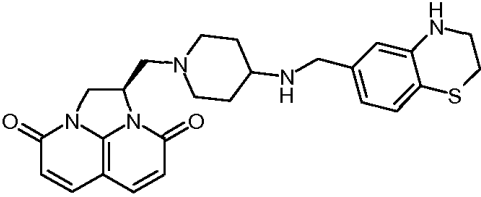
Продовження таблиці 1

69	вільна основа MS (ES+) m/z 484 (MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5A(j)) 7,8-Дифтор-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбальдегід Одержаний (1) відновленням 7,8-дифтор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-метилкарбоксилату з використанням LiAlH <sub>4</sub> з одержанням (7,8-дифтор-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-іл)метанолу й потім (2) окисленням з використанням MnO <sub>2</sub> ))
70	вільна основа MS (ES+) m/z 513-515 (MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5A(j)) 7-Хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO03087098 Ex306(e))
71	Mono-HCl MS (ES+) m/z 453(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5A(j)) 6,7-Дигідро-5Н-тієно[3,2-b]піран-2-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2007122258 Приклад 88(c))

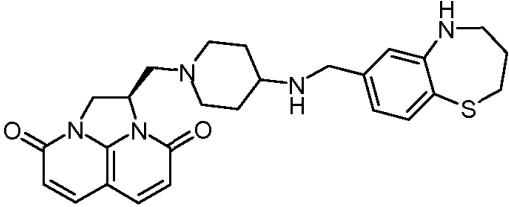
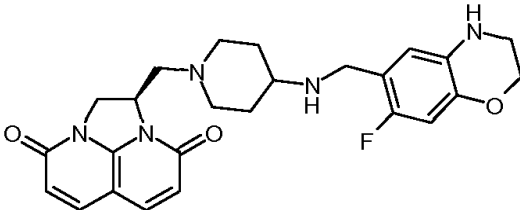
Продовження таблиці 1

72	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454(MH <sup>+</sup> )		(2R)-2-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон (Приклад 16A(j) спосіб В) 6,7-Дигідро-5Н-тієно[3,2-б]піран-2-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2007122258 Приклад 88(c))
73	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3Н, 8Н-2а, 5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон дигідрохлорид (Приклад 3A(k) або 15(d)) 6,7-Дигідро-5Н-тієно[3,2-б]піран-2-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2007122258 Приклад 88(c))
74	ди-HCl MS (ES+) m/z 448(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (комерційний)
75	ди-HCl MS (ES+) m/z 492(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5A(j)) 4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2004058144 Приклад 128(e))

Продовження таблиці 1

76	ди-НCl  MS (ES+) m/z 463(MH <sup>+</sup> )		<p>(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5А(j))</p> <p>8-Метил-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбальдегід (одержаний з 8-бром-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбаль-дегіду (відносно синтезу див. WO2007122258</p> <p>Приклад 31(с)) шляхом каталізованої паладієм реакції поєднання Stille з використанням тетраметилолова)</p>
77	вільна основа MS (ES+) m/z 464 (MH <sup>+</sup> )		<p>(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5А(j))</p> <p>3,4-Дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-карбальдегід (відносно синтезу див. WO2003087098</p> <p>Приклад 214)</p>

Продовження таблиці 1

78	ди-HCl MS (ES+) m/z 478(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5А(j)) 2,3,4,5-Тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-карбальдегід (одержаний з 4-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-метилкарбоксилату (відносно синтезу див. WO2007016610, Приклад одержання 18(с)) обробкою комплексом боран-THF з одержанням 2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-метилкарбоксилату, потім обробкою одержаної сполуки LiAlH <sub>4</sub> з одержанням 2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-7-ілметано-лу і фінальною обробкою MnO <sub>2</sub> )
79	ди-HCl MS (ES+) m/z 466(MH <sup>+</sup> )		(1R)-1-[(4-Аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н, 9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон дигідрохлорид (Приклад 5А(j)) 7-фтор-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-6-карбальдегід (одержаний з 7-фтор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензо-ксазин-6-карбонітрилу (відносно синтезу див. WO2002056882, Приклад 8(b)) обробкою діізобутилалюміній-гідридом)

Приклад одержання А: 6,7-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридазин-3-карбальдегід

(а) 3,4,6-Трихлорпіридазин

- 5 Його отримували невеликою зміною способу, описаного Kasnar et al, Nucleosides & Nucleotides (1994), 13(1-3), 459-79.

Гідразинсульфат (51 г) суспендували у воді (250 мл), нагрівали з обернутим холодильником і додавали по краплях ангідрид броммалеїнової кислоти (90,38 г). Суміш нагрівали з обернутим холодильником протягом 4 годин, потім охолоджували до температури оточуючого середовища. Реакцію повторювали з 29 г гідразинсульфату, 53 г ангідриду броммалеїнової кислоти і 130 мл

води. Осад збирали фільтрацією, промивали водою й ацетоном і висушували у вигляді об'єднаного завантаження у вакуумі, отримуючи 4-бром-1,2-дигідро-3,6-піридазиндіон у формі твердої речовини білого кольору (113 г).

