CSA461078

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-40841

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/473 // A61P31/04

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED. E

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN. Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de Abril de 2008

P2008/0000079

SS

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-040841- -00000-0000
Fecha: 2008-04-22 16:09:21 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 215

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2008/000079**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN
Nacionalidad o Domicilio: Británica
Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/060023 Fecha Octubre 17, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/081597 Fecha Julio 19, 2007

(6) **Título (54)** COMPUESTOS

Clasificación Internacional (51) A61K31/473 // A61P31/04

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

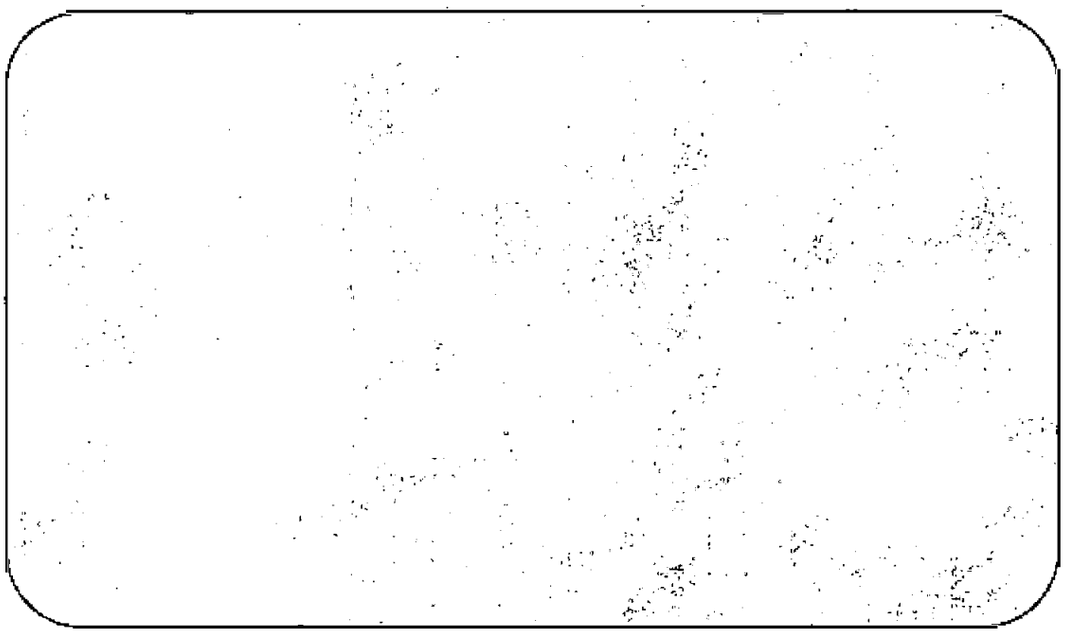
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Octubre 21, 2005	60/728,975
US	Septiembre 22, 2006	60/826,590

(9) **Comprobante de pago No.** 08-30,005 **Fecha** Abril 14 de 2008

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-018.321
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES **PCT/US2006/060023**

1. **NATHALIE CAILLEAU,**
   New Frontiers Science Park South
   Third Avenue, Harlow
   Essex, CM 19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Francesa

2. **DAVID THOMAS DAVIES,**
   New Frontiers Science Park South
   Third Avenue, Harlow
   Essex, CM 19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británico

3. **JOEL MICHAEL ESKEN,**
   Research Triangle Park
   Five Moore Drive
   NC 27709
   Estados Unidos de América
   Nacionalidad: Estadounidense

4. **ALAN JOSEPH HENNESSY,**
   New Frontiers Science Park South
   Third Avenue, Harlow
   Essex, CM 19 5AW
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Irlandés

5. **SENTHIL KUMAR KUSALAKUMARI SUKUMAR,**
   Research Triangle Park
   Five Moore Drive
   NC 27709
   Estados Unidos de América
   Nacionalidad: India

6. **ROGER EDWARD MARKWELL**
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM 19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

7. **TIMOTHY JAMES MILES,**
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM 19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

8. **NEIL DAVID PEARSON,**
New Frontiers Science Park South
Third Avenue, Harlow
Essex, CM 19 5AW
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británico

DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-040841- -00000-0000
Fecha: 2008-04-22 16:09:21
Tra. 11 PATENTEYS
Art. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACION
Eve. 376 FASENACIONAL
Folios: 215

UPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

OFICIAL DE CAJA : 08 - 30.005
: ABRIL 14 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

TANIE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483385	14/04/2008	10.650.000,00

***** C O N C E P T O *****

RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501.000,00
		TOTAL : $	501.000,00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

SABLE : _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

6

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTR
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

DE PINNA
NOTARIES

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debiday suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
85 Piccadilly London W1J 0LJ
Telephone +44 (0)20 7209 2000 Facsimile +44 (0)20 7209 0099 DX No 46521 Piccadilly 2

8

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

9

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City,Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US2006/060023

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) transfer of entitlement from inventors ***Nathalie CAILLEAU, David Thomas DAVIES, Alan Joseph HENNESSY, Roger Edward MARKWELL, Timothy James MILES, Neil David PEARSON*** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract

(ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited effective 29 November 2006

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/US2006/060023

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) an assignment from inventors Joel Michael ESKEN and Senthil Kumar KUSALAKUMARI SUKUMAR to Glaxo Group Limited dated 8 November 2006

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 July 2007 (19.07.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/081597 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/000023

