



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2137196 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 471/16 (2006.01)
C07D 487/16 (2006.01)

Patentstyret

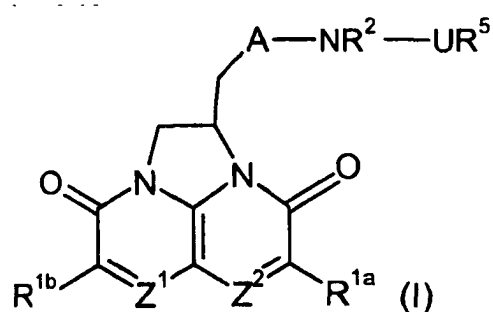
(21)	Oversettelse publisert	2011.02.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2010.10.06
(86)	Europeisk søknadsnr:	08749580.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.12.30
(30)	Prioritet	2007.04.20 GB 0707705 2007.10.19 GB 0720569 2008.03.20 GB 0805311
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Glaxo Group Limited, Glaxo Wellcome House Berkeley AvenueGreenford, Middlesex UB6 0NN, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	DAVIES, David, Evan, c/o GlaxoSmithKlineGunnels Wood RoadStevenageHertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia DAVIES, David, Thomas, c/o GlaxoSmithKlineGunnels Wood RoadStevenageHertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia GIORDANO, Ilaria, GlaxoSmithKlineGunnels Wood RoadStevenageHertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia HENNESSY, Alan, Joseph, GlaxoSmithKlineGunnels Wood RoadStevenageHertfordshire SG1 2NY, GB-Storbritannia PEARSON, Neil, David, GlaxoSmithKline1250 S. Collegeville RoadP.O. Box 5089Collegeville, PA 19426, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Forbindelser som inneholder tricyklisk nitrogen som antibakterielle midler
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 900 732 B1, WO-A-02/04445 B1, WO-A-2007/122258 B1, WO-A-2007/081597 B1, WO-A-2004/002490 B1

Foreliggende oppfinnelse omhandler nye forbindelser, sammensetninger inneholdende dem og deres bruk som antibakterielle midler inkludert bruk i behandlingen av tuberkulose.

- 5 WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003-010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2006002047, WO2006014580, WO2006010040, WO2006-017326, WO2006012396, WO2006017468, WO2006020561, WO2006081179, 10 WO2006081264, WO2006081289, WO2006081178, WO2006081182, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004024712, WO2004024713, WO2004035569, WO2004087647, WO2004089947, WO2005016916, WO2005097781, WO2006-010831, WO2006021448, WO2006032466, WO2006038172, WO2006046552, WO06-099884, WO06126171, WO06137485, WO06105289, WO06125974, WO06134378, 15 WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07-122258, WO08006648, WO08003690 og WO08009700 viser kinolin-, naftyridin-, morfolin-, cykloheksan-, piperidin- og piperazinderivater som har antibakteriell aktivitet. WO2004104000 viser tricyklisk kondenserte ringforbindelser som er i stand til å selektivt virke på cannabinoidreseptorer. WO2003048081, WO2003048158 og 20 US2003232804 viser glysinamider som Faktor Xa inhibitorer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksid derav:



25 hvori:

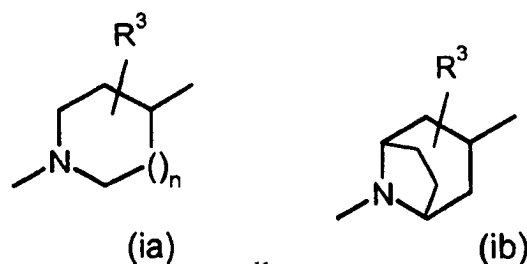
Z^1 og Z^2 er uavhengig valgt fra CH og N;

R^{1a} og R^{1b} er uavhengig valgt fra hydrogen; halogen; cyano; (C_{1-6}) alkyl; (C_{1-6}) alkyltio; trifluormetyl; trifluormetoksy; karboksy; hydroksy eventuelt substituert med (C_{1-6}) alkyl eller (C_{1-6}) alkoksy-substituert (C_{1-6}) alkyl; (C_{1-6}) alkoksy-substituert (C_{1-6}) alkyl; hydroksy 30 (C_{1-6}) alkyl; en aminogruppe eventuelt N-substituert med én eller to (C_{1-6}) alkyl, formyl,

(C₁₋₆)alkylkarbonyl eller (C₁₋₆)alkylsulfonylgrupper; og aminokarbonyl hvori amino-gruppen er eventuelt substituert med (C₁₋₄)alkyl;

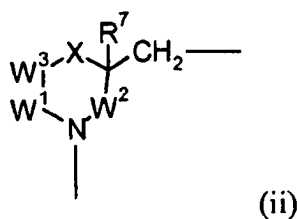
forutsatt at R^{1a} er H når Z² er N, og R^{1b} er H når Z¹ er N;

R² er hydrogen eller (C₁₋₄)alkyl eller danner sammen med R⁶ Y som definert under; A er
 5 en gruppe (i):



i hvilke: R³ er som definert for R^{1a} og R^{1b} eller er okso og n er 1 eller 2:

eller A er en gruppe (ii)



10 W¹, W² og W³ er CR⁴R⁸

eller W² og W³ er CR⁴R⁸ og W¹ representerer en binding mellom W³ og N.

X er O, CR⁴R⁸ eller NR⁶;

én R⁴ er som definert for R^{1a} og R^{1b} og resten og R⁸ er hydrogen eller én R⁴ og R⁸ er
 sammen okso og resten er hydrogen;

15 R⁶ er hydrogen eller (C₁₋₆)alkyl; eller danner sammen med R² Y;

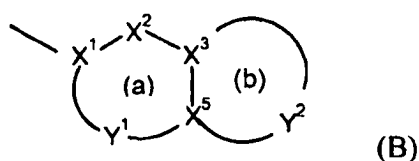
R⁷ er hydrogen; halogen; hydroksy eventuelt substituert med (C₁₋₆)alkyl; eller (C₁₋₆)-alkyl;

Y er CR⁴R⁸CH₂; CH₂CR⁴R⁸; (C=O); CR⁴R⁸; CR⁴R⁸(C=O); eller (C=O)CR⁴R⁸;

eller når X er CR⁴R⁸, representerer R⁸ og R⁷ sammen en binding;

20 U er valgt fra CO og CH₂ og

R⁵ er et eventuelt substituert bicyklisk karbocyklisk eller heterocyklisk ringsystem (B):



inneholdende opp til fire heteroatomer i hver ring i hvilke
 minst én av ringene (a) og (b) er aromatisk;

X^1 er C eller N når del av en aromatisk ring eller CR^{14} når del av en ikke-aromatisk ring;

X^2 er N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO eller CR^{14} når del av en aromatisk eller ikke-aromatisk ring eller kan i tillegg være $CR^{14}R^{15}$ når del av en ikke-aromatisk ring;

5 X^3 og X^5 er uavhengig N eller C;

Y^1 er en 0 til 4 atoms forbindelsesgruppe, hvert atom i denne er uavhengig valgt fra N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO og CR^{14} når del av en aromatisk eller ikke-aromatisk ring eller kan i tillegg være $CR^{14}R^{15}$ når del av en ikke-aromatisk ring;

10 Y^2 er en 2 til 6 atoms forbindelsesgruppe, hvert atom i Y^2 er uavhengig valgt fra N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} når del av en aromatisk eller ikke-aromatisk ring eller kan i tillegg være $CR^{14}R^{15}$ når del av en ikke-aromatisk ring;

hver av R^{14} og R^{15} er uavhengig valgt fra: H; (C_{1-4}) alkyltio; halo; karboksy (C_{1-4}) alkyl; (C_{1-4}) alkyl; (C_{1-4}) alkoksykarbonyl; (C_{1-4}) alkylkarbonyl; (C_{1-4}) alkoksy (C_{1-4}) alkyl; hydrokso; hydrokso (C_{1-4}) alkyl; (C_{1-4}) alkoksy; nitro; cyano; karboksy; amino eller amino-

15 karbonyl eventuelt mono- eller di-substituert med (C_{1-4}) alkyl; eller

R^{14} og R^{15} kan sammen representere okso;

hver R^{13} er uavhengig H; trifluormetyl; (C_{1-4}) alkyl eventuelt substituert med hydrokso, (C_{1-6}) alkoksy, (C_{1-6}) alkyltio, halo eller trifluormetyl; (C_{2-4}) alkenyl;

(C_{1-4}) alkoksykarbonyl; (C_{1-4}) alkylkarbonyl; (C_{1-6}) alkylsulfonyl; aminokarbonyl hvori

20 aminogruppen er eventuelt mono eller disubstituert med (C_{1-4}) alkyl; og

hver x er uavhengig 0, 1 eller 2.

Denne oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for behandling av bakterielle infeksjoner inkludert tuberkulose hos pattedyr, spesielt hos mennesker, denne frem-

25 gangsmåten omfatter administrasjonen til et pattedyr med behov for slik behandling av en effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksid derav.

Oppfinnelsen tilveiebringer også bruken av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksid derav, i fremstillingen av et medikament for bruk i behandlingen av bakterielle infeksjoner inkludert tuberkulose hos pattedyr.

30

Oppfinnelsen tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksid derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

35

I ett aspekt er én av Z^1 og Z^2 CH eller N og den andre er CH.

I spesielle aspekter:

- (i) Z^1 og Z^2 er begge CH;
- (ii) Z^1 er N og Z^2 er CH;
- 5 (iii) Z^1 er CH og Z^2 er N.

I et spesielt aspekt er R^{1a} og R^{1b} uavhengig hydrogen, (C_{1-4}) alkoksy, (C_{1-4}) alkyltio, (C_{1-4}) alkyl, cyano, karboksy, hydroksymetyl eller halogen; mer spesielt hydrogen, metoksy, metyl, cyano eller halogen.

10

I spesielle utførelsesformer er R^{1a} og R^{1b} hydrogen.

I et spesielt aspekt er R^2 hydrogen.

- 15 Spesielle eksempler på R^3 inkluderer hydrogen; eventuelt substituert hydroksy; eventuelt substituert amino; halogen; (C_{1-4}) alkyl; 1-hydroksy- (C_{1-4}) alkyl; eventuelt substituert aminokarbonyl. Mer spesielle R^3 grupper er hydrogen; $CONH_2$; 1-hydroksyalkyl f.eks. CH_2OH ; eventuelt substituert hydroksy f.eks. metoksy; eventuelt substituert amino; og halogen, spesielt fluor. Mest spesielt er R^3 hydrogen, hydroksy eller fluor.

20

- I et spesielt aspekt, når A er (ia), er n 1. I et ytterligere aspekt er R^3 i 3 - eller 4-posisjonen. I et mer spesielt aspekt, er A (ia), n er 1 og R^3 er i 3-posisjonen, og er mer spesielt *cis* til NR^2 -gruppen. I spesielle utførelsesformer er A en gruppe (ia) i hvilken n er 1 og R^3 er hydrogen eller hydroksy. Mer spesielt, hvis A er 3-hydroksy-piperidin-4-yl, er
- 25 konfigurasjonen (3R,4S) eller (3S, 4R). Alternativt og mer spesielt, hvis A er piperidin-4-yl er konfigurasjonen (3R,4S).

I et alternativt, mer spesielt aspekt, når A er (ia), er n 1, R^3 er i 4-posisjonen og er metyl.

- 30 I et spesielt aspekt, når A er (ii), er $X CR^4R^8$ og R^8 er H og R^4 er H eller OH og mer spesielt er OH *trans* til R^7 . I et ytterligere aspekt er W^1 en binding. I et annet aspekt er R^7 H. I et ytterligere aspekt er W^1 en binding, W^2 og W^3 er begge CH_2 og R^7 er H. Hvis A er 4-hydroksypyrrolidin-3-ylmetyl, er konfigurasjonen i et spesielt aspekt (3S,4S). Hvis A er pyrrolidin-3-ylmetyl, er konfigurasjonen i et spesielt aspekt 3S.

35

I et spesielt aspekt, når A er (ii), er X O, R^7 er H og W^1 , W^2 og W^3 er hver CH_2 .

I visse utførelsesformer er U CH₂.

I visse utførelsesformer er R⁵ en aromatisk heterocyklisk ring (B) som har 8-11 ring-atomer inkludert 2-4 heteroatomer av hvilke minst ett er N eller NR¹³ i hvilke, i spesielle utførelsesformer, Y² inneholder 2-3 heteroatomer, ett av disse er S og 1-2 er N, med én N bundet til X³.

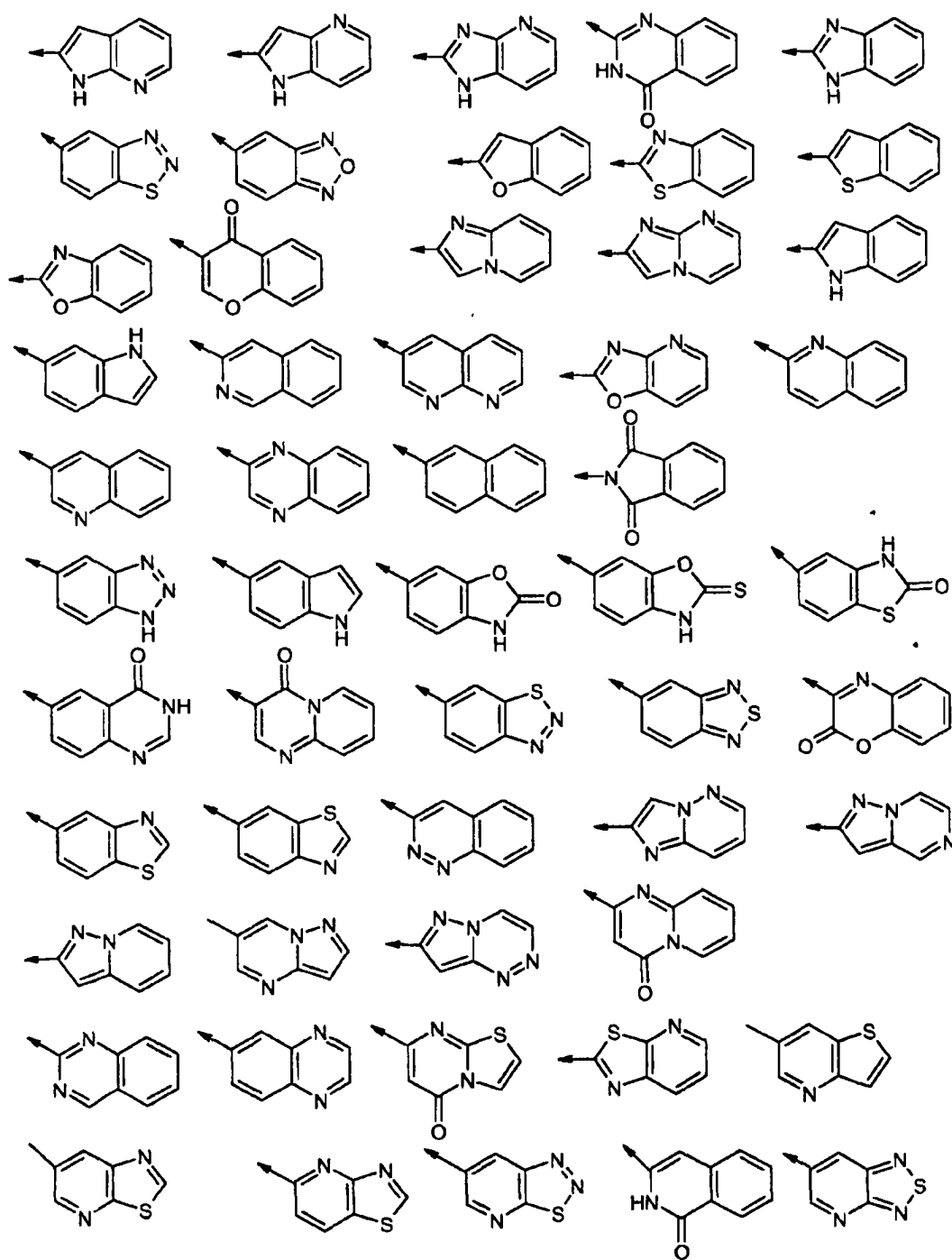
I alternative utførelsesformer har den heterocykliske ringen (B) ring (a) aromatisk valgt fra eventuelt substituert benzo, pyrido, pyridazino og pyrimidino og ring (b) ikke-aromatisk og Y² har 3-5 atomer, mer spesielt 4 atomer, inkludert minst ett heteroatom, med O, S, CH₂ eller NR¹³ bundet til X⁵ hvor R¹³ er forskjellig fra hydrogen, og enten NHCO bundet via N til X³ eller O, S, CH₂ eller NH bundet til X³. I et spesielt aspekt inneholder ringen (a) aromatisk nitrogen, og mer spesielt er ring (a) pyridin eller pyrazin. Eksempler på ringen (B) inkluderer eventuelt substituert:

15

(a) og (b) aromatisk

1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-2-yl, 1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin-2-yl, 3H-imidazo[4,5-b]-pyrid-2-yl, 3H-kinazolin-4-on-2-yl, benzimidazol-2-yl, benzo[1,2,3]-tiadiazol-5-yl, benzo[1,2,5]-oksadiazol-5-yl, benzofur-2-yl, benzotiazol-2-yl, benzo[b]tiofen-2-yl, benzoksazol-2-yl, kromen-4-on-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo-[1,2-a]-pyrimidin-2-yl, indol-2-yl, indol-6-yl, isokinolin-3-yl, [1,8]-naftyridin-3-yl, oksazolo[4,5-b]-pyridin-2-yl, kinolin-2-yl, kinolin-3-yl, kinoksalin-2-yl, naftalen-2-yl, 1,3-diokso-isoindol-2-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 1H-indol-5-yl, 3H-benzooksazol-2-on-6-yl, 3H-benzooksazol-2-tion-6-yl, 3H-benzotiazol-2-on-5-yl, 3H-kinazolin-4-on-6-yl, pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-3-yl (4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl), benzo[1,2,3]tiadiazol-6-yl, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-yl, benzo[1,4]oksazin-2-on-3-yl, benzotiazol-5-yl, benzotiazol-6-yl, cinnolin-3-yl, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl, pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-yl, pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-2-yl (4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl), kinazolin-2-yl, kinoksalin-6-yl, tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on-7-yl, tiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, tieno[3,2-b]pyridin-6-yl, tiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl, tiazolo[4,5-b]pyridin-5-yl, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl, 2H-isokinolin-1-on-3-yl (1-okso-1,2-dihydro-isokinolin-3-yl), [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl

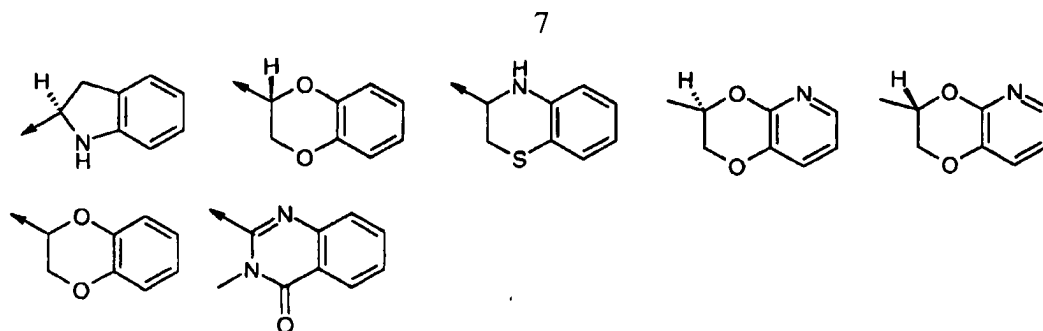
30



→ er tilknytningspunktet

(a) er ikke-aromatisk

- 5 (2S)-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl, (2S)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-2-yl, 3-(R,S)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-3-yl, 3-(R)-2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-b]pyridin-3-yl, 3-(S)-2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-b]pyridin-3-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksan-2-yl, 3-substituert-3H-kinazolin-4-on-2-yl,

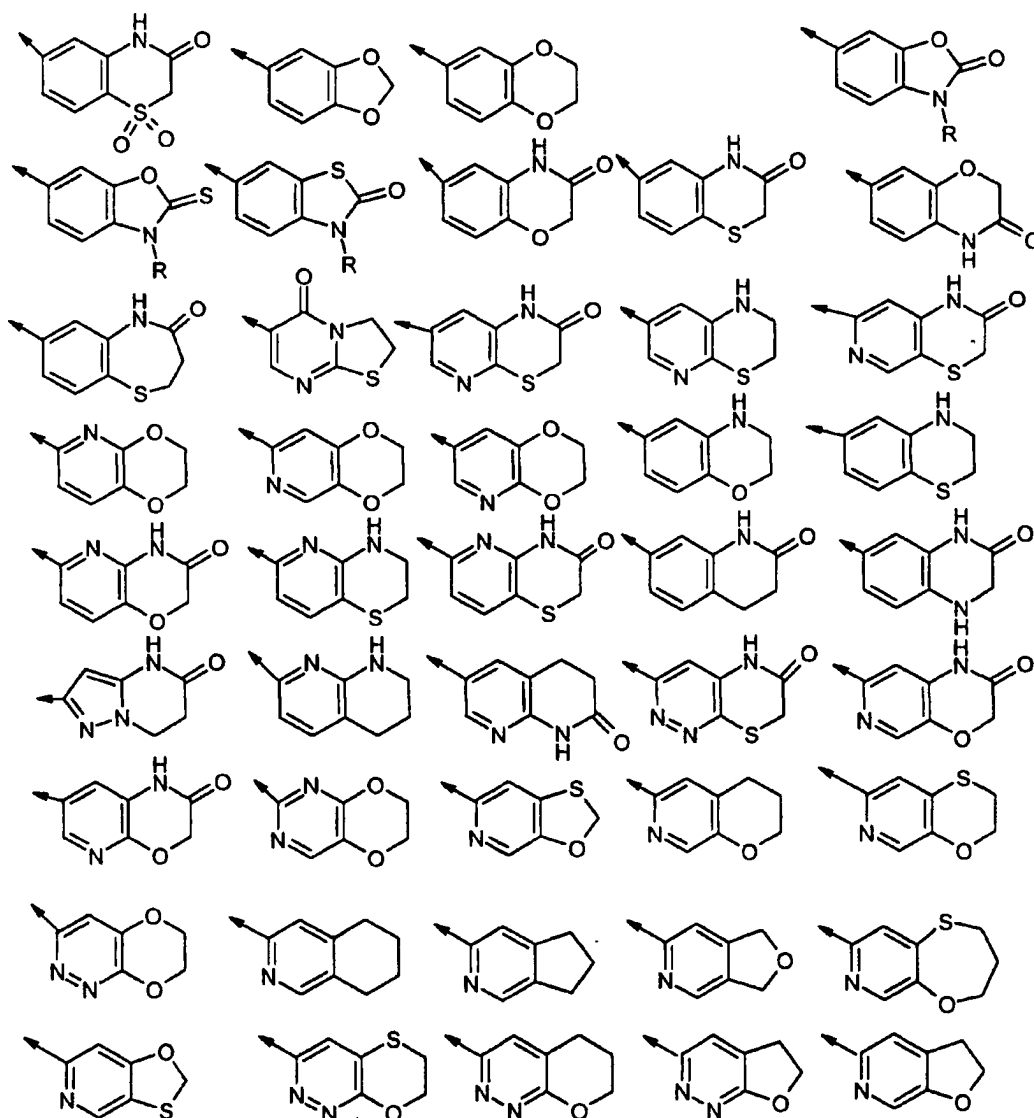


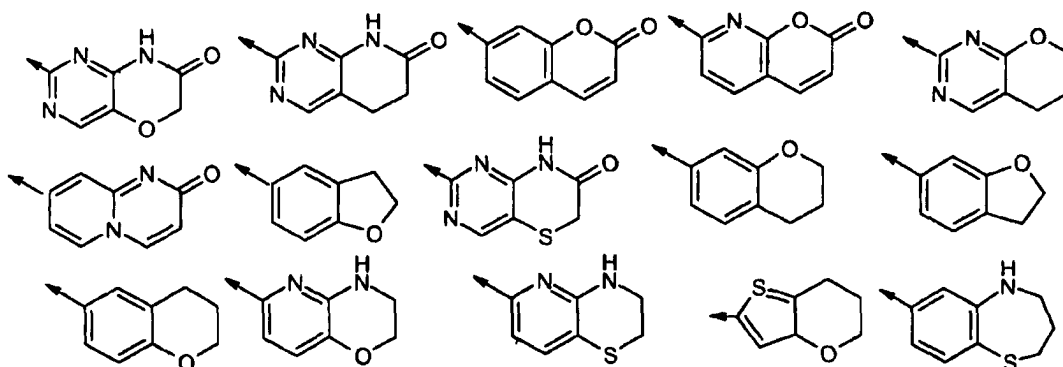
→ er tilknytningspunktet

(b) er ikke-aromatisk

- 5 1,1,3-triokso-1,2,3,4-tetrahydrol *l*⁶-benzo[1,4]tiazin-6-yl, benzo[1,3]dioksol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl, 3-substituert-3H-benzooksazol-2-on-6-yl, 3-substituert-3H-benzooksazol-2-tion-6-yl, 3-substituert-3H-benzotiazol-2-on-6-yl, 4H-benzo[1,4]-oksazin-3-on-6-yl (3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-6-yl), 4H-benzo[1,4]-tiazin-3-on-6-yl (3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-yl), 4H-benzo[1,4]oksazin-3-on-7-yl, 4-okso-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]tiazepin-7-yl, 5-okso-2,3-dihydro-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-yl, 1H-pyrido[2,3-b][1,4]tiazin-2-on-7-yl (2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]tiazin-7-yl), 2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]tiazin-7-yl, 2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]tiazin-7-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-b]pyridin-6-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-b]-pyridin-7-yl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-6-yl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-yl, 3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl, 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-yl, 3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-yl, 3,4-dihydro-1H-kinolin-2-on-7-yl, 3,4-dihydro-1H-kinoksalin-2-on-7-yl, 6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-on-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naftyridin-2-yl (1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naftyridin-7-yl), 2-okso-3,4-dihydro-1H-[1,8]naftyridin-6-yl, 6-okso-6,7-dihydro-5H-pyridazino[3,4-b][1,4]tiazin-3-yl (6-okso-6,7-dihydro-5H-8-tia-1,2,5-triaza-naftalen-3-yl), 2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oksazin-7-yl, 2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-7-yl, 6,7-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-d]-pyrimidin-2-yl, [1,3]oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-yl, 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-6-yl, 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-yl, 6,7-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]-pyridazin-3-yl, 5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-3-yl, 6,7-dihydro-5H-cyklopenta[c]pyridin-3-yl, 1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridin-6-yl, 3,4-dihydro-2H-[1,4]oksatiepino[2,3-c]pyridin-8-yl, [1,3]oksatiolo[4,5-c]pyridin-6-yl, 6,7-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridazin-3-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-c]pyridazin-3-yl, 5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3-yl, 2,3-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-5-yl, 2-substituert 1H-pyrimido[5,4-b][1,4]oksazin-7-(6H)-on, 2-substituert 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(1H)-on, 7-substituert 2H-kromen-2-on, 7-substituert 2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-on, 2-substituert 6,7-dihydro-
- 10
15
20
25
30

5H-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin, 8-substituert 2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-on, 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl, 1*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6*H*)-on-2-yl, 3,4-dihydro-2*H*-kromen-7-yl, 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl, 3,4-dihydro-2*H*-kromen-6-yl, 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oksazin-6-yl, 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-yl, 6,7-dihydro-5*H*-tieno[3,2-*b*]pyran-2-yl, 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-yl.





hvor R er en valgfri substituent

→ er tilknytningspunktet

- 5 I noen utførelsesformer er R^{13} H hvis den er i ring (a) eller i tillegg (C_{1-4})alkyl så som metyl eller isopropyl når i ring (b). Mer spesielt, i ring (b) er R^{13} H når NR^{13} er bundet til X^3 og (C_{1-4})alkyl når NR^{13} er bundet til X^5 .

I ytterligere utførelsesformer er R^{14} og R^{15} uavhengig valgt fra hydrogen, halo, hydrokso, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4})alkoksy, nitro og cyano. Mer spesielt er R^{15} hydrogen.

Mer spesielt er hver R^{14} valgt fra hydrogen, klor, fluor, hydrokso, metyl, metoksy, nitro og cyano. Enda mer spesielt er R^{14} valgt fra hydrogen, fluor eller nitro.

- 15 Mest spesielt er R^{14} og R^{15} hver H.

Spesielle grupper R^5 inkluderer:

[1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl

1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl

- 20 2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-b]pyridin-6-yl

2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-b]pyridin-7-yl

2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-yl

2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl

2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oksazin-7-yl

- 25 2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]tiazin-7-yl

3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-6-yl

3-metyl-2-okso-2,3-dihydro-benzooksazol-6-yl

3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-6-yl

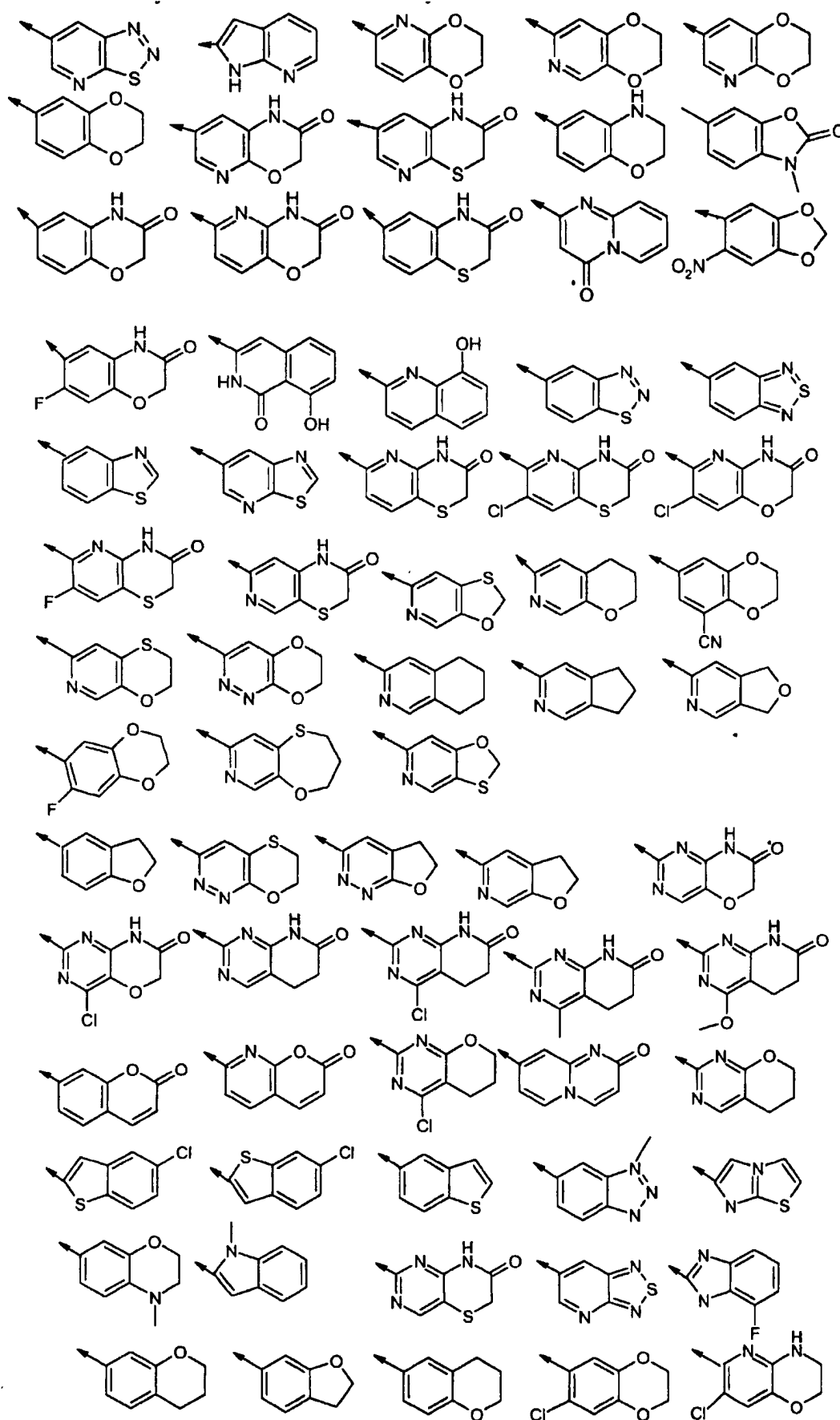
3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl

- 30 3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]tiazin-6-yl (4H-benzo[1,4]tiazin-3-on-6-yl)

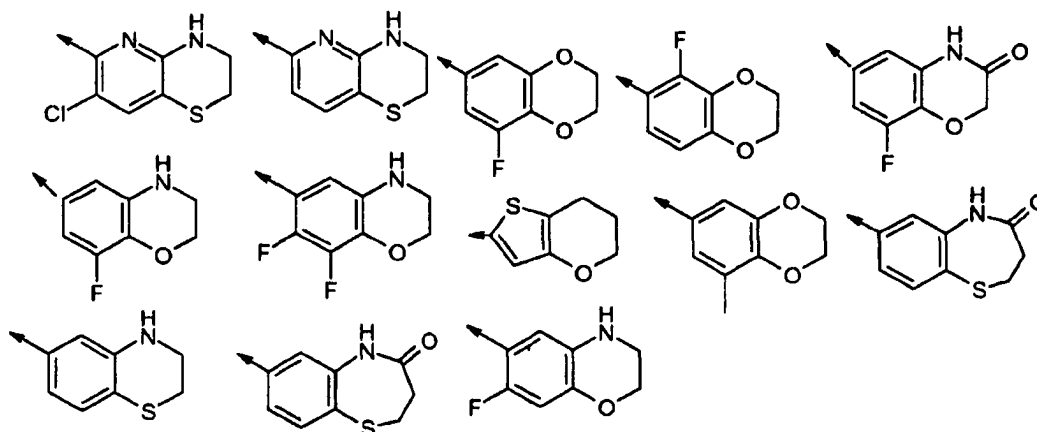
- 4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl
 6-nitro-benzo[1,3]dioksol-5-yl
 7-fluor-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-6-yl
 8-hydroksy-1-okso-1,2-dihydro-isokinolin-3-yl
 5 8-hydroksykinolin-2-yl
 benzo[1,2,3]tiadiazol-5-yl
 benzo[1,2,5]tiadiazol-5-yl
 benzotiazol-5-yl
 tiazolo-[5,4-b]pyridin-6-yl
 10 3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-yl
 7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-yl
 7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl
 7-fluor-3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-yl
 2-okso-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]tiazin-7-yl
 15 [1,3]oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-yl
 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-6-yl
 5-karbonitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl
 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-yl
 6,7-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridazin-3-yl
 20 5,6,7,8-tetrahydroisokinolin-3-yl
 6,7-dihydro-5H-cyklopenta[c]pyridin-3-yl
 1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridin-6-yl
 6-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl
 3,4-dihydro-2H-[1,4]oksatiepino[2,3-c]pyridin-8-yl,
 25 [1,3]oksatiolo[4,5-c]pyridin-6-yl
 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl
 6,7-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridazin-3-yl
 6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-c]pyridazin-3-yl
 5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3-yl
 30 2-substituert 1H-pyrimido[5,4-b][1,4]oksazin-7(6H)-on
 2-substituert 4-klor-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]oksazin-7(6H)-on
 2-substituert 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(1H)-on
 2-substituert 4-klor-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(1H)-on
 2-substituert 4-metyl-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(1H)-on
 35 2-substituert 4-metyloksy-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(1H)-on
 7-substituert 2H-kromen-2-on
 7-substituert 2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-on

- 4-klor-6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl
 8-substituert 2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-on
 6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl)
 5-klor-1-benzotiofen-2-yl
 5 6-klor-1-benzotiofen-2-yl
 1-benzotiofen-5-yl
 1-metyl-1*H*-1,2,3-benzotriazol-6-yl
 imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-yl
 4-metyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoksazin-7-yl
 10 1-metyl-1*H*-indol-2-yl
 1*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-7(6*H*)-on-2-yl
 [1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl
 4-fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl
 3,4-dihydro-2*H*-kromen-7-yl
 15 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl
 3,4-dihydro-2*H*-kromen-6-yl
 6-klor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl
 7-klor-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oksazin-6-yl
 7-klor-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-yl
 20 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-yl
 5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl
 5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl
 8-fluor-2*H*-1,4-benzoksazin-3(4*H*)-on-6-yl
 8-fluor-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoksazin-6-yl
 25 7,8-difluor-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoksazin-6-yl
 6,7-dihydro-5*H*-tieno[3,2-*b*]pyran-2-yl
 5-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl
 4-okso-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-yl
 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-yl
 30 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-yl
 7-fluor-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoksazin-6-yl

12



13



→ er tilknytningspunktet

spesielt

3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl

5 3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-yl

2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-yl

[1,3]oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-yl

6-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl

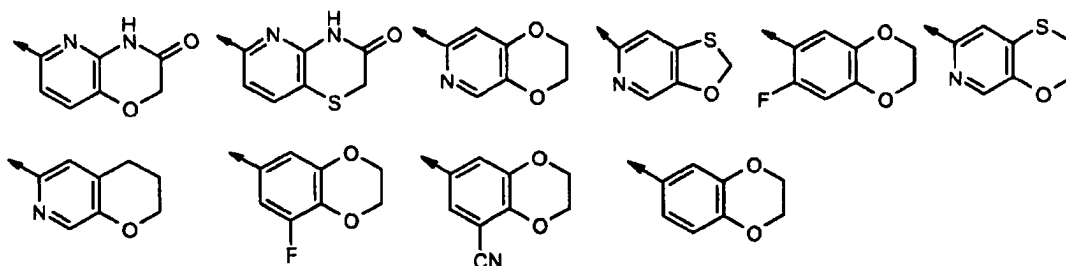
2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-yl

10 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-6-yl

5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl

5-karbonitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl

2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl



15 → er tilknytningspunktet

Når brukt heri, inkluderer begrepet "alkyl" grupper som har rette og forgrenede kjeder, for eksempel, og ettersom det passer, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl og heksyl. Begrepet "alkenyl" skulle tolkes tilsvarende.

20

Halo eller halogen inkluderer fluor, klor, brom og jod.

Haloalkyl-enheter inkluderer 1-3 halogenatomer.

Forbindelser innen oppfinnelsen inneholder en heterocyklylgruppe og kan forekomme i to eller flere tautomere former avhengig av naturen av heterocyklylgruppen; alle slike tautomere former er inkludert innen omfanget av oppfinnelsen.

5

Noen av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan bli krystallisert eller omkrystallisert fra løsemidler så som vandige og organiske løsemidler. I slike tilfeller kan solvater bli dannet. Denne oppfinnelsen inkluderer innen dens omfang støkiometriske solvater inkludert hydrater så vel som forbindelser inneholdende variable mengder vann som kan bli produsert ved prosesser så som lyofilisering.

10

Det vil dessuten bli forstått at fraser så som "en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller N-oksid derav" er tenkt å omfatte forbindelsen med formel (I), et N-oksid med formel (I), et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen med formel (I), et solvat med formel (I) eller enhver farmasøytisk akseptabel kombinasjon av disse. Derfor, som ikke-begrensende eksempel brukt her for illustrerende formål, kan "en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav" inkludere et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel (I) som videre foreligger som et solvat.

20

Siden forbindelsene med formel (I) er tenkt for bruk i farmasøytiske sammensetninger vil det enkelt forstås at i spesielle utførelsesformer blir de tilveiebrakt i hovedsakelig ren form, for eksempel minst 60 % ren, mer passende minst 75 % ren og spesielt minst 85 %, spesielt minst 98 % ren (% er på en vekt for vekt basis). Urene preparater av forbindelsene kan bli brukt for fremstilling av de renere former brukt i de farmasøytiske sammensetninger; disse mindre rene preparater av forbindelsene skulle inneholde minst 1 %, mer passende minst 5 % og mer spesielt fra 10 % av en forbindelse med formel (I) eller farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksid derav.

25

30 Spesielle forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer de nevnt i eksemplene og deres farmasøytisk akseptable N-oksider, salter og solvater.

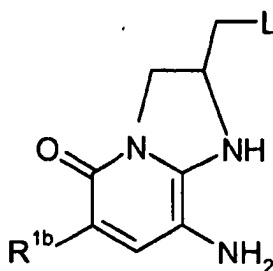
Farmasøytisk akseptable salter av de oven-nevnte forbindelser med formel (I) inkluderer syreaddisjons- eller de kvaternære ammoniumsaltene, for eksempel deres salter med mineralsyrer f.eks. salt-, hydrogenbromid-, svovel salpeter- eller fosforsyrer eller organiske syrer, f.eks. eddik-, fumar-, rav-, malein-, sitron-, benzo-, p-toluensulfon-, metan-

35

sulfon-, naftalensulfonsyre eller vinsyrer. Forbindelser med formel (I) kan også fremstilles som N-oksider. Oppfinnelsen strekker seg til alle slike derivater.

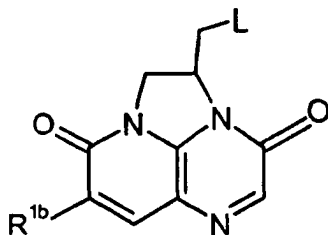
Visse av forbindelsene med formel (I) kan eksistere i form av optiske isomerer, f.eks. diastereoisomerer og blandinger av isomerer i alle forhold, f.eks. racemiske blandinger. Oppfinnelsen inkluderer alle slike former, spesielt de rene isomeriske former. For eksempel inkluderer oppfinnelsen enantiomerer og diastereoisomerer ved tilknytningspunktet for NR^2 og R^3 . De forskjellige isomeriske former kan bli separert eller reoppløst den ene fra den andre ved konvensjonelle fremgangsmåter eller enhver gitt isomer kan bli oppnådd ved konvensjonelle syntetiske fremgangsmåter eller ved stereospesifikke eller asymmetriske synteser. Visse forbindelser med formel (I) kan også eksistere i polymorfe former og oppfinnelsen inkluderer slike polymorfe former.

I et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) hvor Z^2 er nitrogen og farmasøytisk akseptable salter og/eller N-oksider derav, denne fremgangsmåten omfatter å reagere en forbindelse med formel (IIA):



(IIA)

i hvilken L er en forlatende gruppe eller $-\text{A}(\text{Q}^1)(\text{Q}^2)$, hvor Q^1 og Q^2 begge er bundet til det samme karbonatomet på A, Q^1 er H og Q^2 er $\text{N}(\text{R}^{20})\text{R}^{2'}$ eller Q^1 og Q^2 danner sammen etylendioksy eller okso, R^{20} er UR^5 eller en gruppe som kan omformes til den og $\text{R}^{2'}$ er R^2 eller en gruppe som kan omformes til den, A, R^{1b} , R^2 , U og R^5 er som definert i formel (I), med (i) etylbromacetat fulgt av cyclisering og oksidering eller (ii) etyl oksoacetat fulgt av cyclisering, for å gi en forbindelse med formel (IIIA):



(IIIA)

og deretter eventuelt eller ettersom nødvendig omforming av L til $-A-NR^2-UR^5$, interomforming av enhver variabel gruppe, og/eller dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksid derav.

- 5 Reaksjonsvarianten (i) er en selektiv alkylering med etylbromacetat under basiske betingelser (slik som kaliumkarbonat) (se Yoshizawa, H. et al., *Heterocycles* (2004), 63(8), 1757-1763 for et eksempel på denne selektiviteten i alkyleringen av 2,3-diaminopyridiner), termisk cyclisering under sterkt basiske betingelser (slik som kalium t-butoksid) og deretter oksidering med mangandioksid under konvensjonelle betingelser (se
10 for eksempler Smith, M.B.; March, J. M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience 2001).

Reaksjonsvarianten (ii) kan bli utført i toluen og cycliseringen bevirket under sterkt basiske betingelser (slik som kalium t-butoksid).

15

L kan være en hydroksygruppe som kan bli oksidert til aldehydet ved konvensjonelle metoder så som 1,1,1-tris-(acetyloksy)-1,1-dihydro-1,2-benziodooksol-3-(1H)-on for reduktiv alkylering med $HA-N(R^{20})R^{2'}$ under konvensjonelle betingelser (se for eksempler Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience
20 2001).

Alternativt kan L være brom som kan bli alkylert med $HA-N(R^{20})R^{2'}$ under konvensjonelle betingelser.

- 25 Hvis Q^1 og Q^2 sammen danner etylendioksy kan ketalet bli omformet til ketonet (Q^1 og Q^2 danner sammen okso) ved konvensjonell syrehydrolysebehandling med f.eks. vandig HCl eller trifluoreddiksyre og omformingen til NR^2UR^5 ved konvensjonell reduktiv alkylering med amin $NHR^{2'}R^{20}$ (se for eksempel Nudelman, A., et al, *Tetrahedron* 60 (2004) 1731-1748) og påfølgende omforming til det krevede substituerte amin eller direkte med NHR^2UR^5 , så som med natrium triacetoksyborhydrid i diklormetan/metanol.
30

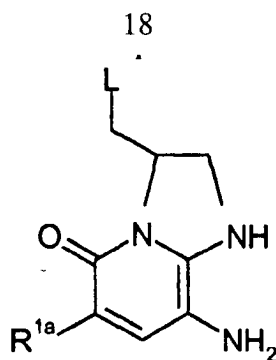
- Passende er én av R^{20} og $R^{2'}$ en N-beskyttende gruppe, så som t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller 9-fluorenylmetyloksykarbonyl. Dette kan bli fjernet ved flere fremgangsmåter velkjent for fagfolk (for eksempler se "*Protective Groups in Organic
35 Synthesis*", T.W. Greene og P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), for eksempel konvensjonell syrehydrolyse med, for eksempel trifluoreddiksyre eller saltsyre. Oppfin-

nelsen tilveiebringer videre forbindelser med formel (IIIA) i hvilke L er $-A-N(R^{20})R^{21}$ og R^{20} er hydrogen.