Цю тверду речовину у двох завантаженнях обробляли оксихлоридом фосфору (2 × 200 мл) і нагрівали з обернутим холодильником протягом 3,5 годин. Суміш охолоджували, упарювали й азеотропно обробляли толуолом. Залишок розділяли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію і ще двічі екстрагували DCM. Органічні екстракти висушували й упарювали. Цей залишок повторно розчиняли в дихлорметані і хроматографували на силікагелі (300 г) (DCM як елюенту), отримуючи тверду речовину білого кольору (101,5 г, 87 %). (Аналіз LC/MS показав приблизно 20-30 % домішок, ізомерів бром-дихлорпіридазину).

MS (+ve іон електророзпилення) m/z 184/185/186 (MH<sup>+</sup>), трихлорпіридазин.

MS (+ve іон електророзпилення) m/z 228/229/231 (MH<sup>+</sup>), бром-дихлорпіридазин.

(b) 2-[(3,6-Дихлор-4-піридазинил)оксі]етанол

Розчин етиленгліколю (55 мл) у тетрагідрофурані (200 мл) обробляли при приблизно 0 °C (охолоджувана ванна з льодом) гідридом натрію (60 %-а дисперсія в маслі, 5,9 г) протягом 40 хвилин. Після завершення додавання додавали частями 3,4,6-трихлорпіридазин (27 г), що містить ізомери бром-дихлорпіридазину як домішки і промивали сухим THF (50 мл), і суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години й потім при температурі оточуючого середовища протягом ночі. Суміш концентрували (до 1/3 об'єму), потім розбавляли водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували хлороформом (5х) і етилацетатом (3х). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували над сульфатом натрію й упарювали, і тверді частки відфільтровували і промивали CHCl<sub>3</sub> (3х) і висушували у вакуумній сушильній шафі протягом ночі при 40 °C, отримуючи тверду речовину білого кольору (25,5 г, 83 %), що містить деяку кількість бромзаміщеної похідної (10-15 %).

MS (+ve іон електророзпилення) m/z 209/211 (MH<sup>+</sup>).

MS (+ve іон електророзпилення) m/z 255/7 (MH<sup>+</sup>), бромзаміщена похідна.

(c) 3-Хлор-6,7-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридазин

Розчин 2-[(3,6-дихлор-4-піридазинил)окси]етанолу, що містить деяку кількість бромзаміщеної похідної (15,46 г; 0,0703 моля) в сухому 1,4-діоксані (1,2 л) обробляли гідридом літію (2,3 г; 0,28 моль), доданим частинами, й перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 1 години в атмосфері аргону, потім нагрівали при 110 °C протягом ночі. Реакційну суміш гасили вологим 1,4-діоксаном, потім охолоджували сумішню води з льодом. Розчин упарювали до половини об'єму, встановлювали рН 8 за допомогою 5М соляної кислоти й упарювали насухо. Додавали воду, й залишок екстрагували 5х хлороформом, висушували (сульфат натрію) й упарювали, отримуючи тверду речовину білого кольору (12,4 г, приблизно 77 %) (що містить приблизно 15 % бромзаміщеної сполуки).

MS (+ve іон електророзпилення) m/z 173/5 (Cl MH<sup>+</sup>); 217/9 (Br MH<sup>+</sup>)

(d) 3-етеніл-6,7-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридазин

Розчин 3-хлор-6,7-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридазину (13,6 г, 0,079 моль), що містить приблизно 15 % бромзаміщеної сполуки, в диметоксіетані (400 мл) дегазували в атмосфері аргону протягом 10 хвилин, потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (2 г), карбонат калію (10,33г), комплекс 2,4,6-тривінілциклотрибороксану й піридину (11,32 г) і воду (55 мл). Суміш нагрівали при 95 °C протягом 48 годин і охолоджували й упарювали насухо. Суміш обробляли водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували (5х) DCM. Екстракти висушували (сульфат натрію), упарювали, й залишок хроматографували на силікагелі (500 г), елюючи 0-100 % етилацетат-гексан, отримуючи продукт (6,43г, 50 %); [також деяка кількість неочищених фракцій (1,8 г)].

MS (+ve іон електророзпилення) m/z 165 (MH<sup>+</sup>).

(e) Цільова сполука

Розчин 3-етеніл-6,7-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридазину (11,58 г) в суміші 1,4-діоксан/вода (600мл/180 мл), охолоджений на льоду, обробляли водним розчином тетроксиду осмію (4 % ваг/об., 25мл) і періодатом натрію (43 г). Цій суміші давали нагрітися до температури оточуючого середовища й через 7 годин при перемішуванні суміші упарювали насухо й азеотропно обробляли 1,4-діоксаном. Додавали силікагель, 1,4-діоксан і хлороформ, і суміш упарювали насухо протягом ночі, потім додавали на колонку з силікагелем (400 г) і хроматографували, елюючи хлороформом, потім 0-100 % етилацетату в гексані, отримуючи



тверду речовину білого кольору (7,55 г, 64 %).

MS (+ve іон електророзпилення)  $m/z$  167 ( $MH^+$ ).