(22) International Filing Date: 17 October 2006 (17.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/728,975 21 October 2005 (21.10.2005) US
60/826,590 22 September 2006 (22.09.2006) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **CAILLEAU, Nathalie** [FR/GB]; Glaxosmithkline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **DAVIES, David, Thomas** [GB/GB]; Glaxosmithkline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, essex CM19 5AW (GB). **ESKEN, Joel, Michael** [US/US]; Glaxosmithkline, Research Triangle Park, Five Moore Drive, NC 27709 (US). **HENNESSY, Alan, Joseph** [IE/GB]; Glaxosmithkline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **KUSALAKUMARI SUKUMAR, Senthil, Kumar** [IN/US]; Glaxosmithkline, Research Triangle Park, Five Moore Drive, NC 27709 (US). **MARKWELL, Roger, Edward** [GB/GB]; Glaxosmithkline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **MILES, Timothy, James** [GB/GB]; Glaxosmithkline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **PEARSON, Neil, David** [GB/GB]; Glaxosmithkline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agents: **MADDEN, Laura, K.** et al.; Glaxosmithkline, Corporate Intellectual Property, Uw2220, 709 Swedeland Road, P.o.box.1539, King Of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOUNDS

(57) Abstract: Tricyclic nitrogen containing compounds and their use as antibacterials

WO 2007/081597 A2

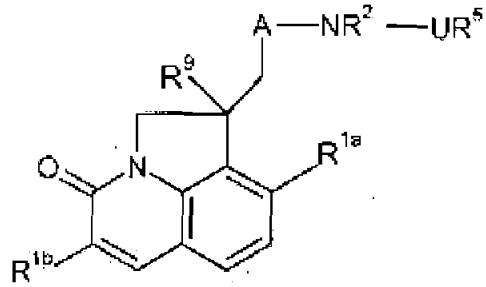
13

Compounds

This invention relates to novel compounds, compositions containing them and their use as antibacterials.

WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210,WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2006002047, WO2006014580, WO2006010040, WO2006017326, WO2006012396, WO2006017468, WO2006020561, WO2006081179, WO2006081264, WO2006081289, WO2006081178, WO2006081182, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004024712, WO2004024713, WO2004035569, WO2004087647, WO2004089947, WO2005016916, WO2005097781, WO2006010831, WO2006021448, WO2006032466, WO2006038172 and WO2006046552 disclose quinoline, naphthyridine, morpholine, cyclohexane, piperidine and piperazine derivatives having antibacterial activity. WO2004104000 discloses tricyclic condensed ring compounds capable of selectively acting on cannabinoid receptors.

This invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof:



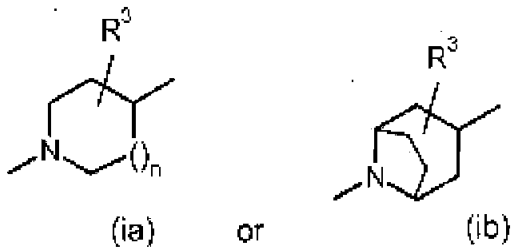
(I)

wherein:

R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen; halogen; cyano; (C_{1-6})alkyl; (C_{1-6})alkylthio; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; carboxy ; hydroxy optionally substituted with (C_{1-6})alkyl or (C_{1-6})alkoxy-substituted(C_{1-6})alkyl; (C_{1-6})alkoxy-substituted(C_{1-6})alkyl; hydroxy (C_{1-6})alkyl; an amino group optionally N-substituted by one or two (C_{1-6})alkyl, formyl, (C_{1-6})alkylcarbonyl or (C_{1-6})alkylsulphonyl groups; or aminocarbonyl wherein the amino group is optionally substituted by (C_{1-4})alkyl;

R^2 is hydrogen, or (C_{1-4})alkyl, or together with R^6 forms Y as defined below;
A is a group (ia) or (ib):

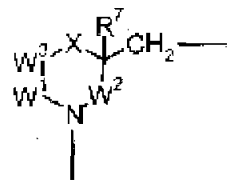
19



(ia) or (ib)

in which: R^3 is as defined for R^{1a} or R^{1b} or is oxo and n is 1 or 2;

or A is a group (ii)



(ii)

W^1, W^2 and W^3 are CR^4R^8

or W^2 and W^3 are CR^4R^8 and W^1 represents a bond between W^3 and N.

X is O, CR^4R^8, or NR^6;

one R^4 is as defined for R^{1a} and R^{1b} and the remainder and R^8 are hydrogen or one R^4 and R^8 are together oxo and the remainder are hydrogen;

R^6 is hydrogen or (C_{1-6})alkyl; or together with R^2 forms Y;

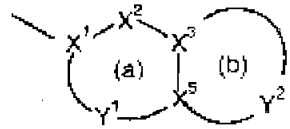
R^7 is hydrogen; halogen; hydroxy optionally substituted with (C_{1-6})alkyl; or (C_{1-6})alkyl;

Y is $CR^4R^8CH_2$; $CH_2CR^4R^8$; (C=O); CR^4R^8; CR^4R^8(C=O); or (C=O)CR^4R^8;

or when X is CR^4R^8, R^8 and R^7 together represent a bond;

U is selected from CO, and CH_2 and

R^5 is an optionally substituted bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring system (B):



(B)

containing up to four heteroatoms in each ring in which

at least one of rings (a)and (b) is aromatic;

X^1 is C or N when part of an aromatic ring, or CR^{14} when part of a non-aromatic ring;