Det frie amin med formel (IIIA) i hvilket R^{20} er hydrogen kan bli omformet til $NR^{21}UR^{22}$ ved konvensjonelle metoder så som amiddannelse med et acylderivat $R^{22}COW$, for forbindelser hvor U er CO eller, hvor U er CH_2 , ved alkylering med et alkylhalogenid $R^{22}CH_2$ -halogenid i nærvær av base, acylering/reduksjon med et acylderivat $R^{22}COW$ eller reduktiv alkylering med et aldehyd $R^{22}CHO$ under konvensjonelle betingelser (se for eksempler Smith, M.B.; March, J.M. Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience 2001). De passende reagenser inneholdende den krevde R^{22} gruppen er kjente forbindelser eller kan bli fremstilt analogt med kjente forbindelser, se for eksempel WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003-010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06-012396, WO06017468, WO06020561, WO2004/035569, WO2004/089947, WO2003-082835, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561, WO06132739, WO06134378, WO06137485, WO06-081179, WO06081264, WO06081289, WO06081178, WO06081182, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07115947, WO07118130, WO07122258, WO08-006648, WO08003690, WO08009700, WO2007067511 og EP0559285.

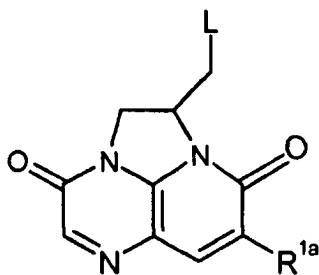
Hvis R^{22} inneholder en NH gruppe, kan denne bli beskyttet med en passende N-beskyttende gruppe så som t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller 9-fluorenylmetyloksykarbonyl i løpet av koplingen av R^{22} -derivatet med det frie aminet med formel (IIB). Den beskyttende gruppen kan bli fjernet ved konvensjonelle fremgangsmåter, så som ved behandling med trifluoreddiksyre.

I et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) hvor Z^1 er nitrogen og farmasøytisk akseptable salter og/eller N-oksider derav, denne prosessen omfatter reagering av en forbindelse med formel (IIB):



(IIB)

i hvilken L er en forlatende gruppe eller $-A(Q^1)(Q^2)$, hvor Q^1 og Q^2 begge er bundet til det samme karbonatomet på A, Q^1 er H og Q^2 er $N(R^{20})R^{2'}$ eller Q^1 og Q^2 danner sammen etylendioksy eller okso, R^{20} er UR^5 eller en gruppe som kan omformes til den og $R^{2'}$ er R^2 eller en gruppe som kan omformes til den, A, R^{1a} , R^2 , U og R^5 er som definert i formel (I), med (i) etylbromacetat fulgt av cyclisering og oksidering eller (ii) etyloksoacetat fulgt av cyclisering, for å gi en forbindelse med formel (IIB):



(IIIB)

og deretter eventuelt eller ettersom det er nødvendig omforming av L til $-A-NR^2-UR^5$, interomforming av enhver variabel gruppe, og/eller dannelsen av et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksid derav.

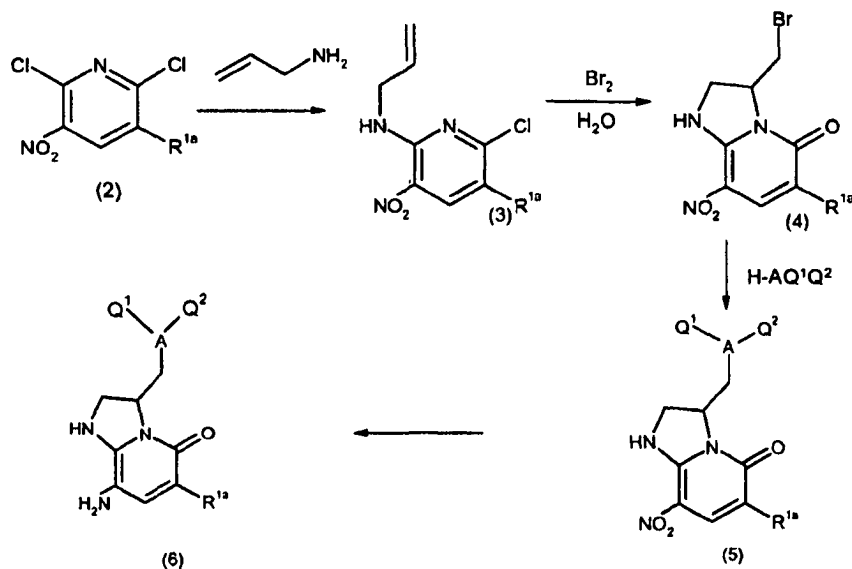
Reaksjonen og påfølgende transformasjoner utføres som for fremstillingen av forbindelser med formel (IIIA).

Oppfinnelsen tilveiebringer videre forbindelser med formel (IIIB) i hvilke L er $-A-N(R^{20})R^{2'}$ og R^{20} er hydrogen.

Forbindelser med formel (IIB) ($L = -A(Q^1)(Q^2)$) kan bli fremstilt ved reaksjonsskjema

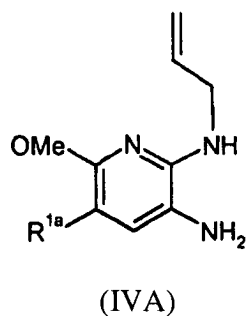
1:

Reaksjonsskjema 1



Klorpyridin (2) kan bli reagert med allylamin for å gi (3) som deretter kan bli cyclisert
 5 med brom og generere pyridon (4) etter en hydrolytisk opparbeiding (se Schmid, S et al, Synthesis, 2005 (18), 3107). Forskyvning med H-A(Q¹)(Q²) gir (5) og hydrogenering av (5) over Pd/C kan gi amin (6).

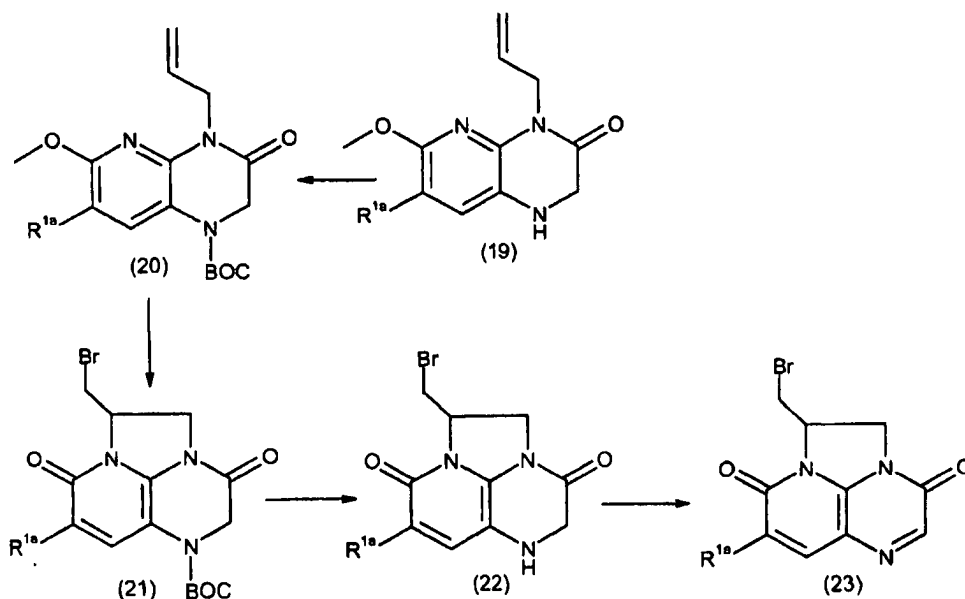
Forbindelser med formel (IIIA) kan bli fremstilt ved Reaksjonsskjema 2 ved å benytte
 10 forbindelser med formel (IVA):



Utgangsmaterialet kan bli fremstilt ved reduksjon av forbindelse (3) fra Reaksjons-
 skjema 1 med natriummetoksid og deretter reduksjon med tinn (II) klorid eller natrium
 15 ditionitt. Cyclisering av (IVA) med propiolat estere gir (19) (Reaksjonsskjema 2) (se Kalyanam, N. et al, Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1992), 31B(7), 415-420). Standard beskyttelse for å gi (20) deretter cyclisering med brom (se Schmid, S et al, Synthesis, 2005 (18), 3107) kan deretter gi brommetylanalog (21) som kan bli avbeskyttet med TFA til (22) og oksidert
 20 med hydrogenperoksid eller mangan(II)oksid for å gi (23) (se Sakata, G., Heterocycles (1985), 23(1), 143-51).

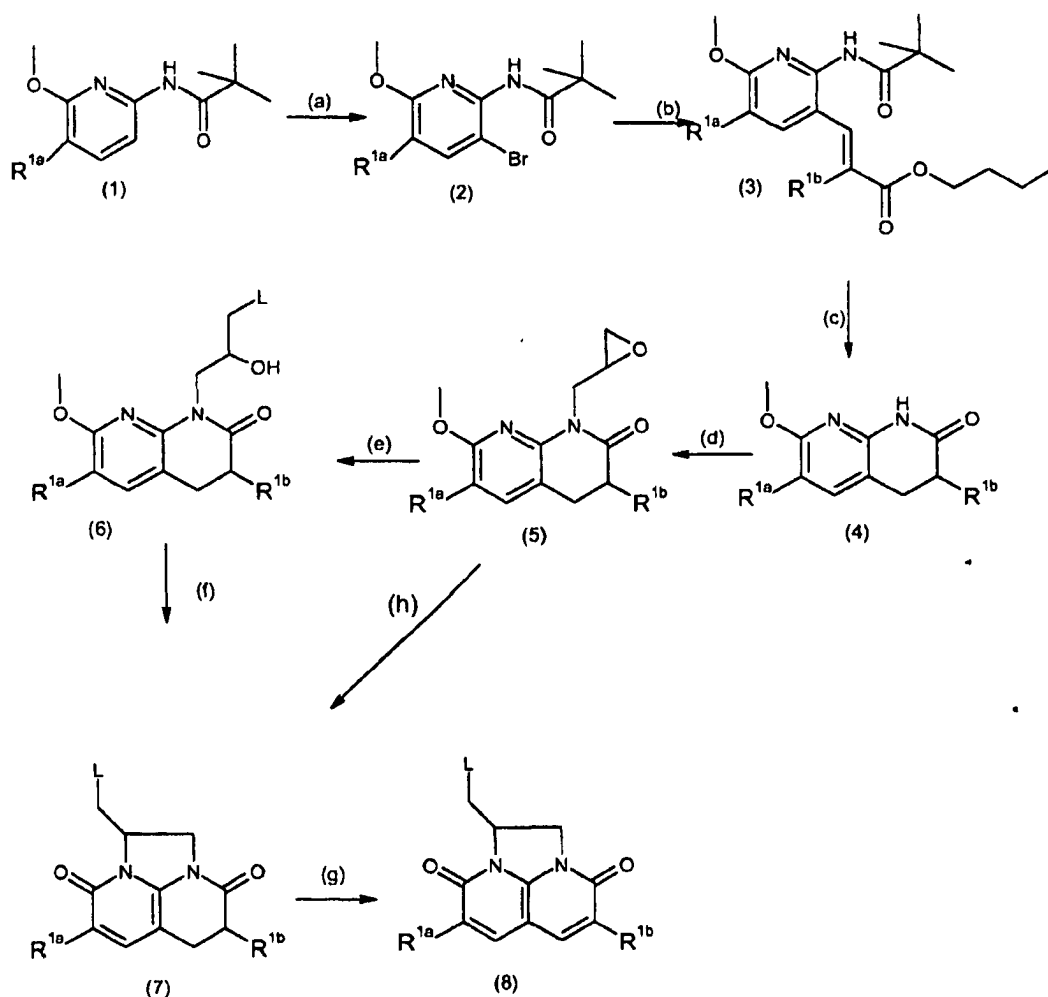
20

Reaksjonsskjema 2



Forbindelser med formel (I) i hvilke Z¹ og Z² begge er CH kan bli fremstilt ved Reaksjonsskjema 3:

Reaksjonsskjema 3



L er $-A(Q^1)(Q^2)$

- (a) n-butyllitium, dibrometan (b) tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), N,N-dicyklo-
 5 heksylmetylamin, bis(tri-*t*-butylfosfin)palladium(0), butylakrylat (c) hydrogen, palla-
 dium/kull fulgt av syrebehandling (HCl) (d) se tekst (e) amin $H-A(Q^1)(Q^2)$, varme (f)
 metansulfonsyreanhydrid, trietylamin deretter KI (g) 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzo-
 kinon (h) i) DMF, varme, ii) metansulfonylklorid, trietylamin, iii) amin $H-A(Q^1)(Q^2)$,
 varme

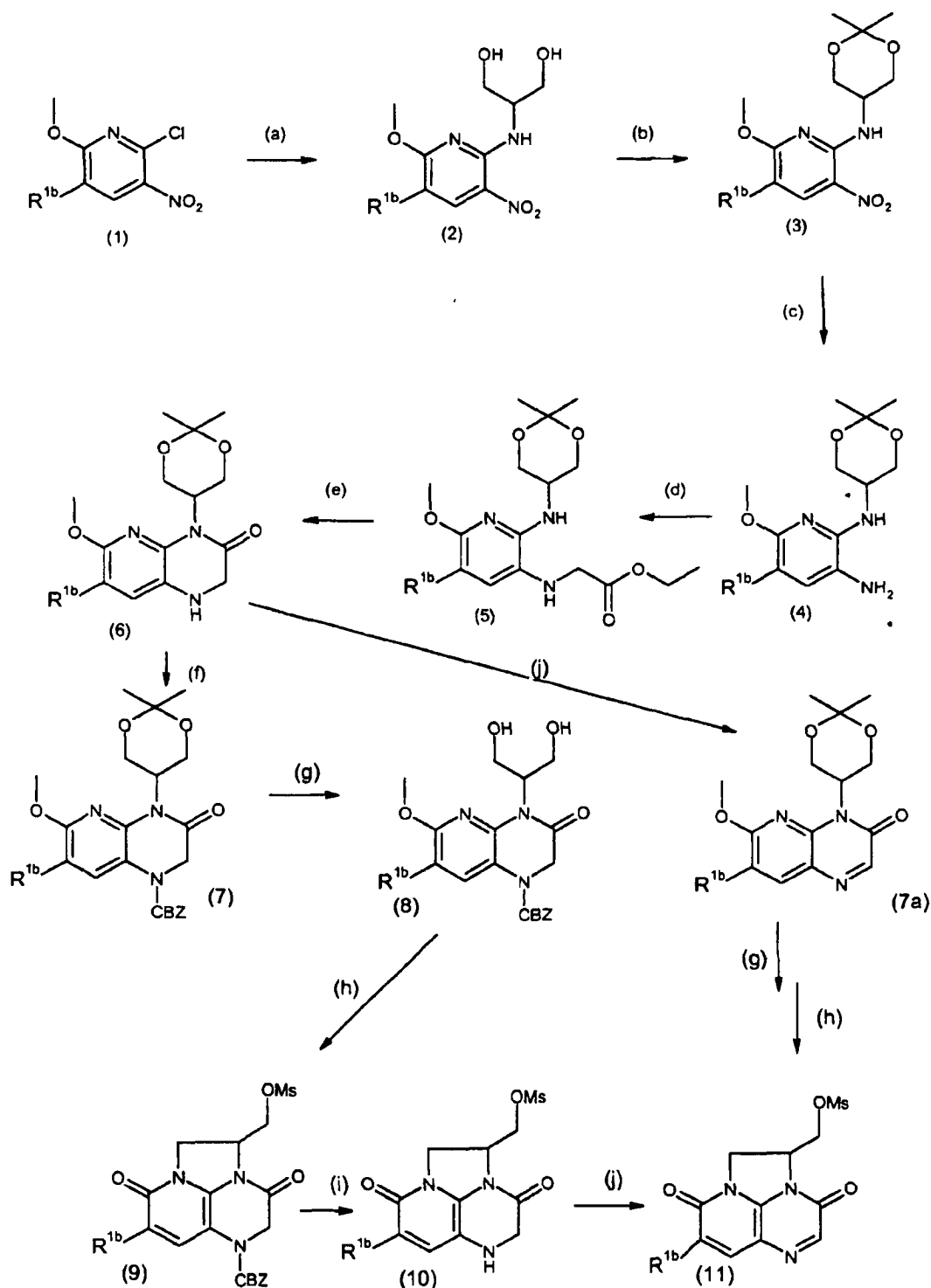
10

- Metallering av (1) (kommersielt tilgjengelig) med n-butyllitium fulgt av bromering med
 dibrometan gir brompyridinderivat (2) (se Zhichkin, P. et al, Synlett (2006), (3), 379-
 382 for eksempler på denne typen metalleringskjemi). Heck-reaksjon av (2) ved anven-
 delse av palladiumkatalyse (se Sydorenko, N, et al, Organic & Biomolecular Chemistry
 15 (2005), 3(11), 2140-2144 for et eksempel på denne typen katalyse i en Heck-reaksjon)
 gir akrylat (3). Hydrogenering av dobbeltbindingen i (3) fulgt av syrebehandling for å

- fjerne pivalatresten og bevirke laktamisering gir det bicykliske laktam (4). Omforming til epoksidet (5) kan bli utført på en rekke måter - reaksjon med epiklorhydrin under basiske betingelser gir racemisk epoksid. Reaksjon med (kommersielt tilgjengelig) R eller S-glysidynosylat ((2R)- eller (2S)-2-oksiranylmetyl 3-nitrobenzensulfonat) eller (2R)- eller (2S)-2-oksiranylmetyl 4-metylbenzensulfonat, med base f.eks. natriumhydrid eller kalium t-butoksid, gir de tilsvarende chirale epoksider. Alternativt, gir allylering med allylbromid under basiske betingelser det tilsvarende N-allyl materiale som kan bli epoksidert under standard achirale eller chirale betingelser for å gi de tilsvarende achirale eller chirale epoksider. Epoksidet(ene) (5) kan bli åpnet med amin $H-A(Q^1)(Q^2)$ så som 1,1-dimetyletyl 4-piperidinykarbamat ved oppvarming i DMF for å gi (6) som deretter kan bli cyclisert med metansulfonsyreanhydrid for å gi (7). Alternativt, kan epoksidet (5) bli åpnet og cyclisert direkte med oppvarming, for å gi (7) ($L=OH$). Oksidering til (8) kan bli utført ved oksidering med 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinin (DDQ). Påfølgende omforming til forbindelser med formel (I) kan bli utført som generelt beskrevet heri. Spesielt kan omforming av L til $A(Q^1)(Q^2)$ bli utført på (7) eller (8). Som en ytterligere variasjon til Reaksjonsskjema 3, kan epoksid (5) bli fremstilt fra (2) ved å først introdusere en passende epoksid forstadiumgruppe ($-CH_2-CHOH-CH_2OH$, beskyttet som en cyklisk ester) før utførelse av trinnene (b) og (c).
- Oppfinnelsen tilveiebringer videre forbindelser med formel (8) fra Reaksjonsskjema 3 i hvilket L er $-A-N(R^{20})R^{21}$ og R^{20} er hydrogen.

Forbindelser med formel (I) i hvilke Z^2 er N kan alternativt bli fremstilt ved Reaksjonsskjema 4:

Reaksjonsskjema 4



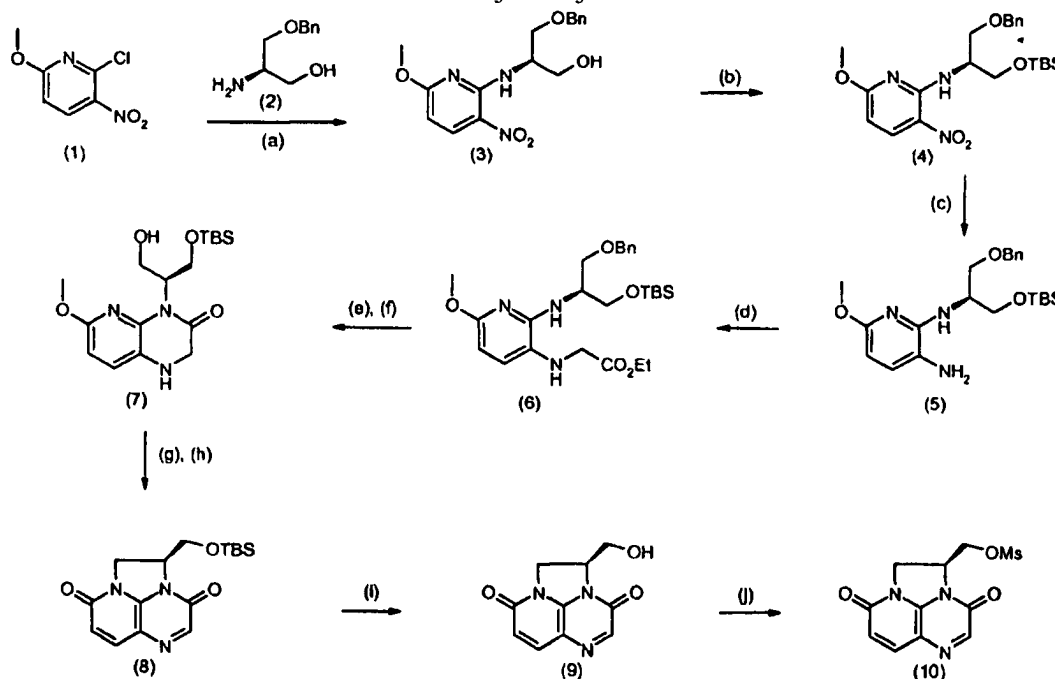
(a) 2-amino-1,3-propandiol (b) dimetoksypropan, p-toluensulfonsyre (c) hydrogen, palladium/kull (d) etylbromacetat, kaliumkarbonat (e) natriumhydrid (f) benzyl klorformiat

(g) vandig syre (h) metansulfonyreanhydrid (i) hydrogen, palladium/kull (j) MnO₂

Reaksjon av nitropyridin (1) med 2-amino-1,3-propandiol gir diol (2) som blir beskyttet som acetal (3). Reduksjon av nitrogruppen gir amin (4) som blir alkylert for å gi ester (5). Cyklisering kan bli utført med natriumhydrid for å gi (6). Denne blir beskyttet med en karboksybenzyl (CBz) gruppe (7) deretter spaltet for å gi diolen (8). Cyklisering med metansulfonsyreanhydrid gir mesylatet (9), deretter hydrogenolyse av CBz gruppen (10) og påfølgende oksidering med mangan(II)oksid gir det viktigste dion mellomprodukt mesylat (11). Rekkefølgen av trinnene kan bli endret til å gå via (7a). Mesylatet (11) kan bli omformet til forbindelsen med formel (I) som generelt beskrevet heri.

Chirale forbindelser med formel (I) i hvilke Z^2 er N kan alternativt bli fremstilt ved Reaksjonsskjema 4a:

Reaksjonsskjema 4a



Bn = benzyl

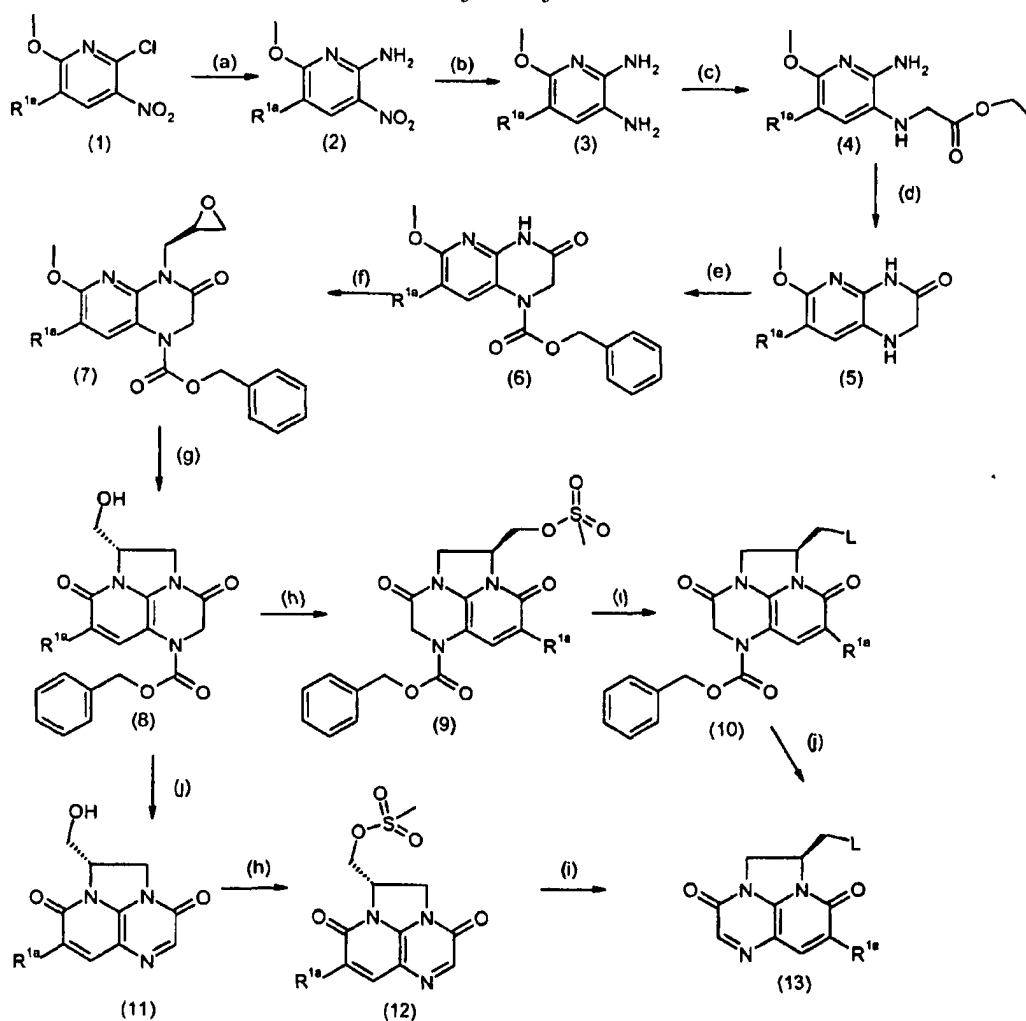
(a) EtOH, tilbakeløp, (b) TBS-Cl, (c) sink, eddiksyre, (d) etylbromacetat, kaliumkarbonat (e) NaH, (f) hydrogen, palladium/kull, (g) MnO_2 , (h) metansulfonsyreanhydrid (i) TFA, (j) metansulfonsyreanhydrid

Reaksjon av nitropyridin (1) med chiralt amin (2) gir mellomprodukt (3). Beskyttelse av (3) med tert-butyl-dimetylsilylchlorid gir (4). Reduksjon av nitrogruppen gir amin (5), som blir alkylert for å gi ester (6). Cyklisering av (6) kan bli utført med natriumhydrid og deretter gir behandling med hydrogen over en palladium/kull katalysator mellomprodukt (7). Oksidering med mangan(II)oksid og behandling med metansulfonsyreanhydrid gir (8). Dette mellomproduktet kan bli avbeskyttet med TFA for å gi (9) og

reagert med metansulfonsyreanhydrid for å gi (10). Det dannede mesylatet (10) kan deretter bli omformet til forbindelsen med formel (I) som generelt beskrevet heri.

Forbindelser med formel (I) i hvilke Z^1 er N kan alternativt bli fremstilt ved Reaksjons-
 5 skjema 5:

Reaksjonsskjema 5

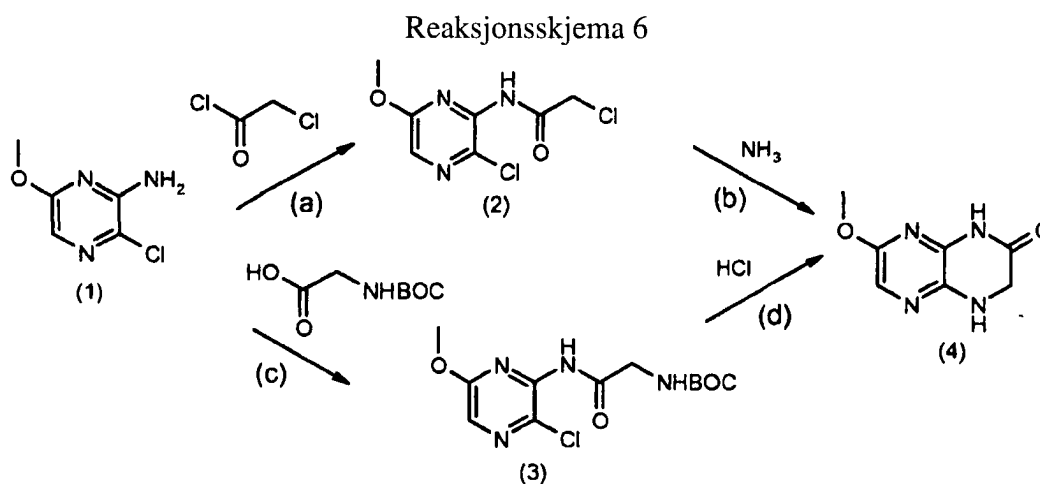


L er $-A(Q^1)(Q^2)$

- 10 (a) $NH_3/MeOH$ (b) hydrogen, palladium/kull (c) etylbromacetat, kaliumkarbonat (d) kalium *tert*-butoksid (e) CBzCl (f) NaH, (*S*)-glycidyl nosylat (g) DMF, varme (h) metansulfonylchlorid (i) amin $H-A(Q^1)(Q^2)$, varme (j) hydrogen, palladium/kull deretter MnO_2
- 15 Reaksjon av nitropyridin (1) med ammoniakk gir nitro-pyridin (2) som blir redusert til bis-anilin (3). Alkylering med etylbromacetat fulgt av cyclisering med kalium *tert*-butoxid gir (5). Denne blir beskyttet med en karboksybenzylgruppe for å gi (6) som der-

etter kan bli reagert med (kommersielt tilgjengelig) S-glysidylnosylat ((2S)-2-oksiranylmetyl 3-nitrobenzensulfonat) for å gi (7). Cyklisering under termiske betingelser gir (8). Mesylering, forskyvning med et passende amin, hydrogenolyse av CBz gruppen (10) og påfølgende oksidering med mangan(II)oksid gir (13). Alternativt vil hydrogenolyse av CBz-gruppen (10) og påfølgende oksidering med mangan(II)oksid, fulgt av mesylering og forskyvning med et passende amin også gi (13). Denne kan bli omformet til forbindelsen med formel (I) som generelt beskrevet heri.

Forbindelser med formel (I) i hvilke Z^1 og Z^2 begge er N kan bli fremstilt ved Reaksjonsskjema 6:



(a) kloracetylklorid (b) ammoniakk (c) Boc-glysin (d) HCl

Forbindelse (1) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005), 15(24), 5446-5449) blir omformet til (2) ved acylering med kloracetylklorid fulgt av behandling med ammoniakk for å gi (4). Alternativt kan (1) bli omformet til (3) ved kopling med Boc-glysin fulgt av sur avbeskyttelse for å gi (4). Forbindelse (4) kan deretter bli omformet til en forbindelse med formel (I) ved analogi med omformingen av forbindelse (5) ifølge Reaksjonsskjema 5.

Interomforminger av R^{1a} , R^{1b} , R^2 , A og R^5 er konvensjonelle. I forbindelser som inneholder en eventuelt beskyttet hydroksygruppe, inkluderer passende konvensjonelle hydroksybeskyttende grupper som kan bli fjernet uten å bryte ned resten av molekylet acyl- og alkylsilylgrupper. N-beskyttende grupper blir fjernet ved konvensjonelle fremgangsmåter.

Interomforming av R^{1a} og R^{1b} grupper kan bli utført konvensjonelt, på forbindelser med formel (I). For eksempel er R^{1a} eller R^{1b} metoksy omformbar til R^{1a} eller R^{1b} hydroksy ved behandling med litium og difenylfosfin (generell fremgangsmåte beskrevet i Ireland *et al*, *J. Amer. Chem. Soc*, 1973, 7829) eller HBr. Alkylering av hydroksygruppen med et passende alkylderivat som bærer en forlatende gruppe så som halogenid, gir R^{1a} eller R^{1b} substituert alkoksy. R^{1a} eller R^{1b} halo så som brom kan bli omformet til cyano ved behandling med kobber(I)cyanid i N,N-dimetylformamid. R^{1a} eller R^{1b} karboksy kan bli oppnådd ved konvensjonell hydrolyse av R^{1a} eller R^{1b} cyano, og karboksy-en omformet til hydroksymetyl ved konvensjonell reduksjon.

10

Forbindelser med formel $HA-N(R^{20})R^{21}$ er kjente forbindelser eller kan bli fremstilt analogt med kjente forbindelser, se for eksempel WO2004/035569, WO2004/089947, WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003-010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047 og WO06014580, WO06134378, WO06137485, WO07016610, WO07081597, WO07071936, WO07-115947, WO07118130, WO07122258, WO08006648, WO08003690 og WO08009700.

15

Ytterligere detaljer for fremstillingen av forbindelser med formel (I) finnes i eksemplene.

20

De antibakterielle forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan bli formulert for administrasjon på enhver passende måte for bruk i human eller veterinær medisin, ved analogi med andre antibakterielle/antituberkulose forbindelser.

25

De farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan bli formulert for administrasjon ved enhver rute og inkluderer de i en form tilpasset for oral, topisk eller parenteral bruk og kan bli brukt for behandlingen av bakteriell infeksjon inkludert tuberkulose i pattedyr inkludert mennesker.

30

Sammensetningene kan være i form av tabletter, kapsler, pulvere, granuler, pastiller, suppositorier, kremer eller flytende preparater, så som orale eller sterile parenterale løsninger eller suspensjoner.

35

De topiske formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse kan presenteres som, for eksempel, salver, kremer eller lotions, øyesalver og øye- eller øredråper, impregnerte ban-

dasjer og aerosoler, og kan inneholder passende konvensjonelle additiver så som konserveringsmidler, løsemidler for å bistå legemiddelpenetrering og mykningsmidler i salver og kremer.

- 5 Formuleringene kan også inneholde kompatible konvensjonelle bærere, så som krem- eller salvebaser og etanol eller oleylalkohol for lotions. Slike bærere kan foreligge som fra omkring 1 % opp til omkring 98 % av formuleringen. Vanligvis vil de danne opp til omkring 80 % av formuleringen.
- 10 Tabletter og kapsler for oral administrasjon kan være i enhetsdose presentasjonsform, og kan inneholde konvensjonelle eksipienter så som bindemidler, for eksempel sirup, akasie, gelatin, sorbitol, tragant eller polyvinylpyrrolidon; fyllstoffer, for eksempel lak-
tose, sukker, maisstivelse, kalsiumfosfat, sorbitol eller glysin; tabletteringsmøremidler, for eksempel magnesiumstearat, talkum, polyetylglykol eller silika; desintegrerings-
15 midler, for eksempel potetstivelse; eller akseptable fuktemidler så som natriumlauryl-
sulfat. Tablettene kan være belagt i henhold til fremgangsmåter velkjent innen normal farmasøytisk praksis. Orale flytende preparater kan være i form av, for eksempel, van-
dige eller oljeaktige suspensjoner, løsninger, emulsjoner, siruper eller eliksirer eller kan
være presentert som et tørt produkt for rekonstituering med vann eller annet passende
20 vehikkel før bruk. Slike flytende preparater kan inneholde konvensjonelle additiver, så
som suspenderingsmidler, for eksempel sorbitol, metylcellulose, glukosesirup, gelatin,
hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminiumstearatgel eller hydrogenerte
spiselige fettstoffer, emulgeringsmidler, for eksempel lecitin, sorbitan monooleat eller
akasie; ikke-vandige vehikler (som kan inkludere spiselige oljer), for eksempel mandel-
25 olje, oljeaktige estere så som glyserin, propylenglykol eller etylalkohol; konserverings-
midler, for eksempel metyl- eller propyl-*p*-hydroksybenzoat eller sorbinsyre, og, hvis
ønsket, konvensjonelle smaks- eller fargestoffer.

- 30 Suppositorier vil inneholde konvensjonelle suppositoriebaser, f.eks. kakaosmør eller
annet glyserid.

- 35 For parenteral administrasjon, blir fluidenhetsdoseringsformer fremstilt ved utnyttelse
av forbindelsen og et sterilt vehikkel, vann er foretrukket. Forbindelsen, avhengig av det
brukte vehikkelet og konsentrasjonen, kan enten være suspendert eller oppløst i vehik-
kelet. Ved fremstilling av løsninger kan forbindelsen bli oppløst i vann for injeksjon og
filtersterilisert før fylling i en passende vial eller ampulle og forsegling.

Fordelaktig, kan midler så som en lokalbedøvelse, konserveringsmiddel og buffermidler være oppløst i vehikkelet. For å forbedre stabiliteten, kan sammensetningen bli frosset etter fylling i vialen og vannet fjernet under vakuum. Det tørre lyofiliserte pulveret blir deretter forseget i vialen og en ledsagende vial med vann for injeksjon kan være levert
 5 for å rekonstituere væsken før bruk. Parenterale suspensjoner blir fremstilt på hovedsakelig den samme måten unntatt at forbindelsen blir suspendert i vehikkelet istedenfor å være oppløst og sterilisering kan ikke gjennomføres ved filtrering. Forbindelsen kan bli sterilisert ved eksponering for etylenoksid før suspendering i det sterile vehikkelet. Fordelaktig er en surfaktant eller et fuktemiddel inkludert i sammensetningen for å fremme
 10 enhetlig fordeling av forbindelsen.

Sammensetningene kan inneholde fra 0,1 vekt-%, foretrukket fra 10-60 vekt-%, av det aktive materialet, avhengig av administrasjonsmetoden. Hvis sammensetningene omfatter doseringsenheter, vil hver enhet foretrukket inneholde fra 50-1000 mg av den aktive ingrediensen. Doseringen som anvendt for behandling av voksne mennesker vil
 15 foretrukket spenne fra 100 til 3000 mg per dag, for eksempel 1500 mg per dag avhengig av ruten og frekvensen for administrasjon. En slik dosering tilsvarer omkring 1,5 til omkring 50 mg/kg per dag. Passende er doseringen fra 5 til 30 mg/kg per dag.

20 Forbindelsen med formel (I) kan være det eneste terapeutiske middel i sammensetningene ifølge oppfinnelsen eller en kombinasjon med andre antibakterielle forbindelser inkludert antituberkulose forbindelser. Hvis den andre antibakterielle forbindelsen er et β -laktam så kan også en β -laktamase inhibitor bli anvendt.

25 Forbindelser med formel (I) kan være brukt i behandlingen av bakterielle infeksjoner forårsaket av en lang rekke organismer inkludert både Gram-negative og Gram-positive organismer, så som infeksjoner i øvre og/eller nedre luftveier, hud og mykvevsinfeksjoner og/eller urinveisinfeksjoner. Forbindelser med formel (I) kan også bli brukt i behandlingen av tuberkulose forårsaket av *Mycobacterium tuberculosis*. Noen forbindelser
 30 med formel (I) kan være aktive mot mer enn én organisme. Dette kan bli bestemt ved fremgangsmåtene beskrevet heri.

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av visse forbindelser med formel (I) og aktiviteten av visse forbindelser med formel (I) mot ulike bakterielle organismer inkludert *Mycobacterium tuberculosis*.
 35

Eksempler og eksperimentelt**Generelt****Forkortelser i eksemplene:**

MS = massespektrum

5 ES = Elektrospray massespektroskopi

LCMS/LC-MS = Væskeskromatografi massespektroskopi

HPLC = væskeskromatografi med høy ytelse

rt = romtemperatur

Rf = retensjonsfaktor

10

Visse reagenser er også forkortet heri. TFA refererer til trifluoreddiksyre, THF refererer til tetrahydrofuran, Pd/C refererer til palladium på karbon katalysator, DCM refererer til diklormetan, MeOH refererer til metanol, DMF refererer til dimetylformamid, EtOAc refererer til etylacetat, DDQ refererer til 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon, NaBH-
 15 (OAc)₃ refererer til natrium triacetoksyborhydrid, Pd₂(dba)₃ refererer til tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0).

20

Proton kjernemagnetisk resonans (¹H NMR) spektra ble registrert ved 400 eller 250 MHz, og kjemiske skift er rapportert i deler per million (ppm) nedfelt fra den interne standard tetrametylsilan (TMS). Forkortelser for NMR data er som følger: s = singlett, d = dublett, t = triplett, q = kvartett, m = multiplett, dd = dublett av dubletter, dt = dublett av tripler, td = triplett av dubletter, app = tilsynelatende, br = bred. J indikerer NMR-koplingskonstanten målt i Hertz. CDCl₃ er deuteriokloroform og CD₃OD er tetradeuteriometanol. Massespektra ble oppnådd ved anvendelse av elektrospray (ES) ioniserings-
 25 teknikker. Alle temperaturer er rapportert i grader Celsius.

30

MP-karbonat refererer til makroporøs trietylammonium metylpolystyren karbonat (Argonaut Technologies). Amberlyst®A21 er en svakt basisk, makroretikulær harpiks med alkylamin funksjonalitet, ©Registrert varemerke til Rohm & Haas Co.

35

AD mix alfa blir fremstilt ved å blande kaliumosmat (K₂OsO₄·2H₂O) (0,52 g), (3a,9R,-3''a,4''b,9''R)-9,9'-[1,4-ftalazindiylbis(oksy)]bis[6'-(metyloksy)-10,11-dihydrocinchonan] [(DHQ)₂PHAL] (5,52 g), deretter tilsetning av kalium ferricyanid [K₃Fe(CN)₆] (700 g) og pulverisert kaliumkarbonat (294 g). Denne blandingen blir omrørt i en blender i 30 minutter. Dette tilveiebringer omtrent 1 kg AD mix alfa, som er kommersielt tilgjengelig fra Aldrich. Se K. Barry Sharpless et al, J. Org. Chem., 1992, 57 (10), 2771. AD mix beta er den tilsvarende blanding fremstilt med (9S,9'''S)-9,9'-[1,4-ftalazindiyl-

bis(oksy)][bis[6'-(metyloksy)-10,11-dihydrocinchonan] [(DHQD)₂PHAL]. Hvor det refereres til AD mix alfa/beta, er dette en 1:1 blanding av alfa og beta blandingen.

5 Celite® er et filterhjelpemiddel sammensatt av syrevasket diatomekvarts, og er et varemerke til Manville Corp., Denver, Colorado.

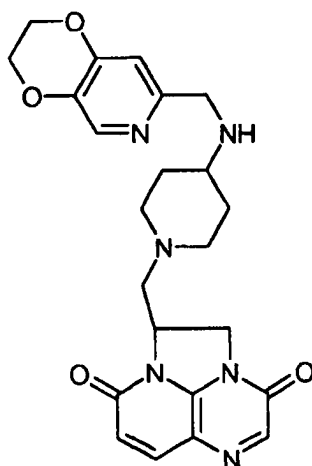
SCX Cartridge er en ionebyttekolonne som inneholder sterk kationbytte harpiks (bensulfonsyre) levert av Varian, USA.

10 Chiralpak IA og Chiralpak AS-H er polysakkaridbaserte chirale HPLC kolonner (Chiral Technologies Inc.). Chiralpak AS-H kolonne omfatter amylose tris [(S)-alfa-metylbenzylkarbamat) belagt på 5 µm silika. Chiralpak IA kolonne omfatter silika for preparativ kolonne (5 µm partikkelstørrelse, 21 mm ID x 250 mm L) immobilisert med amylose tris(3,5-dimetylfenylkarbamat). Chiralpak AD og AD-H kolonner omfatter silika for
 15 preparative kolonner (5 µm partikkelstørrelse AD-H og 10 µm partikkelstørrelse AD, 21 mm ID x 250 mm L; 20 µm partikkelstørrelse AD, 101 mm ID x 250 mm L) belagt med amylose tris(3,5-dimetylfenylkarbamat) (Chiral Technologies USA). Målte retensjonstider er avhengige av de nøyaktige betingelser for de kromatografiske prosedyrer. Hvor anført under i eksemplene er de indikerende for elusjonsrekkefølgen. Kromasil 5 mikron
 20 C-18 kolonne (21 mm x 250 mm) omfatter oktadekylsilan kjemisk bundet til 5 mikron porøs silikagel.

Som det vil forstås den erfarne kjemiker, referanser til fremstillinger utført på en lignende måte som eller ved den generelle fremgangsmåte for, andre fremstillinger, kan
 25 omfatte variasjoner i rutineparametere så som tid, temperatur, opparbeidingsbetingelser, mindre endringer i reagensmengder etc.

Reaksjoner som involverer metallhydrider inkludert litiumhydrid, litium aluminiumhydrid, di-isobutylaluminiumhydrid, natriumhydrid, natriumborhydrid og natrium triacet-
 30 oksyborhydrid blir utført under argon eller annen inert gass.

Eksempel 1 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidiny]metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion dihyd-
roklorid



5 (a) 6-Klor-3-nitro-N-2-propen-1-yl-2-pyridinamin

Denne ble fremstilt ved en modifikasjon av fremgangsmåten ifølge Schmid, S., et al, Synthesis (2005), (18), 3107-3118. En løsning av 2,6-diklor-3-nitropyridin (8,0 g, 41,45 mmol) i vannfri diklormetan (180 ml) ble avkjølt til -15°C, under argon. Trietylamin (6,0 ml, 43 mmol) ble tilsatt og deretter ble allylamin (3,23 ml, 43 mmol) tilsatt i små
10 porsjoner over 3 timer, ved å holde temperaturen ved -15°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten, og i løpet av denne tiden ble den varmet til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med 0,2 M vandig sitronsyre (100 ml), mettet vandig NaHCO₃ løsning (100 ml), ført gjennom en hydrofob fritte og dampet inn til en gul olje som ble rensset ved kromatografi på silika ved å eluere med 0 til 50 % etylacetat i heksan
15 for å gi et gult faststoff (7,49 g, 85 %).
C₈H₈ClN₃O₂ krever 213, MS (ES+) m/z 214, 216 (MH⁺).