Біологічна Активність

Тест на протимікробну активність:

5 Повноклітинну протимікробну активність визначали мікророзбавленням бульйону, використовуючи процедуру, рекомендовану Інститутом Клінічних і Лабораторних Стандартів (CLSI), Документ M7-A7, "Способи Проведення Тестів на Здатність до Розбавлення Відносно Бактерій, які Зростають Аеробно". Сполуки перевіряли в послідовних подвійних розведеннях у діапазоні від 0,016 до 16 мкг/мл.

10 Мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC) визначали як найнижчу концентрацію сполуки, яка інгібувала видиме зростання. Дзеркальний зчитувальний пристрій використовували для допомоги у визначенні результату MIC.

Сполуки оцінювали проти Грам-позитивних організмів, вибраних зі *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium*.

15 Крім того, сполуки оцінювали проти Грам-негативних організмів, вибраних з *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* і *Stenotrophomonas maltophilia*.

20 Кожен з перерахованих Прикладів, ідентифікованих у даній заявці, окрім Прикладів 71-73 і 76-79, перевіряли у формі щонайменше однієї ілюстрованої солі або у формі вільної основи. Якщо не вказане інше, перевірені Приклади мали  $MIC \leq 2$  мкг/мл проти штаму щонайменше одного з указаних вище організмів, за винятком Прикладу 9, який мав  $MIC \leq 4$  мкг/мл проти штаму щонайменше одного з указаних вище організмів. Щонайменше для одного штаму кожного вказаного вище організму щонайменше один Приклад мав  $MIC \leq 2$  мкг/мл.

25 Тест інгібування *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

Вимірювання мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) для кожної перевіреної сполуки здійснювали в 96-лункових плоскодонних планшетах для мікротитрування з полістиролу. Здійснювали десять дворазових розведень лікарського засобу в бездомішковому диметилсульфоксиді, починаючи з 400 мкМ. П'ять мкл цих розчинів лікарського засобу додавали до 95 мкл серед Middlebrook 7H9. (Лінії А-Н, ряди 1-10 на планшеті). Ізоніазид використовували як позитивний контроль, готували 8 двукратних розведень Ізоніазиду, починаючи з 160 мкг/мл<sup>-1</sup>, і 5 мкл цій кривій контролю додавали до 95 мкл Middlebrook 7H9 (Difco Catalogue Ref. 271310)+середовище ADC (Becton Dickinson Catalogue Ref. 211887). (Ряд 11, лінії А-Н). П'ять мкл бездомішкових ДМСО додавали до ряду 12 (зростання і Чистий контроль).

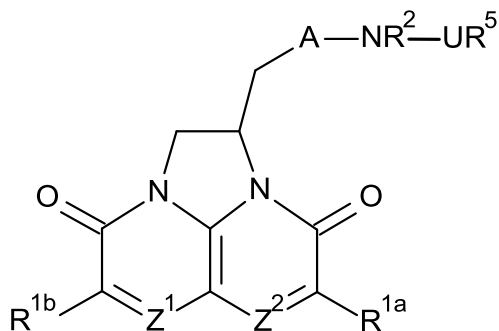
35 Інокулум стандартизували до приблизно  $1 \times 10^7$  КоЕ/мл і розбавляли 1 в 100 в середовищі Middlebrook 7H9+ADC і 0,025 % Tween 80 (Sigma P4780), щоб отримати кінцевий інокулум штаму H37Rv (ATCC25618). Сто мкл цього інокулуму додавали до всіх планшетів, окрім лунок G-12 і H-12 (Чистий контроль). Всі планшети поміщали в герметизовану коробку, щоб запобігти висиханню периферичних лунок, й інкубували при 37 °C без збовтування протягом шести днів. Розчин діазорезорцину отримували, розчиняючи одну пігулку діазорезорцину (Пігулки Діазорезорцину для Тестування Молока; Ref 330884Y VWR International Ltd) в 30 мл стерильного PBS (фосфатний буферний сольовий розчин). 25 мкл цього розчину додавали до кожної лунки. Флюоресценцію вимірювали (Spectramax M5 Molecular Devices, Збудження 530 нм, Емісія 590 нм) через 48 годин, щоб визначити значення MIC.

45 Приклади 1-4, 5A, 6A, 7-9, 12, 13A, 14, 15, 16A, 17A, 19A, 20, 23-32, 34, 37-44, 46-50, 53-57, 59 і 63 перевіряли в тесті на інгібування *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Приклади 2, 4, 5A, 6A, 7, 8, 12, 13A, 14, 16A, 19A, 20, 23-26, 28-32, 34, 37, 39, 40, 42, 44, 46, 49, 50, 56, 59 і 63 показали значення MIC нижче 2,0 мкг/мл. Приклади 4, 5A, 7, 8, 12, 13A, 14, 16A, 19A, 25, 26, 30-32, 37, 40, 49, 50, і 56 показали значення MIC 1,0 мкг/мл або нижче.