X^2 is N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO or CR^{14} when part of an aromatic or non-aromatic ring or may in addition be $CR^{14}R^{15}$ when part of a non aromatic ring;

X^3 and X^5 are independently N or C;

Y^1 is a 0 to 4 atom linker group each atom of which is independently selected from N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO and CR^{14} when part of an aromatic or non-aromatic ring or may additionally be $CR^{14}R^{15}$ when part of a non aromatic ring;

Y^2 is a 2 to 6 atom linker group, each atom of Y^2 being independently selected from N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} when part of an aromatic or non-aromatic ring or may additionally be $CR^{14}R^{15}$ when part of a non aromatic ring;

each of R^{14} and R^{15} is independently selected from: H; (C_{1-4})alkylthio; halo; carboxy(C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkoxycarbonyl; (C_{1-4})alkylcarbonyl; (C_{1-4})alkoxy (C_{1-4})alkyl; hydroxy; hydroxy(C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkoxy; nitro; cyano; carboxy; amino or aminocarbonyl optionally mono- or di-substituted by (C_{1-4})alkyl; or

R^{14} and R^{15} may together represent oxo;

each R^{13} is independently H; trifluoromethyl; (C_{1-4})alkyl optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio, halo or trifluoromethyl; (C_{2-4})alkenyl; (C_{1-4})alkoxycarbonyl; (C_{1-4})alkylcarbonyl; (C_{1-6})alkylsulphonyl; aminocarbonyl wherein the amino group is optionally mono or disubstituted by (C_{1-4})alkyl;

each x is independently 0, 1 or 2; and

R^9 is hydrogen or hydroxy.

This invention also provides a method of treatment of bacterial infections in mammals, particularly in man, which method comprises the administration to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

The invention also provides the use of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of bacterial infections in mammals.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

In a particular aspect each R^{1a} and R^{1b} is independently hydrogen, (C_{1-4})alkoxy, (C_{1-4})alkylthio, (C_{1-4})alkyl, cyano, carboxy, hydroxymethyl or halogen; more particularly hydrogen, methoxy, methyl, cyano, or halogen.

In certain embodiments each R^{1a} and R^{1b} is hydrogen, methoxy, methyl, or halogen, such as chloro or fluoro. In some embodiments only one group R^{1a} or R^{1b} is other than hydrogen. In particular embodiments R^{1a} is methoxy, fluoro or cyano and R^{1b} is hydrogen, more particularly R^{1a} is fluoro and R^{1b} is hydrogen.

In a particular aspect R^2 is hydrogen.

16

In a particular aspect R^9 is hydrogen.

Particular examples of R^3 include hydrogen; optionally substituted hydroxy; optionally substituted amino; halogen; (C_{1-4}) alkyl; 1-hydroxy-(C_{1-4}) alkyl; optionally substituted aminocarbonyl. More particular R^3 groups are hydrogen; $CONH_2$; 1-hydroxyalkyl e.g. CH_2OH; optionally substituted hydroxy e.g. methoxy; optionally substituted amino; and halogen, in particular fluoro. Most particularly R^3 is hydrogen, hydroxy or fluoro.

In a particular aspect, when A is (ia), n is 1. In a further aspect R^3 is in the 3- or 4-position. In a more particular aspect, A is (ia), n is 1 and R^3 is in the 3-position, and more particularly is *cis* to the NR^2 group.

In particular embodiments, A is a group (ia) in which n is 1 and R^3 is hydrogen or hydroxy.

In a particular aspect, when A is (ii), X is CR^4R^8 and R^8 is H or OH and more particularly OH is *trans* to R7. In a further aspect W^1 is a bond. In another aspect R^7 is H. In particular embodiments W^1 is a bond, X, W^2 and W^3 are each CH_2 and R^7 is H.

In certain embodiments U is CH_2.

In certain embodiments R^5 is an aromatic heterocyclic ring (B) having 8-11 ring atoms including 2-4 heteroatoms of which at least one is N or NR^{13} in which, in particular embodiments, Y^2 contains 2-3 heteroatoms, one of which is S and 1-2 are N, with one N bonded to X^3.

In alternative embodiments the heterocyclic ring (B) has ring (a) aromatic selected from optionally substituted benzo, pyrido and pyridazino and ring (b) non aromatic and Y^2 has 3-5 atoms, more particularly 4 atoms, including at least one heteroatom, with O, S, CH_2 or NR^{13} bonded to X^5 where R^{13} is other than hydrogen, and either NHCO bonded via N to X^3, or O, S, CH_2 or NH bonded to X^3. In a particular aspect the ring (a) contains aromatic nitrogen, and more particularly ring (a) is pyridine or pyrazine. Examples of rings (B) include optionally substituted:

(a) and (b) aromatic

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-quinazolin-4-one-2-yl, benzimidazol-2-yl, benzo[1,2,3]-thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-yl, benzofur-2-yl, benzothiazol-2-yl, benzo[b]thiophen-2-yl, benzoxazol-2-yl, chromen-4-one-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo-[1,2-a]-pyrimidin-2-yl, indol-2-yl, indol-6-yl, isoquinolin-3-yl, [1,8]-naphthyridine-3-yl, oxazolo[4,5-b]-pyridin-2-yl, quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinoxalin-2-yl, indan-2-yl, naphthalen-2-yl, 1,3-dioxo-isoindol-2yl, benzimidazol-2-yl, benzothiophen-2-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 1H-indol-5-yl, 3H-benzooxazol-2-one-6-yl, 3H-benzooxazol-2-thione-