(b) 3-(Brommetyl)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5(1*H*)-on

Denne ble fremstilt ved en modifikasjon av fremgangsmåten ifølge Schmid, S., et al, Synthesis (2005), (18), 3107-3118. En løsning av 6-klor-3-nitro-N-2-propen-1-yl-2-pyridinamin (20 g, 93,6 mmol) i klorbenzen (500 ml) ble behandlet med en løsning
20 inneholdende brom (4,75 ml, 92,7 mmol) i klorbenzen (100 ml), dråpevis over 4,5 timer, ved å holde T < 26°C med avkjøling når krevet. Den tykke suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer og fortynnet med heksan (200 ml) og deretter ble reaksjonsblandingen helleet i heksan (1000 ml). Etter 15 minutter ble det oransje bunnfallet
25 samlet ved filtrering og vasket med heksan (250 ml) for å gi 26,6 g av et oransje faststoff (3-(brommetyl)-5-klor-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-1-ium bromid). Dette mellomproduktet ble tilsatt, over 45 minutter, til en hurtig omrørt blanding av

mettet vandig NaHCO_3 løsning (1000 ml) og etylacetat (500 ml). Den klare røde blanding ble omrørt i 1 time, fortynnet med etylacetat (200 ml) og lagene ble separert. Det vandige laget ble vasket med etylacetat (200 ml) og de organiske ekstrakter ble kombinert, tørket (vannfri natriumsulfat), filtrert og dampet inn for å gi produktet som et brunt faststoff (18,3 g, inneholder 40 % 6-brom-3-(brommetyl)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo-

[1,2-*a*]pyridin-5(1*H*)-on).
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_3$ krever 273, MS (ES+) m/z 274, 276 (MH^+).

(c) 1,1-Dimetyletyl { 1-[(8-nitro-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)metyl]-4-piperidinyl } karbamat

En suspensjon av en 3:2 blanding av 3-(brommetyl)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5(1*H*)-on og 6-brom-3-(brommetyl)-8-nitro-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5(1*H*)-on (18,2 g) ble behandlet med 1,1-dimetyletyl 4-piperidinylkarbamat (26,6 g, 132,8 mmol) i acetonitril (900 ml) deretter pyridin (10,7 ml, 132 mmol). Blandingen ble varmet opp ved 60°C under argon i 17 timer og deretter varmet opp ved 70°C i 2 timer, avkjølt og dampet inn til omkring halve volumet. Det tykke gule bunnfallet ble fjernet ved filtrering og vasket godt med dietyleter. Filtratet ble dampet inn til tørrhet og resten fordelt mellom kloroform (500 ml) og vann (200 ml). Det uoppløste materialet ble fjernet ved filtrering og vasket med kloroform (100 ml). Lagene i filtratet ble separert og det vandige laget ble vasket med kloroform (200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble ført gjennom en hydrofob fritte og dampet inn til en mørkegul gummi som ble kromatografert ved å eluere med 0 til 100 % etylacetat i heksan deretter 0 til 30 % metanol i etylacetat for å gi et gult faststoff (10,98 g).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$ krever 393, MS (ES+) m/z 394 (MH^+).

(d) 1,1-Dimetyletyl { 1-[(3,8-diokso-1,2,5a,8b-tetrahydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaf-tylen-1-yl)metyl]-4-piperidinyl } karbonat

En suspensjon av 1,1-dimetyletyl { 1-[(8-nitro-5-okso-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)metyl]-4-piperidinyl } karbamat (2,0 g, 5,08 mmol) og vannfri kaliumkarbonat (700 mg, 5,06 mmol) i absolutt alkohol (150 ml) ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk i nærvær av 10 % Pd på C (1 g) i 4 timer. Reaksjonen ble filtrert gjennom kiselgur, gjennomvasket med etanol (100 ml) og den mørkelilla blandingen ble umiddelbart reagert ved behandling med vannfri kaliumkarbonat (1,4 g, 10 mmol) og etylbromacetat (550 μl , 4,95 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 20 timer og deretter varmet opp ved 60°C i 30 minutter. Etter 45 minutter ble ytterligere 0,25 ml etylbromacetat tilsatt og varmet opp ved 60°C i 1,5 timer. 0,25 ml etylbromacetat ble tilsatt og reaksjonen ble igjen varmet opp ved 60°C i 1 time. Reaksjonen ble filtrert gjennom kiselgur og dampet

inn til tørrhet. Blandingen ble azeotropert med kloroform og deretter kromatografert ved å eluere med 0 til 100 % etylacetat i heksan og deretter med 0 til 20 % metanol i etylacetat. En andre rensing ved å eluere med 0 til 50 % metanol i etylacetat ga en mørk gummi (37 mg, 1,6 %).

5 $C_{20}H_{27}N_5O_2$ krever 401, MS (ES+) m/z 402 (MH^+).

(e) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2,5a,8b-tetrahydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion

En løsning av 1,1-dimetyletyl { 1-[(3,8-diokso-1,2,5a,8b-tetrahydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat (37 mg, 0,092 mmol) i vannfri diklormetan (2 ml) ble behandlet med TFA (1 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1 time, dampet inn til tørrhet, blandet med vannfri diklormetan og dampet inn til en mørk gummi. Denne gummien ble oppløst i 1:1 diklormetan:metanol (10 ml) og behandlet med MP-karbonat harpiks (600 mg) og omrørt i 1,5 timer. Reaksjonen ble filtrert og harpiksen ble vasket med 1:1 diklormetan:metanol (30 ml) og filtratet ble dampet inn til tørrhet. Rensing på en 5 g SCX kolonne ved å eluere med en metanol til 2N metanolisk ammoniakk gradient ga produktet som en gummi. Ytterligere inndamping fra dietyleter ga produktet som et brunt faststoff (22,8 mg, 82 %).

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

20

(f) Tittelforbindelse

En løsning av 1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2,5a,8b-tetrahydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion (22,8 mg, 0,0757 mmol) i vannfri diklormetan (3 ml) og vannfri metanol (0,6 ml) ble behandlet med 2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-karbaldehyd (12,5 mg, 0,076 mmol) (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 2(c) eller WO03/087098 Eksempel 19(d)) og omrørt, under argon, i 15 minutter og deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (48 mg, 0,226 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 17 timer. Reaksjonen ble deretter behandlet med en ytterligere porsjon 2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-karbaldehyd (2 mg) og natrium triacetoksyborhydrid (10 mg) og blandingen ble omrørt i 4 timer, behandlet med mettet vandig $NaHCO_3$ løsning (1 ml) og omrørt i 10 minutter. Lagene ble separert og det vandige laget ble vasket med 9:1 diklormetan:metanol (2 x 10 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble ført gjennom en hydrofob fritte og dampet inn til en brun gummi som ble kromatografert ved å eluere med 0 til 30 % metanol i diklormetan for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som en gul gummi (20,6 mg, 60 %).

35

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

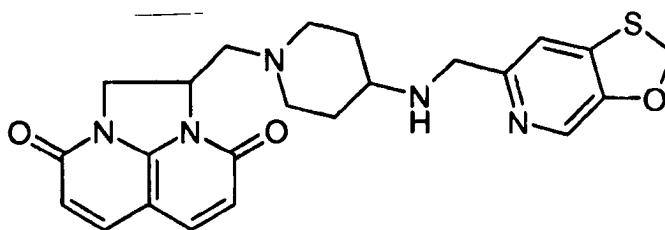
^1H NMR (250 MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,38-1,54 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,19-2,36 (2H, m), 2,54-2,73 (3H, m), 2,93-2,98 (1H, m), 3,09-3,15 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,26-4,61 (6H, m), 4,96-5,05 (1H, m), 6,33 (1H, d), 6,82 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,87 (1H, s) og 8,10 (1H, s)

5

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i vannfri diklormetan (2 ml) og vannfri metanol (0,5 ml) og behandlet med 1M HCl i dietyleter (0,5 ml). Dietyleter ble tilsatt (5 ml) og suspensjonen ble avkjølt. Etter sentrifugering ble løsemidlet fjernet og faststoffet ble tørket for å gi tittelforbindelsen som et brunt faststoff (23,5 mg).

10 $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$ krever 450, MS (ES+) m/z 451 (MH^+).

Eksempel 2 1-({4-[[([1,3]Oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl]-metyl)-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



15 (a) *N*-(6-Klor-2-pyridinyl)-2,2-dimetylpropanamid

En løsning av 6-klor-2-pyridinamin (13,776 g, 107 mmol) i toluen (100 ml) og trietylamin (16,28 ml, 118 mmol) ved 50°C under argon ble behandlet med 2,2-dimetylpropionyl klorid (13,81 ml, 112 mmol). Reaksjonen ble deretter omrørt ved 50°C i 4 h og deretter ved rt i 18 h. 2M HCl (200 ml) ble deretter tilsatt og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 500 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), filtrert og dampet inn for å gi produktet som et brunt faststoff (21,005 g, 92 %).

20 MS (ES+) m/z 213/215 (MH^+).

(b) *N*-(3-Brom-6-klor-2-pyridinyl)-2,2-dimetylpropanamid

25 En løsning av *N*-(6-klor-2-pyridinyl)-2,2-dimetylpropanamid (4,83 g, 22,7 mmol) i THF (40 ml) ved -78°C under argon ble behandlet med *n*-butyllitium (20 ml, 2,5M i heksaner, 50 mmol) over 10 min og deretter tillatt å varmes til 0°C, omrørt ved 0°C i 3 h og deretter avkjølt på nytt til -78°C. Reaksjonen ble deretter behandlet dråpevis med dibrometan (2,057 ml, 23,9 mmol) og reaksjonen ble tillatt å varmes til rt og omrørt ved
30 rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med vann (5 ml), omrørt ved rt i 5 min, behandlet med mer vann (500 ml) og ekstrahert med dietyleter (3 x 500 ml). De orga-

niske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), filtrert, dampet inn og resten kromatografert (0-25 % etylacetat:heksan) for å gi produktet som et gult faststoff (3,489 g, 53 %).

MS (ES+) m/z 291/293/295 (MH^+).

5 (c) *N*-(3-Brom-6-klor-2-pyridinyl)-2,2-dimetyl-*N*-2-propen-1-ylpropanamid

En løsning av *N*-(3-brom-6-klor-2-pyridinyl)-2,2-dimetylpropanamid (2,305 g, 7,907 mmol) i DMF (40 ml) ved 0°C under argon ble behandlet med natriumhydrid (0,696 g, 17,395 mmol) og deretter tillatt å varmes til rt over 0,25 h, omrørt ved rt i 0,25 h og deretter behandlet med allyljodid (1,61 ml, 17,395 mmol) og omrørt ved rt i 1 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med vann (10 ml), konsentrert til omtrent 5 ml, behandlet med mer vann (200 ml) og ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), filtrert, dampet inn og resten kromatografert (0-20 % etylacetat:heksan) for å gi produktet som en gul olje som størknet til et off-white faststoff (5,324 g, 67 %).

15 MS (ES+) m/z 331/333/335 (MH^+).

(d) *N*-[3-Brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-2,2-dimetyl-*N*-2-propen-1-ylpropanamid

En løsning av *N*-(3-brom-6-klor-2-pyridinyl)-2,2-dimetyl-*N*-2-propen-1-ylpropanamid (12,388 g, 37,370 mmol) i metanol (100 ml) ved rt under argon ble behandlet med natriummetoksid løsning (25 % w/v i metanol, 17,76 g, 82,212 mmol) og deretter varmet opp ved tilbaketilbake i 42 h. Reaksjonen ble deretter avkjølt, behandlet med vann (500 ml), og ekstrahert med dietyleter (3 x 200 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), og dampet inn for å gi produktet (10,918 g, 89 %).

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

25

(e) *N*-[3-Brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-*N*-(2,3-dihydroksypropyl)-2,2-dimetylpropanamid

En løsning av *N*-[3-brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-2,2-dimetyl-*N*-2-propen-1-ylpropanamid (1,246 g, 3,81 mmol) i *tert*-butanol (40 ml) ved rt under argon ble behandlet med vann (40 ml) og deretter med AD-mix α (2,86 g) og AD-mix β (2,86 g) og omrørt ved rt i 18 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig natriumsulfitt (40 ml), omrørt i 10 min, ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet (1,728 g, 126 %) inneholdende resterende *tert*-butanol.

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

(f) *N*-[3-Brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-2,2-dimetyl-*N*-[(2-okso-1,3-dioksolan-4-yl)metyl]propanamid

En løsning av *N*-[3-brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-*N*-(2,3-dihydroksypropyl)-2,2-dimetylpropanamid (7,628 g, 21,130 mmol) i DCM (100 ml) og pyridin (3,407 ml, 42,26 mmol) ved -78°C under argon ble behandlet med en løsning av trifosgen (6,27 g, 21,130 mmol) i DCM (20 ml) over 5 min og reaksjonen ble deretter tillatt å varmes til rt og omrørt ved rt i 30 min. Reaksjonen ble deretter forsiktig behandlet med mettet natriumbikarbonatløsning (200 ml), ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), og dampet inn og kromatografert (0-50 % etylacetat:Heksan) for å gi produktet som et hvitt faststoff (5,722 g, 70 %).
MS (ES+) *m/z* 387/389 (MH⁺).

(g) Butyl (2*E*)-3-[2-[(2,2-dimetylpropanoyl)[(2-okso-1,3-dioksolan-4-yl)metyl]amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2-propenoat

En blanding av *N*-[3-brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-2,2-dimetyl-*N*-[(2-okso-1,3-dioksolan-4-yl)metyl]propanamid (5,722 g, 14,722 mmol), Pd(PtBu₃)₂ (151 mg, 0,296 mmol), Pd₂(dba)₃ (135 mg, 0,149 mmol), i 1,4-dioksan (40 ml) ble behandlet med *N,N'*-dicykloheksylmetylamin (3,48 ml, 16,265 mmol) og *n*-butylakrylat (2,54 ml, 17,743 mmol) og blandingen ble deretter varmet opp ved 80°C i 1 h. Reaksjonen ble deretter avkjølt, behandlet med vann (200 ml), ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), og dampet inn og kromatografert (0-50 % etylacetat:Heksan) for å gi produktet som en gul olje (6,156 g, 96 %).
MS (ES+) *m/z* 435 (MH⁺).

(h) Butyl 3-[2-[(2,2-dimetylpropanoyl)[(2-okso-1,3-dioksolan-4-yl)metyl]amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]propanoat

En løsning av butyl (2*E*)-3-[2-[(2,2-dimetylpropanoyl)[(2-okso-1,3-dioksolan-4-yl)metyl]amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2-propenoat (6,156 g, 14,184 mmol) i etanol (200 ml) ble behandlet med palladium på karbon (10 % pasta, 1,23 g) og blandingen ble deretter omrørt ved rt under 1 atmosfære av hydrogen i 18 h. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom en tynn pute av Celite, ved å eluere med mer etanol (200 ml). Det organiske filtratet ble deretter dampet inn for å gi produktet som en gul olje (6,065 g, 98 %).
MS (ES+) *m/z* 437 (MH⁺).

(i) 1-(2,3-Dihydroksypropyl)-7-(metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on

En løsning av butyl 3-[2-{(2,2-dimetylpropanoyl)[(2-okso-1,3-dioksolan-4-yl)metyl]-amino}-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]propanoat (6,065 g, 13,911 mmol) i metanol (100 ml) ble behandlet med konsentrert vandig HCl (12M, 50 ml) og deretter varmet opp ved
 5 tilbakeløp i 48 h. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert til omtrent 50 ml, nøytraliseret med kaliumkarbonat og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som en gul olje (2,325 g, 66 %).

MS (ES+) *m/z* 279 (MH⁺).

10

(j) 7-(Metyloksy)-1-(2-oksiranylmetyl)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on

En løsning av 1-(2,3-dihydroksypropyl)-7-(metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on (2,325 g, 9,226 mmol) i DCM (40 ml) og trietylamin (1,915 ml, 13,839 mmol) ved 0°C under argon ble behandlet med metansulfonylchlorid (0,714 ml, 9,226
 15 mmol) og omrørt ved 0°C i 0,5 h. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med vann (100 ml), ekstrahert med DCM (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄) og dampet inn. Resten ble deretter oppløst i metanol (50 ml) og behandlet med kaliumkarbonat (6,366 g, 46,130 mmol) og omrørt ved rt i 15 min. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med vann (100 ml), ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De
 20 organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), dampet inn og kromatografert (0-100 % etylacetat:heksan) for å gi produktet som en gul olje (428 mg, 20 %).

MS (ES+) *m/z* 235 (MH⁺).

(k) 1,1-Dimetyletyl(1-{2-hydroksy-3-[7-(metyloksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2*H*)-yl]propyl}-4-piperidinyl)karbamater

En løsning av 7-(metyloksy)-1-(2-oksiranylmetyl)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on (428 mg, 1,829 mmol) og 1,1-dimetyletyl 4-piperidinylkarbamater (366 mg, 1,829 mmol) i DMF (2 ml) under argon ble varmet opp ved 120°C i 1 h. Blandingen ble deretter
 dampet inn og kromatografert (0-10 % metanol/DCM) for å gi produktet som en gul
 30 olje (301 mg, 38 %).

MS (ES+) *m/z* 435 (MH⁺).

(l) 1,1-Dimetyletyl {1-[(4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamater

En løsning av 1,1-dimetyletyl(1-{2-hydroksy-3-[7-(metyloksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2*H*)-yl]propyl}-4-piperidinyl)karbamater (301 mg, 0,694 mmol) i kloroform (10 ml) og trietylamin (0,24 ml, 1,735 mmol) ved rt under argon ble behandlet med

35

metansulfonsyreanhydrid (242 mg, 1,388 mmol) og varmet opp ved tilbakeløp i 2 h. Reaksjonsblandingen ble deretter dampet inn og oppløst i acetonitril (10 ml), behandlet med natriumjodid (520 mg, 3,47 mmol) og varmet opp ved 80°C i 0,25 h. Blandingen ble deretter avkjølt, dampet inn ble deretter behandlet med vann (200 ml), ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), dampet inn og kromatografert (0-10 % metanol/DCM) for å gi produktet som en oransje olje (194 mg, 70 %).

MS (ES+) m/z 403 (MH⁺).

10

(m) 1,1-Dimetyletyl {1-[(4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat

En løsning av 1,1-dimetyletyl {1-[(4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat (194 mg, 0,0,483 mmol) (301 mg, 0,694 mmol) i 1,4-dioksan (5 ml) ble behandlet med DDQ (164 mg, 0,724 mmol) og omrørt ved 60°C i 24 h. Ytterligere DDQ (164 mg, 0,724 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt i ytterligere 2 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med 5 % vandig kaliumkarbonat (100 ml), ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄) og dampet inn for å gi produktet som en oransje olje (159 mg, 82 %).

20

MS (ES+) m/z 401 (MH⁺).

(n) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid

En løsning av 1,1-dimetyletyl{1-[(4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat (159 mg, 0,398 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (2 ml) under argon ved rt ble behandlet med 4M HCl i 1,4-dioksan (2 ml) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter tørket og dampet inn for å gi produktet som et gult faststoff (138 mg, 93 %).

30

MS (ES+) m/z 301 (MH⁺).

(o) Tittelforbindelse

En blanding av 1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (49 mg, 0,131 mmol) i DCM (2 ml) og metanol (0,1 ml) under argon ved rt ble behandlet med trietylamin (58 µl, 0,419 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h før tilsetning av [1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) (22 mg, 0,131 mmol). Blandingen ble deretter

35

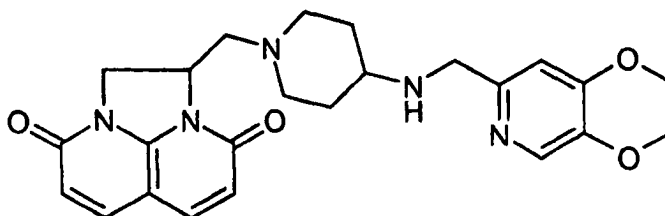
omrørt ved rt i 1 h før tilsetning av $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (56 mg, 0,262 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved rt i ytterligere 0,5 h før tilsetning av mettet vandig natriumbikarbonat (20 ml). Blandingen ble ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi produktet som en klar olje (28 mg, 47 %).

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

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

Den frie basen av tittelforbindelsen i metanol og kloroform ble omformet til hydrokloridsaltet ved tilsetning av en ekvivalent av 4M hydrogenklorid i 1,4-dioksan, fulgt av inndamping til tørrhet.

Eksempel 3 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl}-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



Fremgangsmåte A

En blanding av 1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (36 mg, 0,0965 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 2(n) i DCM (2 ml) og metanol (0,1 ml) under argon ved rt ble behandlet med trietylamin (43 μl , 0,309 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h før tilsetning av 2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-karboksaldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 2(c) eller WO03/087098 Eksempel 19(d))) (16 mg, 0,0965 mmol). Blandingen ble deretter omrørt ved rt i 1 h før tilsetning av $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (41 mg, 0,193 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved rt i ytterligere 0,5 h før tilsetning av mettet vandig natriumbikarbonat (20 ml). Blandingen ble ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som en klar olje (24 mg, 55 %).

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

δ H (CDCl₃, 400 MHz) 1,30-1,50 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,19-2,35 (2H, m), 2,49-2,72 (3H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,22-4,51 (5H, m), 4,52-4,60 (1H, m), 4,96-5,04 (1H, m), 6,22-6,32 (2H, m), 6,81 (1H, s), 7,45-7,53 (2H, m), 8,04 (1H, s).

5

Den frie basen av tittelforbindelsen i metanol og kloroform ble omformet til hydrokloridsaltet ved tilsetning av en ekvivalent av 4M hydrogenklorid i 1,4-dioksan, fulgt av inndamping til tørrhet.

10 Fremgangsmåte B

(a) 2-Brom-3-[(fenylmetyl)oksy]propansyre

Racemisk *O*-(fenylmetyl)serin (5 g, 25,6 mmol) og kaliumbromid (10,7 g, 89,6 mmol) ble oppløst i is-avkjølt H₂SO₄ (2,5N) og behandlet med en løsning av natriumnitritt (2,65 g) i vann (30 ml) over 50 minutter (ved å holde reaksjonstemperaturen <4°C).

15 Reaksjonen ble deretter omrørt ved 0°C i 45 minutter og deretter ved rt i 1 h, ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltløsning, tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn for å gi produktet som en gul olje (6 g, 90 %).

MS (ES+) *m/z* 259/261 (MH⁺).

20

(b) Metyl 2-brom-3-[(fenylmetyl)oksy]propanoat

En løsning av 2-brom-3-[(fenylmetyl)oksy]propansyre (6 g, 23,2 mmol) i metanol (40 ml) ved rt under argon ble behandlet med tionylklorid (1,7 ml, 23,2 mmol) og reaksjonen ble deretter omrørt ved rt i 3 h og deretter dampet inn for å gi produkt som en gul olje (6,3 g, 99 %).

25

MS (ES+) *m/z* 273/275 (MH⁺).

(c) Metyl 2-[4-((2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl){[(1,1-dimetyletyl)oksy]karbonyl}amino)-1-piperidiny]-3-[(fenylmetyl)oksy]propanoat

30 En blanding av 1,1-dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)4-piperidinykarbammat (1,087 g, 3,11 mmol) (for en syntese se WO2004/058144 Eksempel 99(h)), metyl 2-brom-3-[(fenylmetyl)oksy]propanoat (1,0 g, 3,66 mmol) og kaliumkarbonat (0,860 g, 6,22 mmol) i DMF (50 ml) ble varmet opp til 80°C og omrørt under argon i 2,5 h. Løsemidlene ble fjernet under redusert trykk og resten behandlet med
35 mettet vandig natriumbikarbonat. Det vandige ble ekstrahert med DCM (5 x 100 ml) tørket MgSO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble kromatografert, ved å eluere med 0-100 % EtOAc/40-60 petroleumeter. Passende

fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk. Resten ble deretter oppløst i DCM (50 ml) og vasket med vann (20 ml). Det organiske laget ble separert, tørket MgSO_4 og dampet inn under redusert trykk for å gi produkt (618 mg, 35 % utbytte). MS (ES+) m/z 542 (MH^+).

5

(d) 1,1-Dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)[1-(2-hydroksy-1-[[fenylnmetyl]oksy]metyl)etyl]-4-piperidiny]karbamat

En løsning av metyl 2-[4-((2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl){[(1,1-dimetyletyl)oksy]karbonyl}amino)-1-piperidiny]-3-[[fenylnmetyl]oksy]propanoat (618 mg, 1,141 mmol) i tørr THF (8 ml) ved -78°C under Ar ble tilsatt LiAlH_4 (1,312 ml, 1,312 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble tillatt å varmes til $\sim -10^\circ\text{C}$ over 2 h. Blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 2 h før tilsetning av vann (0,1 ml), deretter natriumhydroksid (0,18 ml, 0,360 mmol) og deretter vann (0,2 ml). Blandingen ble deretter omrørt i ytterligere 2 h ved rt. Den resulterende blandingen ble filtrert og vasket med THF (100 ml). De kombinerte filtrat og vaskeløsninger ble dampet inn under redusert trykk for å gi produktet (0,519 g, 89 % utbytte). MS (ES+) m/z 514 (MH^+).

(e) 1,1-Dimetyletyl[1-(2-klor-1-[[fenylnmetyl]oksy]metyl)etyl]-4-piperidiny](2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)karbamat

En løsning av 1,1-dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)[1-(2-hydroksy-1-[[fenylnmetyl]oksy]metyl)etyl]-4-piperidiny]karbamat (150 mg, 0,292 mmol) og trietylamin (0,049 ml, 0,350 mmol), i DCM (5 ml) ved 0°C ble behandlet med metansulfonylchlorid (0,025 ml, 0,321 mmol). Løsningen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt ved denne temperaturen i 1 h. Ytterligere 0,2 ekv trietylamin og 0,4 ekv metansulfonylchlorid ble tilsatt og reaksjonen omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (20 ml) og behandlet med vann (2 ml). Det vandige laget ble ekstrahert igjen med DCM (50 ml). De organiske lagene ble kombinert og tørket MgSO_4 , filtrert og dampet inn under redusert trykk til det ubearbeidede produktet (101 mg, 65 %), som ble brukt uten ytterligere rensing. MS (ES+) m/z 532/534 (MH^+).

(f) 1,1-Dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)[1-(2-[7-(metyl-oksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2*H*)-yl]-1-[[fenylnmetyl]oksy]metyl)etyl]-4-piperidiny]karbamat

Fremgangsmåte 1: En løsning av 1,1-dimetyletyl[1-(2-klor-1-[[fenylnmetyl]oksy]metyl)etyl]-4-piperidiny](2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)karbamat

35

(101 mg, 0,190 mmol) i DMF (10 ml) ble tilsatt dråpevis til en løsning av natriumsaltet av 7-(metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1H)-on (33,8 mg, 0,190 mmol) i DMF (10 ml) (fremstilt fra tilsetning av natriumhydrid (9,11 mg, 0,228 mmol) til 7-(metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1H)-on (33,8 mg, 0,190 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 5(e)) i DMF (10 ml)). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natten under Ar. Reaksjonen ble deretter varmet opp til 60°C og omrørt ved denne temperaturen under Ar i 1 h. Reaksjonen ble avkjølt til rt og en ytterligere ekv av natriumhydrid (9,11 mg, 0,228 mmol) ble tilsatt med omrøring under argon. Reaksjonen ble omrørt ved rt i 72 h.

Fremgangsmåte 2: En løsning av 1,1-dimetyletyl[1-(2-klor-1-{{(fenylmetyl)oksy}-metyl}etyl)-4-piperidinyl](2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)karbamat (343 mg, 0,645 mmol) i DMF (10 ml) ble tilsatt dråpevis til en løsning av natriumsaltet av 7-(metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1H)-on (138 mg, 0,774 mmol) (fremstilt fra tilsetningen av natriumhydrid (60 %, 38,7 mg, 0,967 mmol) til 7-(metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1H)-on (138 mg, 0,774 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 5(e)) i DMF (10 ml)). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natten under argon.

Reaksjonsblandningene fra Fremgangsmåte 1 og Fremgangsmåte 2 ble kombinert og DMF ble fjernet under redusert trykk. Resten ble behandlet med mettet vandig natriumbikarbonatløsning (10 ml) og vann (20 ml) og ekstrahert med DCM (3 x 100 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket (MgSO₄), filtrert og fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble kromatografert, ved å eluere med 0-100 % EtOAc/heksan. Passende fraksjoner ble kombinert for å gi to porsjoner av produkt (porsjon 1: 167 mg, 38 %) og (porsjon 2: lavere renhet, 78 mg, 18 %). MS (ES+) m/z 674 (MH⁺).

(g) 1,1-Dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)[1-(2-hydroksy-1-{{7-(metyloksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2H)-yl}metyl}etyl)-4-piperidinyl]karbamat

En løsning av 1,1-dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)[1-(2-{{7-(metyloksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2H)-yl}-1-{{(fenylmetyl)oksy}-metyl}etyl)-4-piperidinyl]karbamat (167 mg, 0,248 mmol) i etanol (20 ml) ble hydrogenert ved 1 atmosfære hydrogentrykk i omtrent 9 dager. Reaksjonen ble filtrert gjennom Celite og vasket med etanol. Det kombinerte filtrat og vaskeløsninger ble dampet inn under redusert trykk for å gi produktet (162 mg, 91 %).

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

(h) 1,1-Dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl){1-[(4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}-
 5 karbamat

En løsning av 1,1-dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)[1-(2-hydroksy-1-{[7-(metyloksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2*H*)-yl]metyl}etyl)-4-piperidinyl]karbamat (162 mg, 0,278 mmol) i DCM (10 ml) under argon ble avkjølt til 0°C og behandlet med trietylamin (0,046 ml, 0,333 mmol) og metansulfonylchlorid (0,026 ml, 0,333 mmol). Reaksjonen ble tillatt å varmes til rt og omrørt ved denne tem-
 10 peraturen i 1 h. Ytterligere 1,2 ekv trietylamin (0,046 ml, 0,333 mmol) og metansulfonylchlorid (0,026 ml, 0,333 mmol) ble tilsatt og løsningen omrørt ved rt over natten. Ytterligere 1,2 ekv trietylamin (0,046 ml, 0,333 mmol) og metansulfonylchlorid (0,026 ml, 0,333 mmol) ble tilsatt og løsningen varmet opp til 50°C i 6 h. Løsningen ble av-
 15 kjølt til rt, mettet vandig $NaHCO_3$ (10 ml) ble tilsatt og det vandige ekstrahert med 20 % MeOH/DCM (3 x 100 ml). De organiske fasene ble kombinert, tørket $MgSO_4$, filtrert og konsentrert. Det ubearbeidede produktet ble deretter kromatografert, ved å eluere med 0-15 % MeOH/DCM. Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi produktet (80 mg, 48 %).

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

(i) 1,1-Dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl){1-[(4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat

En løsning av 1,1-dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl){1-
 25 [(4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat (80 mg, 0,145 mmol) og DDQ (49,4 mg, 0,218 mmol) i 1,4-dioksan (5 ml) ble omrørt ved 120°C i 2 h. Ytterligere 0,5 ekv DDQ (17 mg) ble tilsatt og løsningen omrørt i ytterligere 2 h. Blandingen ble tillatt å avkjøles til rt og ble behandlet med mettet $NaHCO_3$ (10 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med 20 % MeOH/DCM
 30 (3 x 100 ml). De organiske lagene ble kombinert, tørket $MgSO_4$, filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet (64 mg, 83 %).

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

(j) Tittelforbindelse

35 En løsning av 1,1-dimetyletyl(2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl){1-[(4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat (64 mg, 0,116 mmol) i DCM (2 ml) og HCl i 1,4-dioksan (0,291 ml,

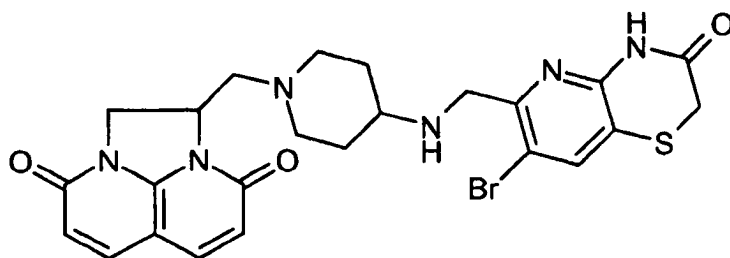
1,164 mmol) ble omrørt ved rt i 2 h. Løsemidlene ble fjernet under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble tilsatt til en ionebyttekolonne og ble eluert med MeOH (20 ml) og deretter 2 M NH₃ i MeOH (15 ml) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen (34 mg, 65 %).

5 ¹H NMR og LC-MS identisk med produkt fra Eksempel 3A.

Den frie basen av tittelproduktet ble deretter omformet til HCl-saltet ved oppløsning i DCM (2 ml) og behandling med 1 ekv 1M HCl i eter. Løsemidler ble fjernet under redusert trykk for å gi tittelhydrokloridsaltet.

10

Eksempel 4 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid **1**



15 En blanding av 1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (51 mg, 0,136 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 2(n)) i DCM (2 ml) og metanol (0,1 ml) under argon ved rt ble behandlet med trietylamin (60 µl, 0,438 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h før tilsetning av 7-brom-3-okso-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-karboksaldehyd (for en syntese, se WO
20 2002056882 Eksempel 33(e)) (37 mg, 0,136 mmol). Blandingen ble deretter omrørt ved rt i 1 h før tilsetning av NaBH(OAc)₃ (86 mg, 0,408 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved rt i ytterligere 0,5 h før tilsetning av mettet vandig natriumbikarbonat (20 ml). Blandingen ble ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie
25 basen av tittelforbindelsen som en klar olje (36 mg, 48 %).

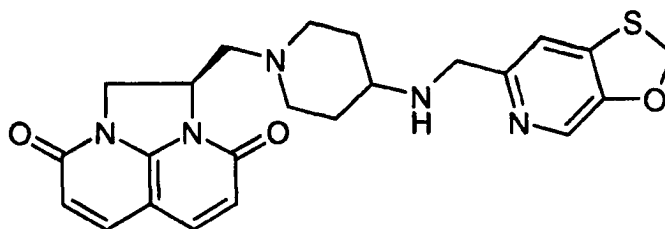
MS (ES+) *m/z* 558 (MH⁺).

δH (CDCl₃, 400 MHz) 1,32-1,51 (2H, m), 1,81-2,00 (2H, m), 2,20-2,41 (2H, m) 2,50-2,75 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,04-3,15 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,98 (2H, s), 4,32-4,41 (1H, m) 4,52-4,61 (1H, m), 4,98-5,04 (1H, m), 6,22-6,32 (2H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,75 (1H, s).

30

Den frie basen i metanol og kloroform ble omformet til tittel-hydrokloridsaltet ved tilsetning av en ekvivalent av 4M hydrogenklorid i 1,4-dioksan, fulgt av inndamping til tørrhet.

5 **Eksempel 5A (1R)-1-({4-[[[1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl]amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid**



(a) 2,2-Dimetyl-*N*-[6-(metyloksy)-2-pyridinyl]propanamid

- 10 En suspensjon av trimetylacetamid (18,08 g, 178,744 mmol), Cs₂CO₃ (68,823 g, 211,242 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,488 g, 1,625 mmol) og Xantphos (4,5-bis-(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten) (1,880 g, 3,249 mmol) i tørr, avgasset 1,4-dioksan (800 ml) under argon ble sonikert i 0,25 h og deretter behandlet med 2-klor-6-(metyloksy)pyridin (19,32 ml, 162,494 mmol). Blandingen ble deretter varmet opp ved tilbakeløp i 24 h.
- 15 Blandingen ble dampet inn, behandlet med vann (1 l) og ekstrahert 3x DCM (1 l og deretter 2 x 500 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), dampet inn og kromatografert (50-100 % DCM/40-60 Petroleumeter deretter 0-5 % metanol/DCM) for å gi tittelforbindelsen som et gult faststoff (25,191 g, 121,111 mmol, 75 %). Urene fraksjoner ble ført kjørt gjennom kolonnen igjen (ved å eluere som over) for å gi mer produkt
- 20 (4,990 g, 23,990 mmol, 15 %).

Totalutbytte på 90 %.

MS (ES+) *m/z* 209 (MH⁺, 100 %).

(b) *N*-[3-Brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-2,2-dimetylpropanamid

- 25 En løsning av 2,2-dimetyl-*N*-[6-(metyloksy)-2-pyridinyl]propanamid (55,011 g, 264,467 mmol) i THF (450 ml) i en trehalset 1 l kolbe med et internt termometer under argon ble avkjølt til -78°C og behandlet med *n*-butyllitium (232 ml, 581,847 mmol) over 15 minutter og deretter tillatt å varmes til 0°C og omrørt ved 0°C i 7 h. Blandingen ble deretter avkjølt på nytt til -78°C og behandlet med 1,2-dibrometan (27,3 ml, 317
- 30 mmol) over 10 minutter og deretter ble løsningen tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 30 minutter, i løpet av denne tiden ble alt faststoffet som hadde blitt dannet, oppløst igjen. Gass ble utviklet på dette stadiet slik at en gassbobler ble plassert på én av kolbehalsene. Vann (100 ml) ble deretter forsiktig tilsatt over 10

minutter. Ytterligere vann (500 ml) ble deretter tilsatt og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 500 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet. Dette ble deretter oppløst i varm etylacetat (100 ml) og tillatt å stå i fryseren over natten. Det resulterende faststoffet som krystalliserte ut ble filtrert av, vasket med is-avkjølt dietyleter (20 ml) og tørket *in vacuo* for å gi produkt som et hvitt faststoff (45,660 g, 159,011 mmol, 60 % utbytte). Filtratet ble dampet inn og resten ble kromatografert (0-25 % etylacetat/40-60 petroleumeter) for å gi gjenvunnet utgangsmateriale (7,264 g, 34,9 mmol), og produkt som et hvitt faststoff (8,038 g, 27,992 mmol, 10 % utbytte). Produktet fra omkrystallisering og silikakromatografi var identisk ved NMR og LC-MS og ble derfor kombinert. MS (ES+) m/z 287/289 (MH⁺, 100 %).

(c) Butyl (2E)-3-[2-[(2,2-dimetylpropanoyl)amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2-propenoat

En blanding av N-[3-brom-6-(metyloksy)-2-pyridinyl]-2,2-dimetylpropanamid (78,783 g, 274 mmol), bis(tri-*t*-butylfosfin)palladium(0) (1 g, 1,957 mmol) og tris(dibenzyliden-aceton)dipalladium(0) (0,892 g, 0,974 mmol) i tørr, avgasset 1,4-dioksan (600 ml) ble behandlet med *n*-butylakrylat (47,1 ml, 329 mmol) og dicykloheksylmetylamin (64,5 ml, 302 mmol). Reaksjonsblandingen ble deretter varmet opp ved 80°C i 4 h og deretter ved 120°C i 3 h. Reaksjonen ble deretter dampet inn og vann (1000 ml) ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 500 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet. Dette ble deretter oppløst i DCM (300 ml) og kromatografert (10-30 % etylacetat:40-60 petroleumeter) og deretter tørket *in vacuo* for å gi produkt som et hvitt faststoff (87,412 g, 95 %). MS (ES+) m/z 335 (MH⁺, 100 %).

(d) Butyl 3-[2-[(2,2-dimetylpropanoyl)amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]propanoat

En løsning av butyl (2E)-3-[2-[(2,2-dimetylpropanoyl)amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]-2-propenoat (43,706 g, 131 mmol) i etanol (450 ml) under argon ved rt ble behandlet med palladium på karbon (5,0 g, 47,0 mmol) og deretter omrørt ved rt under 1 atmosfære av hydrogen i 90 h. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom en tynn pute av kiselgur, gjennomvasking av produktet med ytterligere etanol (200 ml). Løsemidlet ble deretter dampet inn for å gi produkt som en gul olje (43,549, 99 %). MS (ES+) m/z 337 (MH⁺, 100 %).

(e) 7-(Metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on

En blanding av butyl 3-[2-[(2,2-dimetylpropanoyl)amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]-propanoat (86,01 g, 256 mmol) i saltsyre (500 ml, 3000 mmol)(6M vandig), ble varmet opp ved 80°C i 6 h. Reaksjon ble avkjølt, behandlet med vann (500 ml), overført til en 5 l konisk kolbe og forsiktig nøytralisert med fast kaliumkarbonat (krever omkring 250 g) (mye bobling ble observert). Blandingen ble deretter ekstrahert med 20 % MeOH/DCM (3 x 500 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som et gult faststoff (35,84 g, 79 %). MS (ES+) m/z 179 (MH⁺, 100 %).

(f) 7-(Metyloksy)-1-[(2*R*)-2-oksiranylmetyl]-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on

En løsning av 7-(metyloksy)-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on (4,974 g, 27,9 mmol) i DMF (100 ml) ved 0°C under argon ble behandlet med natriumhydrid (60 %, 1,340 g, 33,5 mmol) og tillatt å omrøres ved 0°C i 20 min. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med (2*S*)-2-oksiranylmetyl 3-nitrobenzensulfonat (7,60 g, 29,3 mmol), omrørt ved 0°C og deretter tillatt å varmes til rt og omrørt ved rt i 1 h. Vann (5 ml) ble deretter tilsatt. Reaksjon ble dampet inn, mettet vandig bikarbonat (500 ml) ble deretter tilsatt og blandingen ble ekstrahert med DCM (3 x 500 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet.

MS (ES+) m/z 235 (MH⁺, 100 %).

(g) (1*S*)-1-(Hydroksymetyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

En løsning av 7-(metyloksy)-1-[(2*R*)-2-oksiranylmetyl]-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on (1,167 g, 4,98 mmol) i DMF (20 ml) under argon ble varmet opp til 120°C i 6 h. Reaksjon ble deretter dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi produkt som et oransje faststoff (339 mg, 31 %).

MS (ES+) m/z 221 (MH⁺, 100 %).

Alternativt kan reaksjonen bli varmet opp med mikrobølgeeffekt ved 160°C i 40 min.

(h) 1,1-Dimetyletyl(1-[(2*R*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl)metyl]-4-piperidinyl)karbamat

En løsning av (1*S*)-1-(hydroksymetyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (1,909 g, 8,67 mmol) i DCM (100 ml) ved 0°C under argon ble behandlet med trietylamin (1,450 ml, 10,40 mmol) og deretter metansulfonylchlorid (0,743

ml, 9,54 mmol) og deretter tillatt å varmes til rt og omrørt ved rt i 1 h. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med mettet vandig bikarbonat (100 ml) og blandingen ble ekstrahert med DCM (2 x 100 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede mellomprodukt [(2*S*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl metansulfonat. Dette ble oppløst i tørr acetonitril (100 ml) og deretter behandlet med pyridin (1,402 ml, 17,34 mmol) og 1,1-dimetyletyl 4-piperidinylnkarbammat (3,47 g, 17,34 mmol) og varmet opp ved 70°C i 20 h. Etter 20 h ble mer 1,1-dimetyletyl 4-piperidinylnkarbammat (3,47 g, 17,34 mmol) og pyridin (1,402 ml, 17,34 mmol) tilsatt og temperaturen ble øket til tilbakeløp (oppvarmingsblokkering 95°C) og reaksjon ble omrørt ved denne temperaturen i ytterligere 4 h. Reaksjonsblandingen ble deretter dampet inn, mettet vandig NaHCO₃ (200 ml) ble deretter tilsatt og blandingen ble ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som et brunt faststoff.

MS (ES+) *m/z* 403 (MH⁺, 100 %).

(i) 1,1-Dimetyletyl(1-{[(1*R*)-4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl]metyl}-4-piperidinyln)karbammat

En løsning av 1,1-dimetyletyl(1-{[(2*R*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl}-4-piperidinyln)karbammat (5,710 g, 14,19 mmol) i 1,4-dioksan (50 ml) ved rt ble behandlet med DDQ (4,83 g, 21,28 mmol) og deretter varmet opp ved 120°C i 1 h. Reaksjonen ble deretter avkjølt til rt. Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet vandig K₂CO₃ (5 %, 1000 ml) og ekstrahert med DCM (3 x 500 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som et brunt faststoff. Reaksjonen ble gjentatt ved anvendelse av en ytterligere porsjon karbammat (2,889 g, 7,18 mmol) i 1,4-dioksan (50 ml) med DDQ (2,444 g, 10,77 mmol). Reaksjonen ble utført og opparbeidet som over og de kombinerte rester ble kromatografert (0-100 % etylacetat:40-60 Petroleumeter deretter 0-20 % metanol:etylacetat) for å gi produktet som et brunt faststoff (1,532 g).

MS (ES+) *m/z* 401(MH⁺, 100 %).

(j) (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinyln)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid

En løsning av 1,1-dimetyletyl(1-{[(1*R*)-4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl]metyl}-4-piperidinyln)karbammat (1,532 g, 3,83 mmol) i kloroform (20 ml) under argon ved rt ble behandlet med 4M HCl i 1,4-dioksan (10 ml, 40,0 mmol)

og omrørt ved rt i 0,25 h. Metanol (20 ml) ble deretter tilsatt og reaksjon ble omrørt i ytterligere 0,25 h. Reaksjonen ble deretter dampet inn og triturert med dietyleter (20 ml). Faststoffet ble deretter tørket *in vacuo* for å gi det urene produktet som et brunt faststoff (1,443 g, 101 %).

5 MS (ES+) m/z 301(MH⁺, 100 %)

1-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid laget ved denne generelle fremgangsmåten (Eksempel 5(a)-(j)) ble analysert via chiral HPLC (Chiralpak AS-H (5 mikron) og funnet å være en enkelt
10 enantiomer, antatt å være *R*.

(k) Tittelforbindelse

En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo-
[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (urent produkt) (575 mg, 1,540 mmol) i
15 kloroform (20 ml) og metanol (1 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (0,644 ml, 4,62 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h. Løsningen ble deretter behandlet med [1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) (258 mg, 1,540 mmol) og omrørt i ytterligere 0,5 h. Løsningen ble deretter behandlet med NaBH(OAc)₃ (979 mg, 4,62 mmol) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen
20 ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (100 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff (574 mg, 1,273 mmol, 83 %).

δH (CDCl₃, 250 MHz) 1,25-1,45 (2H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,20-2,45 (2H, m), 2,45-
25 2,55 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, dd), 3,85 (2H, s), 4,30-4,40 (1H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 5,75 (2H, s), 6,25 (1H, m), 6,30 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,45-7,52 (2H, m), 8,00 (1H, s)

MS (ES+) m/z 452 (MH⁺).

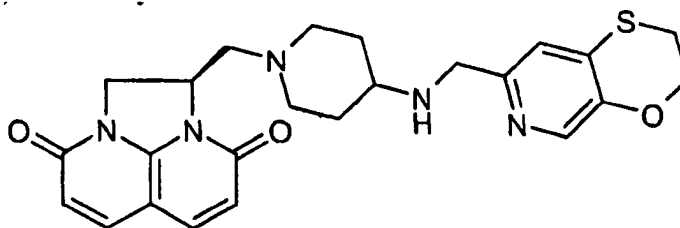
30 Den frie basen i DCM/MeOH 2:1 (15 ml) ble behandlet med 1 M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittel-monohydrokloridsaltet.