50

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і/або N-оксид:



(I)

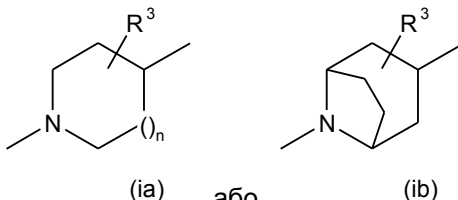
у якій:

 $Z^1$  і  $Z^2$  незалежно вибрані з CH або N;

$R^{1a}$  і  $R^{1b}$  незалежно вибрані з водню; галогену; ціано;  $(C_{1-6})$ алкілу;  $(C_{1-6})$ алкілтію; трифторметилу; трифторметокси; карбокси; гідрокси, необов'язково заміщеного  $(C_{1-6})$ алкілом або  $(C_{1-6})$ алкоксизаміщеним  $(C_{1-6})$ алкілом;  $(C_{1-6})$ алкоксизаміщеного  $(C_{1-6})$ алкілу; гідроксі $(C_{1-6})$ алкілу; аміногрупи, необов'язково N-заміщеної однією або двома  $(C_{1-6})$ алкільними, формільними,  $(C_{1-6})$ алкілкарбонільними або  $(C_{1-6})$ алкілсульфонільними групами; й амінокарбонілу, в якому аміногрупа необов'язково заміщена  $(C_{1-4})$ алкілом;

за умови, що  $R^{1a}$  означає H, коли  $Z^2$  означає N, та  $R^{1b}$  означає H, коли  $Z^1$  означає N;10  $R^2$  означає водень або  $(C_{1-4})$ алкіл, або разом з  $R^6$  утворює Y, як визначено нижче;

A означає групу (i):

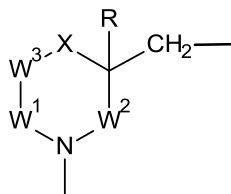


(ia)

або

(ib)

у якій:  $R^3$  має значення, подане для  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$ , або означає оксо, та  $n=1$  або 2;  
або A означає групу (ii)

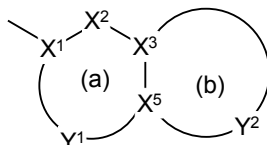


(ii)

15 де:

 $W^1$ ,  $W^2$  і  $W^3$  означають  $CR^4R^8$ ,або  $W^2$  і  $W^3$  означають  $CR^4R^8$ , і  $W^1$  означає зв'язок між  $W^3$  і N;X означає O,  $CR^4R^8$  або  $NR^6$ ;один  $R^4$  має значення, подані для  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$ , а решта та  $R^8$  означають водень, або один  $R^4$  і  $R^8$ 

20 разом означають оксо, а решта означають водень;

 $R^6$  означає водень або  $(C_{1-6})$ алкіл; або разом з  $R^2$  утворює Y; $R^7$  означає водень; галоген; гідрокси, необов'язково заміщений  $(C_{1-6})$ алкілом; або  $(C_{1-6})$ алкіл;Y означає  $CR^4R^8CH_2$ ;  $CH_2CR^4R^8$ ;  $(C=O)$ ;  $CR^4R^8$ ;  $CR^4R^8(C=O)$  або  $(C=O)CR^4R^8$ ;або, коли X означає  $CR^4R^8$ ,  $R^8$  і  $R^7$  разом означають зв'язок;25 U вибрано з CO і  $CH_2$ ; $R^5$  означає необов'язково заміщену біциклічну карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему (B):

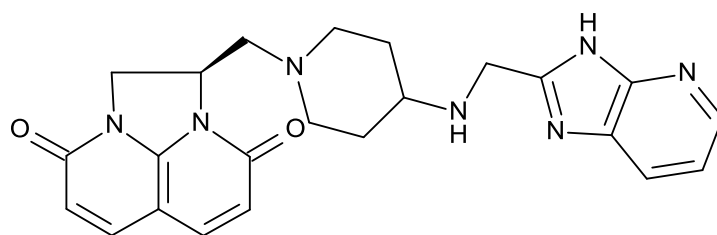
(B)

що містить до чотирьох гетероатомів у кожному кільці, в якій  
щонайменше одне з кілець (a) і (b) є ароматичним;