17

6-yl, 3H-benzothiazol-2-one-5-yl, 3H-quinazolin-4-one-2-yl, 3H-quinazolin-4-one-6-yl, 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-6-yl, benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl, benzo[1,4]oxazin-2-one-3-yl, benzothiazol-5-yl, benzothiazol-6-yl, cinnolin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridazin-2-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]pyrimdin-4-one-2-yl, pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one-3-yl, quinazolin-2-yl, quinoxalin-6-yl, thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one-7-yl, thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl, thieno[3,2-b]pyridin-6-yl, thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl, 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl, 1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-3-yl, thiazolo[4,5-b]pyridin-5-yl, [1,2,3]thiadiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl, 2H-isoquinolin-1-one-3-yl

(a) is non aromatic

(2S)-2,3-dihydro-1H-indol-2-yl, (2S)-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine-2-yl, 3-(R,S)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-3-yl, 3-(R)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-3-yl, 3-(S)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-3-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxan-2-yl, 3-substituted-3H-quinazolin-4-one-2-yl, (7*S*)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-7-yl

(b) is non aromatic

1,1,3-trioxo-1,2,3,4-tetrahydro1 λ^6-benzo[1,4] thiazin-6-yl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-substituted-3H-benzooxazol-2-one-6-yl, 3-substituted-3H-benzooxazole-2-thione-6-yl, 3-substituted-3H-benzothiazol-2-one-6-yl, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-6-yl (3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl), 4H-benzo[1,4]thiazin-3-one-6-yl (3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl), 4H-benzo[1,4]oxazin-3-one-7-yl, 4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b][1,4]thiazepine-7-yl, 5-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-yl; 1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-2-one-7-yl (2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]thiazin-7-yl), 2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]thiazin-7-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-6-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-yl, 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl, 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl, 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]thiazin-6-yl, 3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-7-yl, 3,4-dihydro-1H-quinoxalin-2-one-7-yl, 6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-one-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl, 2-oxo-3,4-dihydro-1*H*-[1,8]naphthyridin-6-yl, 6-oxo-6,7-dihydro-5H-8-thia-1,2,5-triaza-naphthalen-3-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-7-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl, 6,7-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-d]pyrimidin-2-yl, [1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-yl, 3,4-

dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridine-6-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-yl, 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridine-7-yl, 2,3-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-yl, 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridin-7-yl, 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazin-3-yl, 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl, 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl, 2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-yl, 5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl, 6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-c]pyridazin-3-yl, 6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyridazino[3,4-b][1,4]thiazin-3-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl, benzothiazol-5-yl, thiazolo-[5,4-b]pyridin-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl, 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl, 7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl.

In some embodiments R^{13} is H if in ring (a) or in addition (C_{1-4})alkyl such as methyl or isopropyl when in ring (b). More particularly, in ring (b) R^{13} is H when NR^{13} is bonded to X^3 and (C_{1-4})alkyl when NR^{13} is bonded to X^5.

In futher embodiments R^{14} and R^{15} are independently selected from hydrogen, halo, hydroxy, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4})alkoxy, nitro and cyano. More particularly R^{15} is hydrogen.

More particularly each R^{14} is selected from hydrogen, chloro, fluoro, hydroxy, methyl, methoxy, nitro and cyano. Still more particularly R^{14} is selected from hydrogen, fluorine or nitro.

Most particularly R^{14} and R^{15} are each H.

Particular groups R^5 include:

[1,2,3]thiadiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl
1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl
2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-6-yl
2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-7-yl2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-yl
2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl
2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-7-yl
2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]thiazin-7-yl
3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl
3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl
3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl
3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl
3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-yl (4H-benzo[1,4] thiazin-3-one-6-yl)
4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl
6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl

7-fluoro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4] oxazin-6-yl
8-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-3-yl
8-hydroxyquinolin-2-yl
benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl
benzo[1,2,5]thiadiazol-5-yl
benzothiazol-5-yl
thiazolo-[5,4-b]pyridin-6-yl
3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl
7-chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl
7-fluoro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl
2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]thiazin-7-yl
6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyridazino[3,4-b][1,4]thiazin-3-yl
7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl
7-chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl
(3S)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridin-3-yl
[1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-yl
3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-yl
5-carbonitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-7-yl
2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridin-7-yl
5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxino-7-yl
2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl
2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridin-7-yl
6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazin-3-yl
6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl
6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl
2,3-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-yl
2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-yl
5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl
6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-c]pyridazin-3-yl
7-hydroxymethyl-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-yl
5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3-yl

especially
3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl
3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl
6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl
6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl

6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazin-3-yl
2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-yl
[1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-yl.

When used herein, the term "alkyl" includes groups having straight and branched chains, for instance, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl and hexyl. The term 'alkenyl' should be interpreted accordingly.

Halo or halogen includes fluoro, chloro, bromo and iodo.

Haloalkyl moieties include 1-3 halogen atoms.

Compounds within the invention contain a heterocyclyl group and may occur in two or more tautomeric forms depending on the nature of the heterocyclyl group; all such tautomeric forms are included within the scope of the invention.

Some of the compounds of this invention may be crystallised or recrystallised from solvents such as aqueous and organic solvents. In such cases solvates may be formed. This invention includes within its scope stoichiometric solvates including hydrates as well as compounds containing variable amounts of water that may be produced by processes such as lyophilisation.