Eksempel 5B (1*R*)-1-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino}-1-piperidiny)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion benzoat
35 (1*R*)-1-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino}-1-piperidiny)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion ble oppløst i metanol og be-

handlet med benzosyre (1 ekvivalent). Konsentrasjon, behandling med dietyleter og inndamping av løsemidlene under redusert trykk ga produktet som benzoatsaltet.

Eksempel 5C (1R)-1-({4-[[[1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl}-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion di-
trifluoracetat (1R)-1-({4-[[[1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl}-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion hydroklorid i eluent
 [10 % MeCN i vann (inneholdende 0,1 % TFA)] ble påført til en preparativ omvendt
 fase HPLC kolonne. Produktholdige fraksjoner ble kombinert, konsentrert og konsentrat
 lyofilisert. Produktet ble isolert som et klebrig hvitt skum etter tørking (helg) over P₂O₅.

Eksempel 6 A(1R)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-1-piperidinyl)metyl}-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



En suspensjon av (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo-
 [1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (511 mg, 1,369 mmol) (for en fremstil-
 ling se Eksempel 5(j)) i kloroform (20 ml) og metanol (1 ml) ved rt under argon ble
 behandlet med trietylamin (0,572 ml, 4,11 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h. Løsningen
 ble deretter behandlet med 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-karbaldehyd (for
 en syntese se WO2004058144, Eksempel 60) (248 mg, 1,369 mmol) og omrørt i ytterli-
 gere 0,5 h. Løsningen ble deretter behandlet med NaBH(OAc)₃ (870 mg, 4,11 mmol) og
 omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃
 (100 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske
 ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/
 DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff (499 mg, 78
 %).

MS (ES⁺) *m/z* 466 (MH⁺).

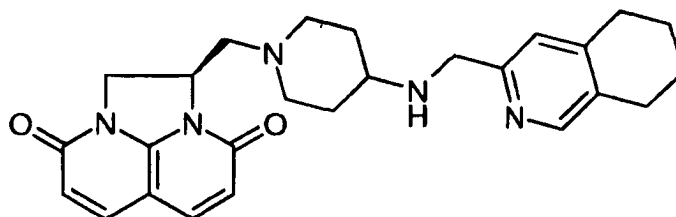
δ H (CDCl₃, 250 MHz) 1,21-1,48 (2H, m), 1,72-1,92 (2H, m), 2,12-2,39 (2H, m), 2,41-
 2,78 (3H, m), 2,89-3,22 (4H, m), 3,78 (2H, s), 4,28-4,48 (3H, m), 4,50-4,61 (1H, m),
 4,96-5,04 (1H, m), 6,19-6,32 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,42-7,53 (2H, m), 8,00 (1H, s).

Den frie basen i DCM/MeOH 2:1 (15 ml) ble behandlet med én ekvivalent av 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittel-monohydrokloridsaltet.

Eksempel 6B (1R)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion ble oppløst i metanol og behandlet med benzosyre (1 ekvivalent). Inndamping av løsemidlene under redusert trykk ga produktet som benzoatsaltet.

Eksempel 6C (1R)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion ditrifluoracetat (1*R*)-1-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion hydroklorid ble påført til en preparativ omvendt fase HPLC kolonne i en blanding av 10 % MeCN i vann inneholdende 0,1 % TFA. Produktholdige fraksjoner ble kombinert, konsentrert og konsentrat lyofilisert. Produktet (*bis*-TFA salt) ble isolert som et hvitt faststoff etter tørking over P₂O₅.

Eksempel 7 (1R)-1-({4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-3-isokinolinylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



(a) Etyl 5,6,7,8-tetrahydro-3-isokinolinkarboksylat

En løsning av 1,7-oktadiyn (4,00 ml, 30,1 mmol) og etylcyanoformiat (2,95 ml, 30,1 mmol) i tørr avgasset 1,4-dioksan (500 ml) under argon ved rt ble behandlet med cyklopentadienyl-kobolt(I)-dikarbonyl (0,814 g, 4,52 mmol) og deretter varmet ved tilbakeløp i 18 h. Reaksjon ble deretter dampet inn, behandlet med toluen (100 ml), dampet inn på nytt, oppløst i DCM (100 ml), filtrert gjennom en kort pute av kiselgur, ved å eluere med DCM, organiske ekstrakter dampet inn, kromatografert (0-100 % DCM:40-60 petroleumeter deretter 0-10 % metanol/DCM) for å gi produkt som en uren brun olje (1,27 g, 21 %).

MS (ES⁺) *m/z* 206 (MH⁺).

(b) 5,6,7,8-Tetrahydro-3-isokinolinylnmetanol

En løsning av etyl 5,6,7,8-tetrahydro-3-isokinolinkarboksylat (1,27 g, 6,19 mmol) i THF (50 ml) ved -78°C under argon ble behandlet med LiAlH₄ (1M løsning i THF, 6,19 ml, 6,19 mmol) og tillatt å varmes til rt. Etter 10 min ved rt, ble vann (1 ml), 2 M aq NaOH (1 ml) og vann (1 ml) sekvensielt tilsatt og blandingen omrørt ved rt i 0,5 h. Blandingen ble deretter filtrert gjennom en kort pute av kiselgur, ved å eluere med THF (50 ml), organiske ekstrakter ble deretter dampet inn, kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi produkt som en oransje olje (0,572 g, 57 %).

MS (ES+) m/z 164 (MH⁺).

(c) 5,6,7,8-Tetrahydro-3-isokinolinkarbaldehyd

En løsning av 5,6,7,8-tetrahydro-3-isokinolinylnmetanol (572 mg, 3,50 mmol) i (DCM) (10 ml) ved rt under argon ble behandlet med mangandioksid (3,047 g, 35,0 mmol) og deretter omrørt ved rt i 2 h. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom en tynn pute av kiselgur, ved å eluere med DCM (50 ml), de organiske ekstrakter ble dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som en brun olje (435 mg, 77 %).

MS (ES+) m/z 162 (MH⁺).

(d) Tittelforbindelse

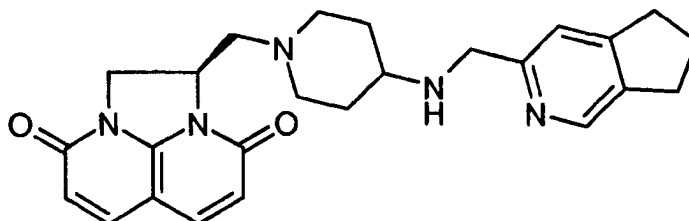
En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyln)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo-[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (87 mg, 0,233 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 5(j)) i kloroform (5 ml) og metanol (0,2 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (97 µl, 0,699 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h. Løsningen ble deretter behandlet med 5,6,7,8-tetrahydro-3-isokinolinkarbaldehyd (37,6 mg, 0,233 mmol) og omrørt i ytterligere 0,5 h. Løsningen ble deretter behandlet med NaBH(OAc)₃ (148 mg, 0,699 mmol) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (100 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff (66 mg, 64 %).

MS (ES+) m/z 446 (MH⁺).

δH (CDCl₃, 250 MHz) 1,22-1,51 (2H, m), 1,71-1,99 (7H, m), 2,15-2,38 (2H, m), 2,45-2,82 (4H, m), 2,61-3,22 (4H, m), 3,85 (2H, s), 4,29-4,42 (1H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 4,96-5,04 (1H, m), 6,18-6,32 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,47-7,59 (2H, m), 8,21 (1H, s).

Den frie basen i DCM/MeOH 2:1 (15 ml) ble behandlet med én ekvivalent av 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittel-monohydrokloridsaltet.

Eksempel 8 (1*R*)-1-({4-[(6,7-Dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-ylmetyl)amino]-1-piperidiny}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



(a) Etyl 6,7-dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-karboksylat

En løsning av 1,6-heptadiyn (1,242 ml, 10,85 mmol) og etylcyanoformiat (1,063 ml, 10,85 mmol) i tørr avgasset 1,4-dioksan (100 ml) under argon ved rt ble behandlet med
 10 cyklopentadienyl-kobolt(I)-dikarbonyl (0,293 g, 1,628 mmol) og deretter varmet ved
 tilbakeløp i 18 h. Reaksjon ble deretter dampet inn, behandlet med toluen (100 ml),
 dampet inn på nytt, oppløst i DCM (100 ml), filtrert gjennom en kort pute av kiselgur,
 ved å eluere med DCM, organiske ekstrakter dampet inn, kromatografert (0-100 %
 15 DCM:40-60 petroleometer deretter 0-10 % metanol/DCM) for å gi produkt som en uren
 brun olje (427 mg, 21 %).
 MS (ES⁺) *m/z* 192 (MH⁺).

(b) 6,7-Dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-ylmetanol

20 En løsning av etyl 6,7-dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-karboksylat (427 mg, 2,233
 mmol) i (THF) (20 ml) ved -78°C under argon ble behandlet med LiAlH₄ (1M i THF)
 (2,233 ml, 2,233 mmol) og tillatt å varmes til rt. Etter 10 min ved rt, ble vann (1 ml), 2
 M aq NaOH (1 ml) og vann (1 ml) sekvensielt tilsatt og blandingen omrørt ved rt i 0,5
 h. Blanding ble deretter filtrert gjennom en kort pute av kiselgur, ved å eluere med
 25 THF (50 ml), organiske ekstrakter ble deretter dampet inn, kromatografert (0-20 % me-
 tanol/DCM) for å gi produkt som en oransje olje (189 mg, 57 %).
 MS (ES⁺) *m/z* 150 (MH⁺).

(c) 6,7-Dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-karbaldehyd

30 En løsning av 6,7-dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-ylmetanol (189 mg, 1,267 mmol)
 i DCM (10 ml) ved rt under argon ble behandlet med mangandioksid (1,101 g, 12,67
 mmol) og deretter omrørt ved rt i 2 h, filtrert gjennom en tynn pute av kiselgur, ved å

eluere med DCM (40 ml), de organiske ekstrakter ble dampet inn for å gi det ubearbejdede produktet som en brun olje (110 mg, 59 %).

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

5 (d) Tittelforbindelse

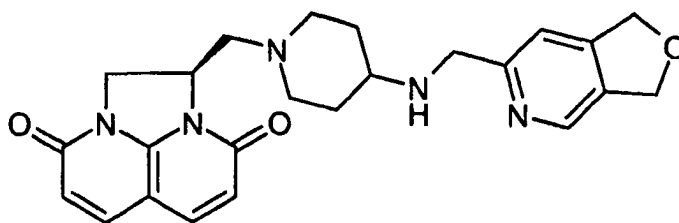
En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (82 mg, 0,220 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 5(j)) i kloroform (5 ml) og metanol (0,2 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (92 μ l, 0,659 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h. Løsningen ble deretter behandlet med 6,7-dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-karbaldehyd (32,3 mg, 0,220 mmol) og omrørt i ytterligere 0,5 h. Løsningen ble deretter behandlet med NaBH(OAc)₃ (140 mg, 0,659 mmol) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (100 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff (39 mg, 41 %).

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

δ H (CDCl₃, 250 MHz) 1,32-1,59 (2H, m), 1,82-2,40 (6H, m), 2,51-2,72 (3H, m), 2,82-3,18 (6H, m), 3,95 (2H, s), 4,31-4,42 (1H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 4,92-5,08 (1H, m), 6,19-6,32 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,42-7,53 (2H, m), 8,38 (1H, s).

Den frie basen i DCM/MeOH 2:1 (15 ml) ble behandlet med én ekvivalent av 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittel-monohydrokloridsaltet.

25 **Eksempel 9** (1*R*)-1-({4-[(1,3-Dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidiny)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



(a) Etyl 1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-karboksylat

30 En løsning av di-2-propyn-1-yl eter (5,01 g, 53,2 mmol) og etylcyanoformiat (5,21 ml, 53,2 mmol) i tørr avgasset 1,4-dioksan (500 ml) under argon ved rt ble behandlet med cyklopentadienyl-kobolt(I)-dikarbonyl (1,437 g, 7,98 mmol) og deretter varmet ved tilbakeløp (oppvarmingsblokkeringstemp 120°C) i 18 h. Reaksjonen ble dampet inn,

behandlet med toluen (100 ml), dampet inn på nytt, oppløst i DCM (100 ml), filtrert gjennom en kort pute av kiselgur, ved å eluere med DCM, organiske ekstrakter dampet inn, kromatografert (0-100 % DCM:40-60 petroleumeter deretter 0-10 % metanol/DCM) for å gi produkt som et urent brunt faststoff (0,871 g) og urent produkt som
 5 en svart olje (2,684 g) som ble kromatografert på nytt (0-10-10 % metanol/DCM,) for å gi mer materiale som et brunt faststoff (1,261 g). Totalprodukt oppnådd var (2,132 g, 21 %).

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

10 (b) 1,3-Dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-ylmetanol

En løsning av etyl 1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-karboksylat (0,871 g, 4,51 mmol) i THF (20 ml) ved -78°C under argon ble behandlet med $LiAlH_4$ (1M i THF) (4,51 ml, 4,51 mmol) og tillatt å varmes til rt. Etter 10 min ved rt, ble vann (1 ml), 2 M aq NaOH (1 ml) og vann (1 ml) sekvensielt tilsatt og blandingen omrørt ved rt i 0,5 h. Blanding
 15 ble deretter filtrert gjennom en kort pute av kiselgur, ved å eluere med THF (50 ml), organiske ekstrakter ble deretter dampet inn, kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi produkt som en oransje olje (66 mg, 10 %).

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

20 (c) 1,3-Dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd

En løsning av 1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-ylmetanol (66 mg, 0,437 mmol) i DCM (5 ml) ved rt under argon ble behandlet med mangandioksid (380 mg, 4,37 mmol) og deretter omrørt ved rt i 2 h, filtrert gjennom en tynn pute av kiselgur, ved å eluere med DCM (40 ml) og metanol (10 ml), de organiske ekstrakter ble dampet inn for å gi det
 25 ubearbeidede produktet som en brun olje (65 mg, 100 %)

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

(d) Tittelforbindelse

En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)l)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo-
 30 [1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (121 mg, 0,324 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 5(j)) i kloroform (5 ml) og metanol (0,2 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (0,136 ml, 0,972 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h. Løsningen ble deretter behandlet med 1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (48,3 mg, 0,324 mmol) og omrørt i ytterligere 0,5 h. Løsningen ble deretter behandlet med $NaBH(OAc)_3$ (206 mg,
 35 0,972 mmol) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig $NaHCO_3$ (100 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert, dampet inn og kromatografert

(0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff (37 mg, 26 %)

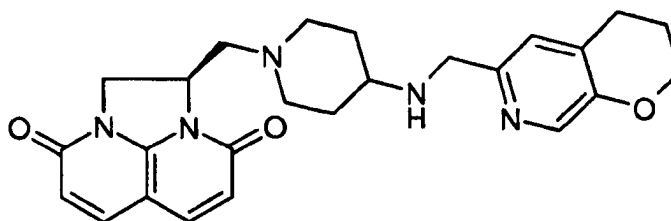
MS (ES+) m/z 434 (MH^+).

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

Den frie basen i DCM/MeOH 2:1 (15 ml) ble behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittelmonosaltet.

10

Eksempel 10 (1R)-1-({4-[(3,4-Dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



15 En suspensjon av (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion (for en fremstilling se Eksempel 5(j)) (51 mg, 0,14 mmol) i kloroform:metanol (9:1, 3 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (0,06 ml) og omrørt ved rt i 10 min. Løsningen ble deretter behandlet med 1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 126(e))
20 (21 mg, 0,133 mmol) og omrørt i ytterligere 2 h. Løsningen ble deretter behandlet med $NaBH(OAc)_3$ (87 mg) og omrørt ved rt i 2 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig $NaHCO_3$ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt
25 faststoff (20 mg, 32 %)

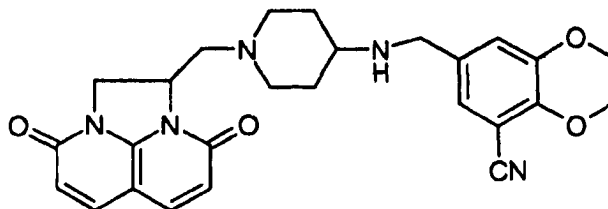
MS (ES+) m/z 448 (MH^+).

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,15-1,49 (2H, m), 1,61-1,95 (2H, m), 1,99-2,09 (2H, m) 2,20-2,38 (1H, m), 2,45-2,85 (6H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,78 (2H, s), 4,20 (2H, t), 4,30-4,42 (1H, m), 4,52-4,61 (1H, m), 4,95-5,05 (1H, m), 6,23-6,32 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,47-7,50 (2H, m), 8,07 (1H, s).

30

Den frie basen i DCM ble behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittel-monohydrokloridsaltet.

Eksempel 11 7-[(1-[(4,9-Diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl)amino)metyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril hydroklorid (2:1 blanding av *R:S*)



5

(a) 1,1-Dimetyletyl(1-{(2*R*)-2-hydroksy-3-[7-(metyloksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2*H*)-yl]propyl}-4-piperidinyl)karbamat

En blanding av 7-(metyloksy)-1-[(2*S*)-2-oksiranylmetyl]-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on (laget i henhold til den generelle fremgangsmåte ifølge Eksempel 5(f) men
10 ved anvendelse av (2*R*)-2-oksiranylmetyl 3-nitrobenzensulfonat) (3,1 g, 13,3 mmol) og 1,1-dimetyletyl 4-piperidinylkarbamat (2,7 g, 13,3 mmol) i DMF (3 ml) ble varmet ved 110°C i 1 h. DMF ble deretter dampet inn. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-10 % metanol/diklormetan gradient for å tilveiebringe den ønskede forbindelse som et lysegult faststoff, antatt *R* enantiomer (3,9
15 g; 89 %; 90 % renhet).

MS (ES+) *m/z* 435 (MH⁺).

(b) 1,1-Dimetyletyl{1-[(4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl)metyl]-4-piperidinyl}karbamat (2:1 blanding av *R:S*)

En løsning av 1,1-dimetyletyl(1-{(2*R*)-2-hydroksy-3-[7-(metyloksy)-2-okso-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-1(2*H*)-yl]propyl}-4-piperidinyl)karbamat (3,9 g, 8,97 mmol) i kloroform (150 ml) og trietylamin (3,1 ml) under argon ble behandlet med metansulfonsyreanhydrid (3,1 g, 17,94 mmol) ved romtemperatur og deretter varmet opp ved tilbakeløp i 2,5 h. Løsemidlene ble dampet inn og resten oppløst i acetonitril (150 ml) og behandlet
25 med natriumjodid (6,7 g, 44,85 mmol) og varmet ved 80°C. Etter 45 minutter ble acetonitril dampet inn og resten ble fordelt mellom vann (250 ml) og 20 % metanol/diklormetan (250 ml); lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med 20 % metanol/diklormetan (4 x 250 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-10 % metanol/diklormetan gradient for å tilveiebringe
30 den ønskede forbindelse som et klart oransje skum (1,83 g; 57 %, urent med trietylamin-rester). Det vandige laget ble dampet inn og deretter behandlet med kloroform; faststoffet ble filtrert av og kloroformen ble dampet inn for å gi 2,77 g av et gult fast-

stoff. Faststoffet ble oppløst i metanol og lagt på en SCX patron som var forhåndsfuktet med metanol. Patronen ble vasket med metanol (50 ml) og deretter med 2 M ammoniakk i metanol (50 ml). Den 2 M ammoniakk i metanol ble dampet inn for å gi det rene produktet som et hvitt faststoff (220 mg), antatt 2:1 blanding av *R:S*).

5 MS (ES+) m/z 403(MH⁺).

(c) 1,1-Dimetyletyl {1-[(4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyll}karbamat (2:1 blanding av *R:S*)

En blanding av 1,1-dimetyletyl {1-[(4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo-
10 [1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl)metyl]-4-piperidinyll}karbamat (2:1 blanding av *R:S*) (1,83 g, 4,55 mmol) og DDQ (1,6 g, 6,83 mmol) i 1,4-dioksan (100 ml) ble omrørt ved 60°C under argon over natten. Mer DDQ (1,6 g, 6,83 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved 60°C i ytterligere 1 h. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur, behandlet med 5 % vandig løsning av kaliumkarbonat (600 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/diklor-
15 metan (3 x 500 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produkt som en brun olje. LCMS viste at det fremdeles var igjen ~8 % av utgangsmateriale så oljen ble kombinert med mer utgangsmateriale (220 mg) gjenvunnet fra det vandige i det forrige trinnet og ble oppløst i 1,4-dioksan (100 ml), behandlet med 1 ekv. DDQ og varmet ved 60°C i 1 h.
20 LCMS viste at reaksjonen ikke var fullstendig så 0,5 g DDQ ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved 60°C i 0,5 h. En liten opparbeiding viste at reaksjonen var fullstendig så reaksjonen ble behandlet med 5 % vandig løsning av kaliumkarbonat (500 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/diklormetan (2 x 500 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi produktet som et lyse-
25 brunt skum (1 g, 50 %).

MS (ES+) m/z 401 (MH⁺).

(d) 1-[(4-Amino-1-piperidinyll)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (2:1 blanding av *R:S*)

30 1,1-Dimetyletyl{1-[(4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyll}karbamat (2:1 blanding av *R:S*) (1 g, 2,5 mmol) ble oppløst i kloroform (10 ml) og behandlet med 4M HCl i 1,4-dioksan-løsning (10 ml) ved romtemperatur. Et faststoff ble utfelt så noe metanol ble tilsatt for å løse det opp. Etter 1 h viste LCMS at reaksjonen var fullstendig så mer metanol ble tilsatt for å løse opp alle
35 faststoffene, fulgt av toluen (~50 ml). Alle løsemidlene ble dampet inn under redusert trykk for å gi et gult faststoff. Faststoffet ble oppløst i 100 ml metanol og omrørt med Amberlyst A21 harpiks i 1 h. Harpiksen ble deretter filtrert av og metanolen fjernet for å

gi 0,7 g av en brun gummi. Gummien ble oppløst i metanol og lagt på en SCX patron som var forhåndsfuktet med metanol. Patronen ble vasket med metanol og deretter med 2M ammoniakk i metanol. Den 2 M ammoniakk i metanol ble dampet inn for å gi produktet som en lysebrun gummi (0,6 g, 80 %).

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

Produkt laget ved denne generelle fremgangsmåten ble analysert via chiral HPLC (Chiralpak AS-H (5 mikron) med 90:10:0,1 acetonitril:metanol:isopropylamin som den mobile fase.). Forholdet av isomerer (antatt *R:S*) var omtrent 2:1.

10

(e) Tittelforbindelse

1-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (2:1 blanding av *R:S*) (60 mg, 0,2 mmol) og 7-formyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-karbonitril (for en syntese se WO06014580 Fremstilling 13 eller WO2007-
15 122258 Eksempel 31(d)) (37,8 mg, 0,2 mmol) ble oppløst i diklormetan/metanol (2/0,1 ml) ved romtemperatur under argon og omrørt ved romtemperatur i 1 h. Dette ble deretter behandlet med $NaBH(OAc)_3$ (85 mg, 0,4 mmol) og fikk stå for å omrøres i 1 time. En mettet løsning av natriumbikarbonat (15 ml) ble deretter tilsatt og det vandige ble ekstrahert med 20 % metanol/diklormetan (3x35 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-20 % metanol/diklormetan gradient for å tilveiebringe den frie basen av tittelforbindelsen som en lysegul gummi (26 mg, 27 %).

20

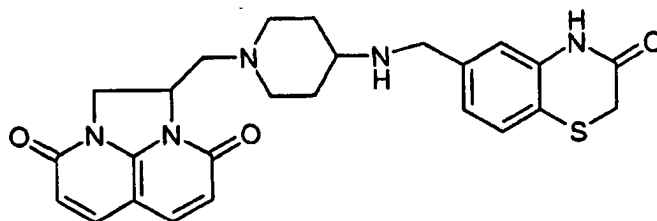
δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,15-1,45 (m, 2H), 1,53 (bs, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 1H), 2,35-2,55 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 1H),
25 3,68 (s, 2H), 4,25-4,45 (m, 5H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,20-6,35 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H).

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

30

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved oppløsning av den frie basen i DCM og behandling av den med 1 ekvivalent 1M HCl i dietyleter. Dette ble deretter dampet inn til tørrhet og tørket i vakuumeksikatoren i nærvær av P_2O_5 .

Eksempel 12 1-[(4-[[[(3-Okso-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-yl)metyl]amino]-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid (2:1 blanding av *R:S*)



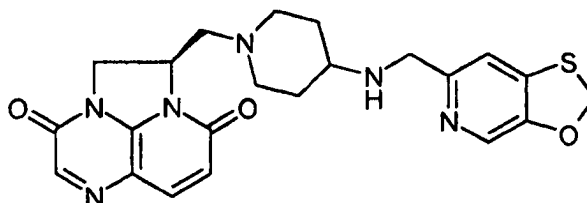
5 1-[(4-Amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (2:1 blanding av *R:S*, for en fremstilling se Eksempel 11(d)) (60 mg, 0,2 mmol) og 3-okso-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2002056882, Eksempel 6(c) (38,6 mg, 0,2 mmol) ble oppløst i diklormetan/metanol (2/0,1 ml) ved romtemperatur under argon og omrørt ved romtemperatur i 1 h. Dette ble
10 deretter behandlet med NaBH(OAc)₃ (85 mg, 0,4 mmol) og fikk stå for å omrøres i 1 time. En mettet løsning av natriumbikarbonat (20 ml) ble deretter tilsatt og det vandige ble ekstrahert med 20 % metanol/diklormetan (3 x 35 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-20 % metanol/diklormetan gradient for å tilveiebringe den frie basen av tittelforbindelsen som et gult fast-
15 stoff (37 mg, 39 %).

δ H CDCl₃, (250 MHz) 1,20-1,45 (m, 2H), 1,70-2,15 (m, 4H), 2,15-2,40 (m, 2H), 2,40-2,75 (m, 3H), 2,95 (d, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,20-6,35 (m, 2H), 6,85-7,00 (m, 2H), 7,25
20 (d, 1H), 7,40-7,60 (m, 2H), 8,53 (bs, 1H).

MS (ES+) *m/z* 478 (MH⁺).

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved oppløsning av den frie basen i DCM/MeOH og behandling av den med 1 ekvivalent 1M HCl i dietyleter. Dette ble deretter dampet inn til
25 tørrhet og tørket i vakuumeksikatorens i nærvær av P₂O₅ i 4 dager.

Eksempel 13A (1*R*)-1-({4-[[([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidiny]metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



5 (a) 6-(Metyloksy)-3-nitro-2-pyridinamin

En løsning/suspensjon av 2-klor-6-(metyloksy)-3-nitropyridin (65,7 g, 348 mmol) i 2 M ammoniakk i metanol (500 ml, 1000 mmol) og vandig ammoniakk (500 ml, 348 mmol) ble omrørt ved 65°C i 18 h. Reaksjonen ble kjølt ned og faststoffet filtrert av og vasket med vann (2 x 100 ml). Faststoffet ble tørket i vakuumovnen ved 40°C over natten for å
10 gi produktet som et klart gult faststoff (52,14 g, 84 % renhet ved NMR, 74 %).
MS (ES+) *m/z* 170 (MH⁺).

(b) 6-(Metyloksy)-2,3-pyridindiamin

6-(Metyloksy)-3-nitro-2-pyridinamin (26 g, 129 mmol) ble suspendert i etanol (500 ml)
15 ved romtemperatur under argon og deretter behandlet med palladium på karbon (15 g, 14,10 mmol) (10 % pasta). Reaksjonen ble omrørt under 1 atm hydrogen over natten. Reaksjonen ble filtrert gjennom en Celitepute og puten vasket med etanol (500 ml). Etanol ble dampet inn for å gi produktet som en lilla olje (20,68 g, noe uren).
MS (ES+) *m/z* 140 (MH⁺).

20 (c) Etyl N-[2-amino-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]glysinat

6-(Metyloksy)-2,3-pyridindiamin (21,7 g, estimert 87 % renhet, 136 mmol) ble oppløst i acetonitril (500 ml) ved romtemperatur under argon og deretter behandlet med kaliumkarbonat (24,38 g, 176 mmol) og etylbromacetat (18,13 ml, 163 mmol). Reaksjonen ble
25 omrørt ved romtemperatur over natten. Acetonitrilen ble deretter fjernet *in vacuo*. Reaksjonen ble gjentatt ved anvendelse av mer 6-(metyloksy)-2,3-pyridindiamin (20,68 g, 87 % renhet, 129 mmol), i acetonitril (500 ml), kaliumkarbonat (23,23 g) og etylbromacetat (17,27 g) og reaksjonen ble igjen omrørt ved romtemperatur over natten og acetonitrilen ble deretter fjernet *in vacuo*. Restene ble fordelt mellom vann (1 l) og etylacetat (1 l) og lagene separert. Det vandige laget ble ekstrahert én gang til med etylacetat (1 l) og de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄, filtrert og dampet inn for å gi en lilla olje (64 g). Oljen ble behandlet med DCM (300 ml) og de uløselige urenheter filtrert av. DCM-løsningen ble fylt på en 800 g silikakolonne og eluert med 0-2 %

MeOH/DCM for å gi 40,6 g ønsket produkt som et brunt faststoff (LCMS og NMR konsistent med 75 % ønsket produkt med 15 % cyclisert produkt 6-(metyloksy)-1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-3(2H)-on og 6,4 g cyclisert produkt 6-(metyloksy)-1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-3(2H)-on som et lilla faststoff.

5 MS (ES+) m/z 226 (MH⁺).

(d) 6-(Metyloksy)-1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-3(2H)-on

Etyl N-[2-amino-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]glysinat (40,6 g, 135 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (THF) (1 l) ved romtemperatur under argon og behandlet med kalium tert-butoksid (15,17 g, 135 mmol). Etter 2 h ved romtemperatur ble mettet NH₄Cl (500 ml) tilsatt og THF dampet inn. Vann (500 ml) ble tilsatt fulgt av 20 % MeOH/DCM (1 l); det uløselige materialet ble filtrert av, vasket med dietyleter og tørket i vakuumovnen ved 40°C over natten for å gi det ønskede produkt som et gult faststoff (15,3 g): LCMS og NMR konsistent med produkt (9 % oksidert materiale foreligger ved NMR).

15

De to fasene ble overført til en separasjonstrakt og separert. Det vandige laget ble ekstrahert to ganger til med 20 % MeOH/DCM (2 x 500 ml) og de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket, MgSO₄ filtrert og dampet inn for å gi et brunt faststoff som ble vasket med rikelig dietyleter for å gi mer av det ønskede produktet som et blekgrønt faststoff (7,7 g): LCMS og NMR konsistent med produkt (20 % oksidert materiale foreligger ved NMR).

20

MS (ES+) m/z 180 (MH⁺).

Alternativ prosedyre:

25 Etyl N-[2-amino-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]glysinat (16,2 g, 72 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (500 ml) og avkjølt til 0°C (isbadavkjøling) under argon. Dette ble deretter behandlet med kalium tert-butoksid (1M i THF, 80 ml, 80 mmol). Etter 1,5 h ble reaksjonen behandlet med eddiksyre (80 mmol) og dampet inn for å gi et mørkt faststoff. Dette ble tritureret med vann (200 ml), filtrert og tørket in vacuo (~13 g, kvant.), som kan bli brukt uten ytterligere rensing

30

(e) Fenylmetyl 6-(metyloksy)-3-okso-3,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-1(2H)-karboksylat

Til 6-(metyloksy)-1,4-dihydropyrido[2,3-b]pyrazin-3(2H)-on (6,35 g, 35,4 mmol) i etylacetat (600 ml)/natriumbikarbonat (mettet løsning) (200 ml) omrørt kraftig, ble det ved romtemperatur tilsatt benzyklorformiat (5,31 ml, 37,2 mmol). Etter 45 minutter var reaksjonen fullstendig. Lagene ble separert og det organiske laget ble tørket på magne-

35

siumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi det ønskede produkt som et off-white faststoff (11 g, 99 %).

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

- 5 (f) Fenylmetyl 6-(metyloksy)-4-[(2*R*)-2-oksiranylmetyl]-3-okso-3,4-dihydropyrido[2,3-
b]pyrazin-1(2H)-karboksylat

Fenylmetyl 6-(metyloksy)-3-okso-3,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-1(2H)-karboksylat (11 g, 35,1 mmol) ble oppløst i DMF (300 ml) ved romtemperatur under argon for å gi en gul løsning. Løsningen ble deretter avkjølt med et isbad og behandlet med natrium-
10 hydrid (1,685 g, 42,1 mmol). Løsningen ble tillatt å varmes til romtemperatur. Etter 20 minutter ble (2*S*)-2-oksiranylmetyl 3-nitrobenzensulfonat (9,56 g, 36,9 mmol) tilsatt. Etter 1 h var alt utgangsmaterialet forbrukt slik at reaksjonen ble behandlet med en mettet løsning av natriumbikarbonat (350 ml) og det vandige laget ble ekstrahert med DCM (3 x 400 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket på magnesiumsulfat,
15 filtrert og dampet inn for å gi en lysebrun olje (16,93 g). Produktet ble brukt som ubearbeidet produkt i det neste trinnet.

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

- 20 (g) Fenylmetyl (1*S*)-1-(hydroksymetyl)-3,8-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-karboksylat

Fenylmetyl 6-(metyloksy)-4-[(2*R*)-2-oksiranylmetyl]-3-okso-3,4-dihydropyrido[2,3-
b]pyrazin-1(2H)-karboksylat (ubearbeidet, 15,93 g, estimert 32,8 mmol) ble oppløst i DMF (250 ml) ved romtemperatur og varmet ved 130°C i 2 netter og ved 120°C i én natt. Reaksjonen var fullstendig slik at DMF ble dampet inn og resten behandlet med
25 vann/saltløsning (350/50 ml) og DCM (500 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert én gang til med DCM (500 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi en brun olje som ble tørket under høyt vakuum over helgen. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-10 % metanol/diklormetan gradient for å gi det øns-
30 kede produkt som et gyllent skum (3,6 g, 30,9 %).

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

- 35 (h) (1*S*)-1-(Hydroksymetyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion
Fenylmetyl(1*S*)-1-(hydroksymetyl)-3,8-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-5-karboksylat (1,6 g, 4,50 mmol) ble oppløst i etanol (100 ml) ved romtemperatur og deretter behandlet med palladium på karbon (10 % pasta) (1 g, 0,940 mmol). Alt ble omrørt ved romtemperatur under 1 atm hydrogen i 3 timer. Reaksjonen ble der-

etter filtrert gjennom en Celitepute og urenhetene vasket med mer etanol. Produktet ble deretter eluert med DMF (400 ml) og DMF-en dampet inn for å gi et brunt faststoff (780 mg). Faststoffet ble deretter suspendert i 30 % MeOH/DCM (150 ml) og omrørt med mangandioksid (1,174 g, 13,51 mmol) ved romtemperatur i 5 h og deretter filtrert gjennom en pute av Celite som ble vasket med 20 % metanol/diklormetan (100 ml). Løsemidlene ble dampet inn for å gi den ønskede forbindelse som et brunt faststoff (750 mg, 76 %).

MS (ES+) m/z 220 (MH⁺).

- (i) [(1S)-3,8-Diokso-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-yl]metyl metansulfonat
(1S)-1-(Hydroksymetyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (750 mg, 3,42 mmol) ble suspendert i tørr DCM (100 ml) ved romtemperatur under argon og deretter behandlet med trietylamin (0,572 ml, 4,11 mmol). Blandingen ble deretter avkjølt ved anvendelse av et is-vann bad. Metansulfonylchlorid (0,293 ml, 3,76 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble tillatt å varmes opp til romtemperatur. Etter 50 minutter var det ikke noe utgangsmateriale igjen så blandingen ble vasket med mettet NaHCO₃ (100 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med 20 % MeOH/DCM (2 x 100 ml); de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi produktet som et brunt skum (1,05 g, 90 % renhet ved LCMS). MS (ES+) m/z 297,9 (MH⁺).

- (j) 1,1-Dimetyletyl(1-{[(1R)-3,8-diokso-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-yl]metyl}-4-piperidiny)karbamat
En løsning av [(1S)-3,8-diokso-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-1-yl]metyl metansulfonat (1,05 g, 3,53 mmol) i tørr acetonitril (50 ml) ved romtemperatur under argon ble behandlet med pyridin (0,343 ml, 4,24 mmol), fulgt av 1,1-dimetyletyl 4-piperidinykarbamat (0,884 g, 4,24 mmol). Blandingen ble varmet ved 70°C i 1,5 h og deretter ved 90°C i 3 h. LCMS viste ~25 % av produkt. Så ble 0,5 ekv pyridin og 0,5 ekv 1,1-dimetyletyl 4-piperidinykarbamat tilsatt og reaksjonen ble varmet ved 90°C over natten og deretter omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonen var fullstendig. Løsemidlet ble dampet inn og resten fordelt mellom mettet NaHCO₃ og 20 % metanol/diklormetan (100 ml/ 100 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med 20 % metanol/diklormetan igjen (2 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi 1,7 g ubearbeidet produkt som ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-5 % metanol/diklormetan gradient for å gi produktet som et gult faststoff (0,57 g, 40,2 %).

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

(k) (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidiny)l)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion dihydroklorid

- 5 En løsning av 1,1-dimetyletyl(1-[(1*R*)-3,8-diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-1-yl)metyl]-4-piperidiny)karbammat (0,57 g, 1,420 mmol) i kloroform (7 ml) ved romtemperatur ble behandlet med 4*M* HCl i 1,4-dioksan (7 ml). Et faststoff ble utfelt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 0,5 h ble noe metanol tilsatt for å løse opp det meste av faststoffet, fulgt av toluen og alle løsemidlene ble fjernet for
- 10 å gi produktet som et gult faststoff (0,53 g, 100 %).

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

(l) Tittelforbindelse

- En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)l)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion dihydroklorid (165 mg, 0,441 mmol) i kloroform (10 ml) og
- 15 metanol (0,4 ml) ved romtemperatur under argon ble behandlet med trietylamin (0,184 ml, 1,323 mmol) og omrørt i 0,25 h (suspensjonen ble til en løsning). [1,3]Oksatiolo-[5,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) (73,7 mg, 0,441 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h.
- 20 Natrium triacetoksyborhydrid (280 mg, 1,323 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1,5 h viste LCMS at det fremdeles var noe imin til stede i blandingen så 1 ekv natrium triacetoksyborhydrid ble tilsatt. Etter 1 h ble mettet NaHCO₃ (50 ml) tilsatt fulgt av 20 % metanol/diklormetan (80 ml) og det vandige laget ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Det vandige laget ble ekstra-
- 25 hert igjen to ganger med 20 % metanol/diklormetan (2 x 80 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på magnesiumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi 215 mg ubearbeidet produkt som ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-20 % metanol/diklormetan gradient for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et gult faststoff (185 mg, 93 %).

- 30 δ H CDCl₃, (250 MHz) 1,20-1,45 (m, 2H), 1,75-2,75 (m, 8H), 2,94 (d, 1H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 5,74 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

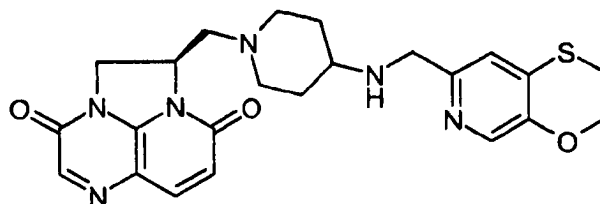
MS (ES+) m/z 453 (MH^+).

- 35 Tittelforbindelsen ble fremstilt ved oppløsning av den frie basen i metanol/diklormetan og behandling av den med 1 ekvivalent 1*M* HCl i dietyleter. Dette ble deretter dampet inn til tørrhet og tørket i vakuumeksikatoren i nærvær av P₂O₅.

Eksempel 13B (1*R*)-1-({4-([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion benzoat (1*R*)-1-({4-([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid (45 mg, 0,092 mmol) ble rensset ved anvendelse av en AD-H kolonne med CH₃CN:CH₃OH: ,1 % isopropylamin. Hovedtoppen ble samlet og løsemidlet ble fjernet. Benzoatsaltet ble laget ved oppløsning av forbindelsen i MeOH og tilsetning av én ekvivalent av benzosyren. Løsningen ble omrørt i 1 time, løsemidlet ble fjernet for å gi produktet.

Eksempel 13C (1*R*)-1-({4-([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion fumarat (1*R*)-1-({4-([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid (49 mg, 0,100 mmol) ble oppløst i MeOH 10 ml og fylt på en SCX patron 2 g (forhåndsfuktet med metanol). Det ubearbeidede stoffet ble adsorbent på patronen og deretter ble patronen vasket med metanol (15 ml). Produktet ble eluert ved anvendelse av 2 M NH₃ i metanol (15 ml); fraksjonen inneholdende produktet ble dampet inn for å gi fritt aminprodukt (41,5 mg, 92 % gjenvinning). LCMS og NMR konsistent med produkt. Det frie aminet ble oppløst i en liten mengde DCM/MeOH, behandlet med 1 ekv. fumarsyre (10,6 mg) og omrørt i 10 minutter. Løsemidler ble fjernet og faststoffet tørket i eksikatorens (P₂O₅) over natten for å gi produktet som et hvitt faststoff (51 mg, LCMS og NMR konsistent med produkt).

Eksempel 14 (1*R*)-1-({4-((2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion dihydroklorid (160 mg, 0,428 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 13(k) eller 15(d)) i kloroform (10 ml) og metanol (0,400 ml) under argon ved romtemperatur ble behandlet med trietylamin (0,179 ml, 1,283 mmol) og omrørt i 0,25 h ved romtemperatur (alt gikk over til løsning). 2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-

c]pyridin-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 60) (77 mg, 0,428 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Natrium triacetoksyborhydrid (272 mg, 1,283 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1,5 h var det fremdeles noe imin til stede ved

5 LCMS så 1 ekvivalent natrium triacetoksyborhydrid ble tilsatt. Etter 1 h ble mettet NaHCO₃ (50 ml) tilsatt fulgt av 20 % metanol/diklormetan (80 ml) og det vandige ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Det vandige laget ble ekstrahert igjen to ganger med 20 % metanol/diklormetan (2 x 80 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på MgSO₄, filtrert og dampet inn for å gi 215 mg ubearbeidet produkt som ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-20 % metanol/

10 diklormetan gradient for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som gult skum (179 mg, 90 %).

¹H CDCI₃, (250 MHz) 1,20-1,50 (m, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,95-2,40 (m, 3H), 2,45-2,75 (m, 3H), 2,94 (d, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,30-4,50 (m, 3H), 4,50-4,65 (m,

15 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,01 (s, 1H).

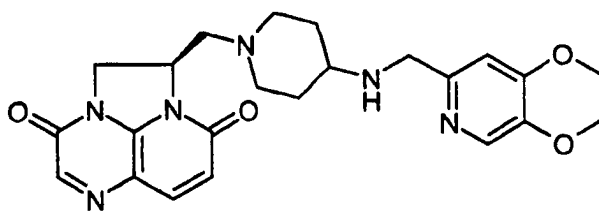
MS (ES+) m/z 467 (MH⁺).

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved oppløsning av den frie basen i DCM/MeOH og behandling av den med 1 ekvivalent 1M HCl i dietyler. Dette ble deretter dampet inn til tørrhet og tørket i vakuumeksikatoren i nærvær av P₂O₅.

20

Eksempel 15 (1R)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-1-piperidiny}metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion

25 **dihydroklorid**



(a) Fenylmetyl(1S)-1-{{[(metylsulfonyl)oksy]metyl}-3,8-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-5-karboksylat

Fenylmetyl(1S)-1-(hydroksymetyl)-3,8-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5H,8H-2a,5,8a-triaza-

30 acenaftylen-5-karboksylat (242 mg, 0,681 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 13(g)) ble oppløst i DCM (10 ml) ved romtemperatur under argon og deretter behandlet med trietylamin (0,114 ml, 0,817 mmol). Blandingen ble deretter avkjølt ved anvendelse av et is-vann bad. Metansulfonylchlorid (0,058 ml, 0,749 mmol) ble deretter tilsatt

og reaksjonen ble tillatt å varmes opp til romtemperatur. Etter 1 h ble blandingen vasket med mettet NaHCO_3 (10 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med DCM (2 x 50 ml) og de kombinerte organiske ekstrakter tørket på MgSO_4 , filtrert og dampet inn for å gi produktet som et gult skum (232 mg, 95 % renhet ved LCMS, 74,7 %).

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

(b) Fenylmetyl (1*R*)-1-{{[4-({[(1,1-dimetyletyl)oksy]karbonyl}amino)-1-piperidinyl]-metyl}}-3,8-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-5-karboksylat
Fenylmetyl (1*S*)-1-{{[(metylsulfonyl)oksy]metyl}}-3,8-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*,8*H*-
10 2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-5-karboksylat (232 mg, 0,508 mmol) ble oppløst i tørr acetonitril (10 ml) ved romtemperatur under argon og behandlet med pyridin (0,049 ml, 0,610 mmol). 1,1-Dimetyletyl 4-piperidinylkarbammat (127 mg, 0,610 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble varmet opp ved 70°C over natten. Deretter ble 0,049 ml pyridin og 127 mg 1,1-dimetyletyl 4-piperidinylkarbammat tilsatt til reaksjonen og temperaturen
15 ble øket til 80°C i 8 h og deretter ble reaksjonen omrørt ved romtemperatur over natten. Løsemidlet ble dampet inn og resten fordelt mellom mettet NaHCO_3 og DCM (50/50 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med DCM igjen (2 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4) filtrert og dampet inn for å gi 280 mg ubearbeidet produkt som ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av
20 en 0-5 % metanol/diklormetan gradient for å gi produktet som en gul gummi (130 mg, 47,6 %).