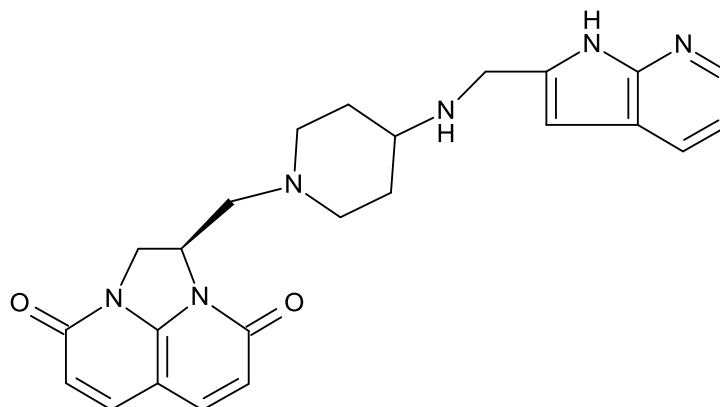
- $X^1$  означає C або N, коли є частиною ароматичного кільця, або  $CR^{14}$ , коли є частиною неароматичного кільця;  
 $X^2$  означає N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO або  $CR^{14}$ , коли є частиною ароматичного або неароматичного кільця, або може, крім того, означати  $CR^{14}R^{15}$ , коли є частиною неароматичного кільця;
- 5  $X^3$  і  $X^5$  незалежно означають N або C;  
 $Y^1$  означає лінкерну групу з 0-4 атомів, кожний атом якої незалежно вибраний з N,  $NR^{13}$ , O,  $S(O)_x$ , CO або  $CR^{14}$ , коли є частиною ароматичного або неароматичного кільця, або може додатково бути  $CR^{14}R^{15}$ , коли є частиною неароматичного кільця;  
 $Y^2$  означає лінкерну групу з 2-6 атомів, причому кожний атом  $Y^2$  незалежно вибраний з N,  $NR^{13}$ ,
- 10 O,  $S(O)_x$ , CO,  $CR^{14}$ , коли є частиною ароматичного або неароматичного кільця, або може додатково бути  $CR^{14}R^{15}$ , коли є частиною неароматичного кільця;  
кожний з  $R^{14}$  і  $R^{15}$  незалежно вибраний з: H;  $(C_{1-4})$ алкілтію; галогену; карбокси $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{1-4})$ алкоксикарбонілу;  $(C_{1-4})$ алкілкарбонілу;  $(C_{1-4})$ алкокси $(C_{1-4})$ алкілу; гідрокси; гідрокси $(C_{1-4})$ алкілу;  $(C_{1-4})$ алкокси; нітро; ціано; карбокси; аміно або амінокарбонілу, не обов'язково моно- або дизаміщених  $(C_{1-4})$ алкілом; або
- 15  $R^{14}$  і  $R^{15}$  можуть разом означати оксо;  
кожний  $R^{13}$  незалежно означає H; трифторметил;  $(C_{1-4})$ алкіл, не обов'язково заміщений гідрокси,  $(C_{1-6})$ алкокси,  $(C_{1-6})$ алкілтію, галоген або трифторметил;  $(C_{2-4})$ алкеніл;  $(C_{1-4})$ алкоксикарбоніл;  $(C_{1-4})$ алкілкарбоніл;  $(C_{1-6})$ алкілсульфоніл; амінокарбоніл, у якому аміногрупа не обов'язково моно- або дизаміщена  $(C_{1-4})$ алкілом; і
- 20 кожний x незалежно означає 0, 1 або 2.
2. Сполука за п. 1, в якій:  
(i)  $Z^1$  і  $Z^2$  обидва означають CH;  
(ii)  $Z^1$  означає N, і  $Z^2$  означає CH;  
25 (iii)  $Z^1$  означає CH, і  $Z^2$  означає N.
3. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій  $R^{1a}$  позначає водень, і  $R^{1b}$  позначає водень.
4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій A позначає (ia),  $n=1$ ,  $R^3$  позначає H або гідрокси в положенні 3, A означає (ii), X означає  $CR^4R^8$ ,  $R^8$  означає H,  $R^4$  означає H або OH, або A означає (ii), X означає O,  $R^7$  означає H,  $W^1$ ,  $W^2$  і  $W^3$ , кожний, означають  $CH_2$ .
- 30 5. Сполука за п. 4, в якій A означає піперидин-4-іл або піролідин-4-ілметил.
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій U означає  $CH_2$ .
7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, у якій  $R^5$  означає ароматичне гетероциклічне кільце (B), що має 8-11 кільцевих атомів, включаючи 2-4 гетероатоми, з яких щонайменше один є N або  $NR^{13}$ , де  $Y^2$  містить 2-3 гетероатоми, один з яких є S і 1-2 є N, причому один N зв'язаний з  $X^3$ , або гетероциклічне кільце (B) має кільце (a) ароматичне, вибране з не обов'язково заміщеного бензо, піридо, піридазино й піримідино, й кільце (b) неароматичне, і  $Y^2$  має 3-5 атомів, включаючи щонайменше один гетероатом, де O, S,  $CH_2$  або  $NR^{13}$  зв'язані з  $X^5$ , причому  $R^{13}$  є відмінним від водню, і або  $NHCO$  зв'язаний через N з  $X^3$ , або O, S,  $CH_2$  або NH зв'язані з  $X^3$ .
- 35 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій  $R^5$  вибраний з наступних радикалів:  
3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-іл,  
3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-іл,  
2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-іл,  
[1,3]оксатіоло[5,4-с]піридин-6-іл,  
45 6-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл,  
2,3-дигідро[1,4]оксатіно[2,3-с]піридин-7-іл,  
3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-іл,  
5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл,  
5-карбонітро-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-7-іл,  
50 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл.
9. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:  
1) 1-({4-[(2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3H,8H-2a,5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон;  
2) 1-({4-[(1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4H,9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;  
55 3) 1-({4-[(2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4H,9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;  
4) 1-({4-[(7-бром-3-оксо-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]тіазин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4H,9H-імідазо[1,2,3-ij]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;