Furthermore, it will be understood that phrases such as "a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof" are intended to encompass the compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (I), a solvate of formula (I), or any pharmaceutically acceptable combination of these. Thus by way of non-limiting example used here for illustrative purpose, "a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof" may include a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) that is further present as a solvate.

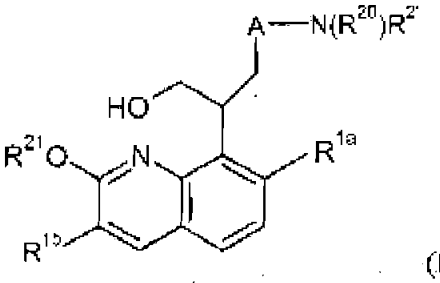
Since the compounds of formula (I) are intended for use in pharmaceutical compositions it will readily be understood that in particular embodiments they are provided in substantially pure form, for example at least 60% pure, more suitably at least 75% pure and particularly at least 85%, especially at least 98% pure (% are on a weight for weight basis). Impure preparations of the compounds may be used for preparing the more pure forms used in the pharmaceutical compositions; these less pure preparations of the compounds should contain at least 1%, more suitably at least 5% and more particularly from 10 to 59% of a compound of the formula (I) or pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

Particular compounds according to the invention include those mentioned in the examples and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

Pharmaceutically acceptable salts of the above-mentioned compounds of formula (I) include the acid addition or quaternary ammonium salts, for example their salts with mineral acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulphuric nitric or phosphoric acids, or organic acids, e.g. acetic, fumaric ((2E)-2-butenedioic), succinic, maleic, citric, benzoic, p-toluenesulphonic (4-methylbenzene sulphonic), methanesulphonic, naphthalenesulphonic acid or tartaric acids. The invention extends to all such derivatives.

Certain of the compounds of formula (I) may exist in the form of optical isomers, e.g. diastereoisomers and mixtures of isomers in all ratios, e.g. racemic mixtures. The invention includes all such forms, in particular the pure isomeric forms. For example the invention includes enantiomers and diastereoisomers at the attachment points of NR^2, R^3 and/or R^9. The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or by stereospecific or asymmetric syntheses.

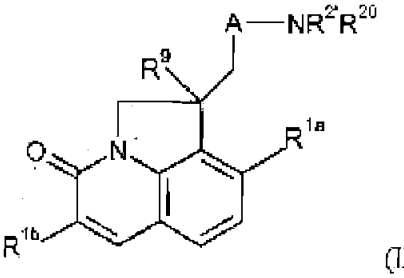
In a further aspect of the invention there is provided a process for preparing compounds of formula (I) in which R^9 is H, and pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof, which process comprises cyclising a compound of formula (IIA):



(IIA)

in which R^{21} is (C_{1-6})alkyl such as methyl, R^{20} is UR^5 or a group convertible thereto and $R^{2'}$ is R^2 or a group convertible thereto, wherein A, R^{1a}, R^{1b}, R^2, U and R^5 are as defined in formula (I),

to give a compound of formula (IIB):

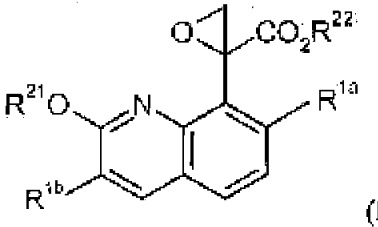


(IIB)

in which R^9 is H, and and thereafter optionally or as necessary converting R^{20} and $R^{2'}$ to UR^5 and R^2, interconverting any variable groups, and/or forming a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

The cyclisation reaction is effected by treatment of the compound of formula (IIA) with an activating agent such as methanesulphonyl chloride, p-toluenesulphonyl chloride, methanesulfonic anhydride or p-toluene sulfonic anhydride and an organic base such as triethylamine or diisopropylethylamine. Mesylate or tosylate preparation takes place under standard conditions and the compound of formula (IIB) forms *in situ*.

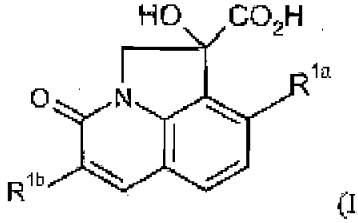
In a further aspect of the invention there is provided a process for preparing compounds of formula (I) in which R^9 is OH, and pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof, which process comprises cyclising a compound of formula (IIC):



(IIC)

in which R^{21} is (C_{1-6})alkyl such as methyl R^{22} is H or (C_{1-6})alkyl such as methyl and R^{1a}, R^{1b} are as defined in formula (I),

to give a compound of formula (IID):



(IID)

and and thereafter converting $-CO_2H$ to $-CH_2$-A-NR^2-UR^5, interconverting any variable groups, and/or forming a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

The cyclisation reaction may be effected by treatment of the compound of formula (IIC) with lithium perchlorate in acetonitrile or lithium hydroxide in water to give the tricyclic hydroxy-carboxylic acid (IID). Conversion of $-CO_2H$ to $-CH_2$-A-NR^2-UR^5 may be effected by methylation using methanol in sulphuric acid, followed by reduction to the diol with sodium borohydride in methanol, and conversion to the tosyl derivative with tosyl chloride/dibutyltin oxide. Reaction with amine HN-A-$NR^{20}R^{2'}$ R^{20} where R^{20} is UR^5 or a group convertible thereto and $R^{2'}$ is R^2 or a group convertible thereto, gives a compound of formula (IIB) in which R^9 is OH.