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

(c) 1,1-Dimetyletyl(1-{{[(1*R*)-3,8-diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-1-yl]metyl}}-4-piperidinyl)karbammat
25 Fenylmetyl (1*R*)-1-{{[4-({[(1,1-dimetyletyl)oksy]karbonyl}amino)-1-piperidinyl]-metyl}}-3,8-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-5-karboksylat (130 mg, 0,242 mmol) ble oppløst i etanol (10 ml) ved romtemperatur og deretter behandlet med palladium på karbon (10 % pasta) (100 mg, 0,094 mmol). Alt ble omrørt
30 ved romtemperatur under 1 atm hydrogen i 3 timer. Reaksjonen ble deretter filtrert gjennom en Celite-pute og vasket med mer etanol (50 ml). Etanolen ble dampet inn for å gi en gul gummi (79 mg) som ble oppløst i DCM (~10 ml) og omrørt med mangandioksid (63,1 mg, 0,725 mmol) ved romtemperatur over natten. Deretter ble 1,5 ekvivalenter til av mangandioksid tilsatt (32 mg) og reaksjon ble omrørt ved romtemperatur i 3
35 h. Det var fremdeles utgangsmateriale til stede ved LCMS så 2 ekvivalenter mangandioksid ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h deretter filtrert gjen-

nom en Celite-pute. Celite-puten ble vasket med DCM og løsemidlene ble dampet inn for å gi produktet som et brunt faststoff (76 mg, 78 %).

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

- 5 (d) (1*R*)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion dihydroklorid

En løsning av 1,1-dimetyletyl(1-[(1*R*)-3,8-diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-1-yl]metyl)-4-piperidinyl]karbamat (76 mg, 0,189 mmol) i kloroform (2 ml) ved romtemperatur ble behandlet med 4*M* HCl i 1,4-dioksan (2 ml). Et faststoff ble
10 felt ut og blandingen ble omrørt romtemperatur. Etter 0,5 h var reaksjonen fullstendig så noe metanol ble tilsatt for å løse opp det meste av faststoffet, fulgt av toluen og alle løsemidlene ble fjernet for å gi produktet som et mørkegult faststoff (70,9 mg, 99 %).
MS (ES+) m/z 302 (MH^+).

- 15 (e) Tittelforbindelse

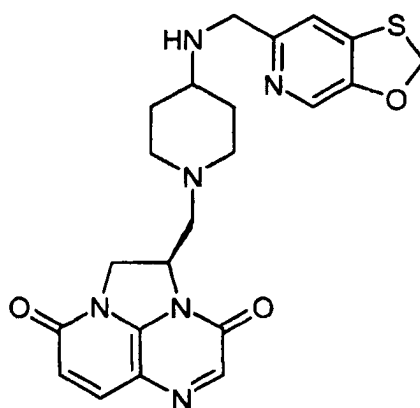
En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion dihydroklorid (70 mg, 0,187 mmol) i kloroform (5 ml) og metanol (0,2 ml) ved romtemperatur under argon ble behandlet med trietylamin (0,078 ml, 0,561 mmol) og omrørt i 0,25 h. Alt ble til løsning; 2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-
20 c]pyridin-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 2(c) eller WO03/087098 Eksempel 19(d))) (30,9 mg, 0,187 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Natrium triacetoksyborhydrid (119 mg, 0,561 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1,5 h ble 1 ekv til av natrium triacetoksyborhydrid tilsatt. Etter 1 h ble mettet $NaHCO_3$ (50 ml) tilsatt fulgt
25 av 20 % MeOH/DCM (50 ml) og det vandige laget ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Det vandige laget ble ekstrahert igjen to ganger med 20 % MeOH/DCM (2 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på $MgSO_4$, filtrert og dampet inn for å gi 90 mg ubearbeidet produkt som ble rensset ved silikakromatografi ved anvendelse av en 0-20 % metanol/diklormetan gradient for å gi den frie
30 basen av tittelforbindelsen som en lysegul gummi (60 mg, 71 %).

δH $CDCl_3$, (250 MHz) 1,25-1,50 (m, 2H), 1,86 (t, 2H), 2,10-2,75 (m, 6H), 2,93 (d, 1H), 3,00-3,15(m, 1H), 3,79 (s, 2H), 4,20-4,45 (m, 5H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

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

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved oppløsning av den frie basen i DCM/MeOH og behandling av den med 2 ekvivalenter 1M HCl i dietyleter. Dette ble deretter dampet inn til tørrhet og tørket i vakuumeksikatoren i nærvær av P₂O₅.

5 **Eksempel 16A** (2*R*)-2-({4-[[([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidiny]metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



(a) 2-{{6-(Metyloksy)-3-nitro-2-pyridinyl] amino}-1,3-propandiol

10 6-Metoksy-2-klor-3-nitropyridin (36,94 g, 195,9 mmol) og 2-aminopropan-1,3-diol (35,65 g, 391,3 mmol, 2 ekv.) ble omrørt i etanol (500 ml) ved tilbakeløp under argon i 3 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur og fikk stå over natten. Løse- midlet ble delvis fjernet under redusert trykk (til *ca.* 150 ml) og den resulterende klare gule slurryen ble tømt i is-vann (1,5 l) med kraftig omrøring. Blandingen ble omrørt i 1

15 time deretter filtrert med sug mens den var kald. Faststoffet ble vasket med iskaldd vann (200 ml) og lufttørket for å gi tittelforbindelsen som et klart gult faststoff (45,03 g, 94 %). LCMS viste ønsket produkt (93 %) pluss 7 % utgangsmateriale. Produktet ble brukt uten ytterligere rensing.

MS (ES+) *m/z* 244 (MH⁺)

20

(b) *N*-(2,2-Dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)-3-nitro-2-pyridinamin

2-{{6-(Metyloksy)-3-nitro-2-pyridinyl]amino}-1,3-propandiol (53,93 g, 228,7 mmol) ble omrørt i 2,2-dimetoksypropan (900 ml) under argon og *p*-toluensulfonsyre mono- hydrat (1,00 g) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Denne

25 ble fortynnet med diklormetan (1 l) og den resulterende løsningen ble behandlet med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (20 ml) og fast natriumhydrogenkarbonat (20 g) med kraftig omrøring (bobling). Blandingen ble kraftig omrørt i 20 minutter, deretter ble det resterende vannet absorbert ved tilsetning av vannfritt natriumsulfat. Blandingen

ble filtrert med sug og faststoffene ble vasket med DCM (500 ml). Det kombinerte filtrat pluss vaskeløsninger ble dampet inn under redusert trykk for å gi et gult faststoff som ble omrørt med petroleumeter (40-60°) over helgen. Faststoffet ble isolert ved filtrering med sug, vasket med petroleumeter (40-60°) og lufttørket for å gi tittelforbindelsen som et klart gult faststoff 57,83 g, 92 %).

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

(c) N^2 -(2,2-Dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)-2,3-pyridindiamin

N -(2,2-Dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)-3-nitro-2-pyridinamin (35,00 g, 123,6 mmol) ble delt i 2 alikvoter, hver av disse ble tatt opp i 1,4-dioksan (500 ml) og hydrogenert over 10 % Pd på karbon (pasta, 1:1 w:w med vann, 4,00 g) under 1 atm. hydrogentrykk, ved romtemperatur over natten. Blandingene ble filtrert med sug gjennom Celite, ved anvendelse av et argonteppe og ved å være forsiktige for å minimere kontakt av produktet med luft. Løsningen ble dampet inn under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en dyp lilla olje. Denne ble brukt umiddelbart i det neste trinnet.

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

(d) Etyl N -[2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl]glysinat Ubearbeidet N^2 -(2,2-dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)-2,3-pyridindiamin fremstilt i Eksempel 16A(c) (antatt 123,6 mmol) ble oppløst i vannfri DMF (500 ml) under argon og vannfri kaliumkarbonat (37,56 g, 2,2 ekv.) ble tilsatt, fulgt av etylbromacetat (12,31 ml, 0,9 ekv.). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsemidlet ble fjernet under redusert trykk og den resulterende rødaktig-brune slurryen ble fordelt mellom DCM (1,2 l) og vann (300 ml). Den organiske fasen ble separert og vasket med vann (300 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og dampet inn under redusert trykk for å gi en mørkerød olje, denne ble tatt opp i et minimum av DCM og renses ved kolonnekromatografi på silika (eluert med 5 %-60 % etylacetat i petroleumeter (40-60°)). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en mørk oransje olje (35,42 g, 84 %).

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

(e) 4-(2,2-Dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)-1,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on

Etyl N -[2-[(2,2-dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)amino]-6-(metyloksy)-3-pyridinyl] glysinat (35,42 g, 104,4 mmol) ble oppløst i tørr THF (500 ml) og løsningen ble tilsatt dråpevis over 2 timer til en avkjølt (0°C) suspensjon av natriumhydrid (4,173 g 60 % w:w dispersjon i olje, 1,00 ekv.) i tørr THF (500 ml) under argon. I løpet av tilsetningen ble

suspensjonens farge endret fra oransje til grønn. Blandingen ble omrørt ved 0°C i ytterligere 15 minutter, deretter tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt ved rt i 1 time. Blandingen ble avkjølt til 0°C og mettet ammoniumklorid (15 ml) ble tilsatt forsiktig med kraftig omrøring (bobling observert). Etter at bobling hadde opphørt, ble blandingen tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 4 timer deretter fortynnet med etylacetat (500 ml) og filtrert med sug. Faststoffene ble vasket med etylacetat (300 ml) og det kombinerte filtrat pluss vaskeløsninger ble dampet inn under redusert trykk for å gi et mørkebrunt faststoff. Dette ble omrørt med petroleumeter (40-60°) (500 ml) pluss etylacetat (20 ml) i 2 h og filtrert med sug for å gi et lysere brunt faststoff som ble vasket med petroleumeter (40-60°) (100 ml) og lufttørket for å gi tittelforbindelsen som et amorft lærfarget faststoff (25,37 g, 82,8 %).

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

(f) 4-(2,2-Dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4*H*)-on 4-(2,2-Dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)-1,4-dihydropyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(2*H*)-on (25,37 g) og aktivert mangandioksid (120 g, ~15 ekv.) ble omrørt i DCM (500 ml) ved romtemperatur i 2 timer deretter over natten. Blandingen ble filtrert med sug og faststoffene ble vasket med DCM (2 x 100 ml). Det kombinerte filtrat pluss vaskeløsninger ble dampet inn under redusert trykk for å gi et brunt skum; dette ble rensed ved kolonnekromatografi på silika (ved å eluere med 0 %-100 % etylacetat i petroleumeter (40-60°)). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et lyst lærfarget faststoff (17,40 g, 69 %).

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

(g) 4-[2-Hydroxy-1-(hydroksymetyl)etyl]-6-(metyloksy)pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4*H*)-on 4-(2,2-Dimetyl-1,3-dioksan-5-yl)-6-(metyloksy)pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4*H*)-on (17,40 g, 59,7 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (THF) (220 ml) for å gi en mørkegul løsning. 1M HCl aq. (200 ml) ble tilsatt (kortvarige blå og grønne farger forekom i løsningen) og den nå lysegule løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble konsentrert til ca. 300 ml på en rotasjonsfordamper ved anvendelse av et kaldt vannbad (noe faststoff ble utfelt i løpet av denne prosedyren) ble deretter omrørt kraftig mens fast natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt i porsjoner (forsiktig: bobling) inntil blandingen var ca. pH 8. Det resulterende gule faststoffet ble samlet ved filtrering med sug, vasket med vann (2 x 20 ml) og lufttørket for å gi tittelforbindelsen som et amorft gult faststoff (13,805 g, 91 %).

MS (ES+) m/z 252 (MH⁺).

(h) (3,8-Diokso-1,2,5a,8b-tetrahydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-yl)metyl metansulfonat

I en 1 l rundbunnet kolbe ble det plassert 4-[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etyl]-6-(metyloksy)pyrido[2,3-*b*]pyrazin-3(4*H*)-on (11,330 g, 45,1 mmol). Vannfri kloroform
 5 (280 ml) ble tilsatt, fulgt av trietylamin (31,4 ml, 225 mmol) og metansulfonsyreanhydrid (31,4 g, 180 mmol) for å gi en mørke gul-brun løsning. I løpet av tilsetning av metansulfonsyreanhydridet, forekom en eksoterm som var tilstrekkelig til å forårsake at løsemidlet koker. Blandingen ble omrørt kraftig ved tilbakesløp under argon i 4,5 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur, fortynnet med DCM til ca. 600 ml,
 10 og vasket med vann (200 ml). Den organiske fasen ble separert, og den vandige fasen ble ekstrahert med DCM (2 x 200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over vannfri natriumsulfat, filtrert og dampet inn under redusert trykk for å gi ubearbeidet mesylat som en mørkebrun olje. Dette fikk stå over natten under 40-60° petroleumeter (200 ml) pluss DCM (50 ml). Det resulterende faststoffet ble isolert ved filtrering
 15 med sug, vasket med 4:1 petrol:DCM (2 x 50 ml) og lufttørket for å gi tittelforbindelsen som et brunt amorft faststoff (6,950 g, 52 %)
 MS (ES+) *m/z* 332 (MNa+), 298 (MH+).

(i) 1,1-Dimetyletyl{1-[(3,8-diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-yl)metyl]-4-piperidinyll}karbamat
 20 Ubearbeidet (3,8-diokso-1,2,5a,8b-tetrahydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-yl)metyl metansulfonat (6,950 g, 23,38 mmol) ble oppløst i tørr acetonitril (200 ml) og blandingen ble behandlet med pyridin (7,55 ml, 94,0 mmol) fulgt av 1,1-dimetyletyl 4-piperidinyllkarbamat (10,30 g, 51,4 mmol). Blandingen ble omrørt ved tilbakesløp under argon i 3 h deretter ved 50°C over helgen. Blandingen ble deretter omrørt ved 90°C i 2
 25 timer, deretter ble de flyktige forbindelsene fjernet under redusert trykk og resten ble fordelt mellom DCM (600 ml) og vann (100 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ble ekstrahert med DCM (2 x 200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann (2 x 100 ml) tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og
 30 dampet inn under redusert trykk for å gi et mørkt lærfarget faststoff; dette ble tatt opp i et minimum av 5 % MeOH i DCM og kromatografert på silika, ved å eluere med 0-10 % MeOH i DCM. Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et amorft blekt lærfarget faststoff (5,444 g, 56,8 %)
 MS (ES+) *m/z* 424 (MNa+), 402 (MH+).

35

(j) 2-[(4-Amino-1-piperidinyll)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (Racemisk og Enantiomer 1 og 2 syntese)

Fremgangsmåte A (Racemisk syntese):

1,1-Dimetyletyl {1-[(3,8-diokso-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5, 8a-triazaacenaftilen-2-yl)metyl]-4-piperidinyll}karbamat (1,630 g, 4,06 mmol) ble suspendert i DCM (30 ml) og 4M HCl i 1,4-dioksan (15 ml) ble tilsatt for å gi en klar gul suspensjon (og gassutvikling). Den klare gule blandingen ble tillatt å stå ved romtemperatur i 1 time. LCMS viste at intet utgangsmateriale var igjen. Løsemidlene ble fjernet under redusert trykk og resten ble tørket under redusert trykk over natten for å gi dihydrokloridsaltet av tittelforbindelsen som et amorft lærfarget faststoff (1,760 g (> teoretisk utbytte for dihydrokloridet på grunn av nærværet av resterende løsemiddel).

10

En porsjon av det ubearbeidede dihydrokloridet (0,513 g) ble oppløst i metanol (4 ml) pluss vann (1 ml) og påført til en SCX kolonne (10 g) (prekondisjonert med 2 kolonnevolumer metanol). Kolonnen ble deretter eluert, under gravitasjon, ved anvendelse av (i) metanol (2 x 50 ml), (ii) 0,5M ammoniakk i metanol (3 x 50 ml fraksjoner). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den ubearbeidede tittelforbindelsen som et lærfarget amorft faststoff (410 mg), som inneholdt metanoluløselig materiale som ikke var synlig ved LCMS (muligens ammoniumklorid). Produktet ble ristet med metanol (30 ml) og suspensjonen ble filtrert. Faststoffet ble vasket med metanol (20 ml) og de kombinerte filtrat- og vaskeløsninger ble dampet inn under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (360 mg, 87 %).

MS (ES+) m/z 302 (MH⁺).

20

Fremgangsmåte B

1,1-Dimetyletyl {1-[(3,8-diokso-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-2-yl)metyl]-4-piperidinyll}karbamat (9,735 g, 24,25 mmol) ble suspendert i DCM (90 ml) og 4M HCl i 1,4-dioksan (45 ml) ble tilsatt for å gi en klar gul suspensjon (og gassutvikling). Den klare gule blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemidlene ble fjernet under redusert trykk for å gi det ubearbeidede dihydrokloridet som et klart gult amorft faststoff (10,420 g) inneholdende resterende løsemiddel)

30

Det racemiske dihydrokloridet (10,4 g) ble separert til dets to enantiomerer ved preparativ chiral HPLC ved anvendelse av en Chiralpak AD (20 mikron) preparativ kolonne med 50:50:0,1 acetonitril:metanol:isopropylamin som den mobile fase i tre porsjoner. Alfa-verdien var 3,1 og basislinje separasjon ble observert i alle 3 gjennomkjøringer.

Det var ingen overlappende fraksjon og begge enantiomerer (som de frie baser) ble isolert i >99,8 ee hver.

35

(2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylene-3,8-dion (første komponent eluert): (3,30 g, lyst beige faststoff, chiral HPLC: 100 % ee).

MS (ES+) *m/z* 302 (MH⁺).

5 Optisk rotasjon: alfa D = -120° (C=1,00, metanol, 21,8°C).

(2*S*)-2-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylene-3,8-dion (andre komponent eluert): (3,30 g, lyst beige faststoff, chiral HPLC: 99,8 % ee).

10 MS (ES+) *m/z* 302 (MH⁺).

Optisk rotasjon: alfa D = +122° (C=1,00, metanol, 21,8°C).

(k) Tittelforbindelse

(2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylene-3,8-dion (100 mg, 0,332 mmol) ble omrørt med [1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-karb-
 15 aldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) (45 mg, 0,811 ekv.) i kloroform:metanol (9:1, v:v, 5 ml) ved romtemperatur i 2 timer; blandingen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (211 mg, 3,0 ekv.) med kraftig omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble quenched ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (1 ml). DCM (10 ml) ble tilsatt og kraftig omrøring ble fortsatt i
 20 10 min, fulgt av separasjon av fasene (hydrofob fritte). Den organiske fasen ble dampet inn under redusert trykk og det ubearbeidede produktet ble renset ved kolonnekromatografi på silika (ved å eluere med 0-12 % (2 M NH₃ i MeOH) i DCM). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk og tørket på vakuumlinsen over
 25 helgen for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et blekt gult skum (70 mg, 44,3 %)

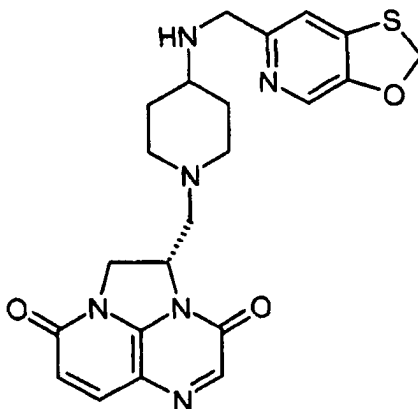
MS (ES+) *m/z* 453 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃) 8,00 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,77 (1H, d, *J*=9,7 Hz); 7,18 (1H, s); 6,39 (1H, d, *J*=9,7 Hz); 5,73 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, *J*=12,5 Hz, 4,6 Hz); 4,38
 30 (1H, dd, *J*=12,5 Hz, 9,2 Hz); 3,80 (2H, s); 3,13 (1H, dd, *J*=12,9 Hz, 3,5 Hz); 2,93 (1H, m); 2,70 (1H, dd, *J*=12,9 Hz, 9,0 Hz); 2,67 (1H, m); 2,50 (1H, m); 2,33 (1H, dt, *J* = 11,4 Hz, 2,6 Hz); 2,25 (1H, dt, *J*=11,4 Hz, 2,6 Hz); 1,85 (3H, m); 1,36 (2H, m).

Behandling av den frie basen over (70 mg) i DCM (1 ml) med én ekvivalent 1M HCl i
 35 dietyleter ga, etter fjerning av løsemidler under redusert trykk, tittelforbindelsen som et blekt lærfarget amorf faststoff (75 mg).

MS (ES+) *m/z* 453 (MH⁺).

Eksempel 17A (2S)-2-((4-([1,3]Oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-ylmetyl)amino)-1-piperidiny)metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



5 (2S)-2-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (100 mg, 0,332 mmol) ble omrørt med [1,3]oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) (45 mg, 0,811 ekv.) i kloroform:metanol (9:1, v:v, 5 ml) ved romtemperatur i 2 timer; blandingen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (211 mg, 3,0 ekv.) med kraftig omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble quenched ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (1 ml). DCM (10 ml) ble tilsatt og kraftig omrøring ble fortsatt i 10 min, fulgt av separasjon av fasene (hydrofob fritte). Den organiske fasen ble dampet inn under redusert trykk og det ubearbeidede produktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silika (2 M NH₃ i MeOH) i DCM. Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk og tørket på vakuumlinjen over helgen for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et blekgult skum (91 mg, 61 %).

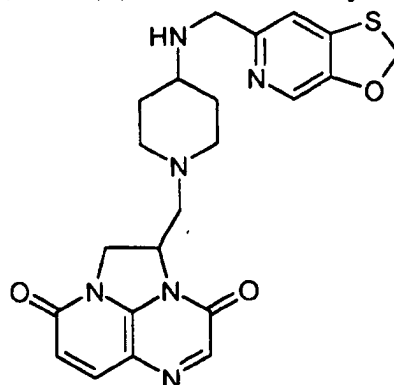
MS (ES+) m/z 453 (MH⁺).

20 ¹H NMR (CDCl₃) (identisk til det for (2R) enantiomer, Eksempel 16A) 8,00 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,77 (1H, d, J=9,7 Hz); 7,18 (1H, s); 6,39 (1H, d, J=9,7 Hz); 5,73 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J=12,5 Hz, 4,6 Hz); 4,38 (1H, dd, J=12,5 Hz, 9,2 Hz); 3,80 (2H, s); 3,13 (1H, dd, J=12,9 Hz, 3,5 Hz); 2,93 (1H, m); 2,70 (1H, dd, J=12,9 Hz, 9,0 Hz); 2,67 (1H, m); 2,50 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J=11,4 Hz, 2,6 Hz); 2,25 (1H, dt, J=11,4 Hz, 2,6 Hz); 1,85 (3H, m); 1,36 (2H, m).

Behandling av den frie basen over i DCM (1 ml) med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter ga, etter fjerning av løsemidler under redusert trykk, tittelforbindelsen som et amorft gult faststoff (95 mg).

MS (ES+) m/z 453 (MH⁺).

Eksempel 18 2-((4-([1,3]Oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



5

Racemisk 2-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (400 mg, 1,327 mmol) ble omrørt med [1,3]oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) (200 mg, 0,9 ekv.) i kloroform:metanol (9:1, v:v, 15 ml) ved romtemperatur i 30 min; blandingen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (844 mg, 3,0 ekv.) med kraftig omrøring ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonen ble quen-

10 chet ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (5 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 min. Den organiske fasen ble separert, tørket over vannfri Na₂SO₄ og dampet inn under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved

15 kolonnekromatografi på silika (ved å eluere med 0-12 % (2M ammoniakk i metanol) i DCM, passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den frie basen av den (racemiske) tittelforbindelsen som et blekgult skum (290 mg, 46,8 %).

MS (ES+) m/z 453 (MH⁺).

20 ¹H NMR (CDCl₃) (identisk med de for de homochirale prøver (Eksempel 16A og 17A) unntatt for posisjonen av NH-en) 8,00 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,77 (1H, d, J=9,7 Hz); 7,18 (1H, s); 6,39 (1H, d, J=9,7 Hz); 5,73 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J=12,5 Hz, 4,6 Hz); 4,38 (1H, dd, J=12,5 Hz, 9,2 Hz); 3,80 (2H, s); 3,13 (1H, dd, J=12,9 Hz, 3,5 Hz); 2,93 (1H, m); 2,70 (1H, dd, J=12,9 Hz, 9,0 Hz); 2,67 (1H, m); 2,50 (1H, m);

25 2,33 (1H, dt, J=11,4 Hz, 2,6 Hz); 2,25 (1H, dt, J=11,4 Hz, 2,6 Hz); 1,85 (2H, m); (NH under HOD topp ved 1,70); 1,36 (2H, m).

Den frie basen (290 mg) ble oppløst i DCM (5 ml) og behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter. Inndamping av løsemidlene under redusert trykk ga tittelforbindelsen

30 som et blekgult amorft faststoff (281 mg).

MS (ES+) m/z 453 (MH⁺)

Eksempel 16B (2*R*)-2-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion benzoat
5 og

Eksempel 17B (2*S*)-2-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion benzoat

Racemisk 2-({4-[(1,3)oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid, 200 mg, ble separert
10 til dens to enantiomerer ved preparativ chiral HPLC (ved anvendelse av en 21 x 250 mm Chiralpak IA, (5 mikron) preparativ kolonne) med 1:1 acetonitril (inneholdende 0,1 % isopropylamin) og acetonitril (inneholdende 0,1 % TFA) som den mobile fase.

(2*R*)-2-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (første komponent eluert): (81 mg)

15 Optisk rotasjon: {alfa}D ved 23,9°C = -85,58° (C = ,798 i MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH⁺).

Den frie basen ble oppløst i metanol og behandlet med benzosyre (1 ekvivalent). Inn-
damping av løsemidlene under redusert trykk ga produktet (Eksempel 16B) som benzo-
20 atsaltet.

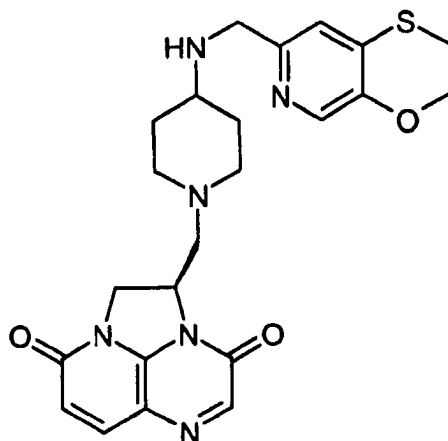
(2*S*)-2-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (andre komponent eluert): (76 mg)

Optisk rotasjon: {alfa}D ved 23,9°C = +84,9° (C = ,798 i MeOH)

MS (ES+) m/z 302 (MH⁺).

25 Den frie basen ble oppløst i metanol og behandlet med benzosyre (1 ekvivalent). Inn-
damping av løsemidlene under redusert trykk ga produktet (Eksempel 17B) som benzo-
atsaltet.

Eksempel 19 A (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-yl-metyl)amino]-1-piperidiny]metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



5 (2*R*)-2-[(4-Amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (600 mg, 1,991 mmol), 2,3-dihydro-[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 60) (325 mg, 0,900 ekv.) og 20 µl eddiksyre ble omrørt i kloroform:metanol (9:1, v:v, 30 ml) ved romtemperatur i 2 timer; blandingen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (1,266 g, 3,0 ekv.) med kraftig omrøring ved romtemperatur i 30 min. Blandingen ble quenched ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (6 ml). DCM (60 ml) ble tilsatt og kraftig omrøring ble fortsatt i 10 min, fulgt av separasjon av fasene (hydrofob fritte). Den organiske fasen ble dampet inn under redusert trykk og det ubearbeidede produktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silika (ved å
15 eluere med 0-12 % (2*M* NH₃ i MeOH) i DCM)

Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk og tørket under vakuum over natten for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et blekgult amorft faststoff (658 mg).

20 MS (ES⁺) *m/z* 467 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,25-1,40 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,90-2,95 (1H, m), 3,10-3,20 (3H, m), 3,75 (2H, s), 4,35-4,45 (3H, m), 4,50-4,60 (1H, dd), 5,00-5,10 (1H, m), 6,40 (1H, d), 7,00 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,85 (1H, s), 8,05 (1H, s).

25

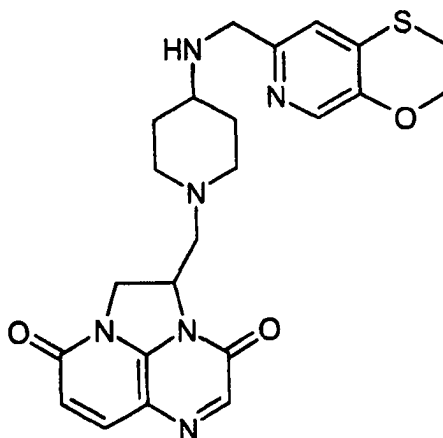
Den frie basen (650 mg, 1,393 mmol) ble suspendert i tørr DCM (10 ml) og en 1*M* løsning av hydrogenklorid i dietyleter (1393 µl, 1,000 ekv.) ble tilsatt. Systemet ble holdt forseglet og ristet i 1 minutt deretter ble løsemidlene fjernet under redusert trykk og

resten ble tørket under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et amorft gult faststoff (682 mg).

Eksempel 20 2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyll)metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid

Eksempel 19B (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyll)metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion trifluoracetat og

Eksempel 21 (2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyll)metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion



Racemisk 2-[(4-amino-1-piperidinyll)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (360 mg, 1,195 mmol) ble omrørt med 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 60) (195 mg, 0,9 ekv.) i kloroform:metanol (9: 1, v:v, 15 ml) ved romtemperatur i 30 min; blandingen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (760 mg, 3,0 ekv.) med kraftig omrøring ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonen ble quenched ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (5 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 min. Den organiske fasen ble separert, tørket over vannfri Na₂SO₄ og dampet inn under redusert trykk. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi på silika (ved å eluere med 0-12 % (2M ammoniakk i metanol) i DCM, passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et blekgult skum (235 mg, 42 %).

NMR og LC-MS identisk med produkt ifølge Eksempel 19A.

Den frie basen (225 mg) ble oppløst i DCM (5 ml) og behandlet med én ekvivalent av 1M HCl i dietyleter. Inndamping av løsemidlene under redusert trykk ga tittelforbindelsen (Eksempel 20) som et blekgult amorft faststoff (224 mg).

MS (ES+) m/z 467 (MH⁺).

5

Det racemiske hydrokloridet ifølge tittelen (Eksempel 20), 80 mg, ble separert til dets to enantiomerer ved preparativ chiral HPLC (ved anvendelse av en 21 x 250 mm Chiralpak IA, (5 mikron) preparativ kolonne) med 2:2:1 metanol:acetonitril:t-butanol (inneholdende 0,1 % isopropylamin) som den mobile fase.

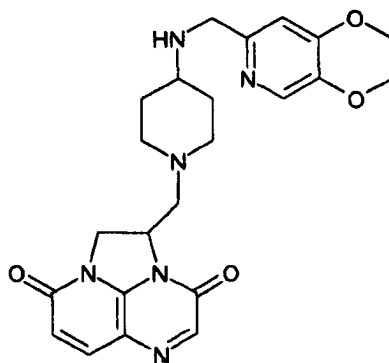
10 (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}-metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion (første komponent eluert): (31 mg) MS (ES+) m/z 467 (MH⁺).

2*R*-materialet var av 98,7 % renhet; ytterligere rensing ble utført ved omvendt-fase

15 HPLC på en Kromasil 5 mikron C-18 kolonne (21 mm x 250 mm) eluert med 9:1 vann (+0,1 % TFA) og acetonitril (+0,1 % TFA) (3 gjennomkjøringer) for å gi di-trifluoracetatsaltet (Eksempel 19B).

(2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}-metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion (andre komponent eluert): (32 mg) (Eksempel 21). Stereokjemien for denne forbindelsen ble bestemt ved lite molekyl røntgenkrystallografi. MS (ES+) m/z 467 (MH⁺).

25 **Eksempel 22 2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid**



Racemisk 2-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (50 mg, 0,166 mmol) ble omrørt i 9:1 v:v kloroform:metanol (2 ml) med 2,3-dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-karb-

30

aldehyd (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 2(c) eller WO03/087098 Eksempel 19(d)) (28 mg, 1,0 ekvivalent) ved romtemperatur i 30 minutter, deretter ble blandingen behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (105 mg, 3,0 ekvivalenter) med kraftig omrøring. Etter ytterligere 25 minutters omrøring, ble reaksjonen quenched ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (2 ml), fortynnet med diklormetan og omrørt kraftig ved romtemperatur i 20 minutter. Den organiske fasen ble separert (hydrofob fritte) og dampet inn under redusert trykk for å gi en oransje gummi; denne ble rensset ved kolonnekromatografi på silika (ved å eluere med 0-12 % (2M NH₃ i MeOH) i DCM). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et kremfarget amorft faststoff (30 mg, 40 %).

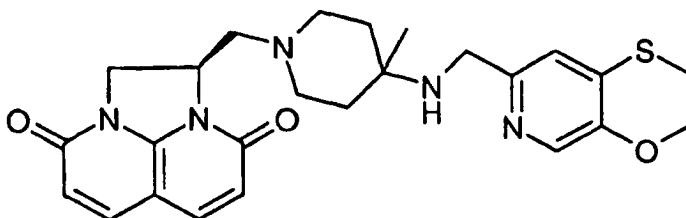
MS (ES+) m/z 451 (MH⁺).

¹H NMR (CD₃OD) δ 7,98 (1H, s); 7,88 (1H, d, J=9,7 Hz); 7,77 (1H, s); 6,94 (1H, s); 6,37 (1H, d, J=9,7 Hz); 5,12 (1H, m); 4,43 (2H, m); 4,35 (2H, m); 4,29 (2H, m); 3,73 (2H, s); 3,07 (1H, m); 3,03 (1H, m); 2,83 (1H, dd, J=13,2 Hz, 8,3 Hz); 2,70 (1H, m); 2,44 (1H, m); 2,26 (1H, dt, J=11,6 Hz, 2,4 Hz); 2,18 (1H, dt, J=11,6 Hz, 2,4 Hz); 1,85 (2H, m); 1,33 (2H, m).

Den frie basen ble oppløst i DCM (1 ml) og behandlet med en 1M løsning av hydrogenklorid i dietyleter (67 µl, 1,0 ekvivalent); beholderen ble forseglet og holdt ved romtemperatur i 5 minutter deretter ble løsemidlene fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (20 mg; noe produkt tapt på grunn av spruting ved inndamping av løsemidler).

MS (ES+) m/z 451 (MH⁺).

Eksempel 23 (1R)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-4-metyl-1-piperidinyl)metyl}-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



(a) 1,1-Dimetyletyl 4-metyl-4-({[(fenylmetyl)oksy]karbonyl}amino)-1-piperidinkarboksylat

En løsning av 1-{{[(1,1-dimetyletyl)oksy]karbonyl}-4-metyl-4-piperidinkarboksylsyre (12,092 g, 49,7 mmol) i toluen (300 ml) ble behandlet med trietylamin (13,85 ml, 99

mmol) og deretter difenylfosforylazid (21,42 ml, 99 mmol), varmet opp til 90°C i 2 h (bobling observert) før behandling med benzylalkohol (10,34 ml, 99 mmol). Reaksjonen ble deretter varmet opp ved 90°C i ytterligere 18 h, deretter avkjølt, behandlet med mettet vandig natriumbikarbonat (500 ml), de organiske ekstrakter ble separert og det vandige ekstrahert med dietyleter (200 ml), de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn, kjørt gjennom kolonne (0-50 % etylacetat:40-60 petroleumeter, R_f= 0,4 i 4:1 etylacetat:40-60 petroleumeter) for å gi produkt som en klar olje (15,473 g, 89 %).

10 (b) Fenylmetyl(4-metyl-4-piperidiny)karbamat

En løsning av 1,1-dimetyletyl 4-metyl-4-([(fenylmetyl)oksy]karbonyl)amino)-1-piperidinkarboksylat (15,473 g, 44,4 mmol) i DCM (50 ml) under argon ved rt, ble behandlet med trifluoreddiksyre (50 ml, 649 mmol) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonsblandingen ble deretter dampet inn, oppløst i vann (200 ml), vasket med dietyleter (3x 200 ml). Den vandige fasen ble deretter gjort basisk med fast kaliumkarbonat, ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 200 ml), disse organiske ekstrakter ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn for å gi produktet som en gul olje (6,327 g, 57 %). MS (ES+) m/z 249 (MH⁺).

20 (c) Fenylmetyl(1-([(2*R*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl)metyl])-4-metyl-4-piperidiny)karbamat

En løsning av (1*S*)-1-(hydroksymetyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (for en fremstilling se Eksempel 5A(g)) (1,494 g, 6,78 mmol) i DCM (50 ml) ved 0°C under argon ble behandlet med trietylamin (1,7 ml, 12,20 mmol) og deretter metansulfonylklorid (0,800 ml, 10,27 mmol) og deretter tillatt å varmes til rt og omrørt ved rt i 1 h. Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet med mettet vandig bikarbonat (200 ml) og blandingen ble ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn for å gi det ubearbeidede mesylat (2,082 g, 6,987mmol, 103 % ubearbeidet utbytte). Mesylatet ble oppløst i tørr acetonitril (30 ml) og deretter behandlet med pyridin (1,097 ml, 13,57 mmol) og en løsning av fenylmetyl(4-metyl-4-piperidiny)karbamat (3,164 g, 12,74 mmol) i tørr acetonitril (20 ml) og varmet opp ved tilbakeløp (oppvarmingsblokkering 95°C) i 6 h. Reaksjonsblandingen ble deretter dampet inn, behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (200 ml) og blandingen ble ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som et oransje faststoff som deretter ble kromatografert (0-10 %

metanol/DCM, $R_f = 0,5$ i 10 % metanol/DCM) for å gi produkt som et gult faststoff (1,848 g, 61 %).

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

- 5 (d) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metyl-1-piperidiny)l)metyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

En løsning av fenylmetyl(1-[(2*R*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl)metyl]-4-metyl-4-piperidiny)l)karbamat (1,848 g, 4,10 mmol) i etanol ved rt under argon ble behandlet med palladium på karbon (10 % pasta) (0,462 g, 4,34 mmol) (20 % w/w) og omrørt under 1 atmosfære av hydrogen i 2 h, reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en tynn pute av kiselgur ved å eluere med etanol (100 ml). Filtratet ble behandlet med palladium på karbon (10 % pasta) (0,462 g, 4,34 mmol) og omrørt under 1 atm hydrogen i 18 h. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en tynn pute av kiselgur ved å eluere med etanol (500 ml) og filtratet ble deretter dampet inn for å gi produktet som et gult faststoff (1,294 g, 100 %).

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

- (e) (1*R*)-1-[(4-Isocyanato-4-metyl-1-piperidiny)l)metyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

20 En løsning av (1*R*)-1-[(4-amino-4-metyl-1-piperidiny)l)metyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (1,294 g, 4,09 mmol) i DCM (30 ml) under argon ved rt ble behandlet med trietylamin (0,684 ml, 4,91 mmol), deretter di-*tert*-butyl dikarbonat (1,045 ml, 4,50 mmol) og til slutt 4-dimetylaminopyridine (0,050 g, 0,409 mmol) og omrørt ved rt i 1 h. Reaksjonsblandingen ble behandlet med aq natriumbikarbonat (100 ml) og ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som et gult faststoff som deretter ble kromatografert (0-10 % metanol/DCM, $R_f = 0,5$ i 10 % metanol/DCM) for å gi produktet som et hvitt faststoff. (561 mg, 40 %).

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

30

- (f) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metyl-1-piperidiny)l)metyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

En løsning av (1*R*)-1-[(4-isocyanato-4-metyl-1-piperidiny)l)metyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (561 mg, 1,638 mmol) i THF (10 ml) og vann (10,00 ml) ved rt ble behandlet med natriumhydroksid (5 ml, 10,00 mmol), og omrørt ved rt i 1 h. Reaksjon ble deretter behandlet med konsentrert HCl (5 ml, 12 M) og omrørt ved rt i 18 h, deretter dampet inn. Det resulterende faststoffet ble behandlet

35

med metanol (20 ml) og deretter ble løsemidlet dekantert fra faststoffet og dampet inn for å gi produktet som et urent grønt faststoff (687 mg, 108 %).

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

- 5 (g) *N*-(1-{[(2*R*)-4,9-Diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl}-4-metyl-4-piperidiny)-2,2,2-trifluoracetamid

En løsning av (1*R*)-1-[(4-amino-4-metyl-1-piperidiny)metyl]-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (687 mg, 1,765 mmol) i DCM (20 ml) og trietylamin (1,476 ml, 10,59 mmol) ved 0°C under argon ble behandlet med trifluor-eddiksyreanhydrid (0,299 ml, 2,118 mmol) og omrørt ved rt i 1 h. Reaksjonen ble behandlet med mettet natriumbikarbonat (50 ml) og ekstrahert med DCM (3 x 100 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket ($MgSO_4$), filtrert, dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som et oransje faststoff som deretter ble kromatografert (0-10 % metanol/DCM, R_f = 0,4 i 10 % metanol/DCM) for å gi produkt som et urent
10 gult faststoff (375 mg, 52 %).

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

- (h) *N*-(1-{[(1*R*)-4,9-Diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl]metyl}-4-metyl-4-piperidiny)-2,2,2-trifluoracetamid

20 En løsning av *N*-(1-{[(2*R*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl}-4-metyl-4-piperidiny)-2,2,2-trifluoracetamid (375 mg, 0,909 mmol) i 1,4-dioksan (20 ml) ved rt ble behandlet med DDQ (248 mg, 1,091 mmol) og deretter varmet opp ved 80°C i 1 h. Reaksjonen ble deretter avkjølt til rt. Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet vandig K_2CO_3 (5 %, 100 ml), deretter med DCM
25 (100 ml) og blandingen filtrert gjennom kiselgur. Den organiske fraksjonen ble separert og det vandige laget ekstrahert med DCM (2 x 100 ml). De kombinerte organiske løsemidler ble deretter tørket ($MgSO_4$), filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet som en gul olje. Kromatografi på silika (0-10 % metanol:DCM, R_f = 0,4 i 10 % MeOH/DCM) ga produktet som en klar olje (171 mg, 46 %).

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

- (i) (1*R*)-1-[(4-Amino-4-metyl-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

N-(1-{[(1*R*)-4,9-Diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl]-metyl}-4-metyl-4-piperidiny)-2,2,2-trifluoracetamid (171 mg, 0,417 mmol) ble behandlet med en 7 % løsning av kaliumkarbonat (450 mg i 2 ml vann/5 ml metanol) og omrørt ved rt i 2 h, og deretter ved 70°C i 18 h deretter dampet inn og oppløst i 5 % MeOH/

DCM (100 ml), filtrert og renset ved SCX (5 g, ved å eluere med MeOH og deretter 0,5M NH₃/MeOH og deretter 2M NH₃/MeOH). Fraksjoner inneholdende produkt ble deretter dampet inn for å gi produkt som et rosa faststoff (60 mg, 46 %)

MS (ES+) m/z 315 (MH⁺).

5

(j) Tittelforbindelse

En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-4-metyl-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (34 mg, 0,108 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,1 ml) ved rt under argon ble behandlet med 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-karbaldehyd (19,60 mg, 0,108 mmol) (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 60) og omrørt i 2 h. Løsningen ble deretter behandlet med natrium triacet-
 10 oksyborhydrid (68,8 mg, 0,324 mmol) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (20 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet
 15 inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM, R_f = 0,4 i 15 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff (32 mg, 0,067 mmol, 62 %).

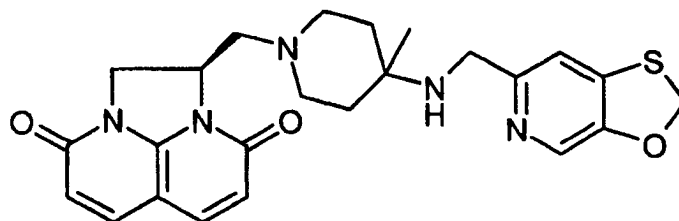
MS (ES+) m/z 517 (MH⁺).

δH (CDCl₃, 250 MHz) 1,14 (3H, s), 1,42-1,70 (4H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 2,50-2,82
 20 (4H, m), 3,05-3,22 (3H, m), 3,68 (2H, s), 4,28-4,48 (3H, m), 4,51-4,63 (1H, m), 4,96-5,11 (1H, m), 6,20-6,35 (2H, m), 7,04 (1H, s), 7,46-7,51 (2H, m), 8,00 (1H, s).

Den frie basen i DCM/MeOH 2:1 (10 ml) ble behandlet med 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittel mono-hydrokloridsaltet som et hvitt faststoff (34 mg)

25

Eksempel 24 (1*R*)-1-({4-Metyl-4-[[[1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidiny)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



30 En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-4-metyl-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (26 mg, 0,083 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 23(i)) i kloroform (2 ml) og metanol (0,1 ml) ved rt under argon ble behandlet med [1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (13,83 mg, 0,083 mmol) (for en

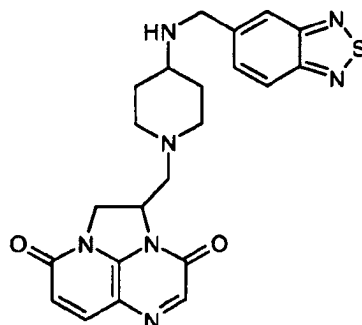
syntese se WO2004058144 Eksempel 61) og omrørt ved rt i 2 h. Løsningen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (52,6 mg, 0,248 mmol) og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 50 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM, R_f= 0,3 i 15 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et gult faststoff (29 mg, 75 %,).

MS (ES+) m/z 466 (MH⁺).

¹H (CDCl₃, 250 MHz) 1,14 (3H, s), 1,40-1,71 (4H, m), 2,30-2,46 (1H, m), 2,51-2,82 (4H, m), 3,08-3,22 (1H, m), 3,73 (2H, s), 4,28-4,42 (1H, m) 4,51-4,65 (1H, m), 4,92-5,09 (1H, m), 5,72 (2H, s), 6,20-6,34 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,50-7,51 (2H, m), 7,98 (1H, s).

Den frie basen i DCM/MeOH 2:1 (5 ml) ble behandlet med 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittel mono-hydrokloridsaltet.

Eksempel 25 (2R)-2-({4-[(2,1,3-Benzotiadiazol-5-ylmetyl)amino]-1-piperidinyll}-metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



(2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinyll)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (50 mg, 0,166 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 16(j)) og 2,1,3-benzotiadiazol-5-karbaldehyd (25 mg, 0,918 ekv.) ble omrørt i 9:1 v:v kloroform:metanol (1 ml) i 2,5 timer. Natrium triacetoksyborhydrid (105 mg, 3,000 ekv.) ble deretter tilsatt i én porsjon og blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 30 min. Mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (0,5 ml) ble deretter tilsatt, fulgt av diklormetan (10 ml) og blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 10 min og fasene ble separert (hydrofob fritte). Den organiske fasen ble dampet inn under redusert trykk og det ubearbejdede produktet ble rensed ved kolonnekromatografi på silika (eluert med 0-12 % (2M NH₃ i MeOH) i DCM). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et gult faststoff (41 mg).