- 5) (1R)-1-({4-[(1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 6) (1R)-1-({4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 5 7) (1R)-1-({4-[(5,6,7,8-тетрагідро-3-ізохінолінілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 8) (1R)-1-({4-[(6,7-дигідро-5Н-циклопента[с]піридин-3-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 9) (1R)-1-({4-[(1,3-дигідрофуоро[3,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 10 10) (1R)-1-({4-[(3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 11) 7-[(1-[(4,9-діоксо-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-1-іл)метил]-4-піперидиніл)аміно]метил]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил;
- 12) 1-[(4-[(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензотіазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 13) (1R)-1-({4-[(1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 14) (1R)-1-({4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 20 15) (1R)-1-({4-[(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 16) (2R)-2-({4-[(1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 25 17) (2S)-2-({4-[(1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 18) 2-({4-[(1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 19) (2R)-2-({4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 30 20) 2-({4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 21) (2S)-2-({4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 35 22) 2-({4-[(2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 23) (1R)-1-({4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-4-метил-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 24) (1R)-1-({4-метил-4-[(1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 40 25) (2R)-2-({4-[(2,1,3-бензотіадіазол-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 26) (2R)-2-[(4-[(7-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 45 27) (2R)-2-({4-[(3,4-дигідро-2Н-[1,4]оксатієпіно[2,3-с]піридин-8-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 28) (2R)-2-({4-[(1,3)оксатіоло[4,5-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 29) (2R)-2-[(4-[(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл}метил]-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 50 30) (1R)-1-({4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 31) (1R)-1-[(4-[(8-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 55 32) (1R)-1-[(4-[(7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл}метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 33) (1R)-1-[(4-[(4-хлор-7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піримідо[5,4-б][1,4]оксазин-2-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл}метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 34) (1R)-1-[(4-[(7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піримідо[5,4-б][1,4]тіазин-2-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл}метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 60 35) (1R)-1-[(4-[(7-оксо-6,7-дигідро-1Н-піримідо[5,4-б][1,4]тіазин-2-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл}метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;

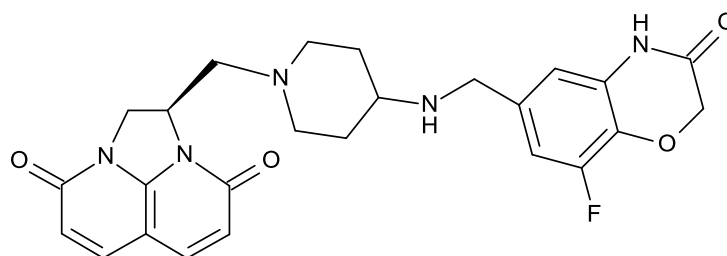
- 35) (1R)-1-((4-[(1,2,3-бензотіадіазол-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 36) (1R)-1-((4-[(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 5 37) (1R)-1-((4-[(3,4-дигідро-2Н-пірано[2,3-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 38) (1R)-1-((4-[(2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 39) (2R)-2-((4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 10 40) (2R)-2-((4-[(8-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 41) 7-(((1-((2R)-3,8-діоксо-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-2-іл)метил)-4-піперидиніл)аміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил;
- 15 42) (2R)-2-((4-[(2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 43) (1R)-1-((4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 44) (1R)-1-((4-[(1,2,5)тіадіазоло[3,4-б]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 20 45) (1R)-1-((4-[(4-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 46) (1R)-1-(((2S)-2-(((1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно)метил)-4-морфолініл)-метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 25 47) (1R)-1-(((2S)-2-(((7-хлор-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-іл)метил]аміно)метил)-4-морфолініл)метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 48) (2R)-2-((4-[(1,2,5)тіадіазоло[3,4-б]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 30 49) (1R)-1-((4-[(3,4-дигідро-2Н-хромен-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 50) (1R)-1-((4-[(2,3-дигідро-1-бензофуран-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 51) (1R)-1-((4-[(3,4-дигідро-2Н-хромен-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 35 52) (2R)-2-((4-[(5-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 53) (1S)-1-(((2R)-2-(((7-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)метил)-4-морфолініл)метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 40 54) (1R)-1-(((3S)-3-(((1,3)оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно)метил)-1-піролідиніл)-метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 55) 7-(((1-((1R)-3,8-діоксо-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-1-іл)метил)-4-піперидиніл)аміно)метил]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбонітрил;
- 56) (1R)-1-((4-[(7-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 45 57) (1R)-1-((4-[(8-фтор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)-метил]-1,2-дигідро-3Н,8Н-2а,5,8а-триазааценафтилен-3,8-діон;
- 58) (1R)-1-((4-[(2-оксо-2Н-хромен-7-іл)метил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 50 59) (1R)-1-((4-[(7-хлор-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-ілметил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 60) (1R)-1-((4-[(7-хлор-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-ілметил]аміно)-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 61) (1R)-1-((4-[(3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-б][1,4]тіазин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 55 62) 1-((4-[(2,3-дигідро[1,4]оксатііно[2,3-с]піридин-7-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил)-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 63) 1-((4-[(1,3)-оксатіоло[5,4-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-4Н,9Н-імідазо[1,2,3-іj]-1,8-нафтиридин-4,9-діон;
- 60 64)



65)