Conveniently one of R^{20} and $R^{2'}$ is an N-protecting group, such as such as t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or 9-fluorenylmethyloxycarbonyl. This may be removed by several methods well known to those skilled in the art (for examples see "*Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), for example conventional acid hydrolysis with, for example

23

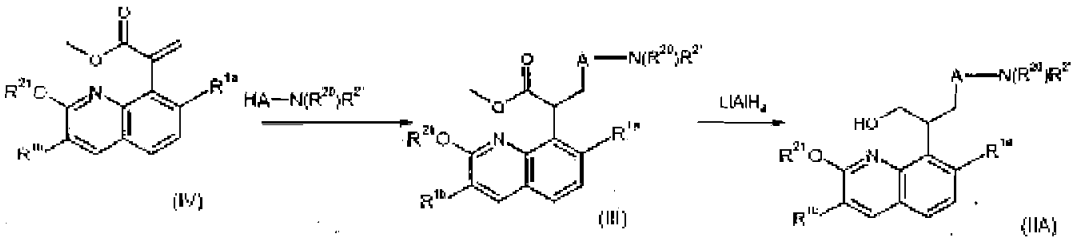
trifluoroacetic acid or hydrochloric acid. The invention further provides compounds of formula (IIB) in which R^{20} is hydrogen.

The free amine of formula (IIB) in which R^{20} is hydrogen may be converted to NR^2UR^5 by conventional means such as amide or sulphonamide formation with an acyl derivative R^5COW or R^5SO_2W, for compounds where U is CO or SO_2 or, where U is CH_2, by alkylation with an alkyl halide R^5CH_2-halide in the presence of base, acylation/reduction with an acyl derivative R^5COW or reductive alkylation with an aldehyde R^5CHO under conventional conditions (see for examples Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience). The appropriate reagents containing the required R^5 group are known compounds or may be prepared analogously to known compounds, see for example WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210,WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561 and EP0559285.

Where R^5 contains an NH group, this may be protected with a suitable N-protecting group such as t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or 9-fluorenylmethyloxycarbonyl during the coupling of the R^5 derivative with the free amine of formula (IIB). The protecting group may be removed by conventional methods, such as by treatment with trifluoroacetic acid.

Conveniently the resolution of enantiomers at the attachment position of R^9 is carried out on the compound of formula (IIB), by any conventional method such as preparative high performance liquid chromatography.

The compound of formula (IIA) may be prepared by the following Scheme 1:



Scheme 1

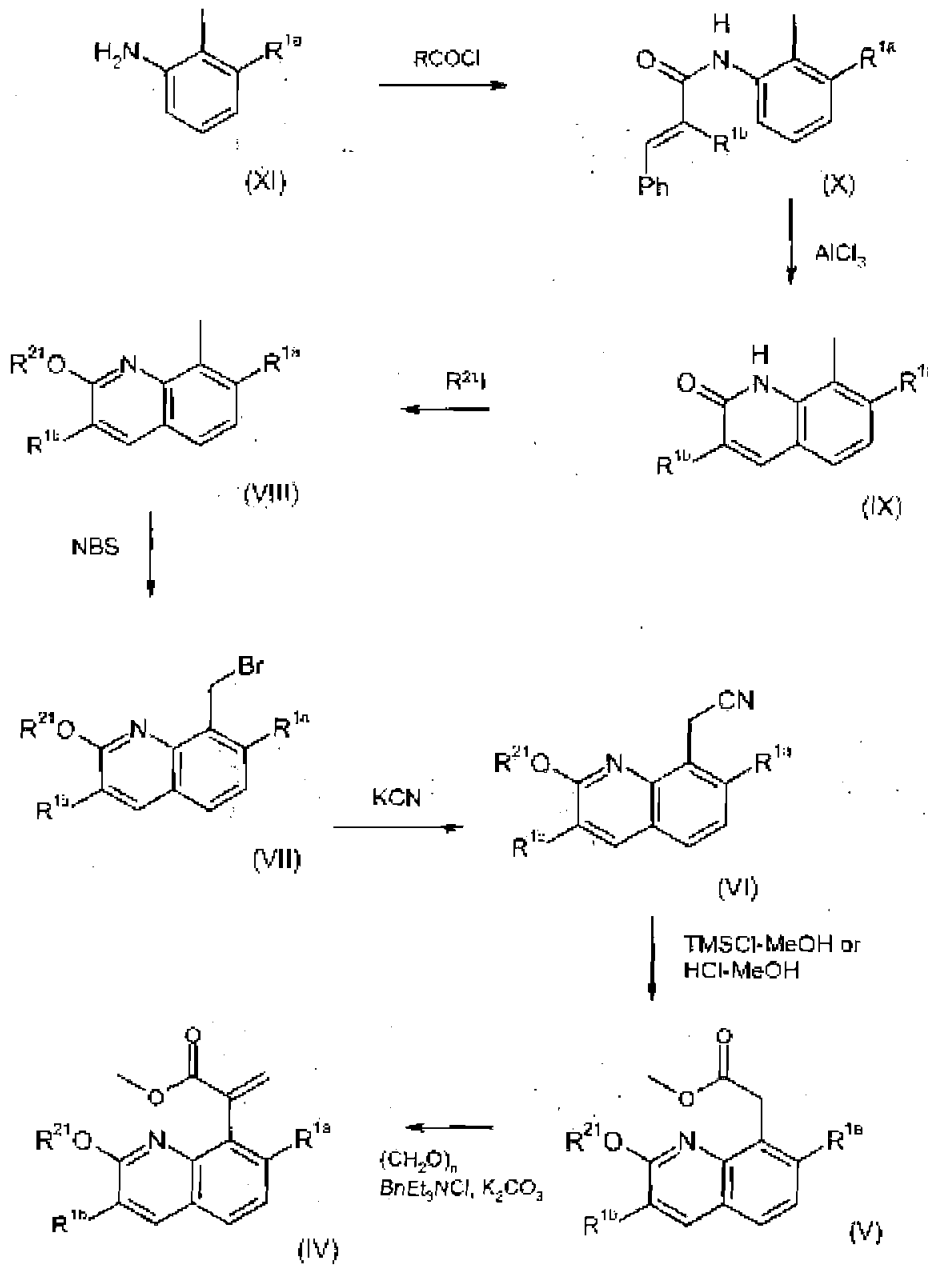
Compounds of general structure (III) may be prepared by reaction of acrylate ester (IV) with a compound HA-$N(R^{20})R^{2'}$, such as a Boc protected amino-piperidine, under conventional conditions for Michael additions (see for examples Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience). Reduction of (III) to (IIA) occurs upon treatment with lithium aluminium hydride under conventional