MS (ES+) m/z 450 (MH⁺).

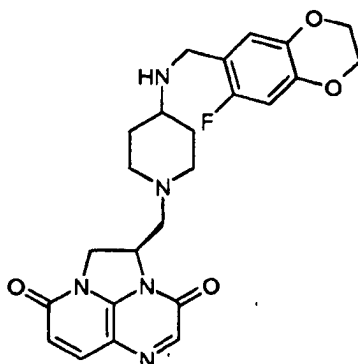
¹H NMR (CDCl₃): δ 7,95 (1H, d, J = 9,0 Hz); 7,90 (1H, s); 7,83 (1H, s); 7,77 (1H, d, J = 9,7 Hz); 7,61 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 1,8 Hz); 6,39 (1H, d, J = 9,7 Hz); 5,03 (1H, m); 4,56 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 4,6 Hz); 4,39 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,2 Hz); 3,98 (2H, s); 3,14 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 3,5 Hz); 2,94 (1H, bred m); 2,69 (2H, m); 2,56 (1H, m); 2,34 (1H, dt, J = 11,4 Hz, 2,6 Hz); 2,25 (1H, dt, J = 11,4 Hz, 2,6 Hz); 1,89 (2H, m); (NH under HOD topp ved 1,48); 1,37 (2H, m).

Den frie basen (35 mg, 0,078 mmol) ble oppløst i DCM (1 ml) og hydrogenklorid (1,0M) i dietyleter (78 µl, 1,0 ekv.) ble tilsatt. Systemet ble forseglet og ristet ved romtemperatur i 1 minutt, deretter ble løsemidlene fjernet under redusert trykk for å gi tittel-

forbindelsen som et gult faststoff (38 mg).

MS (ES+) m/z 450(MH⁺).

Eksempel 26 (2R)-2-[(4-[(7-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]-amino}-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion
hydroklorid



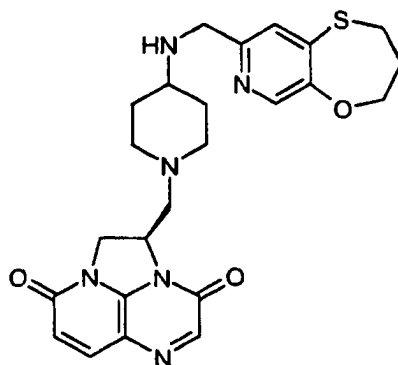
(2R)-2-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (50 mg, 0,166 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 16(j)) og 7-fluor-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-karboksaldehyd (28 mg, 0,926 ekv.) (for en syntese se WO2002056882, Eksempel 23(a)) ble omrørt i 9:1 v:v kloroform:metanol (1 ml) i 2,5 timer. Natrium triacetoksyborhydrid (105 mg, 3,000 ekv.) ble deretter tilsatt i én porsjon og blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 30 min. Mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (0,5 ml) ble deretter tilsatt, fulgt av diklormetan (10 ml) og blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 10 min og fasene ble separert (hydrofob fritte). Den organiske fasen ble dampet inn under redusert trykk og det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silika (eluert med 0-12 % (2 M NH₃ i MeOH) i DCM. Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (48 mg).

MS (ES+) m/z 468 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,82 (1H, s); 7,76 (1H, d, *J*=9,7 Hz); 6,79 (1H, d, *J* = 7,2 Hz); 6,57 (1H, d, *J* = 10,5 Hz); 6,38 (1H, d, *J*=9,7 Hz); 5,03 (1H, m); 4,54 (1H, dd, *J*=12,5 Hz, 4,4 Hz); 4,38 (1H, dd, *J*=12,5 Hz, 9,4 Hz); 4,23 (4H, m); 3,71 (2H, s); 3,12 (1H, dd, *J* = 12,9 Hz, 3,3 Hz); 2,92 (1H, m); 2,68 (2H, m); 2,68 (2H, m); 2,47 (1H, m); 2,33 (1H, dt, *J* = 11,4 Hz, 2,6 Hz); 2,24 (1H, dt, *J*=11,4 Hz, 2,6 Hz); 1,83 (2H, m); (NH under HOD
5 topp ved 1,50); 1,33 (2H, m).

Den frie basen (48 mg, 0,103 mmol) ble oppløst i DCM (1 ml) og hydrogenklorid (1,0M) i dietyleter (103 µl, 1,0 ekv.) ble tilsatt. Systemet ble forseglet og ristet ved
10 romtemperatur i 1 minutt, deretter ble løsemidlene fjernet under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som et gult faststoff (55 mg)
MS (ES+) *m/z* 468 (MH⁺).

**Eksempel 27 (2R)-2-({4-[(3,4-Dihydro-2H-[1,4]oksatiepino[2,3-*c*]pyridin-8-yl-
15 metyl)amino]-1-piperidiny)metyl}-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid**



(2R)-2-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (50 mg, 0,166 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 16(j)) og 3,4-dihydro-
20 2H-[1,4]oksatiepino[2,3-*c*]pyridin-8-karbaldehyd (29 mg, 0,895 ekv.) (kan bli fremstilt analogt med syntesen av 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-karbaldehyd (WO2004058144, Eksempel 60) men ved å erstatte dibrometan med dibrompropan) ble omrørt i 9:1 v:v kloroform:metanol (1 ml) i 2,5 timer. Natrium triacetoksyborhydrid (105 mg, 3,000 ekv.) ble deretter tilsatt i én porsjon og blandingen ble omrørt kraftig
25 ved romtemperatur i 30 minutter. Mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (0,5 ml) ble deretter tilsatt, fulgt av diklormetan (10 ml) og blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 10 min og fasene ble separert (hydrofob fritte). Den organiske fasen ble dampet inn under redusert trykk og det ubearbeidede produktet ble rensset ved kolonnekromatografi på silika (eluert med 0-12 % (2 M NH₃ i MeOH) i DCM). Passende frak-

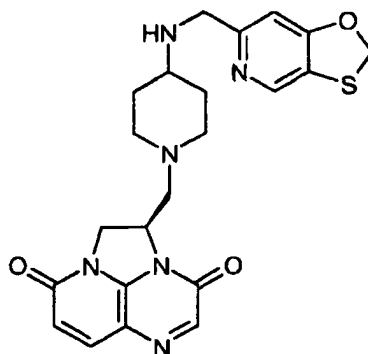
sjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et blekgult faststoff (65 mg).

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

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

Den frie basen (60 mg, 0,125 mmol) ble suspendert i tørr DCM (1 ml) og en 1M løsning
 10 av hydrogenklorid i dietyler (125 μ l, 1,000 ekv.) ble tilsatt. Systemet ble holdt forseglet og ristet i 1 minutt deretter ble løsemidlene fjernet under redusert trykk og resten ble tørket på vakuumlinjen for å gi tittelforbindelsen som et amorft gult faststoff (64 mg).
 MS (ES+) m/z 481 (MH^+).

15 **Eksempel 28 (2R)-2-((4-([1,3]Oksatiolo[4,5-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid**



(a) [1,3]Oksatiolo[4,5-*c*]pyridin-6-karbaldehyd

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved: (i) behandling av [5-({[4-(metyloksy)fenyl]metyl}-
 20 oksy)-4-okso-1,4-dihydro-2-pyridinyl]metylacetat (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 60(c)) med trifenylfosfin, diisopropylazodikarboksylat og benzylalkohol for å gi {5-({[4-(metyloksy)fenyl]metyl}oksy)-4-[(fenylmetyl)oksy]-2-pyridinyl}metylacetat; (ii) behandling av {5-({[4-(metyloksy)fenyl]metyl}oksy)-4-[(fenylmetyl)oksy]-2-pyridinyl}metylacetat med trifluoreddiksyre og trietylsilan for å gi {5-hydroksy-4-[(fe-
 25 nylmetyl)oksy]-2-pyridinyl}metylacetat trifluoracetat; (iii) behandling av {5-hydroksy-4-[(fenylmetyl)oksy]-2-pyridinyl}metylacetat trifluoracetat med 1,1,1-trifluor-*N*-fenyl-*N*-[(trifluormetyl)sulfonyl]metansulfonamid og trietylamin for å gi (4-[(fenylmetyl)oksy]-5-{{(trifluormetyl)sulfonyl}oksy}-2-pyridinyl)metylacetat; (iv) behandling av (4-[(fenylmetyl)oksy]-5-{{(trifluormetyl)sulfonyl}oksy}-2-pyridinyl)metylacetat med (R)-
 30 (+)-2,2 bis(difenylfosfino)-1,1-binaftyl, palladiumacetat og natrium 2-metyl-2-propan-

tiolat for å gi {5-[(1,1-dimetyletyl)tio]-4-[(fenylmetyl)oksy]-2-pyridinyl} metylacetat; (v) behandling av {5-[(1,1-dimetyletyl)tio]-4-[(fenylmetyl)oksy]-2-pyridinyl} metylacetat med palladium på karbon under 1 atmosfære av hydrogen for å gi {5-[(1,1-dimetyletyl)tio]-4-okso-1,4-dihydro-2-pyridinyl} metylacetat; (vi) behandling av {5-[(1,1-dimetyletyl)tio]-4-okso-1,4-dihydro-2-pyridinyl} metylacetat med konsentrert saltsyre for å gi 2-(hydroksymetyl)-5-merkapt-4(1H)-pyridinon; (vii) behandling av 2-(hydroksymetyl)-5-merkapt-4(1H)-pyridinon med kaliumkarbonat og dibrommetan for å gi [1,3]oksatiolo[4,5-c]pyridin-6-ylmetanol og (viii) behandling av [1,3]oksatiolo[4,5-c]-pyridin-6-ylmetanol med mangandioksid for å gi tittelforbindelsen.

10

(b) Tittelforbindelse

(2R)-2-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (50 mg, 0,166 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 16(j)) og

[1,3]oksatiolo[4,5-c]pyridin-6-karbaldehyd (25 mg, 0,901 ekv.) ble omrørt i 9:1 v:v

15 kloroform:metanol (1 ml) i 2,5 timer. Natrium triacetoksyborhydrid (105 mg, 3,000 ekv.) ble deretter tilsatt i én porsjon og blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 30 min. Mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (0,5 ml) ble deretter tilsatt, fulgt av diklormetan (10 ml) og blandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 10 min og fasene ble separert (hydrofob fritte). Den organiske fasen ble dampet inn under redusert trykk og det ubearbeidede produktet ble rensert ved kolonnekromatografi på silika (eluert med 0-12 % (2 M NH₃ i MeOH) i DCM). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn under redusert trykk for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et blekgult amorft faststoff (48 mg).

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,22 (1H, s); 7,82 (1H, s); 7,76 (1H, d, J=9,7 Hz); 6,80 (1H, s); 25 6,38 (1H, d, J=9,7 Hz); 5,77 (2H, s); 5,03 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J=12,5 Hz, 4,6 Hz); 4,38 (1H, dd, J=12,5 Hz, 9,4 Hz); 3,81 (2H, s); 3,13 (1H, dd, J=13,0 Hz, 3,5 Hz); 2,93 (1H, m); 2,68 (2H, m); 2,49 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J=11,4 Hz, 2,6 Hz); 2,24 (1H, dt, J=11,4 Hz, 2,6 Hz); 1,84 (3H, m); (NH under HOD topp ved 1,66); 1,34 (2H, m).

MS (ES+) m/z 453 (MH⁺).

30

Den frie basen av tittelforbindelsen (48 mg, 0,106 mmol) ble suspendert i tørr DCM (1 ml) og en 1M løsning av hydrogenklorid i dietyleter (106 µl, 1,000 ekv.) ble tilsatt.

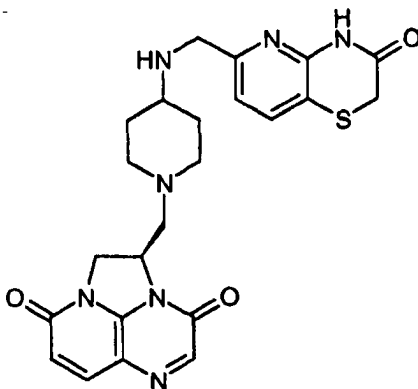
Systemet ble holdt forsegle og ristet i 1 minutt deretter ble løsemidlene fjernet under redusert trykk og resten ble tørket på vakuumlinjen for å gi tittelforbindelsen som et

35

amorft gult faststoff (48 mg).

MS (ES+) m/z 453 (MH⁺).

Eksempel 29 (2R)-2-[(4-[(3-Okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-yl)-metyl]amino)-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion hydroklorid



5 (2R)-2-[(4-Amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion (50 mg, 0,166 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 16(j)) og 3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-karboksaldehyd (29 mg, 0,90 ekv.) (for en syntese se WO2003087098, Eksempel 301(d)) ble omrørt i 9:1 kloroform:metanol (1 ml) ved romtemperatur i 3 timer, deretter ble natrium triacetoksyborhydrid (105 mg, 3,00
10 ekv.) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 30 minutter, deretter ble mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (0,5 ml) tilsatt, og den organiske fasen ble fortynnet med DCM (10 ml). Blandingen ble omrørt kraftig i 10 minutter, deretter ble den organiske fasen separert (hydrofob fritte) og dampet inn under redusert trykk. Resten ble tatt opp i DCM (ca. 3 ml) + 1 dråpe MeOH og rensset ved kolonnekromatografi
15 på silika (eluert med 0-12 % (2M NH₃ i MeOH) i DCM). Passende fraksjoner ble kombinert og dampet inn for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et gult amorf faststoff.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,58 (1H, bred s); 7,83 (1H, s); 7,77 (1H, d, J=9,7 Hz); 7,57 (1H, d, J = 7,8 Hz); 6,97 (1H, d, J = 7,8 Hz); 6,38 (1H, d, J=9,7 Hz); 5,04 (1H, m); 4,55 (1H, dd, J=12,5 Hz, 4,5 Hz); 4,38 (1H, dd, J=12,5 Hz, 9,3 Hz); 3,82 (2H, s); 3,47 (2H, s);
20 3,14 (1H, dd, J=13,0 Hz, 3,5 Hz); 2,94 (1H, m); 2,69 (2H, m); 2,51 (1H, m); 2,33 (1H, dt, J = 11,4 Hz, 2,4 Hz); 2,25 (1H, dt, J=11,4 Hz, 2,4 Hz); (NH under HOD topp ved 2,06); 1,85 (2H, m); 1,37 (2H, m).

MS (ES+) m/z 480 (MH⁺).

25

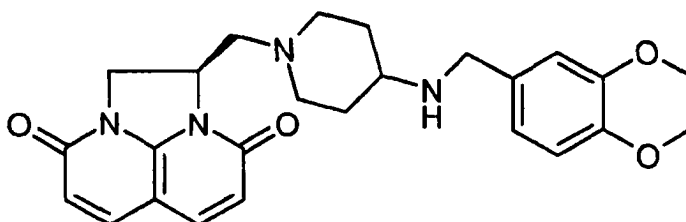
Den frie basen av tittelforbindelsen (43 mg, 0,090 mmol) ble oppløst i DCM (2 ml) og en 1M løsning av hydrogenklorid i dietyleter ble tilsatt. Systemet ble holdt forseglet og ristet i 1 minutt deretter ble løsemidlene fjernet under redusert trykk og resten ble tørket på vakuumlinjen for å gi tittelforbindelsen som et amorf gult faststoff (38 mg).

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

Løsemidlene ble fjernet og faststoffet tørket i eksikatore (P₂O₅) over natten for å gi produktet som et hvitt faststoff (51 mg, LCMS og NMR konsistent med produkt).

5

Eksempel 30 (1R)-1-((4-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioksin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



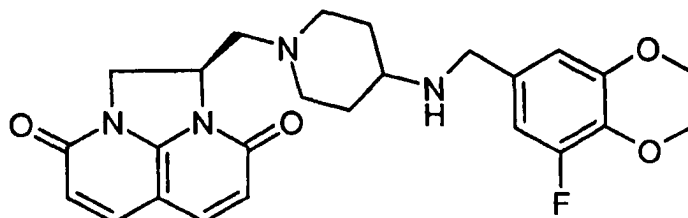
- 10 En suspensjon av (1R)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (60 mg, 0,161 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,100 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (0,067 ml, 0,482 mmol) og omrørt ved rt i 15 h. Løsningen ble deretter behandlet med 2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (kommersielt
- 15 tilgjengelig) (23,75 mg, 0,145 mmol) og omrørt i ytterligere 30 min. Løsningen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) og omrørt ved rt i 30 min, LC-MS etter 30 min viste at noe utgangsmateriale var til stede, mer natrium triacetoksyborhydrid (19 mg) ble tilsatt, reaksjonen ble omrørt i 15 min. Dette ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/
- 20 DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi tittelforbindelsen som den frie basen (48 mg, 67 %) som en gul gummi.

¹H NMR δH CDCl₃, (250 MHz) 1,28-1,51 (m, 2H), 1,75-1,99 (m, 2H), 2,13-2,38 (m, 2H), 2,41-2,80 (m, 3H), 2,90-3,15 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 4,31-4,42 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,90-5,08 (m, 1H), 6,20-6,32 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H).

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

- Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM, behandlet med
- 30 én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (44 mg, 53 %). LCMS var konsistent med produkt.

Eksempel 31 (1R)-1-[(4-[(8-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]-amino}-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid

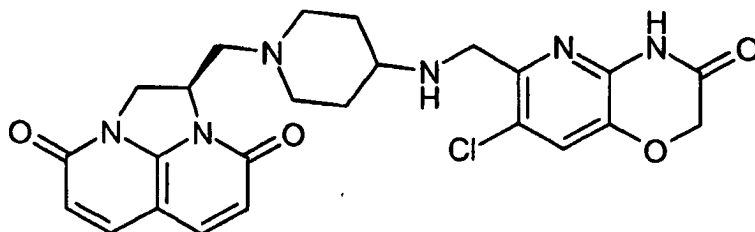


- 5 En suspensjon av (1R)-1-[(4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ylmetyl)amino]-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5 A(j)) (50 mg, 0,134 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,100 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (0,056 ml, 0,402 mmol) og omrørt ved rt i 15 min. Løsningen ble deretter behandlet med 8-fluor-2,3-dihydro-1,4-
- 10 benzodioksin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2007122258, Eksempel 8(b)) (21,96 mg, 0,121 mmol) og omrørt i ytterligere 30 min. Løsningen ble behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (85 mg, 0,402 mmol) og omrørt ved rt i 30 min, LCMS etter 30 min viste at det fremdeles var utgangsmateriale og iminet av produktet. Så mer natrium triacetoksyborhydrid (40 mg) ble tilsatt, reaksjonen ble omrørt i ytterligere 30 min.
- 15 LCMS etter dette tidspunkt viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen (6 mg, 9,6 %) som et lysegult faststoff og noe ubearbeidet produkt (15 mg, 24 %) som
- 20 et urent blekgult faststoff som ble renset ved anvendelse av en SCX kolonne for å gi mer identisk tittelforbindelse, fri base.
- ¹H NMR δH CDCl₃, (250 MHz) 1,15-1,50 (m, 2H), 1,70-2,10 (m, 2H), 2,15-2,39 (m, 2H), 2,41-2,58 (m, 1H), 2,60-2,74 (2H, m), 2,85-3,11 (m, 1H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 4,22-4,45 (m, 5H), 4,50-4,62 (m, 1H), 4,90-5,09 (m, 1H), 6,20-6,35 (m, 2H),
- 25 6,60-6,72 (m, 2H), 7,41-7,52 (m, 2H).
- MS (ES+) m/z 467 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble deretter behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter for å gi tittelforbindelsen som mono-hydrokloridsaltet (16,7 mg, 27,5 %).

- 30 LCMS var konsistent med produkt.

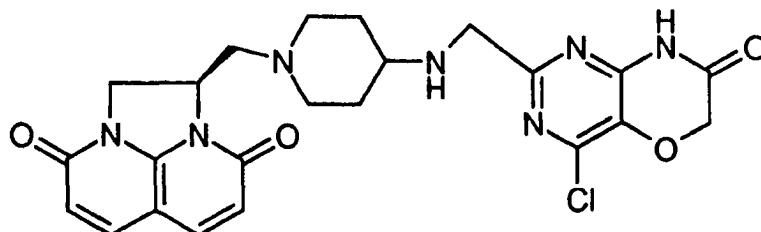
Eksempel 32 (1R)-1-[(4-[(7-Klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl)metyl]amino)-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid



- 5 I en 10 ml rundbunnet kolbe ble (1R)-1-[(4-amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (80 mg, 0,266 mmol), 7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oksazin-6-karb-
- aldehyd (for en syntese se WO2003064421, Eksempel 15(c)) (62,3 mg, 0,293 mmol) og natriumbikarbonat (100 mg, 1,190 mmol) i DCM (4 ml) og metanol (1 ml) kombinert
- 10 for å gi en brun løsning. Natriumsulfat (200 mg, 1,408 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved rt over natten. Etter 15 h ble natrium triacetoksyborhydrid (113 mg, 0,533 mmol) tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved 25°C under nitrogen i 4 h. Reaksjonsblandingen ble adsorbert på silika og rensset ved anvendelse av 0-10 % MeOH/ DCM (1 % NH₄OH). LCMS og ¹H NMR av produktet var konsistent med tit-
- 15 telforbindelsen som den frie base.
- ¹H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,24-1,45 (m, 2H), 1,79-1,96 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 2H), 2,46-2,53 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,87-3,09 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,42-4,51 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,07-5,15 (m, 1H), 6,26-6,35 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H).
- 20 MS (ES+) m/z 497/499 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble tatt opp i 10 % MeOH/DCM og behandlet med 1N HCl for å danne tittelforbindelse som diHCl saltet (55 mg, 36,2 %)

Eksempel 33 (1R)-1-[(4-[(4-Klor-7-okso-6,7-dihydro-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]-oksazin-2-yl)metyl]amino)-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion



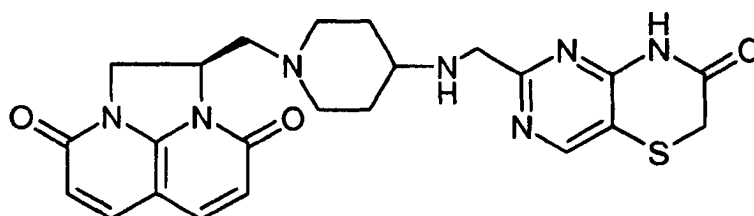
5 I en 10 ml rundbunnet kolbe ble det kombinert (1R)-1-[(4-amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (60 mg, 0,178 mmol), 4-klor-7-okso-6,7-dihydro-1H-pyrimido[5,4-b]-[1,4]oksazin-2-karbaldehyd (for en syntese se WO2008009700, Eksempel 124(g)) (38 mg, 0,178 mmol) og natriumbikarbonat (150 mg, 1,78 mmol) i DCM (5 ml) og metanol
10 (1 ml) for å gi en brun løsning. Natriumsulfat (200 mg, 1,408 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved rt over natten. Etter 15 h ble natrium triacetoksyborhydrid (113 mg, 0,533 mmol) tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved 25°C under nitrogen i 4 h. Reaksjonsblandingen ble adsorbert på silika og renset ved anvendelse av 0-20 % MeOH/DCM (1 % NH₄OH) for å gi tittelforbindelsen (4 mg oransje faststoff,
15 4,51 %).

¹H NMR δH CDCl₃, (250 MHz) 1,28-1,51 (m, 2H), 1,75-1,99 (m, 2H), 2,13-2,38 (m, 2H), 2,41-2,80 (m, 3H), 2,90-3,15 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,31-4,42 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,90-5,08 (m, 1H), 6,25-6,32 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 498/500 (MH⁺).

20

Eksempel 34 (1R)-1-[(4-[(7-Okso-6,7-dihydro-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-2-yl)metyl]amino)-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid



25 (a) Etyl[(2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)tio]acetat

En løsning av 5-brom-2,4(1H,3H)-pyrimidindion (15 g, 79 mmol) og etyl merkaptacetat (8,58 ml, 79 mmol) i DMF (200 ml) ble behandlet med tetrabutylammonium hydrogensulfat (6,67 g, 19,64 mmol) og kaliumkarbonat (23,88 g, 173 mmol) og omrørt ved omgivelsestemperatur over natten. Løsningen ble filtrert og konsentrert under redu-

sert trykk for å gi ubearbeidet tittelforbindelse som en gul olje som skummer opp under redusert trykk.

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

- 5 (b) Etyl[(2,4-diklor-5-pyrimidinyl)tio]acetat En suspensjon av etyl[(2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidinyl)tio]acetat (ubearbeidet materiale) (18,19 g, 79 mmol) i fosforoksyklorid (100 ml, 1073 mmol) ble behandlet med dimetylanilin (2,500 ml, 19,72 mmol), og reaksjonen ble varmet opp til tilbakeløp og omrørt i 2 timer. Løsningen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur og tømt langsomt på is for å quenche overskuddet av
10 fosforoksyklorid. Med én gang det var quenched, ble det vandige laget ekstrahert med CH_2Cl_2 (3x). De organiske lagene ble kombinert, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materiale ble kromatografert ved anvendelse av en gradient på 0-50 % EtOAc/Heksaner. Produktet ble isolert som en mørkegul olje.
- 15 1H NMR (400 MHz, kloroform-*d*) ppm 1,22 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 3,71 (s, 2 H) 4,15 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H)

(c) Etyl[(4-amino-2-klor-5-pyrimidinyl)tio]acetat

- En løsning av etyl[(2,4-diklor-5-pyrimidinyl)tio]acetat (2,0 g, 7,49 mmol) i DMF (75
20 ml) ble behandlet med ammoniakk i isopropanol (7,49 ml, 14,97 mmol) i et trykkrør. Røret ble dekket til og reaksjonen ble omrørt ved omgivelsestemperatur. Etter fullføring, ble løsningen konsentrert under redusert trykk og pumpet på for å fjerne ethvert resterende DMF. Det ubearbeidede materiale ble kromatografert ved anvendelse av en gradient på 0-10 % aceton/kloroform. Produktet inneholdt en liten mengde cyclisert
25 materiale (som er produktet av det neste trinnet). Produktet ble isolert som et lysegult faststoff.

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

(d) 2-Klor-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(6H)-on

- 30 En suspensjon av etyl[(4-amino-2-klor-5-pyrimidinyl)tio]acetat (0,786 g, 3,17 mmol) i etanol (50 ml) ble varmet til 70°C. Cesiumkarbonat (1,034 g, 3,17 mmol) ble tilsatt og løsningen ble varmet opp i ytterligere 5 minutter. Et hvitt faststoff feltes ut av løsning omtrent umiddelbart. Løsningen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i vann og brakt til pH = 5 med 1N HCl. Det vandige laget ble ekstrahert med CH_2Cl_2
35 (2x). De organiske lagene ble kombinert, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi et lysegult faststoff.
- MS (ES+) m/z 202,0 (MH^+).

(e) 2-Etenyl-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(6H)-on

2-Klor-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(6H)-on (0,639 g, 3,17 mmol) ble behandlet med tributylvinyltinn (1,388 ml, 4,76 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0)

5 (0,293 g, 0,254 mmol) i 1,4-dioksan (4 ml) og toluen (4 ml) i en mikrobølgevial. Reaksjonen ble varmet i mikrobølgen ved 140°C i 20 minutter. Løsningen ble fortynnet med EtOAc og vasket med mettet NaHCO₃ løsning. Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc (2X). Den organiske løsningen ble kombinert, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det ubearbeidede materiale ble kromatografert ved
10 anvendelse av en gradient på 0-60 % CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) (90:10:1). Produktet ble isolert som en blanding av det ønskede produkt og trifenylfosfin. Rent materiale ble oppnådd ved triturerings og vasking med dietyler. Produktet ble isolert som et oransje faststoff.

MS (ES+) m/z 194,0 (MH⁺).

15

(f) 7-Okso-6, 7-dihydro-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-2-karbaldehyd En løsning av 2-etenyl-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-7(6H)-on (0,262 g, 1,356 mmol) i metanol/DCM ble avkjølt til -78°C og behandlet med ozon inntil løsningen ble blå. Løsningen ble omrørt ved -78°C i ytterligere 5 minutter. Dimetylsulfid (5,0 ml, 67,6 mmol) ble tilsatt og
20 løsningen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrøres over natten. Løsningen ble konsentrert på silikagel og det ubearbeidede materialet ble kromatografert ved anvendelse av en gradient av 0-100 % CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) (90:10:1). Produktet ble isolert som et lysegult faststoff.

MS (ES+) m/z 195,9 (MH⁺).

25

(g) Tittelforbindelse

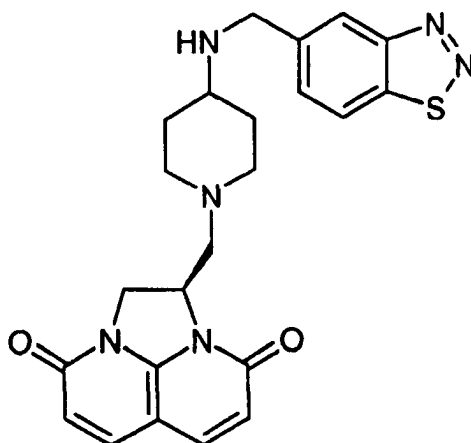
En suspensjon av (1R)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (0,060 g, 0,179 mmol) i 1:1 CH₂Cl₂/MeOH (10 ml) ble behandlet med 7-okso-6,7-dihydro-1H-pyrimido[5,4-b][1,4]tiazin-2-karbaldehyd (0,035 g, 0,179 mmol) og natriumbikarbonat
30 (0,151 g, 1,793 mmol). Overskudd Na₂SO₄ ble tilsatt og reaksjonen omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Natrium triacetoksyborhydrid (0,114 g, 0,538 mmol) ble tilsatt og reaksjonen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsningen ble konsentrert på silikagel og det ubearbeidede materiale ble kromatografert ved anvendelse av en gradient av 0-
35 100 % CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) (90:10:1). Den frie basen av tittelforbindelsen ble isolert som et gult faststoff (0,027 g).

MS (ES+) m/z 480,1 (MH⁺).

¹H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) ppm 1,62 (d, *J*=2,53 Hz, 1H) 1,61 (br. s., 1H) 1,90-2,09 (m, 3H) 2,20-2,42 (m, 2H) 2,59-2,78 (m, 2H) 3,14 (dd, *J*=12,88, 3,03 Hz, 2H) 3,53 (s, 2H) 4,05-4,14 (m, 2H) 4,41 (dd, *J*=12,38, 9,35 Hz, 1H) 4,57 (dd, *J*=12,63, 4,04 Hz, 1H) 5,04 (dd, *J*=7,96, 4,42 Hz, 1H) 5,32 (s, 1H) 6,28 (dd, *J*=16,29, 9,22 Hz, 2H) 7,49 (d, *J*=3,28 Hz, 1H) 7,50-7,57 (m, 1H).

Tittel di-HCl saltet ble dannet ved oppløsning av den frie basen i CH₂Cl₂ og tilsetning av 0,113 ml 1N HCl/eter.

Eksempel 35 (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-Benzotiadiazol-5-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}-metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



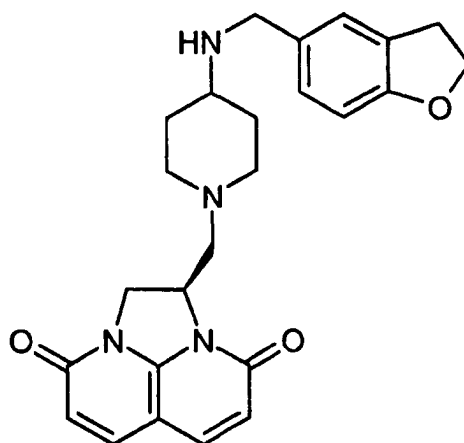
En suspensjon av (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}-metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (60 mg, 0,161 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,100 ml) ved rt under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,067 ml, 0,482 mmol) og omrørt ved rt i 15 h. Løsningen ble deretter behandlet med 1,2,3-benzotiadiazol-5-karbaldehyd (for en syntese se WO0208224 Eksempel 20(a)) (23,75 mg, 0,145 mmol) og omrørt i ytterligere 30 min. Løsningen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) og omrørt ved rt i 45 min, LC-MS etter 45 min viste fullstendig reaksjon. Dette ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-5 % metanol/DCM 5 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen (26 mg, 36 %) som et lysegult faststoff.

¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,30-1,49 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 2H), 2,21-2,39 (m, 2H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 1H), 3,05-3,19 (m, 1H), 4,04

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

- 5 Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM, behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (16,2 mg, 20,8 %). LCMS konsistent med produkt.

10 **Eksempel 36 (1R)-1-({4-[(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid**



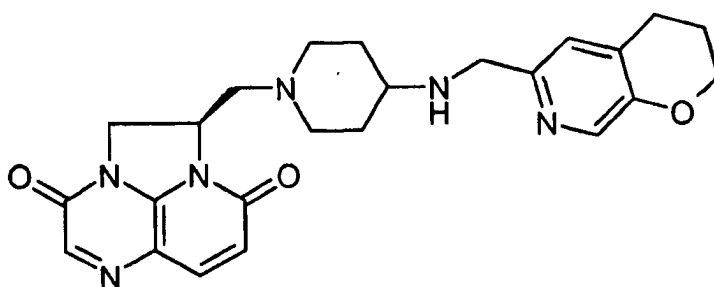
- En suspensjon av (1R)-1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4H,9H-imidazol[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for
15 en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (60 mg, 0,161 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,100 ml) ved rt under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,067 ml, 0,482 mmol) og omrørt ved rt i 15 min. Løsningen ble deretter behandlet med 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-karbaldehyd (kommersielt tilgjengelig) (0,020 ml, 0,161 mmol) og omrørt i ytterligere 30 min. Løsningen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (102
20 mg, 0,482 mmol) og omrørt ved rt i 45 min. Dette ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske fraksjoner ble tørket (NaSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (5-25 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen (24 mg, 34,5 %) som et hvitt faststoff.

- 25 ¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,22-1,49 (m, 2H), 1,79-2,10 (m, 2H), 2,21-2,40 (m, 2H), 2,45-2,58 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 3H), 4,95-5,05 (m, 1H), 6,22-6,33 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,45-7,52 (2H, m)

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

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM, behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittelforbindelsen som
5 mono-HCl saltet (22,7 mg, 28,6 %). LCMS konsistent med produkt.

Eksempel 37 (1*R*)-1-((4-[(3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



10

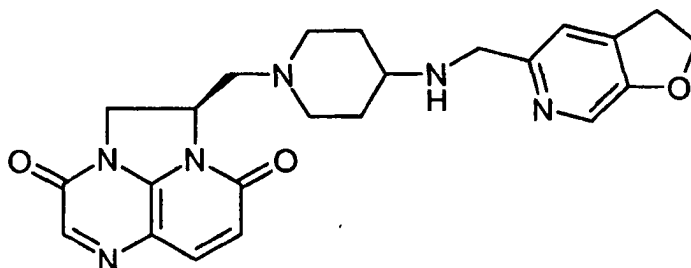
En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftilen-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 13(k) eller 15(d)) (50 mg, 0,100 mmol) i kloroform (4 ml) og metanol (0,200 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,042 ml, 0,301 mmol) og omrørt i
15 0,25 h (suspensjonen ble til en løsning). 3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 126(e)) (16,35 mg, 0,100 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 h var det fremdeles noe utgangsmateriale så 30 mg natrium triacetoksyborhydrid ble tilsatt. Etter 1 h ble en mettend vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) tilsatt, fulgt av 20 % metanol/DCM (25 ml) og det vandige laget ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Det vandige laget ble ekstrahert igjen to
20 ganger med 20 % metanol/DCM (2 x 25 ml). De kombinert organiske lagene ble tørket på natriumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi 60 mg ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved silikakromatografi (0-20 %MeOH/DCM) for å gi den
25 frie basen av tittelforbindelsen som et gult faststoff (39 mg, 87 %).

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

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

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde metanol/DCM og behandlet med 1 ekv. 1M saltsyre i dietyleter. Løsemidlene ble fjernet og faststoffet ble tørket i eksikatorens (i nærvær av P₂O₅) over helgen for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet som et gult faststoff (40,6 mg, 79 %). LCMS var konsistent med produkt.

Eksempel 38 (1*R*)-1-((4-[(2,3-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-ylmetyl)amino]-1-piperidiny)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion hydroklorid



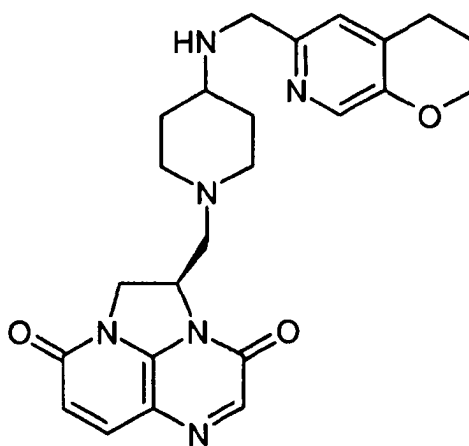
En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 13(k) eller 15(d)) (50 mg, 0,100 mmol) i kloroform (20 ml) og metanol (0,800 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,042 ml, 0,301 mmol) og omrørt i 0,25 h (suspensjonen ble til en løsning). 2,3-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-karbaldehyd (for en syntese se WO2007122258, Eksempel 43(f) (14,94 mg, 0,100 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 h var det fremdeles noe utgangsmateriale så 30 mg natrium triacetoksyborhydrid ble tilsatt. Etter 1 h ble mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) tilsatt fulgt av 20 % metanol/DCM (25 ml) og det vandige laget ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Det vandige laget ble ekstrahert igjen to ganger med 20 % metanol/DCM (2 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på natriumsulfat, filtrert og dampet inn for å gi 50 mg ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved silikakromatografi (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et gult faststoff (31 mg, 71,2 %).

¹H NMR δH CDCl₃, (250 MHz) 1,25-1,43 (m, 2H), 1,81-2,00 (m, 2H), 2,22-2,35 (m, 2H), 2,49-2,54 (m, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 3H), 4,96-5,06 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

MS (ES+) *m/z* 435 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde metanol/DCM og behandlet med 1 ekv. 1M saltsyre i dietyleter. Løsemidlene ble fjernet og faststoffet ble tørket i eksikatorens (i nærværet av P_2O_5) over helgen for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet som et oransje faststoff (33,5 mg, 67,4 %). LCMS var konsistent med produkt.

Eksempel 39 (2R)-2-({4-[(3,4-Dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



10

En suspensjon av (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (60 mg, 0,199 mmol) og 3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-c]pyridin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 126(e)) (29,2 mg, 0,179 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,061 ml) ved rt under nitrogen ble behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (127 mg, 0,597 mmol) og omrørt ved rt i 30 min. Reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig $NaHCO_3$ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 20 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert, dampet inn og renset ved anvendelse av silikakromatografi (0-20 % MeOH/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et lysebrunt faststoff

20

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

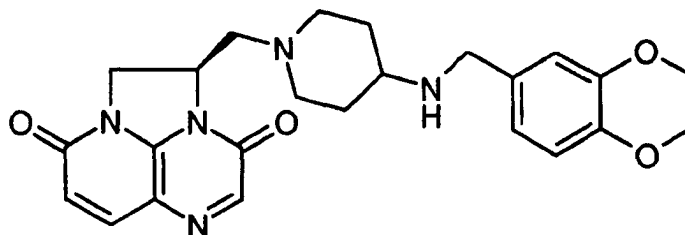
25

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

Den frie basen av tittelforbindelsen i en liten mengde DCM ble behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter (0,17 ml), dampet inn og tørket i en eksikator over natten for

å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (57,3 mg, 56,4 % utbytte). LCMS konsistent med produkt.

Eksempel 40 (2*R*)-2-((4-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioksin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion hydroklorid



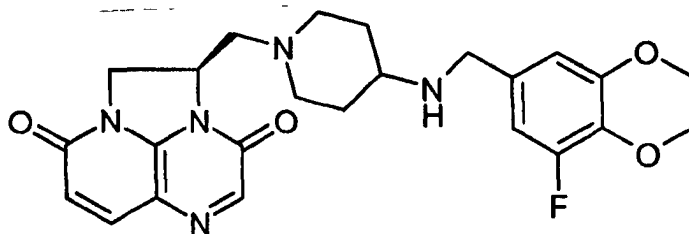
En suspensjon av (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (60 mg, 0,199 mmol) og 2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (kommersielt tilgjengelig) (29,4 mg, 0,179 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,100 ml) ved rt under nitrogen ble behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (127 mg, 0,597 mmol) og omrørt i 90 min, LC-MS etter 90 min viste fullstendig reaksjon. Dette ble behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen (46,8 mg, 58,4 %) som en gul gummi.

¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,20-1,41 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 2H), 2,09-2,38 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,32 (m, 4H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 4,95-5,06 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,71-6,85 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,81 s, 1H).

MS (ES+) *m/z* 450 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM, behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (43,8 mg, 53,4 %). LCMS konsistent med produkt.

Eksempel 41 (2R)-2-[(4-[(8-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]-amino)-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion hydroklorid



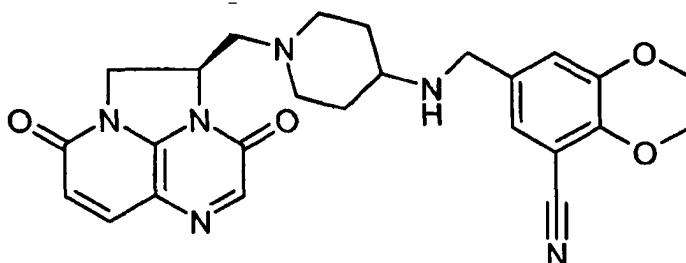
- 5 En suspensjon av (2R)-2-[(4-amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (58,5 mg, 0,194 mmol) og 8-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2007122258, Eksempel 8(b)) (31,8 mg, 0,175 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,100 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble omrørt i 0,5 h. Dette ble deretter be-
- 10 handlet med natrium triacetoksyborhydrid (123 mg, 0,582 mmol) og omrørt i 90 min. Dette ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (NaSO₄), filtrert, dampet inn og rensset ved anvendelse av silikakromatografi (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som en gul gummi (44,9 mg, 49,5 %).
- 15 ¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,24-1,55 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,64-2,73 (m, 2H), 2,92 (d, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 4,26-4,30 (m, 4H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,62-6,67 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (s, 1H)
- MS (ES⁺) m/z 468 (MH⁺).

20

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM, behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn og tørket i en eksikator over natten for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (30,1 mg, 29,2 %). LCMS konsistent med produkt.

25

Eksempel 42 7-[[[(1-[(2*R*)-3,8-Diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-2-yl]metyl)-4-piperidiny]amino]metyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril hydroklorid



5 En suspensjon av (2*R*)-2-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (60 mg, 0,199 mmol) og 7-formyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril (for en syntese se WO06014580 Fremstilling 13 eller WO2007122258, Eksempel 31(d)) (37,7 mg, 0,199 mmol) i kloroform (2 ml) og metanol (0,100 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble
10 behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (127 mg, 0,597 mmol) og omrørt i 90 min. Dette ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO₃ (10 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (NaSO₄), filtrert, dampet inn og rensset ved anvendelse av silikakromatografi (0-20 % metanol/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som en gul gummi (40 mg, 42,3
15 %).

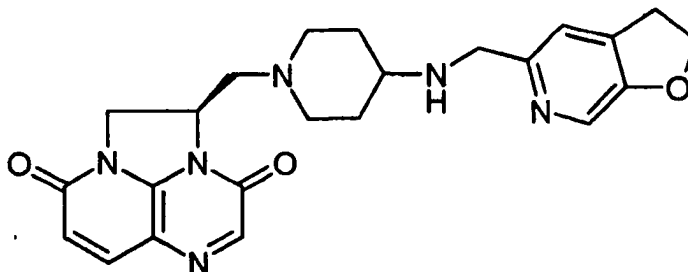
¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,24-1,56 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,93 (d, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,29-4,41 (m, 5H), 4,53-4,57 (m, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (s, 1H),

20 MS (ES⁺) m/z 475 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM, behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyler, dampet inn og tørket i en eksikator over natten for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (45 mg, 42 %) som et lysegult faststoff.

25 LCMS konsistent med produkt.

Eksempel 43 (2R)-2-({4-[(2,3-Dihydrofuro[2,3-c]pyridin-5-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid



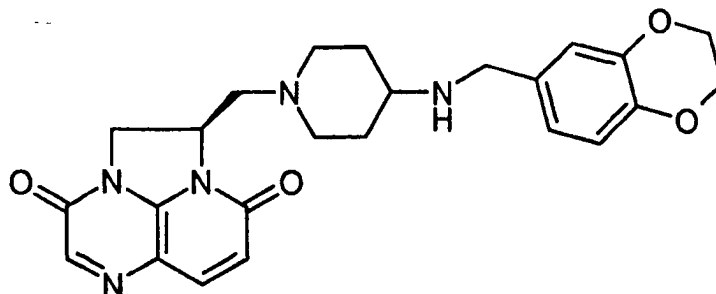
En suspensjon av (2R)-2-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-
 5 triazaacenaftilen-3,8-dion (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (70 mg, 0,232
 mmol) og 2,3-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-5-karbaldehyd (for en syntese se
 WO2007122258, Eksempel 43(f) (34,6 mg, 0,232 mmol) i kloroform (5 ml) og metanol
 (0,250 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble omrørt i 0,5 h (suspensjonen ble til en
 løsning). Natrium triacetoksyborhydrid (155 mg, 0,697 mmol) ble deretter tilsatt og
 10 reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 h var det intet utgangsmateriale til-
 bake så en mettet vandig løsning av natriumbikarbonat (25 ml) ble tilsatt fulgt av 20 %
 metanol/DCM (25 ml) og det vandige laget ble ekstrahert og deretter separert fra det
 organiske laget. Det vandige laget ble ekstrahert igjen to ganger med 20 % metanol/
 DCM (2 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket på natriumsulfat, filt-
 15 rert og dampet inn for å gi 90 mg ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble
 rensset ved silikakromatografi (0-20 %MeOH/DCM) for å gi den frie basen av tittelfor-
 bindelsen som et blekgult faststoff (77 mg, 76 %).

¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,28-1,48 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,21-2,36 (m,
 2H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,93 (d, 1H), 3,10-3,14 (m, 1H), 3,19-3,23
 20 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 4,34-4,40 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 3H), 4,95-5,08 (m, 1H), 6,37 (d,
 1H), 7,17 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 435 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde metanol/DCM og be-
 25 handlet med 1 ekv. 1M saltsyre i dietyleter. Løsemidlene ble fjernet og faststoffet ble
 tørket i eksikatore (i nærværet av P₂O₅) over helgen for å gi tittelforbindelsen som
 mono-HCl saltet som et off-white faststoff (78,9 mg, 68,5 %). LCMS var konsistent
 med produkt.

Eksempel 44 (1R)-1-({4-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioksin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidiny]metyl)-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftalen-3,8-dion hydroklorid



En suspensjon av (1R)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftalen-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 13(k) eller 5 15(d)) (50 mg, 0,100 mmol) i kloroform (4 ml) og metanol (0,200 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,042 ml, 0,301 mmol) og omrørt i 0,25 h (suspensjonen ble til en løsning). 2,3-Dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (kommersielt tilgjengelig) (16,45 mg, 0,100 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) 10 ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 3 h ble 40 mg til av natrium triacetoksyborhydrid tilsatt. Etter 1 h ble 30 mg til av natrium triacetoksyborhydrid tilsatt. Etter 1 h ble mettet NaHCO₃ (25 ml) tilsatt fulgt av 20 % MeOH/DCM (25 ml) og det vandige laget ble separert fra det organiske laget. Det vandige laget ble ekstrahert igjen to ganger med 20 % MeOH/DCM (2 x 25 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket NaSO₄, filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensed ved kromatografi på silika (0-20 % MeOH/DCM) for å gi 27 mg av den frie basen av tittelforbindelsen (59,9 % totalt utbytte).

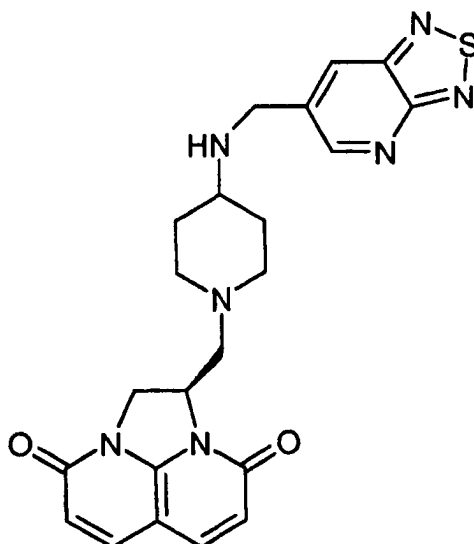
¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,21-1,42 (m, 2H), 1,70-1,92 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 1H), 2,58-2,78 (m, 2H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,98-5,06 (m, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,75-6,84 (m, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 450 (MH⁺).

25 Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde MeOH/DCM og behandlet med 1 ekv. av en 1M løsning av HCl i Et₂O.

Løsemidlene ble fjernet og faststoffet tørket i eksikatoren (P₂O₅) over natten for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (26 mg, 0,051 mmol, 50,7 % utbytte) som et 30 gult faststoff.

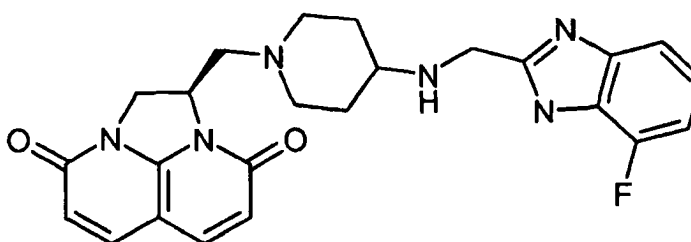
Eksempel 45 (1*R*)-1-({4-[[[1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ylmetyl]amino]-1-piperidiny]metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



- 5 Til (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny] metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (60 mg, 0,161 mmol) ble det tilsatt kloroform (3 ml), metanol (0,3 ml) og trietylamin (0,067 ml, 0,482 mmol). Reaksjonen ble omrørt under en nitrogenatmosfære i 30 min, deretter ble [1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-karbaldehyd (for en fremstilling se Eksempel 49(b))
- 10 (25,2 mg, 0,153 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i ytterligere 2 timer deretter ble natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) tilsatt og omrøring fortsatt i 16 timer. Ytterligere natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) ble tilsatt og omrørt i 30 min. Ytterligere natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) ble tilsatt og omrøring fortsatt i 2 timer. Reaksjonen ble fordelt mellom mettet NaHCO₃ og 20 %
- 15 MeOH i DCM. Det vandige ble ytterligere ekstrahert med 20 % MeOH i DCM og de kombinerte organiske ekstrakter ført gjennom en hydrofob fritte og konsentrert for å gi et rødaktig brunt faststoff (~65 mg). Dette ble rensert ved silikakromatografi ved å eluere med 0-20 % MeOH i DCM for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som en blek lær-farget gummi (18 mg).
- 20 ¹H NMR δH CD₃OD 400 MHz 1,30 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,88 (br d, 1H), 1,98 (br d, 1H), 2,28 (q, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,89 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,06 (br d, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,45 (m, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,28 (dd, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,41 (br d, 1H), 9,08 (br d, 1H)
- MS (ES+) *m/z* 450 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i 2:1 DCM:MeOH (1 ml) og HCl (1M i dietyleter) (0,040 ml, 0,04 mmol) ble tilsatt. Løsemidlet ble dampet inn for å gi et blekt brunt faststoff (22 mg, 28 %).

5 **Eksempel 46 (1*R*)-1-[(4-[(4-Fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)metyl]amino)-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid**



Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (80 mg, 0,238 mmol), 4-fluor-1*H*-benzimidazole-2-karbaldehyd (for en syntese se WO2003087098, Eksempel 320) (42,9 mg, 0,261 mmol) og natriumbikarbonat (100 mg, 1,190 mmol) i DCM (4 ml) og metanol (1 ml) for å gi en brun suspensjon. Natriumsulfat (200 mg, 1,408 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved rt over natten. Etter 15 h ble natrium triacetoksyborhydrid (101 mg, 0,475 mmol) tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 4 h. Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og renses ved anvendelse av 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH₄OH) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen. LCMS og ¹H NMR var konsistent med det ønskede produkt.

20 ¹H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,35-1,55 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,41-4,50 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 6,25-6,36 (m, 2H), 6,91-7,05 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H).

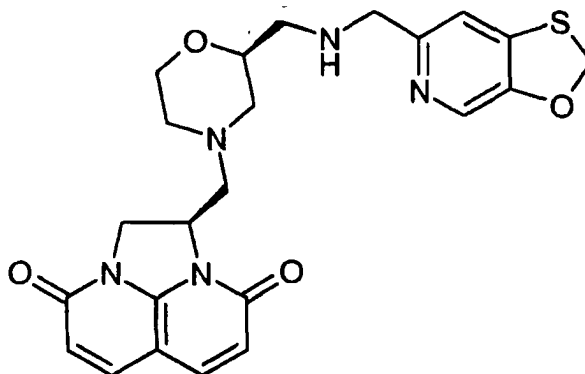
MS (ES+) *m/z* 449 (MH⁺).

25

Den frie basen av tittelforbindelsen ble tatt opp i 10 % MeOH/DCM og behandlet med 1N HCl for å danne tittelforbindelsen som diHCl-saltet (17 mg, 0,033 mmol, 13,73 % utbytte) .

30

Eksempel 47 (1R)-1-[[((2S)-2-[[[1,3]Oksatiolo[5,4-c]pyridin-6-ylmetyl)amino]-metyl]-4-morfolinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid



- 5 (a) 1,1-Dimetyletyl[[(2S)-4-[[[(2R)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl]-2-morfolinyl)metyl]karbamat

I en 100 ml rundbunnet kolbe ble (1S)-1-(hydroksymetyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion (for en fremstilling se Eksempel 5A(g)) (450 mg, 2,043 mmol) og trietylamin (0,342 ml, 2,452 mmol) i DCM (20 ml) ved 0°C for å
10 gi en oransje løsning. Metan sulfonylchlorid (0,174 ml, 2,248 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å varmes til rt og omrørt i 1 h. LCMS indikerte at metansulfonatet hadde blitt dannet. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (100 ml) og vasket med 2 x 25 ml av en mettet vandig NaHCO₃ løsning. Den organiske fasen ble separert og tørket over Na₂SO₄. Løsningen ble konsentrert under vakuum og tatt opp i acetonitril
15 (20,00 ml). Pyridin (0,500 ml) ble tilsatt fulgt av 1,1-dimetyletyl[(2R)-2-morfolinylmetyl]karbamat (for en syntese se WO2008009700 Eksempel 89(e)) (884 mg, 4,09 mmol), og reaksjonen ble varmet opp til 75°C. Reaksjonen ble omrørt i 5 h og ved dette tidspunkt indikerte LCMS en fullstendig reaksjon. Reaksjonen ble avkjølt til rt og konsentrert under vakuum. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (100 ml) og vasket
20 med 25 ml av en mettet vandig NaHCO₃ løsning. Den organiske fasen ble separert og tørket over Na₂SO₄. Den resulterende resten ble rensert på silika 0-10 % MeOH/DCM og tittelforbindelsen (805 mg, 1,539 mmol, 75 % utbytte) ble isolert som en rød olje. MS (ES+) m/z 419 (MH⁺).

- 25 (b) 1,1-Dimetyletyl[[(2S)-4-[[[(1R)-4,9-diokso-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-1-yl]metyl]-2-morfolinyl)metyl]karbamat

Til en 50 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt 1,1-dimetyletyl[[(2S)-4-[[[(2R)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4H,7H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl]-2-morfolinyl)metyl]karbamat (805 mg, 1,924 mmol) i 1,4-dioksan (10 ml) ved rt under nitrogen for å
30 gi en oransje løsning. DDQ (655 mg, 2,89 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble svært

mørk. Reaksjonen ble varmet til 90°C på et oljebad og omrørt i 30 min. Reaksjonen ble avkjølt til rt, 200 ml av en 5 % vandig K₂CO₃ løsning ble tilsatt og reaksjonen ble ekstrahert med DCM (3 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med mettet vandig NaCl løsning; det organiske laget ble separert og tørket over Na₂SO₄, og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble tilsatt til en silikagelkolonne og ble eluert med 0-20 % MeOH/CHCl₃ for å gi tittelforbindelsen (830 mg, 1,794 mmol, 93 % utbytte) som en rød olje.

MS (ES+) m/z 417 (MH⁺).

- 10 (c) (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(Aminometyl)-4-morfolinyl]metyl}-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion(HCl)

Til en 50 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt 1,1-dimetyletyl[[(2*S*)-4-{[(1*R*)-4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl]metyl}-2-morfolinyl]metyl]-karbamat (830 mg, 1,993 mmol) i DCM (10 ml) for å gi en brun løsning. 4*N* HCl i

- 15 dioksan (2,491 ml, 9,96 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt ved rt. Etter 30 min ble løsningen tåkete så 2 ml metanol ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt i ytterligere 30 min. Reaksjonen ble konsentrert under vakuum for å gi det ønskede produkt som et HCl salt (520 mg, 1,474 mmol, 74,0 % utbytte) som et brunt faststoff som ble brukt uten ytterligere rensing.

20

(d) Tittelforbindelse:

Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometyl)-4-morfolinyl]metyl}-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion(HCl) (85 mg, 0,241 mmol), [1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (40,3 mg, 0,241 mmol) (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) og NaHCO₃ (60,7 mg, 0,723 mmol) i DCM (4 ml) og metanol (1 ml) for å gi en gul suspensjon. Reaksjonen ble omrørt over natten og natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i 4 h, deretter filtrert gjennom celite og puten vasket med 10 % MeOH/DCM. Kromatografi på silika ved å eluere med 0-10 % MeOH/CHCl₃ (1 % NH₄OH) ga den frie basen av tittelforbindelsen i hvilken LCMS, ¹H NMR var konsistent.

25

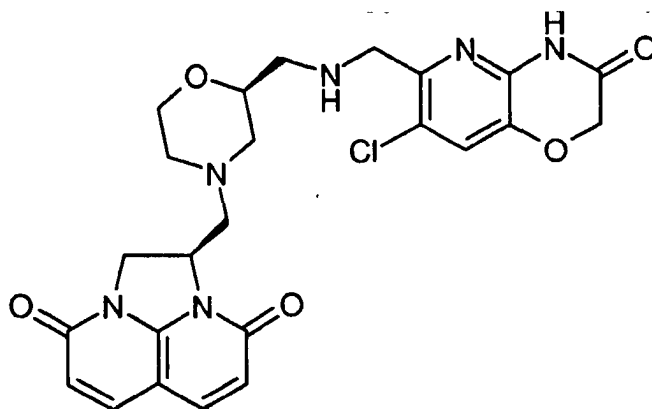
¹H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2,02-2,13 (m, 1H), 2,34-2,49 (m, 2H), 2,60-2,78 (m, 2H), 2,85-3,08 (m, 2H), 3,40-3,68 (m, 2H), 3,72-3,89 (m, 1H), 4,40-4,51 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 5,80-5,89 (m, 2H), 6,23-6,38 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 2H), 7,90-7,96 (m, 2H).

30

MS (ES+) m/z 468 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble tatt opp i 10 % MeOH/DCM og behandlet med 500 μ L 1N HCl i eter. Løsningen ble konsentrert under vakuum for å gi tittelforbindelsen som diHCl saltet (49 mg, 0,091 mmol, 37,6 % utbytte) som et lærfarget faststoff.

5 **Eksempel 48 (1R)-1-{[(2S)-2-({[(7-Klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido)[3,2-b][1,4]oksazin-6-yl)metyl]amino)metyl}-4-morfolinyl]metyl}-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid**



Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1R)-1-{[(2S)-2-(aminometyl)-4-morfolinyl]metyl}-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion(HCl) (for en fremstilling se Eksempel 47(c)) (85 mg, 0,241 mmol), 7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbaldehyd (51,0 mg, 0,241 mmol) (for en syntese se WO2003064421, Eksempel 15(c)) og NaHCO₃ (60,7 mg, 0,723 mmol) i DCM (4 ml) og metanol (1 ml) for å gi en gul suspensjon. Na₂SO₄ (171 mg, 1,205 mmol) ble tilsatt, reaksjonen ble omrørt over natten og natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i 4 h, filtrert gjennom celite, og puten vasket med 10 % MeOH/DCM. Kromatografi på silika ved å eluere med 0-10 % MeOH/CHCl₃ (1 % NH₄OH) ga den frie basen av tittelforbindelsen i hvilken LCMS, ¹H NMR var konsistent med ønsket produkt.

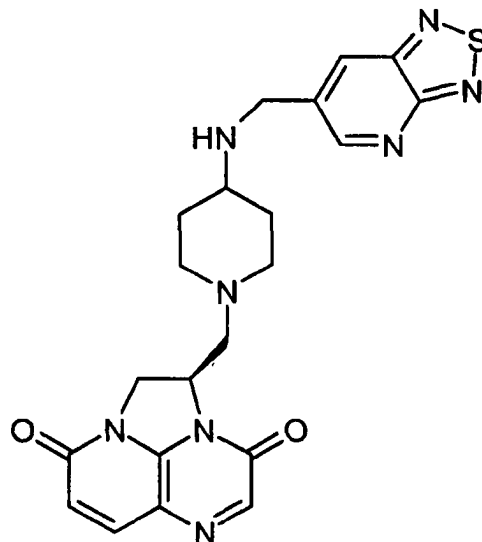
20 ¹H NMR δ H D-4 MeOH, (400 MHz) 2,05-2,13 (m, 1H), 2,32-2,49 (m, 2H), 2,59-2,80 (m, 2H), 2,88-3,07 (m, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,72-3,96 (m, 3H), 4,42-4,51 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 5,10-5,18 (m, 1H), 6,22-6,35 (m, 2H), 7,39 (s, 1H) 7,72-7,80 (m, 2H).

MS (ES⁺) m/z 513/515 (MH⁺).

25

Den frie basen av tittelforbindelsen ble tatt opp i 10 % MeOH/DCM og behandlet med 500 μ L 1N HCl i eter. Løsningen ble konsentrert under vakuum for å gi tittelforbindelsen som diHCl-saltet (61 mg, 0,104 mmol, 43,2 % utbytte) som et lysegult faststoff.

Eksempel 49 (2*R*)-2-({4-[[1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ylmetyl)amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazaacenaftilen-3,8-dion



(a) 6-[(*E*)-2-Fenyletenyl][1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin

5 Til 6-brom[1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin (for en fremstilling se Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1979), 17B(1), (13-16) (1,9 g, 8,79 mmol), [(*E*)-2-fenyletenyl]borsyre (1,561 g, 10,55 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin) palladium(0) (0,508 g, 0,440 mmol) ble tilsatt 1,4-dioksan (38 ml) og deretter kaliumkarbonat (1,276 g, 9,23 mmol) i vann (19 ml). Reaksjonen ble deretter
10 omrørt ved tilbakesløp i 1,5 timer. Den avkjølte reaksjonen ble fordelt mellom kloroform og vann. Fasene ble separert med en hydrofob fritte og de organiske ekstrakter konsentrert for å gi et svart faststoff/gummi (~2,4 g). Dette ubearbeidede materialet ble renset ved kromatografi på silika ved å eluere med 20-50 % EtOAc i cykloheksan for å gi produktet som et gult/brunt faststoff (0,88 g).

15 ¹H NMR δH D6-DMSO 400 MHz 7,36 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,51 (s, 1H)

MS (ES+) *m/z* 240 (MH⁺).

(b) [1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-karbaldehyd

20 Til 6-[(*E*)-2-fenyletenyl][1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin (0,88 g, 3,68 mmol) ble det tilsatt aceton (30 ml), *N*-metyl-morfolin-*N*-oksid, 50 vekt-% i vann (1,525 ml, 7,35 mmol) og deretter osmiumtetroksid i vann (0,225 ml, 0,037 mmol). Reaksjonen ble deretter omrørt i 20 timer. Til den blekbrune løsningen ble det tilsatt natrium periodat (3,15 g, 14,71 mmol) og omrøring fortsatt i 45 min. Løsemidlet ble redusert ved roterende inn-
25 damping og resten fordelt mellom kloroform og vann. Det vandige ble videre ekstrahert med kloroform og de kombinerte organiske ekstrakter ført gjennom en hydrofob fritte

og konsentrert for å gi brunt/svart faststoff (0,6 g). En del av dette materialet (0,575 g) ble renset ved kromatografi på silika ved å eluere med 20 % EtOAc i cykloheksan til et blekgult faststoff (160 mg).

^1H NMR δH D6-DMSO 400 MHz 9,18 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 10,30 (s, 1H)

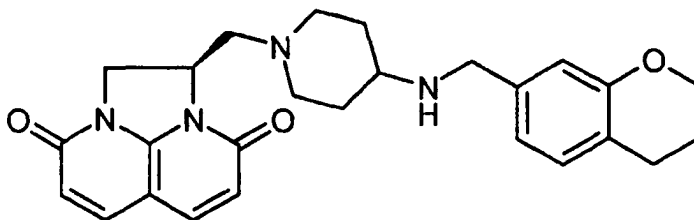
5

(c) Tittelforbindelse

Til (2*R*)-2-[(4-aminocykloheksyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylene-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)) (100 mg, 0,333 mmol) ble det tilsatt kloroform (3 ml), metanol (0,300 ml) og trietylamin (0,139 ml, 0,999 mmol). Blandingen ble omrørt i 20 min deretter ble [1,2,5]tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-karbaldehyd (52,2 mg, 0,316 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble omrørt over natten deretter ble natrium triacetoksyborhydrid (212 mg, 0,999 mmol) tilsatt og omrøring fortsatt i 1 time. Ytterligere natrium triacetoksyborhydrid (212 mg, 0,999 mmol) ble tilsatt og reaksjonen omrørt i 1 time. Reaksjonen ble fordelt mellom mettet NaHCO_3 og 20 % MeOH i kloroform. Det vandige ble videre ekstrahert med 20 % MeOH i kloroform og de kombinerte organiske ekstrakter ble ført gjennom en hydrofob fritte og konsentrert. Dette ubearbeidede materialet (~110 mg) ble renset ved kromatografi ved å eluere med 0-20 % MeOH i DCM for å gi produkt (46 mg, 27 %). Dette ble frysetørket fra 1,4-dioksan for å gi tittelforbindelsen som et blekbrunt faststoff (45 mg, 25 %).

^1H NMR δH CDCl_3 400 MHz 1,38 (m, 2H), 1,91 (t, 2H), 2,25 (dt, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,96 (br d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,56 (dd, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,26 (s, 1H) MS (ES⁺) *m/z* 451 (MH⁺).

Eksempel 50 (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-kromen-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl}-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



En løsning av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se eksempel 5A(j)) (188 mg, 0,503 mmol) og trietylamin (0,175 ml, 1,256 mmol) i kloroform (4,5 ml) og metanol (0,5 ml) ved rt ble omrørt ved rt i 15 min deretter ble 3,4-dihydro-2*H*-kromen-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2007067511 Eksempel 19 (kroman-7-karbalde-

30

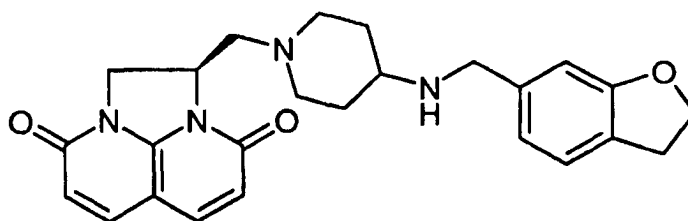
hyd)) (68 mg, 0,419 mmol) i kloroform (2 ml) tilsatt dråpevis ved rt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt i 1 h deretter ble natrium triacetoksyborhydrid (444 mg, 2,096 mmol) tilsatt i én porsjon og reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt over natten. LCMS viste en blanding av produkt, noe resterende aldehyd. Ytterligere natrium triacetoksyborhydrid (267 mg, 1,258 mmol) ble tilsatt og reaksjonen omrørt ved rt i 6 h. Reaksjonen ble quenched med NaHCO₃ (aq) (20 ml) og ekstrahert med 20 % MeOH/DCM (3 x 30 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO₄, filtrert, dampet inn og kromatografert (0-50 % MeOH/DCM) for å levere den frie basen av tittelforbindelsen som en blekgul klar olje (49 mg, 0,11 mmol, 26 %).

¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,28-1,42 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 2,17-2,31 (m, 2H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 3,07 (dd, 1H) 3,71 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,35 (dd, 1H), 4,56 (dd, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 6,23-6,31 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 447 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen i 2 ml DCM ble behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter og deretter dampet inn for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet som et blekoransje pulver (51 mg, 25 %). LCMS var konsistent med produkt.

Eksempel 51 (1R)-1-((4-[(2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



(a) 2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-karbaldehyd

Til en løsning av 6-brom-2,3-dihydro-1-benzofuran (190 mg, 0,955 mmol) i THF (4 ml) ved -78°C ble det tilsatt *n*-BuLi (1,313 ml, 2,100 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 45 min deretter ble en løsning av DMF (1,109 ml, 1,6 M i heksaner, 14,32 mmol) i THF (2 ml) tilsatt dråpevis og reaksjonen ble omrørt ved -78°C i 10 min deretter varmet til rt og omrørt i 1 h. LCMS viste at ikke noe utgangsmateriale var tilbake. Reaksjonen ble omrørt ved rt i ytterligere 2,5 h. Reaksjonsblandingen ble tømt forsiktig i 2 M HCl (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning (50 ml), tørket over MgSO₄, filtrert,

dampet inn og kromatografert (ved å eluere 0-100 % EtOAc/Heksan). De relevante fraksjoner ble kombinert og dampet inn for å levere produktet som en klar, fargeløs olje (44 mg, 0,297 mmol, 31 %).

¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 3,28 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 9,91 (s, 1H).

(b) Tittelforbindelse

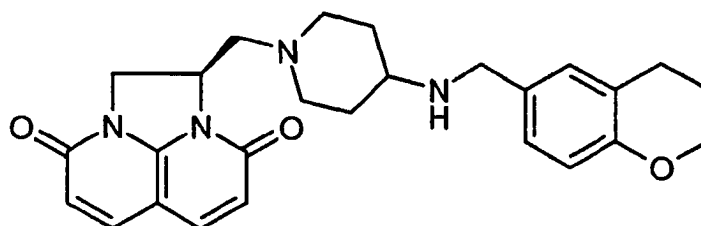
En løsning av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (133 mg, 0,356 mmol) og trietylamin (0,124 ml, 0,891 mmol) i kloroform (4,5 ml) og metanol (0,5 ml) ved rt ble omrørt ved rt i 15 min deretter ble 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-karbaldehyd (44 mg, 0,297 mmol) i kloroform (2 ml) tilsatt dråpevis ved rt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved rt over natten. Reaksjonen ble quenched med NaHCO₃ (aq) (20 ml), ekstrahert med 20 % MeOH/DCM (3 x 30 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO₄, filtrert, dampet inn og kromatografert (0-50 % MeOH/DCM). De relevante fraksjoner ble kombinert og dampet inn for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som en blekgul klar olje (18 mg, 0,04 mmol, 26 %).

¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,40-1,53 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 2H), 2,54-2,68 (m, 3H), 2,98 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,52-4,57 (m, 3H), 4,96-5,02 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H).

MS (ES⁺) *m/z* 433 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen i 2 ml DCM ble behandlet dråpevis med 1 M HCl i dietyleter (0,04 ml, 0,04 mmol) for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet som et oransje pulver (20 mg, 14 %).

Eksempel 52 (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-kromen-6-ylmetyl)amino]-1-piperidiny)metyl}-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid



En løsning av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j))

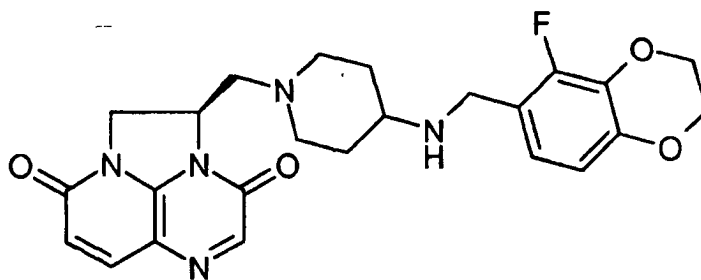
(12 mg, 0,032 mmol) og trietylamin (0,139 ml, 0,999 mmol) i DCM (4,5 ml) og metanol (0,5 ml) ved rt ble omrørt i 5 min. 3,4-Dihydro-2H-kromen-6-karbaldehyd (kommersielt tilgjengelig) (45 mg, 0,277 mmol) ble tilsatt og den resulterende løsningen ble omrørt over natten i 18 h. LCMS viste at aldehyd var igjen og intet amin var igjen. Ytterligere (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (120 mg, 0,321 mmol) og ytterligere trietylamin (0,138 ml, 0,999 mmol) ble tilsatt og den resulterende blandingen omrørt i 1 h. Ytterligere natrium triacetoksyborhydrid (294 mg, 1,387 mmol) ble tilsatt og resulterende løsning ble omrørt i 60 h. Reaksjonen ble fortynnet med DCM (10 ml) og natriumbikarbonatløsning (10 ml) og omrørt ved rt i 10 min og ekstrahert med metanol:DCM (20 %, 3 x 150 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn og kromatografert (0-50 % metanol:DCM). Kolonneavfallet ble konsentrert for å gi en brun olje som ble kromatografert på nytt (0-50 % metanol:DCM). De relevante fraksjoner ble kombinert for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (27 mg, 0,06 mmol, 22 %).

¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,76-1,86 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,04-2,06 (mm, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,24 (t, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,75-2,81 (m, 4H), 3,06-3,14 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,40 (dd, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 6,22-6,29 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H).

MS (ES+) *m/z* 447 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen i kloroform (5 ml) og metanol (3 ml) ble behandlet dråpevis med saltsyre i eter (1M, 0,06 ml, 0,06 mmol) for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet som et hvitt faststoff (6 mg, 4 %)

Eksempel 53 (2*R*)-2-[(4-{[(5-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]-amino}-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylene-3,8-dion hydroklorid



(a) 5-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin

En løsning av 3-fluor-1,2-benzendiol (5,278 g, 41,2 mmol) i DMF (50 ml) ble behandlet med kaliumkarbonat (17,08 g, 124 mmol) og 1,2-dibrometan (3,91 ml, 45,3 mmol) og

omrørt ved rt i 72 h. Reaksjonen ble behandlet med vann (200 ml) og ekstrahert 3 x 200 ml (EtOAc). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann (200 ml), saltløsning (200 ml), tørket (MgSO₄), dampet inn og kromatografert (0-20 % EtOAc-Cykloheksan) for å gi produkt som en klar olje. (2,437 g, 38 %).

5 ¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 4,22-4,39 (m, 4H), 6,60-6,82 (m, 3H).

(b) 6-Brom-5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin løsning av 5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin (0,335 g, 2,173 mmol) i metanol (10 ml) ved 0°C ble behandlet med brom (0,134 ml, 2,61 mmol) og tillatt å varmes til rt over 10 min og omrørt ved rt i 18 h. Reaksjon ble deretter behandlet med mettet vandig natrium metabisulfat (100 ml), ekstrahert 3 x 100 ml (DCM), de kombinerte organiske ekstrakter tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn, kromatografert (0-50 % EtOAc:Cykloheksan) for å gi produkt som en klar olje, som størknet i fryseren for å gi et hvitt faststoff (351 mg, 59 %).

10 ¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 4,20-4,39 (m, 4H), 6,52-6,65 (m, 1H), 6,91-7,05 (m, 1H).
15

(c) 5-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd

En løsning av 6-brom-5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin (146 mg, 0,627 mmol) i THF (5 ml) ved -78°C ble behandlet med n-BuLi (0,551 ml, 1,378 mmol) under en nitrogenatmosfære og omrørt ved -78°C i 15 min før behandling med en løsning av DMF (0,243 ml, 3,13 mmol) i THF) (2,00 ml). Reaksjonen ble omrørt i 10 min ved -78°C og deretter ble reaksjonen tillatt å varmes til rt over 10 min og omrørt ved rt i 0,5 h. Reaksjon ble behandlet med 2 M HCl (20 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter ble dampet inn, tørket (MgSO₄), filtrert, dampet inn, kromatografert (0-100 % EtOAc:Cykloheksan) for å gi produkt som et hvitt faststoff (25 mg, 22 %).

MS (ES+) m/z 183 (MH⁺).

(d) Tittelforbindelse

30 En suspensjon av (2R)-2-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftalen-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 16A(j)), amin ble omformet til dihydroklorid etter chiral hplc rensing) (51,3 mg, 0,137 mmol) i kloroform (5 ml) og metanol (0,1 ml) ved rt under argon ble behandlet med trietylamin (0,057 ml, 0,411 mmol) og omrørt ved rt i 0,25 h. Løsningen ble deretter behandlet med
35 5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (24,95 mg, 0,137 mmol) og omrørt i ytterligere 0,5 h. Løsningen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (174 mg, 0,822 mmol) og omrørt ved rt i 2 h, mer natrium triacetoksyborhydrid (174

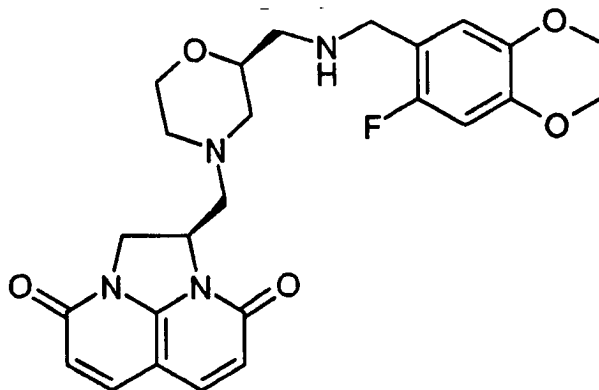
mg, 0,137 mmol) ble tilsatt, reaksjon omrørt i ytterligere 1 h, reaksjonen ble deretter behandlet med mettet vandig NaHCO_3 (20 ml) og ekstrahert med 20 % metanol/DCM (3 x 20 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4) og kromatografert (0-20 % metanol:DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som et hvitt faststoff

(29 mg, 0,062 mmol, 45 %).
 ^1H NMR δH CDCl_3 , (400 MHz) 1,20-1,46 (m, 2H), 1,73-1,95 (m, 2H), 2,15-2,39 (m, 2H), 2,41-2,55 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,22-4,42 (m, 5H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,95-5,09 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,71-6,80 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (s, 1H)

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

Den frie basen av tittelforbindelsen (29 mg) i DCM/MeOH 2:1 (5 ml) ble behandlet med 1M HCl i dietyleter 62 μl og deretter dampet inn for å gi tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (31 mg, 0,062 mmol) som et gult faststoff.

Eksempel 54 (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-({[(7-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]-amino)metyl]-4-morfolinyl)metyl}-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid



Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1*R*)-1-{[(2*S*)-2-(aminometyl)-4-morfolinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion(HCl) (85 mg, 0,241 mmol) (for en fremstilling se Eksempel 47(c)), 7-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (48,3 mg, 0,265 mmol) (for en syntese se WO2002056882, Eksempel 23(a)) og NaHCO_3 (60,7 mg, 0,723 mmol) i DCM (4 ml) og metanol (1 ml) for å gi en gul suspensjon. Natriumsulfat (171 mg, 1,205 mmol) ble tilsatt, reaksjonen ble omrørt over natten og ved dette punkt ble natrium triacetoksyborhydrid (102 mg, 0,482 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i 4 h på dette punktet, viste LCMS at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 % MeOH i DCM (20 ml), filtrert, adsorbent på silika og renses ved kromatografi på silika ved å eluere med 0-10 %

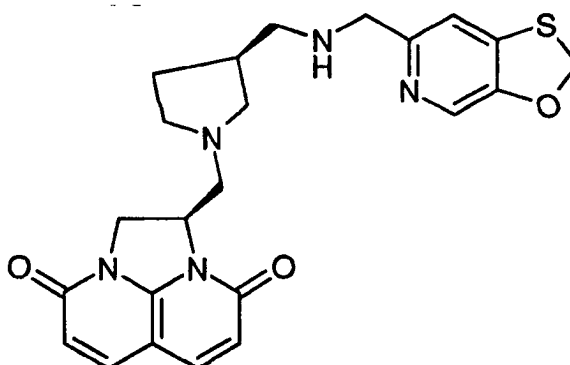
MeOH/CHCl₃ (1 % NH₄OH) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen i hvilken LCMS, ¹H NMR var konsistent med det ønskede produktet.

¹H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 2,03-2,10 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 2H), 2,99-3,07 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 3H), 4,42-4,51 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 5,08-5,18 (m, 1H), 6,22-6,32 (m, 2H), 6,58-6,62, (m, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H).

MS (ES+) m/z 483 (MH⁺).

Den frie basen av tittelforbindelsen ble fortynnet i 5 % MeOH/CHCl₃ og behandlet med 1N HCl i eter 100 ul og konsentrert for å gi tittelforbindelsen som diHCl-saltet (55 mg, 0,099 mmol, 41,1 % utbytte) som et lysegult faststoff.

Eksempel 55 (1R)-1-[[[(3S)-3-[[[1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]-pyridin-6-ylmetyl)amino]-metyl]-1-pyrrolidiny]metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid



(a) 1,1-Dimetyletyl(3S)-3-[[[(trifluoracetyl)amino]metyl]-1-pyrrolidinkarboksylat

Til en 100 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt 1,1-dimetyletyl(3S)-3-(aminometyl)-1-pyrrolidinkarboksylat (kommersielt tilgjengelig) (750 mg, 3,74 mmol) i (DCM) (20 ml) for å gi en fargeløs løsning. Trietylamin (1,044 ml, 7,49 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble avkjølt til 0°C. Trifluoreddiksyreanhydrid (0,635 ml, 4,49 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å varmes til rt under omrøring i 14 h. Løsningen ble fortynnet med 100 ml DCM og vasket med mettet vandig løsning av NaHCO₃ og en mettet vandig løsning av NaCl. Det organiske laget ble separert, tørket over Na₂SO₄, filtrert og konsentrert.

Resten ble utsatt for kromatografi på silika for å gi produktet (0,990 g, 3,34 mmol, 89 % utbytte) som en blekgul olje.

MS (ES+) m/z 297 (MH⁺).

(b) 2,2,2-Trifluor-N-[(3*R*)-3-pyrrolidinylmetyl]acetamid hydroklorid

Til en 100 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt 1,1-dimetyletyl(3*S*)-3-[[trifluoracetyl)-amino]metyl]-1-pyrrolidinkarboksylat (830 mg, 2,80 mmol) i DCM (25 ml) ved 25°C for å gi en fargeløs løsning. 4*N* HCl (3,50 ml, 14,01 mmol) i dioksan ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres o/n. Reaksjonen ble konsentrert under vakuum for å gi den ønskede forbindelse som fargeløs olje som ble brukt i den neste reaksjonen uten ytterligere rensing. Isolert 2,2,2-trifluor-N-[(3*R*)-3-pyrrolidinylmetyl]acetamid (550 mg, 2,364 mmol, 84 % utbytte).

MS (ES+) *m/z* 197 (MH⁺).

(c) N-[[[(3*S*)-1-[(2*R*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl]-3-pyrrolidinyl)metyl]-2,2,2-trifluoracetamid

Til en 100 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1*S*)-1-(hydroksymetyl)-1,2,5,6-tetrahydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion HCl (for en fremstilling se Eksempel 47(c)) (350 mg, 1,589 mmol), trietylamin (0,266 ml, 1,907 mmol) i DCM (20 ml) 0°C for å gi en oransje løsning. Metansulfonylklorid (0,135 ml, 1,748 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å varmes til rt og omrøres i 1 h. LCMS indikerte at metansulfonatet hadde blitt dannet. Reaksjonen ble fortynnet med DCM (100 ml) og vasket med 2 x 25 ml av en mettend vandig NaHCO₃ løsning. Den organiske fasen ble separert og tørket over Na₂SO₄. Løsningen ble konsentrert under vakuum, fortynnet med acetonitril (20,00 ml) og pyridin (0,500 ml) ble tilsatt. 2,2,2-trifluor-N-[(3*R*)-3-pyrrolidinylmetyl]acetamid (550 mg, 2,364 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble varmet til 80°C og omrørt i 25 h. LCMS indikerte en fullstendig reaksjon. Reaksjonen ble avkjølt til rt og konsentrert under vakuum. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM (100 ml) og vasket med 25 ml av en mettend NaHCO₃ løsning. Den organiske fasen ble separert og tørket over Na₂SO₄. Det ubearbeidede produktet ble rensed på silika ved å eluere med 0-15 % MeOH/DCM for å gi produkt (240 mg, 0,602 mmol, 37,9 % utbytte) som en blekgul olje.

MS (ES+) *m/z* 399 (MH⁺).

(d) N-[[[(3*S*)-1-[(1*R*)-4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl]metyl]-3-pyrrolidinyl)metyl]-2,2,2-trifluoracetamid

Til en 25 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt N-[[[(3*S*)-1-[(2*R*)-4,9-diokso-1,2,8,9-tetrahydro-4*H*,7*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-2-yl]metyl]-3-pyrrolidinyl)metyl]-2,2,2-trifluoracetamid (240 mg, 0,602 mmol) i 1,4-dioksan (5 ml) ved rt under nitrogen for å gi en oransje løsning. DDQ (205 mg, 0,904 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble svært mørk. Reaksjonen ble varmet opp til 80°C på et oljebad og omrørt i 10 h. Reaksjonen

ble avkjølt til rt. 5 % Vandig K_2CO_3 (20 ml) ble tilsatt og reaksjonen ble ekstrahert med DCM (3 x 100 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med en mettet vandig NaCl løsning og den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble tilsatt til en silikagelkolonne og ble eluert med 0-20 % MeOH/ $CHCl_3$ for å gi produkt (85 mg, 0,214 mmol, 35,6 % utbytte) som et oransje faststoff.

MS (ES+) m/z 397 (MH^+).

(e) (1*R*)-1-[[[(3*S*)-3-(aminometyl)-1-pyrrolidinyl]metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

Til en 25 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt N-[[[(3*S*)-1-[[[(1*R*)-4,9-diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl]metyl]-3-pyrrolidinyl]metyl]-2,2,2-trifluoracetamid (85 mg, 0,214 mmol) i metanol (9 ml) og vann (1,00 ml) for å gi en gul løsning. Kaliumkarbonat (59,3 mg, 0,429 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt over natten. LCMS indikerte en fullstendig reaksjon. Reaksjonen ble fortynnet med 20 % MeOH/DCM (100 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert for å gi produktet (60 mg, 0,200 mmol, 93 % utbytte) som et oransje faststoff.

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

(f) Tittelforbindelse

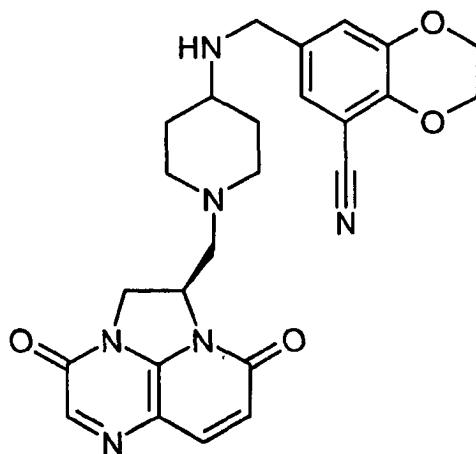
Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1*R*)-1-[[[(3*S*)-3-(aminometyl)-1-pyrrolidinyl]metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (60 mg, 0,200 mmol), [1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-karbaldehyd (33,4 mg, 0,200 mmol) (for en syntese se WO2004058144 Eksempel 61) og natriumsulfat (250 mg, 1,760 mmol) i DCM (4 ml) og metanol (1,00 ml) for å gi en oransje suspensjon. Reaksjonen ble omrørt over natten under nitrogen. Natrium triacetoksyborhydrid (85 mg, 0,400 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt i 3 h. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 % MeOH/DCM (20 ml), filtrert, adsorbent på silika og deretter renset ved silikakromatografi ved å eluere med 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH_4OH) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen som en gul olje. LCMS/NMR konsistent med det ønskede produktet.

1H NMR δ_H D-4 MeOH, (400 MHz) 1,34-1,43 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,38-2,51 (m, 3H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,04-3,17 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 4,42-4,51 (m, 2H), 5,08-5,18 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 6,26-6,32 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,94 (s, 1H).

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

Den frie basen av tittelforbindelsen ble fortynnet med 10 % MeOH/CHCl₃, 100 uL 1N HCl i eter ble tilsatt og blandingen konsentrert under vakuum for å gi tittelforbindelsen som dihydrokloridsaltet (47 mg, 0,090 mmol, 44,9 % utbytte) som et lærfarget faststoff.

5 **Eksempel 56** 7-[[[(1*R*)-3,8-Diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-1-yl]metyl]-4-piperidiny]amino]metyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril hydroklorid



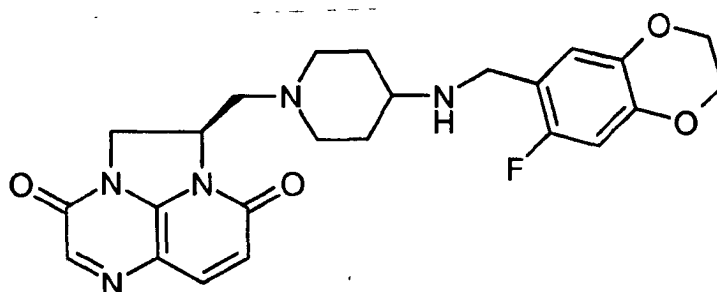
En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 13(k) eller
 10 15(d)) (50 mg, 0,100 mmol) i kloroform (4 ml) og metanol (0,121 ml) ved rt under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,587 ml, 4,21 mmol) og omrørt i 15 min (suspensjonen ble til en løsning). 7-Formyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril (for en syntese se WO06014580 Fremstilling 13 eller WO2007122258, Eksempel 31(d))
 15 ((18,95 mg, 0,100 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt i 30 min. Natrium triacetoksyborhydrid (63,7 mg, 0,301 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt i 1 h. LC-MS etter 1 h viste noe imin-mellomprodukt så mer natrium triacetoksyborhydrid (63,7 mg, 0,301 mmol) ble tilsatt og reaksjonen omrørt i 2 h. LCMS etter denne tiden viste fremdeles imin-mellomprodukt, Mer natrium triacetoksyborhydrid (63,7 mg,
 20 0,301 mmol) ble tilsatt og reaksjonen fikk stå med omrøring over natten (16 h), LCMS etter denne tiden viste intet utgangsmateriale. Mettet NaHCO₃ (10 ml) ble tilsatt fulgt av 20 % MeOH/DCM (20 ml) og den vandige fasen ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Den vandige fasen ble ekstrahert igjen med 20 % MeOH/DCM (2 x 20 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (NaSO₄), filtrert og dampet inn
 25 for å gi ubearbeidet produkt. Det ubearbeidede produktet ble rensset på en silikakolonne (0-20 % MeOH/DCM) for å gi den frie basen av tittelforbindelsen (33 mg, 69,4 %).
¹H NMR δH CDCl₃, (400 MHz) 1,15-1,41 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 2H), 2,19-2,39 (m, 2H), 2,40-2,52 (m, 1H), 2,53-2,78 (m, 2H), 2,89-2,98 (m, 1H), 3,02-3,14 (m, 1H), 3,68

(s, 2H), 4,22-4,49 (m, 5H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,98-5,08 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,88 (s, 1H).

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

- 5 Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM og behandlet med én ekvivalent 1M HCl i dietyleter. Dette ga tittelforbindelsen som mono-HCl saltet (33 mg, 65 %).

10 **Eksempel 57 (1R)-1-[(4-[[[(7-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]-amino]-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion hydroklorid**



- En suspensjon av (1R)-1-[(4-amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftylen-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 13(k)) eller 15
 15 (d) (50 mg, 0,100 mmol) i kloroform (3 ml) og metanol (0,150 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,042 ml, 0,301 mmol) og omrørt i 0,25 h (suspensjonen ble til en løsning). 7-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2002056882, Eksempel 23(a)) (18,25 mg, 0,100 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1 h ble mer natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) tilsatt og reaksjonen omrørt ved rt over natten. Mer natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen omrørt ved rt. Etter 1 h var det ikke igjen noe utgangsmateriale. Mettet $NaHCO_3$ (30 ml) ble tilsatt fulgt av 20 % MeOH/DCM (30
 25 ml) og den vandige fasen ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Den vandige fasen ble ekstrahert igjen to ganger med 20 % MeOH/DCM (2 x 30 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket $NaSO_4$, filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble renset ved kromatografi på silika (0-20 % MeOH/DCM) for å gi 35 mg av den frie basen av tittelforbindelsen som
 30 et gult faststoff (74,7 %).