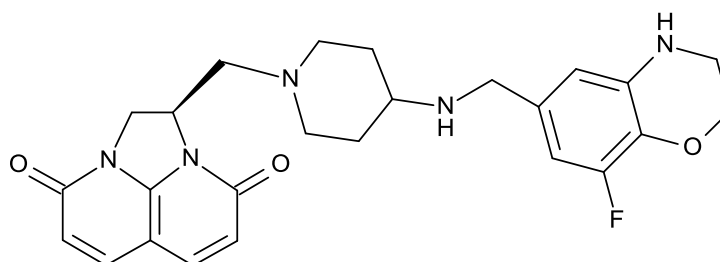


66)

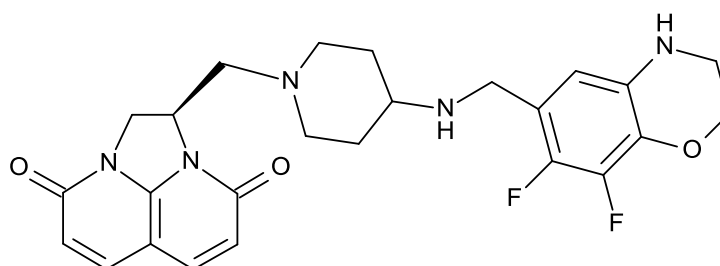


5

67)

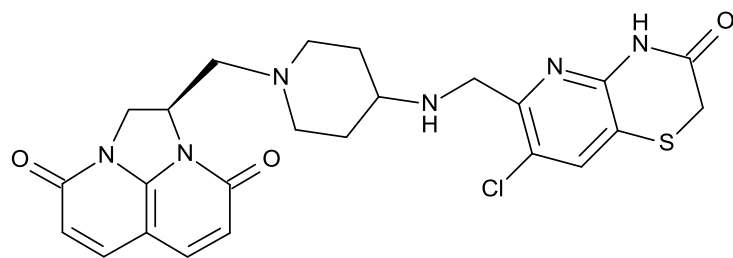


68)

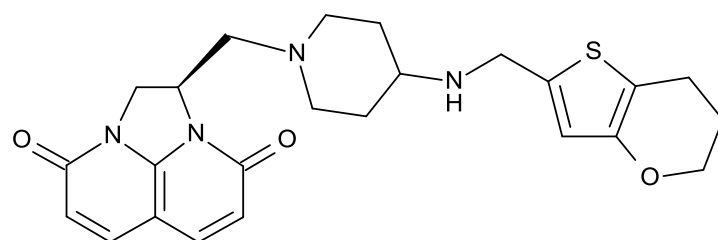


10

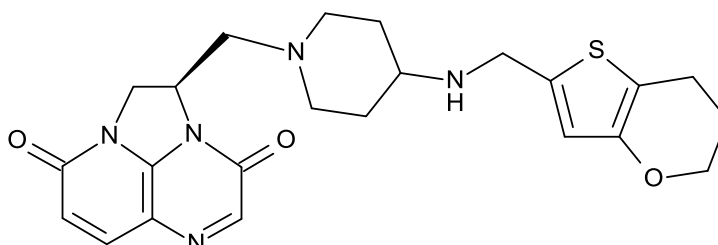
69)



70)

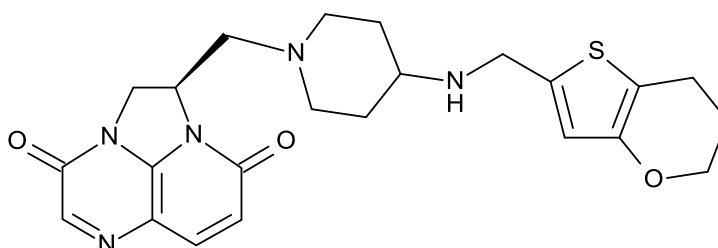


71)

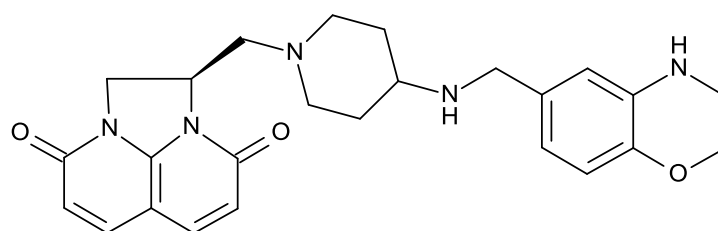


5

72)

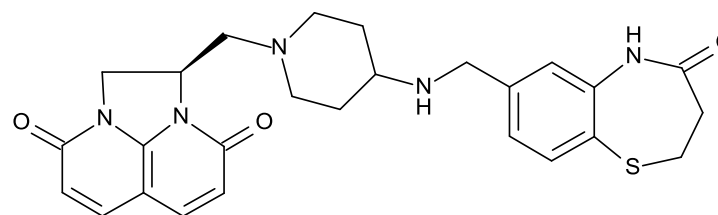


73)