24

conditions (see for examples Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience).

The compound of formula (IIC) may be prepared by conventional epoxidation of the vinyl ester (IV) e.g. by oxidation with m-chloroperbenzoic acid or t-butyl hydrogen peroxide.

A route to intermediate (IV) is shown in Scheme 2:



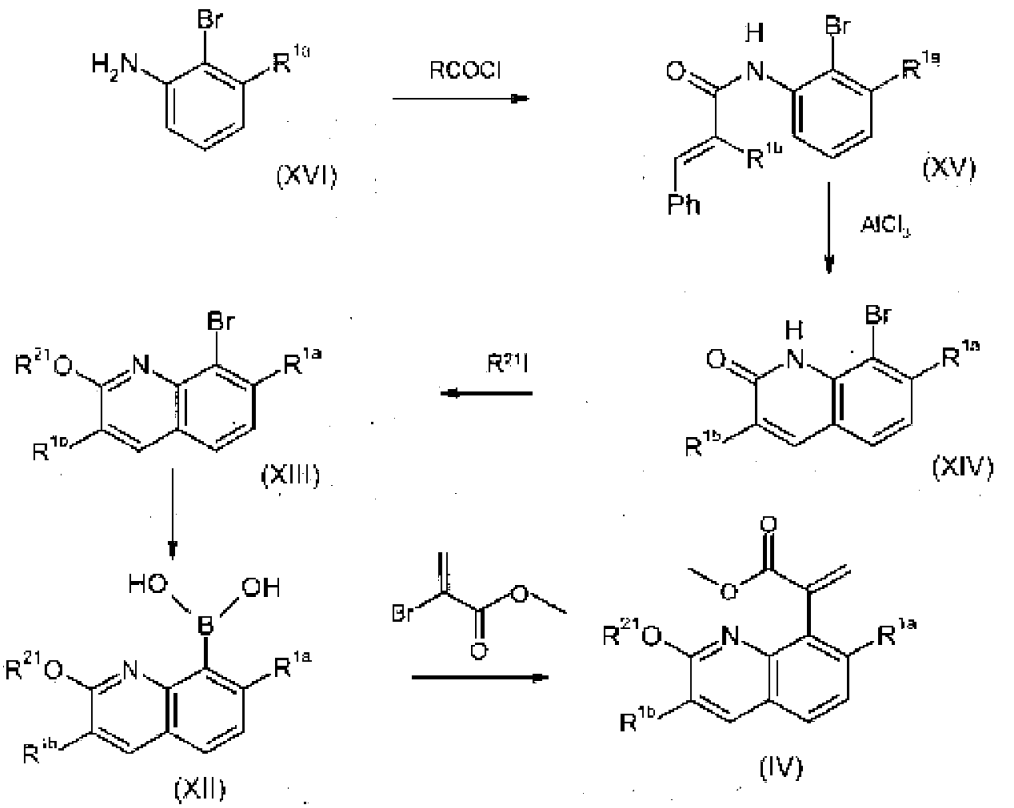
$(CH_2O)_n$ = paraformaldehyde
NBS = N-bromosuccinimide
TMSCl = chlorotrimethylsilane

$BnEt_3NCl$ = benzyltriethylammonium chloride

Scheme 2

The aniline (XI) is converted to the cinnamide (X), which is cyclised with aluminium chloride (with loss of the phenyl moiety – See M.C. Elliot et al. S.R. Inglis et al. *J. Med. Chem.* 47 (22) ,5405-5417 (2004)] *Synlett*, 5, 898-900 (2004)) to give (IX). This is selectively O-alkylated with e.g. methyl iodide or dimethylsulphate to give (VIII) and the methyl group functionalised with N-bromosuccinimide to give the bromomethyl analogue (VII). This is converted to the nitrile (VI) by treatment with KCN, or with NaCN and tetrabutylammonium bromide, which undergoes acid-catalysed methanolysis (TMS-chloride or HCl in methanol) to the methyl ester (V), and then vinylation with paraformaldehyde. Some demethylated material is formed with (V), but this can be re-methylated with TMS-diazomethane. This route is particularly suitable for R^{1a}=F.