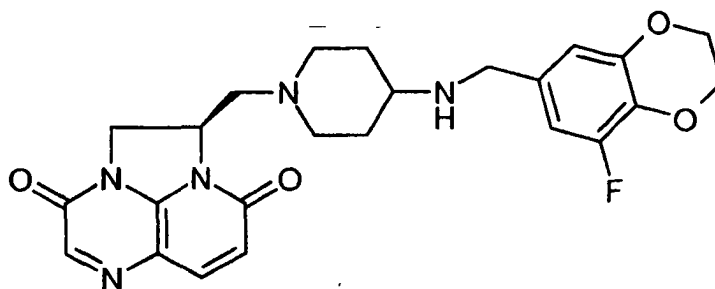
1H NMR δ_H $CDCl_3$, (400 MHz) 1,21-1,41 (m, 2H), 1,76-1,92 (m, 2H), 2,10-2,39 (m, 2H), 2,41-2,52 (m, 1H), 2,61-2,79 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,72

(s, 2H), 4,18-4,29 (m, 4H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,51-4,62 (m, 1H), 4,94-5,05 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,80 (1H, d), 7,77 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).

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

- 5 Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM/MeOH og behandlet med 1 ekv. av en 1M løsning av HCl i Et₂O. Løsemidlene ble fjernet og faststoffet tørket i eksikatoreen (P₂O₅) for å gi tittelforbindelsen som hydrokloridsaltet som et mørkegult faststoff (36 mg).

10 **Eksempel 58 (1R)-1-[(4-[(8-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]-amino)-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion hydroklorid**



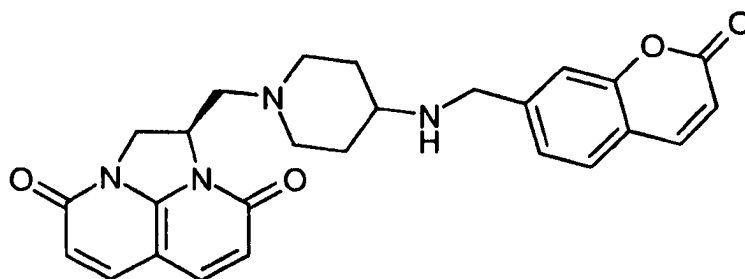
- En suspensjon av (1R)-1-[(4-amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 13 (k) eller 15 (d)) (50 mg, 0,100 mmol) i kloroform (25 ml) og metanol (1,250 ml) ved romtemperatur under nitrogen ble behandlet med trietylamin (0,042 ml, 0,301 mmol) og omrørt i 0,25 h (suspensjonen ble til en løsning). 8-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2007122258, Eksempel 8(b)) (19,62 mg, 0,100 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 h. Natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur. Etter 1 h fremdeles utgangsmateriale så natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) ble tilsatt og reaksjonen omrørt ved rt over natten. Fremdeles utgangsmateriale så natrium triacetoksyborhydrid (67,1 mg, 0,301 mmol) ble tilsatt og reaksjonen omrørt ved rt i 1 h. Mettet NaHCO₃ (30 ml) ble tilsatt fulgt av 20 % MeOH/DCM (30 ml) og den vandige fasen ble ekstrahert og deretter separert fra det organiske laget. Den vandige fasen ble ekstrahert igjen to ganger med 20 % MeOH/DCM (2 x 30 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket NaSO₄, filtrert og dampet inn for å gi det ubearbeidede produktet. Det ubearbeidede produktet ble rensset ved kromatografi på silika (0-20 % MeOH/DCM) for å gi 26 mg av den frie basen av tittelforbindelsen som et gult faststoff.

^1H NMR δH CDCl_3 , (400 MHz) 1,20-1,41 (m, 2H), 1,72-1,89 (m, 2H), 2,09-2,35 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,55-2,78 (m, 2H), 2,85-2,99 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 4,22-4,48 (m, 5H), 4,51-4,63 (m, 1H), 4,95-5,06 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,61-6,72 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,89 (s, 1H).

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

Den frie basen av tittelforbindelsen ble oppløst i en liten mengde DCM/MeOH og behandlet med 1 ekv. av en 1M løsning av HCl i Et_2O . Løsemidlene ble fjernet og faststoffet tørket i eksikatorens (P_2O_5) over natten for å gi tittelforbindelsen som hydrokloridsaltet som et gult faststoff (26,6 mg, konsistent med produkt).

Eksempel 59 (1R)-1-[(4-[(2-Okso-2H-kromen-7-yl)metyl]amino)-1-piperidiny]-metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion

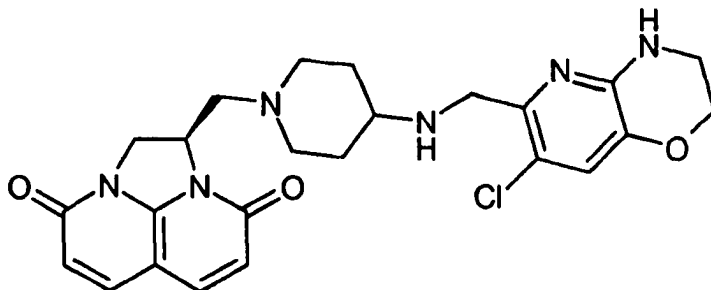


15 Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1R)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (80 mg, 0,266 mmol), 2-okso-2H-kromen-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2008009700 Eksempel 224) (46,4 mg, 0,266 mmol), og NaHCO_3 (100 mg, 1,190 mmol) i diklormetan (DCM) (4 ml) og metanol (1 ml) for å gi en brun løsning. Natriumsulfat (200 mg, 1,408 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved rt over natten. Etter 15 h ble natrium triacetoksyborhydrid (113 mg, 0,533 mmol) tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved 25°C under nitrogen i 4 h. Reaksjonsblandingen ble adsorbent på silika og renses ved anvendelse av 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH_4OH) for å gi tittelforbindelsen som en fri base (30 mg, 0,064 mmol, 24,07 % ut-

25 bytte) som et lærfarget faststoff. LCMS & ^1H NMR konsistent med ønsket produkt. ^1H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,20-1,39 (m, 2H), 1,72-1,89 (m, 2H), 1,90-2,09 (m, 1H), 2,13-2,31 (m, 2H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,32-4,58 (m, 2H), 4,98-5,18 (m, 1H), 6,20-6,39 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,62-7,71 (m, 1H).

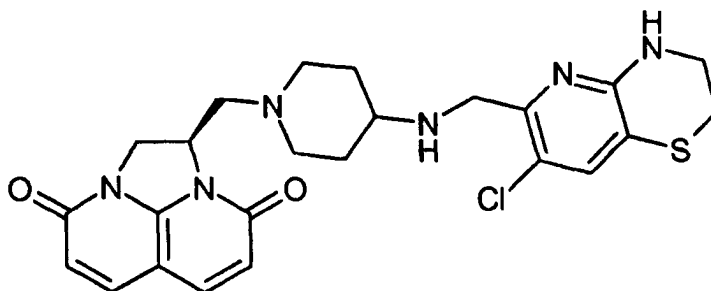
30 MS (ES+) m/z 459 (MH^+).

Eksempel 60 (1*R*)-1-[(4-[(2-okso-2*H*-kromen-7-yl)metyl]amino)-1-piperidiny]-metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion



Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5 A(j)) (45 mg, 0,134 mmol), 7-klor-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-[1,4]oksazin-6-karbaldehyd (fremstilt ved (1) reduksjon av 7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oksazin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2003064421 Eksempel 15(c)) med LiAlH₄ for å gi (7-klor-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oksazin-6-yl)metanol og deretter (2) oksidering med MnO₂) (29,2 mg, 0,147 mmol) og NaHCO₃ (100 mg, 1,190 mmol) i diklormetan (DCM) (4 ml) og metanol (1 ml) for å gi en brun suspensjon. Natriumsulfat (200 mg, 1,408 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved rt over natten. Etter 15 h ble natrium triacetoksyborhydrid (56,6 mg, 0,267 mmol) tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved 25°C under nitrogen i 4 h. Reaksjonsblandingen ble adsorbert på silika og rensed ved anvendelse av 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH₄OH) for å gi tittelforbindelsen som en fri base (9,4 mg, 0,019 mmol, 14,57 % utbytte).
¹H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,49-1,70 (m, 2H), 2,00-2,17 (m, 2H), 2,28-2,49 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,89-2,94 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,50-3,58 (m, 1H), 4,18 (s, 2H) 4,20-4,24 (m, 2H), 4,43-4,50 (m, 2H), 5,08-5,18 (m, 1H), 6,28-6,35 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H).
 MS (ES+) *m/z* 483/485 (MH⁺).

Eksempel 61 (1*R*)-1-[(4-[(2-okso-2*H*-kromen-7-yl)metyl]amino)-1-piperidinyl]-metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

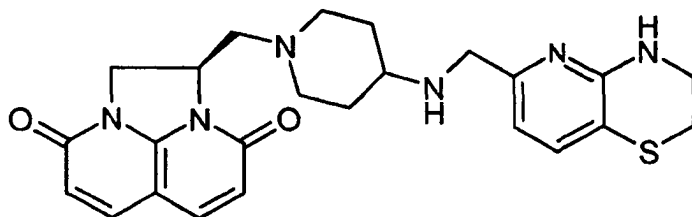


Til en 10 ml rundbunnet kolbe ble det tilsatt (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j)) (75 mg, 0,223 mmol), 7-klor-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-karbaldehyd (fremstilt ved (1) reduksjon av 7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2003087098 Eksempel 306(e)) med LiAlH₄ for å gi (7-klor-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-yl)metylmetanol og deretter (2) oksidering med MnO₂) (47,8 mg, 0,223 mmol) og NaHCO₃ (100 mg, 1,190 mmol) i DCM (4 ml) og metanol (1 ml) for å gi en brun suspensjon. Natriumsulfat (200 mg, 1,408 mmol) ble tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved rt over natten. Etter 15 h ble natrium triacetoksyborhydrid (94 mg, 0,445 mmol) tilsatt og reaksjonen ble tillatt å omrøres ved 25°C under nitrogen i 4 h. Reaksjonsblandingen ble adsorbert på silika og rensset ved anvendelse av 0-10 % MeOH/DCM (1 % NH₄OH) for å gi tittelforbindelsen som en fri base (45 mg, 0,090 mmol, 40,5 % utbytte). LCMS & ¹H NMR var konsistent med det ønskede produktet.

¹H NMR δH D-4 MeOH, (400 MHz) 1,20-1,45 (m, 2H), 1,65-1,92 (m, 2H), 2,19-2,39 (m, 2H), 2,42-2,71 (m, 2H), 2,82-3,10 (m, 5H), 3,65-3,80 (m, 4H), 4,40-4,50 (m, 2H), 5,05-5,20 (m, 1H), 6,25-6,35 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,72-7,83 (m, 2H).

MS (ES+) *m/z* 483/485 (MH⁺).

Eksempel 62 (1*R*)-1-[(4-[(3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-yl)metyl]-amino)-1-piperidinyl]metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion

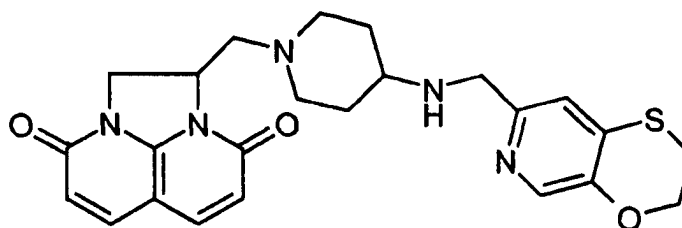


En suspensjon av (1*R*)-1-[(4-amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (for en fremstilling se Eksempel 5A(j))

(0,075 g, 0,201 mmol) i diklormetan (5 ml) og metanol (1 ml) ved rt under argon ble behandlet med 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-karbaldehyd (fremstilt ved (1) reduksjon av 3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-karboksaldehyd (for en syntese se WO2003087098, Eksempel 301(d)) med LiAlH_4 for å gi 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ylmetanol og deretter (2) oksidering med MnO_2)) (0,036 g, 0,201 mmol), natriumbikarbonat (0,150 g, 1,786 mmol) og natriumsulfat (0,300 g, 2,112 mmol) og omrørt ved rt i 5 h. Løsningen ble deretter behandlet med natrium triacetoksyborhydrid (0,128 g, 0,603 mmol) og omrørt over helgen i 65 timer. Løsningen ble dampet inn, tatt opp i CH_3OH , adsorbent på silikagel og kromatografert på silika (0-15 % CH_3OH i DCM (med 1 % NH_4OH)) for å gi tittelforbindelsen som den frie basen (59 mg, 63 %) som et beige faststoff.

^1H NMR DMSO- D_6 , (400 MHz) 1,02-1,27 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 2H), 1,81-1,96 (s, 1H), 2,01-2,19 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 4,21-4,34 (m, 2H), 4,91-4,99 (m, 1H), 6,10-6,19 (m, 2H), 6,48-6,52 (d, 1H), 6,69-6,75 (s, 1H), 7,12-7,19 (d, 1H), 7,71-7,82 (d, 2H)
MS (ES+) m/z 465 (MH^+).

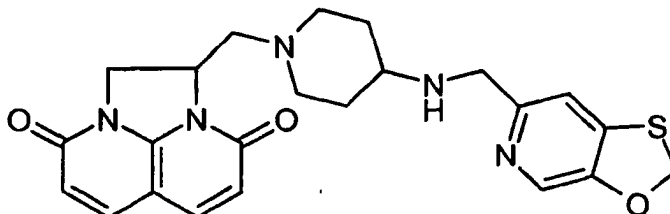
Eksempel 63 1-[(4-[(3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzotiazin-6-yl)metyl]amino)-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion hydroklorid (2:1 blanding av R:S)



Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-[(4-amino-1-piperidiny]metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion (2:1 blanding av R:S, for en fremstilling se Eksempel 11(d)) og 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-c]pyridin-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144, Eksempel 60) i henhold til den generelle fremgangsmåte ifølge Eksempel 12.

^1H NMR, LC-MS og mono-hydrokloridsalt dannelse som for Eksempel 6A.

Eksempel 64 1-({4-[[[1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidiny]-metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (2:1 blanding av *S*:*R*)

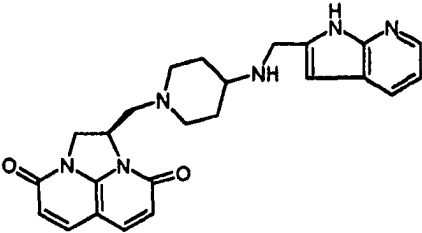
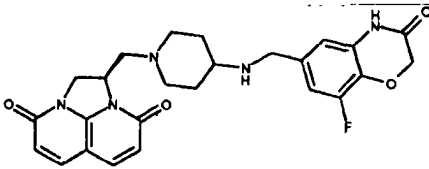
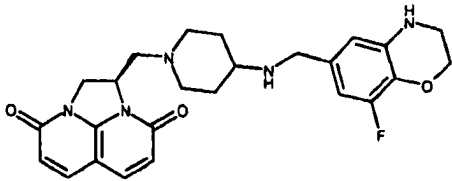


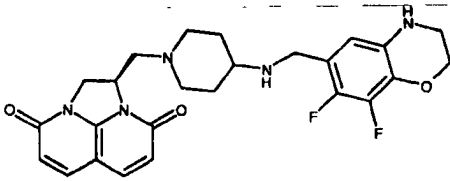
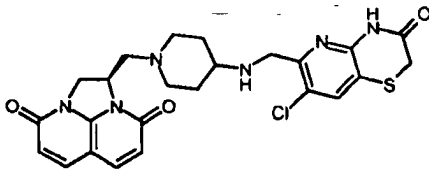
- 5 Tittelforbindelsen ble fremstilt fra 1-[(4-amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion (2:1 blanding av *S*:*R* fremstilt analogt med Eksempel 11(a-d)) men ved anvendelse av 7-(metyloksy)-1-[(2*R*)-2-oksiranyl-metyl]-3,4-dihydro-1,8-naftyridin-2(1*H*)-on (for en syntese se eksempel 5(f)) og 2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2004058144,
10 Eksempel 60) i henhold til den generelle fremgangsmåte ifølge Eksempel 12. ¹H NMR, LC-MS og mono-hydrokloridsalt dannelse som for Eksempel 6A.

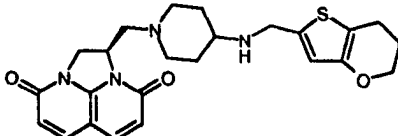
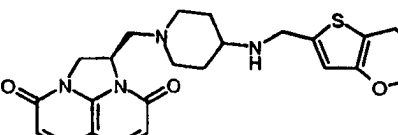
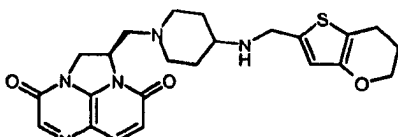
Tabell 1: Laget ved anvendelse av de spesifiserte utgangsmaterialer i henhold til fremgangsmåten ifølge Eksempel 5(k)

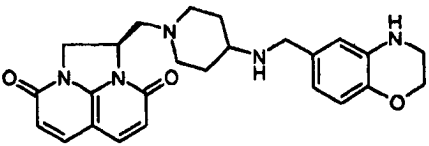
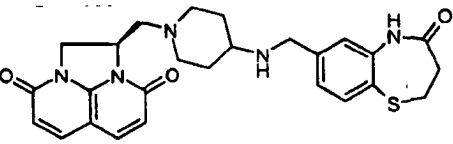
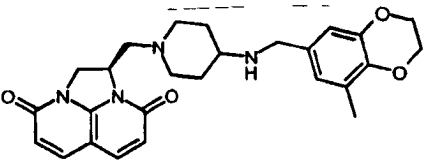
15

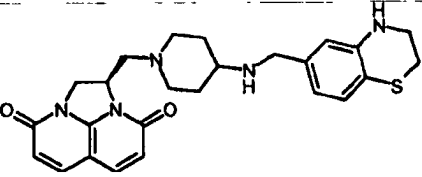
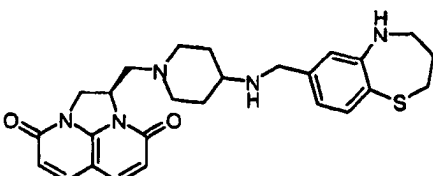
Eksempel nummer	Saltform	Struktur	Utgangsmaterialer (for en fremstilling se refererte eksempler)
65	di-HCl MS (ES+) m/z 432 (MH ⁺)		(1 <i>R</i>)-1-[(4-Amino-1-piperidiny)metyl]-1,2-dihydro-4 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -imidazo[1,2,3- <i>ij</i>]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]pyridin-2-karbaldehyd (kommersielt)

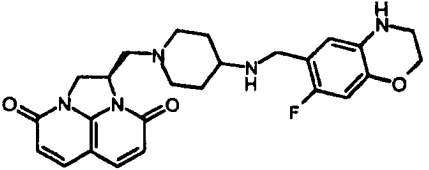
66	Fr1 base MS (ES+) m/z 431 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo-[1,2,3- <i>ij</i>]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-karbaldehyd (kommersielt)
67	di-HCl MS (ES+) m/z 480 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo-[1,2,3- <i>ij</i>]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 8-fluor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2006-014580 Fremstilling 15)
68	di-HCl MS (ES+) m/z 466 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo-[1,2,3- <i>ij</i>]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 8-fluor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbaldehyd fremstilt ved (1) reduksjon av 8-fluor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbaldehyd (for en

			syntese se WO2006-014580 Fremstilling 15) med LiAlH_4 for å gi (8-fluor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-yl)metanol og deretter (2) oksidasjon med MnO_2))
69	Fri base MS (ES+) m/z 484 (MH^+)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 7,8-difluor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbaldehyd fremstilt ved (1) reduksjon av metyl 7,8-difluor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karoksylat med LiAlH_4 for å gi (7,8-difluor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-yl)-metanol og deretter (2) oksidasjon med MnO_2))
70	Fri base MS (ES+) m/z 513/515 (MH^+)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 7-klor-3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-[1,4]-tiazin-6-karbaldehyd (for en syntese se

			WO03087098 Ex. 306(e))
71	Mono-HCl MS (ES+) m/z 453 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-dione dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 6,7-dihydro-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbaldehyd (for en syntese se WO2007122258 Eksempel 88(c))
72	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454 (MH ⁺)		(2R)-2-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dione (Eksempel 16A(j) fremgangsmåte B) 6,7-dihydro-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbaldehyd (for en syntese se WO2007122258 Eksempel 88(c))
73	Mono-HCl MS (ES+) m/z 454 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-3H,8H-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dione dihydroklorid (Eksempel 13A(k) eller 15(d)) 6,7-dihydro-5H-tieno[3,2-b]pyran-2-karbaldehyd (for en syntese se WO2007122258 Eksempel 88(c))

74	Di-HCl MS (ES+) m/z 448 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo-[1,2,3- <i>ij</i>]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (kommersielt)
75	Di-HCl MS (ES+) m/z 492 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo-[1,2,3- <i>ij</i>]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 4-okso-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-karbaldehyd (for en syntese se WO2004-058144 Eksempel 128(e))
76	Di-HCl MS (ES+) m/z 463 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo-[1,2,3- <i>ij</i>]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 8-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-karbaldehyd (fremstilt fra 8-brom-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-karbaldehyd) (for en syntese se WO2007122258 Eksempel 31(c)) ved palladiumkatalysert Stille-kopling med tetrametyltinn

77	Fri base MS (ES+) m/z 464 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 3,4-dihydro-2H-1,4-benzotiazin-6-karbaldehyd (for en syntese se WO2003087098 Eksempel 214)
78	Di-HCl MS (ES+) m/z 478 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftyridin-4,9-dion dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-karbaldehyd (fremstilt fra metyl 4-okso-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-karboksylat (for en syntese se WO2007-016610, Fremstilling 18 (c)) ved behandling med Boran-THF for å gi metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-karboksylat, deretter behandling av dette med LiAlH₄ for å gi 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-7-ylmetanol og til slutt behandling med MnO₂

79	Di-HCl MS (ES+) m/z 466 (MH ⁺)		(1R)-1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4H,9H-imidazo[1,2,3-ij]-1,8-naftiridin-4,9-dione dihydroklorid (Eksempel 5A(j)) 7-Fluor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbaldehyd (fremstilt fra 7-fluor-3-okso-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-6-karbonitril (for en syntese se WO2002056882 Eksempel 8(b)) ved behandling med diisobutylaluminium hydrid)
----	--	--	--

Fremstilling A: 6,7-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridazin-3-karbaldehyd

(a) 3,4,6-Triklorpyridazin

Denne ble fremstilt ved en liten variasjon av fremgangsmåten ifølge Kasnar et al,

5 Nucleosides & Nucleotides (1994), **13**(1-3), 459-79.

Hydrazinsulfatsalt (51 g) ble suspendert i vann (250 ml), varmet opp til tilbakesløp og brommaleinsyreanhydrid (90,38 g) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble varmet ved tilbakesløp i 4 timer deretter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonen ble gjentatt med 29 g hydrazinsulfat, 53 g brommaleinsyreanhydrid og 130 ml vann. Bunnfallene ble samlet ved
10 filtrering, vasket med vann og aceton og tørket som en kombinert porsjon *in vacuo* for å gi 4-brom-1,2-dihydro-3,6-pyridazindion som et hvitt faststoff (113 g).

Faststoffet i to porsjoner ble behandlet med fosforoksyklorid (2 x 200 ml) og varmet til tilbakesløp i 3,5 timer. Blandingen ble avkjølt, dampet inn og azeotropert med toluen.
15 Resten ble fordelt mellom diklormetan og mettet vandig natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med DCM to ganger til. De organiske ekstrakter ble tørket og dampet inn. Denne resten ble oppløst på nytt i diklormetan, og kromatografert på silikagel (300 g) (DCM som eluent) for å gi et hvitt faststoff (101,5 g, 87 %).
20 (LC/MS analyse viste ca 20-30 % urenheter, isomerer av brom-diklorpyridazin).

MS (+ve ion elektropray) m/z 184/185/186 (MH+), triklorpyridazin.

MS (+ve ion elektropray) m/z 228/229/231 (MH+), brom-diklorpyridazin.

(b) 2-[(3,6-Diklor-4-pyridazinyl)oksy]etanol

- 5 En løsning av etylenglykol (55 ml) i tetrahydrofuran (200 ml) ble behandlet ved omkring 0°C (isbadavkjøling) med natriumhydrid (60 % dispersjon i olje, 5,9 g) over 40 minutter. Etter at tilsetningen var fullstendig, ble 3,4,6-triklorpyridazin (27 g) inneholdende isomerer av brom-diklorpyridazin som urenheter tilsatt porsjonsvis og vasket med mer tørr THF (50 ml) og blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 time og deretter ved romtemperatur over natten. Blandingene ble konsentrert (til 1/3 volum) deretter fortynnet med vandig natriumbikarbonatløsning og ekstrahert med kloroform (5x) og etylacetat (3x). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat og dampet inn og faststoffene filtrert av og vasket med CHCl₃ (x3) og tørket i en vakuumovn over natten ved 40°C for å gi et hvitt faststoff (25,5 g, 83 %), inneholdende
- 10 noe bromderivat (10-15 %).

MS (+ve ion elektropray) m/z 209/211 (MH+).

MS (+ve ion elektropray) m/z 255/7 (MH+), bromderivat.

(c) 3-Klor-6,7-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridazin

- 20 En løsning av 2-[(3,6-diklor-4-pyridazinyl)oksy]etanol inneholdende noe bromderivat (15,46 g; 0,0703 mol) i tørr 1,4-dioksan (1,2 l) ble behandlet med litiumhydrid (2,3 g; 0,28 mol) i porsjoner og omrørt ved romtemperatur i 1 time under argon, deretter varmet ved 110°C over natten. Reaksjonsblandingene ble quenched med våt 1,4-dioksan, deretter isvann. Løsningen ble dampet inn til halve volumet, tatt til pH 8 med 5M salt-syre og dampet inn til tørrhet. Vann ble tilsatt og resten ble ekstrahert 5x med kloroform, tørket (natriumsulfat) og dampet inn for å gi et hvitt faststoff (12,4 g, ca. 77 %) (inneholdende ca. 15 % av en bromforbindelse).
- 25

MS (+ve ion elektropray) m/z 173/5 (Cl MH+); 217/9 (Br MH+)

- 30 (d) 3-Etenyl-6,7-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridazin

- En løsning av 3-klor-6,7-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridazin (13,6 g, 0,079 mol) inneholdende ca. 15 % av en bromforbindelse i dimetoksyetan (400 ml) ble avgasset under argon i 10 min deretter ble tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (2 g), kaliumkarbonat (10,33 g), 2,4,6-trivinylcyklotriboroksan pyridinkompleks (11,32 g) og vann (55 ml)
- 35 tilsatt. Blandingene ble varmet ved 95°C i 48 timer og avkjølt og dampet inn til tørrhet. Blandingene ble behandlet med vandig natriumbikarbonatløsning og ekstrahert (5x) med DCM. Ekstrakter ble tørket (natriumsulfat), dampet inn og resten kromatografert på

silikagel (500 g), ved å eluere med 0-100 % etylacetat-heksan, som gir produktet (6,43 g, 50 %); [også noen urene fraksjoner (1,8 g)].

MS (+ve ion elektropray) m/z 165 (MH⁺).

5 (e) Tittelforbindelse

En løsning av 3-etenyl-6,7-dihydro[1,4]dioksino[2,3-c]pyridazin (11,58 g) i 1,4-dioksan/vann (600 ml/180 ml), avkjølt i is, ble behandlet med en vandig løsning av osmium tetroksid (4 % w/v, 25 ml) og natriumperiodat (43 g). Denne blandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og etter 7 timer under omrøring ble blandingen dampet inn til 10 tørrhet og azeotropert med 1,4-dioksan. Silikagel, 1,4-dioksan og kloroform ble tilsatt og blandingen ble dampet inn til tørrhet over natten, deretter tilsatt til en silikakolonne (400 g) og kromatografert, ved å eluere med kloroform deretter 0-100 % etylacetat i heksan, for å gi et hvitt faststoff (7,55 g, 64 %).

MS (+ve ion elektropray) m/z 167 (MH⁺).

15

Biologisk Aktivitet

Antimikrobiell aktivitetsanalyse:

Hel-celle antimikrobiell aktivitet ble bestemt ved næringsbuljong mikrofortynning ved anvendelse av the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) anbefalte prosedyre, Document M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that 20 Grow Aerobically". Forbindelsene ble testet i serielle to-gangers fortynninger som spenner fra 0,016 til 16 mcg/ml.

Den minimale inhibitoriske konsentrasjon (MIC) ble bestemt som den laveste konsentrasjon av forbindelse som inhiberte synlig vekst. En speilavleser ble brukt for å bistå i 25 bestemmelse av MIC endepunktet.

Forbindelser ble evaluert mot Gram-positive organismer, valgt fra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* og 30 *Enterococcus faecium*.

I tillegg, ble forbindelser evaluert mot Gram-negative organismer valgt fra *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* og 35 *Stenotrophomonas maltophilia*.

Hvert av de opplistede eksemplene, som identifisert i foreliggende søknad, unntatt Eksemplene 71-73 og 76-79, ble testet i minst én eksemplifisert salt- eller fri base form. Med mindre noe annet er anført, hadde de testede eksemplene en MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ mot en stamme av minst én av organismene anført over, med unntak av Eksempel 9 som hadde en MIC ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ mot en stamme av minst én av organismene opplistet over. For minst én stamme av hver organisme opplistet over, hadde minst ett eksempel en MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$.

Mycobacterium tuberculosis H37Rv Inhibisjonsanalyse

Målingen av den minimale inhibitoriske konsentrasjon (MIC) for hver testede forbindelse ble utført i 96 brønn flat-bunn, polystyren mikrotiterplater. Ti to-gangers legemiddelfortynninger i ren DMSO som starter ved 400 μM ble utført. Fem μl av disse legemiddelløsningene ble tilsatt til 95 μl Middlebrook 7H9 medium. (Linjer A-H, rader 1-10 på plateutformingen). Isoniazid ble brukt som en positiv kontroll, 8 to-gangers fortynning av Isoniazid som starter ved 160 μgml^{-1} ble fremstilt og 5 μl av denne kontrollkurven ble tilsatt til 95 μl Middlebrook 7H9 (Difco katalog Ref. 271310) + ADC medium (Becton Dickinson katalog Ref. 211887). (Rad 11, linjer A-H). Fem μl ren DMSO ble tilsatt til rad 12 (vekst og blanke kontroller).

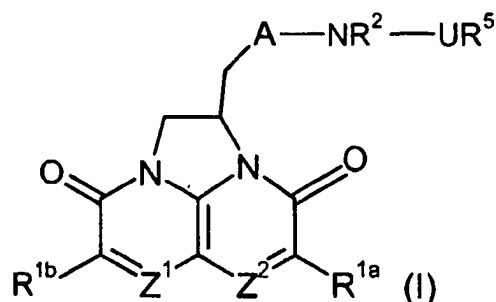
Inokulumet var standardisert til omtrent 1×10^7 cfu/ml og fortynnet 1 i 100 i Middlebrook 7H9+ADC medium og 0,025 % Tween 80 (Sigma P4780), for å gi det endelige inokulum av H37Rv stamme (ATCC25618). Ett hundre μl av dette inokulum ble tilsatt til hele platen unntatt G-12 og H-12 brønnene (blanke kontroller). Alle platene ble plassert i en forseglet boks for å forhindre uttørking av de perifere brønner og de ble inkubert ved 37°C uten risting i seks dager. En resazurinløsning ble fremstilt ved oppløsning av én tablett resazurin (Resazurintabletter for melketesting; Ref 330884Y VWR International Ltd) i 30 ml steril PBS (fosfatbufret saltløsning). 25 μl av denne løsningen ble tilsatt til hver brønn. Fluorescens ble målt (Spectramax M5 Molecular Devices, eksitasjon 530 nm, emisjon 590 nm) etter 48 timer for å bestemme MIC verdien.

Eksemplene 1-4, 5A, 6A, 7-9, 12, 13A, 14, 15, 16A, 17A, 19A, 20, 23-32, 34, 37-44, 46-50, 53-57, 59 og 63 ble testet i *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv inhibisjonsanalysen. Eksemplene 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 og 63 viste en MIC verdi lavere enn 2,0 $\mu\text{g/ml}$. Eksemplene 4, 5A, 7, 8, 12, 13A, 14, 16A, 19A, 25, 26, 30-32, 37, 40, 49, 50, og 56 viste en MIC verdi på 1,0 $\mu\text{g/ml}$ eller lavere

Patentkrav

1.

Forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller N-oksider av:



5 hvori:

Z^1 og Z^2 er uavhengig valgt fra CH og N;

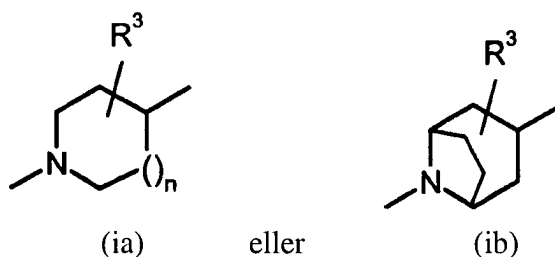
R^{1a} og R^{1b} er uavhengig valgt fra hydrogen; halogen; cyano; (C_{1-6}) alkyl; (C_{1-6}) alkyltio; trifluormetyl; trifluormetoksy; karboksy; hydroksy eventuelt substituert med (C_{1-6}) alkyl eller (C_{1-6}) alkoksy-substituert (C_{1-6}) alkyl; (C_{1-6}) alkoksy-substituert (C_{1-6}) alkyl; hydroksy-

10 (C_{1-6}) alkyl; en aminogruppe eventuelt N-substituert med én eller to (C_{1-6}) alkyl, formyl, (C_{1-6}) alkylkarbonyl eller (C_{1-6}) alkylsulfonylgrupper; og aminokarbonyl hvori aminogruppen er eventuelt substituert med (C_{1-4}) alkyl;

forutsatt at R^{1a} er H når Z^2 er N, og R^{1b} er H når Z^1 er N;

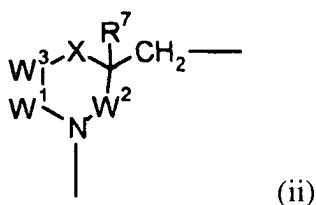
R^2 er hydrogen eller (C_{1-4}) alkyl eller danner sammen med R^6 Y som definert under;

15 A er en gruppe (i):



i hvilken: R^3 er som definert for R^{1a} og R^{1b} eller er okso og n er 1 eller 2:

eller A er en gruppe (ii)



20

W^1 , W^2 og W^3 er CR^4R^8

eller W^2 og W^3 er CR^4R^8 og W^1 representerer en binding mellom W^3 og N.

X er O, CR^4R^8 eller NR^6 ;

én R^4 er som definert for R^{1a} og R^{1b} og resten og R^8 er hydrogen eller én R^4 og R^8 er sammen okso og resten er hydrogen;

R^6 er hydrogen eller (C_{1-6}) alkyl; eller danner sammen med R^2 Y;

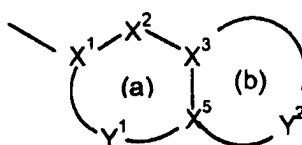
R^7 er hydrogen; halogen; hydroksy eventuelt substituert med (C_{1-6}) alkyl; eller (C_{1-6}) -alkyl;

Y er $CR^4R^8CH_2$; $CH_2CR^4R^8$; $(C=O)$; CR^4R^8 ; $CR^4R^8(C=O)$; eller $(C=O)CR^4R^8$;

eller når X er CR^4R^8 , representerer R^8 og R^7 sammen en binding;

U er valgt fra CO og CH_2 og

R^5 er et eventuelt substituert bicyklisk karbocyklisk eller heterocyklisk ringsystem (B):



inneholdende opp til fire heteroatomer i hver ring i hvilke

minst én av ringene (a) og (b) er aromatisk;

X^1 er C eller N når del av en aromatisk ring eller CR^{14} når del av en ikke-aromatisk ring;

X^2 er N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO eller CR^{14} når del av en aromatisk eller ikke-aromatisk ring eller kan i tillegg være $CR^{14}R^{15}$ når del av en ikke-aromatisk ring;

X^3 og X^5 er uavhengig N eller C;

Y^1 er en 0 til 4 atoms forbindelsesgruppe hvert atom i denne er uavhengig valgt fra N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO og CR^{14} når del av en aromatisk eller ikke-aromatisk ring eller kan i

tillegg være $CR^{14}R^{15}$ når del av en ikke-aromatisk ring;

Y^2 er en 2 til 6 atom forbindelsesgruppe, hvert atom i Y^2 er uavhengig valgt fra N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} når del av en aromatisk eller ikke-aromatisk ring eller kan i tillegg være $CR^{14}R^{15}$ når del av en ikke-aromatisk ring;

hver av R^{14} og R^{15} er uavhengig valgt fra: H; (C_{1-4}) alkyltio; halo; karboksy (C_{1-4}) alkyl;

(C_{1-4}) alkyl; (C_{1-4}) alkoksykarbonyl; (C_{1-4}) alkylkarbonyl; (C_{1-4}) alkoksy (C_{1-4}) alkyl; hydroksy; hydroksy (C_{1-4}) alkyl; (C_{1-4}) alkoksy; nitro; cyano; karboksy; amino eller aminokarbonyl eventuelt mono- eller di-substituert med (C_{1-4}) alkyl; eller

R^{14} og R^{15} kan sammen representere okso;

hver R^{13} er uavhengig H; trifluormetyl; (C_{1-4}) alkyl eventuelt substituert med hydroksy,

(C_{1-6}) alkoksy, (C_{1-6}) alkyltio, halo eller trifluormetyl; (C_{2-4}) alkenyl;

(C_{1-4}) alkoksykarbonyl; (C_{1-4}) alkylkarbonyl; (C_{1-6}) alkylsulfonyl; aminokarbonyl hvori aminogruppen er eventuelt mono- eller disubstituert med (C_{1-4}) alkyl; og

hver x er uavhengig 0, 1 eller 2.

2.

Forbindelse ifølge krav 1

hvor:

- (i) Z^1 og Z^2 begge er CH;
- 5 (ii) Z^1 er N og Z^2 er CH; eller
- (iii) Z^1 er CH og Z^2 er N.

3.

Forbindelse ifølge ethvert foregående krav,

10 hvor R^{1a} er hydrogen og R^{1b} er hydrogen.

4.

Forbindelse ifølge ethvert foregående krav,

15 hvor A er (ia), n er 1 og R^3 er H eller hydroksy i 3-posisjonen, A er (ii), X er CR^4R^8 og R^8 er H og R^4 er H eller OH, eller A er (ii), X er O, R^7 er H og W^1 , W^2 og W^3 er hver CH_2 .

5.

Forbindelse ifølge krav 4,

20 hvor A er piperidin-4-yl eller pyrrolidin-4-ylmetyl.

6.

Forbindelse ifølge ethvert foregående krav,

hvor U er CH_2 .

25

7.

Forbindelse ifølge ethvert foregående krav,

30 hvor R^5 er en aromatisk heterocyklisk ring (B) som har 8-11 ringatomer inkludert 2-4 heteroatomer av hvilke minst ett er N eller NR^{13} i hvilke Y^2 inneholder 2-3 heteroatomer, ett av disse er S og 1-2 er N, med én N bundet til X^3 , eller den heterocykliske ringen (B) har ring (a) aromatisk valgt fra eventuelt substituert benzo, pyrido, pyridazino og pyrimidino og ring (b) ikke-aromatisk og Y^2 har 3-5 atomer, inkludert minst ett heteroatom, med O, S, CH_2 eller NR^{13} bundet til X^5 hvor R^{13} er noe annet enn hydrogen, og enten NHCO bundet via N til X^3 eller O, S, CH_2 eller NH bundet til X^3 .

35

8.

Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 6 hvori R⁵ er valgt fra:

3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*][1,4]oksazin-6-yl

3-okso-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-yl

5 2,3-dihydro-[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-yl

[1,3]oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-yl

6-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl

2,3-dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-yl

3,4-dihydro-2H-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl

10 5-fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl

5-karbonitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-7-yl

2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl.

9.

15 Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2a,5,8a-triazaacenaftilen-3,8-dion;

1-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

20 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

25 (1*R*)-1-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

(1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

(1*R*)-1-({4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-3-isokinolinylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

30 (1*R*)-1-({4-[(6,7-Dihydro-5*H*-cyklopenta[*c*]pyridin-3-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

(1*R*)-1-({4-[(1,3-Dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

35 (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino]-1-piperidinyl}metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

7-[(1-[(4,9-Diokso-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-1-yl)metyl]-4-piperidinyl}amino)metyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril;

- 1-[(4-{[(3-Okso-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)-metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 5 (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)-metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)-metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*R*)-2-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-
 10 dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*S*)-2-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 2-({4-[(1,3)Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 15 (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)-metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)-metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*S*)-2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)-
 20 metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 2-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioksino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oksatiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmetyl]amino}-4-metyl-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- 25 (1*R*)-1-({4-Metyl-4-[(1,3)oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)-metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (2*R*)-2-({4-[(2,1,3-Benzotiadiazol-5-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*R*)-2-[(4-{[(7-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)-
 30 metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-[1,4]oksatiepino[2,3-*c*]pyridin-8-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*R*)-2-({4-[(1,3)Oksatiolo[4,5-*c*]pyridin-6-ylmetyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 35 (2*R*)-2-[(4-{[(3-Okso-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;

- (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-[(4-{[(8-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)-metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- 5 (1*R*)-1-[(4-{[(7-Klor-3-okso-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*ij*][1,4]oksazin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-[(4-{[(4-Klor-7-okso-6,7-dihydro-1*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]oksazin-2-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-
- 10 dion;
- (1*R*)-1-[(4-{[(7-Okso-6,7-dihydro-1*H*-pyrimido[5,4-*b*][1,4]tiazin-2-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(1,2,3-Benzotiadiazol-5-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- 15 (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-
- 20 dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*R*)-2-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 25 (2*R*)-2-[(4-{[(8-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- 7-[(1-{[(2*R*)-3,8-Diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-2-yl)metyl]-4-piperidinyl)amino]metyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril;
- (2*R*)-2-({4-[(2,3-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-
- 30 dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftylen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-({4-[(1,2,5-Tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- 35 (1*R*)-1-[(4-{[(4-Fluor-1*H*-benzimidazol-2-yl)metyl]amino}-1-piperidinyl)metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;

- (1*R*)-1-(((2*S*)-2-([([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino)metyl)-4-morfolinyl)-metyl]-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-(((2*S*)-2-(((7-Klor-3-okso-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oksazin-6-yl)-metyl)amino)metyl)-4-morfolinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (2*R*)-2-((4-([([1,2,5]Tiadiazolo[3,4-*b*]pyridin-6-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-((4-((3,4-Dihydro-2*H*-kromen-7-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-((4-((2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-((4-((3,4-Dihydro-2*H*-kromen-6-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (2*R*)-2-((4-(((5-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-(((2*S*)-2-(((7-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl)amino)metyl)-4-morfolinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-(((3*S*)-3-([([1,3]Oksatiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmetyl)amino)metyl)-1-pyrrolidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- 7-(((1-(((1*R*)-3,8-Diokso-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-1-yl)metyl)-4-piperidinyl)amino)metyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-5-karbonitril;
- (1*R*)-1-((4-(((7-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-((4-(((8-Fluor-2,3-dihydro-1,4-benzodioksin-6-yl)metyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-3*H*,8*H*-2*a*,5,8*a*-triazacenaftalen-3,8-dion;
- (1*R*)-1-((4-(((2-Okso-2*H*-kromen-7-yl)metyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-((4-(((2-okso-2*H*-kromen-7-yl)metyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-((4-(((2-okso-2*H*-kromen-7-yl)metyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- (1*R*)-1-((4-((3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-ylmetyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion;
- eller 1-((4-(((3-Okso-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzotiazin-6-yl)metyl)amino)-1-piperidinyl)metyl)-1,2-dihydro-4*H*,9*H*-imidazo[1,2,3-*ij*]-1,8-naftyridin-4,9-dion; eller en fri base av en forbindelse ifølge Tabell 1;
- eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10.

Anvendelse av en forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 9 i fremstillingen av et medikament for bruk i behandlingen av bakterielle infeksjoner hos pattedyr.

5

11.

Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 9, for bruk i terapi.

12.

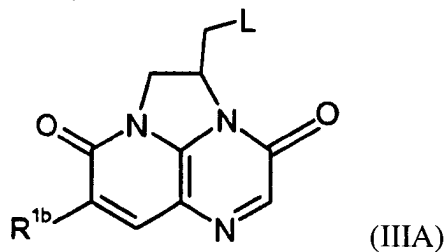
10 Forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 9, for bruk i behandlingen av bakterielle infeksjoner hos pattedyr.

13.

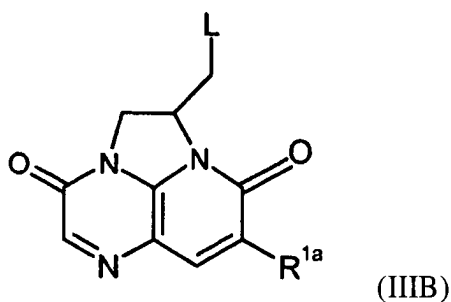
15 Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge ethvert av krav 1 til 9 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

14.

Forbindelse med formel (IIIA):

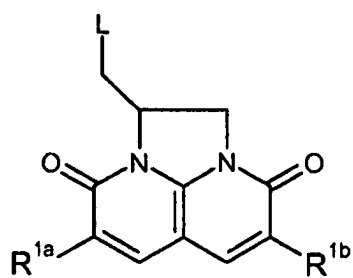


20 formel (IIIB):



eller formel (8):

150



(8)

i hvilken L er $-A-N(R^{20})R^{2'}$, og R^{20} er hydrogen, $R^{2'}$ er R^2 eller en gruppe som kan omformes til den og A, R^2 , R^{1a} og R^{1b} er som definert i krav 1.