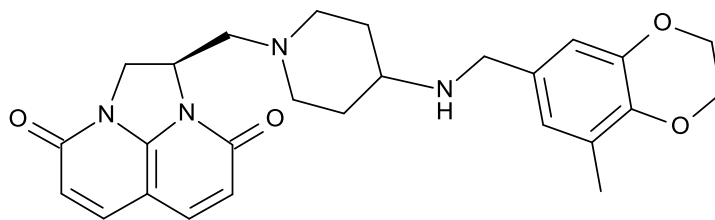


10

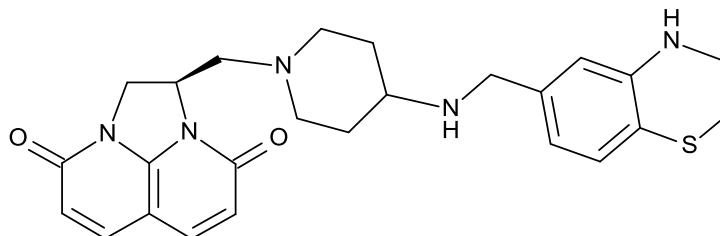
74)



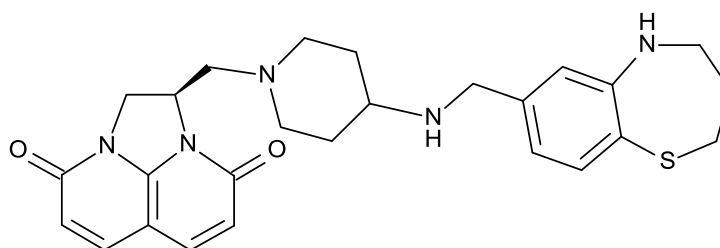
75)



76)

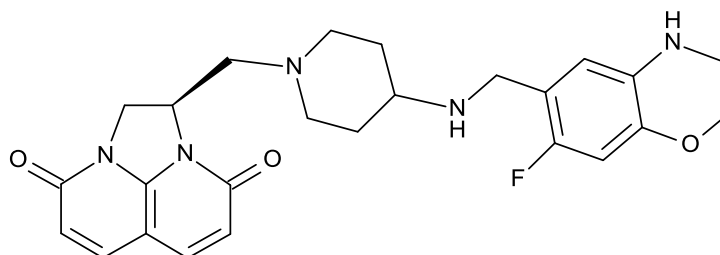


77)



5

78)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. (2R)-2-({4-[(3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}метил)-1,2-дигідро-3H,8H-2a,5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон або його фармацевтично прийнятна сіль.

11. Гідрохлорид (2R)-2-({4-[(3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-с]піридин-6-ілметил)аміно]-1-піперидиніл}-метил)-1,2-дигідро-3H,8H-2a,5,8a-триазааценафтилен-3,8-діону.

12. Застосування сполуки відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для одержання лікарського засобу для вживання при лікуванні бактеріальних інфекцій у ссавців.

13. Застосування за п. 12 для лікування інфекції верхніх і/або нижніх дихальних шляхів, шкіри й інфекції м'яких тканин, інфекції сечових шляхів та/або туберкульозу.

14. Застосування сполуки відповідно до п. 10 або 11 для одержання лікарського засобу для вживання при лікуванні бактеріальних інфекцій у ссавців, де бактеріальна інфекція викликана грампозитивним організмом, вибраним зі *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium*; або грамнегативним організмом, вибраним з *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* та *Stenotrophomonas maltophilia* або *Mycobacterium tuberculosis*.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 для застосування в терапії.

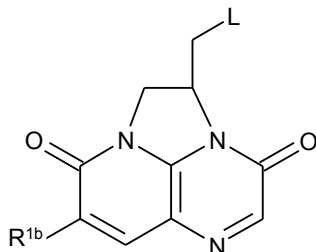
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-11 для застосування в лікуванні бактеріальних інфекцій у ссавців.

17. Фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до будь-якого з пп. 1-9 і фармацевтично прийнятний носій.



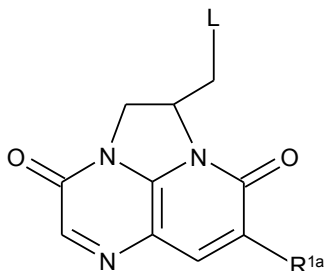
18. Фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до п. 10 або 11 та фармацевтично прийнятний носій.

19. Сполука формули (IIIA):



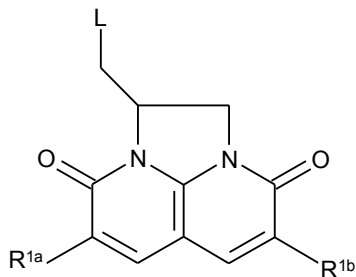
(IIIA)

формули (IIIB):



(IIIB)

5 або формули (8):



(8)

у яких L позначає  $-N(R^{20})R^{21}$ ;  $R^{20}$  позначає водень,  $R^{21}$  позначає  $R^2$  або групу, яка може перетворюватися на неї, та A,  $R^2$ ,  $R^{1a}$  і  $R^{1b}$  мають значення, вказані в п. 1.

20. (2R)-2-[(4-аміно-1-піперидиніл)метил]-1,2-дигідро-3H,8H-2a,5,8a-триазааценафтилен-3,8-діон.

10

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601