An alternative route to intermediate (IV) is shown in Scheme 3:



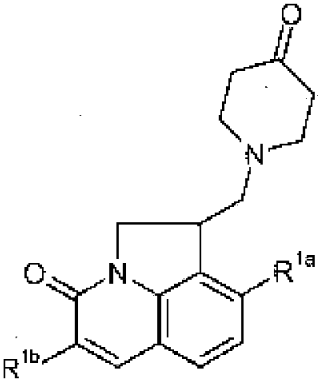
Scheme 3

Quinolinone (XIV) may be prepared by reaction of commercially available aniline (XVI) with cinnamoyl chloride to give (XV) and its subsequent cyclisation (for an example of this procedure see Cottet, F.; Marull, M.; Lefebvre, O.; Schlosser, M *European Journal of Organic Chemistry* (2003), **8**, 1559). (XIV) can be converted into the bromo-quinoline (XIII) under standard conditions (see for examples Smith, M.B.;

March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience). The boronic acid (XII) can be synthesised from (XIII) under standard conditions (for an example see Li, W.; Nelson, D.; Jensen, M.; Hoerner, R.; Cai, D.; Larsen, R.; Reider, P *J. Org. Chem.* (2002), 67(15), 5394). The coupling of (XII) with the known bromo-acrylate, (for synthesis see Rachon, J.; Goedken, V.; Walborsky, H. *J. Org. Chem.* (1989), 54(5), 1006) to give (IV) may be accomplished using a Suzuki coupling reaction (for conditions see Littke, A.; Dai, C.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* (2000), 122(17), 4020 This route is particularly suitable for R^{1a}=H.

In schemes 2 and 3, the RCOCl reagent in the first stage, cinnamoyl chloride, may be replaced by (2*E*)-3-ethyloxy-2-propenoyl chloride and the subsequent cyclisation effected with trifluoroacetic acid or sulfuric acid instead of aluminium trichloride (E. Baston et al, European J. Med. Chem., 2000 35(10), 931.

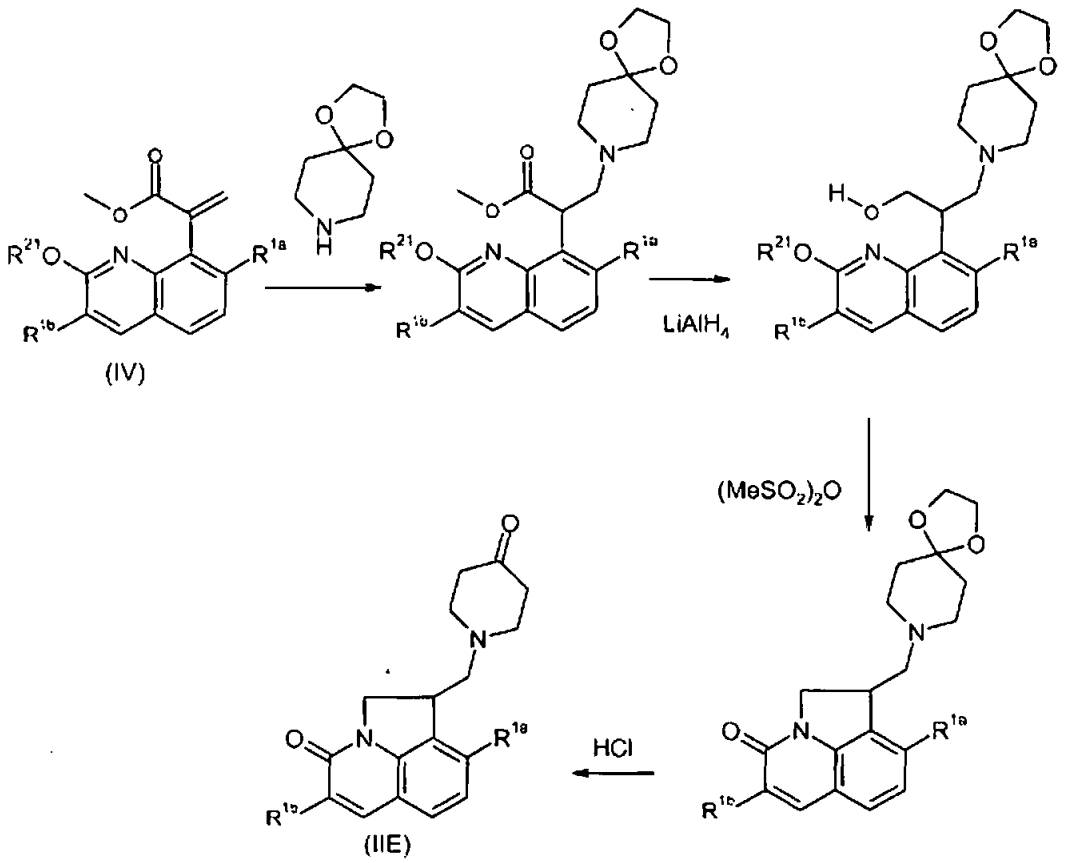
An alternative route to compounds of formula (I) in which A is (ia), n is 1 and R^3 is H and U is CH_2, comprises reaction of a compound of formula (IIE):



(IIE)

where R^{1a} and R^{1b} are as described in formula (I), with a compound $R^5CH_2NH_2$, by reductive alkylation.

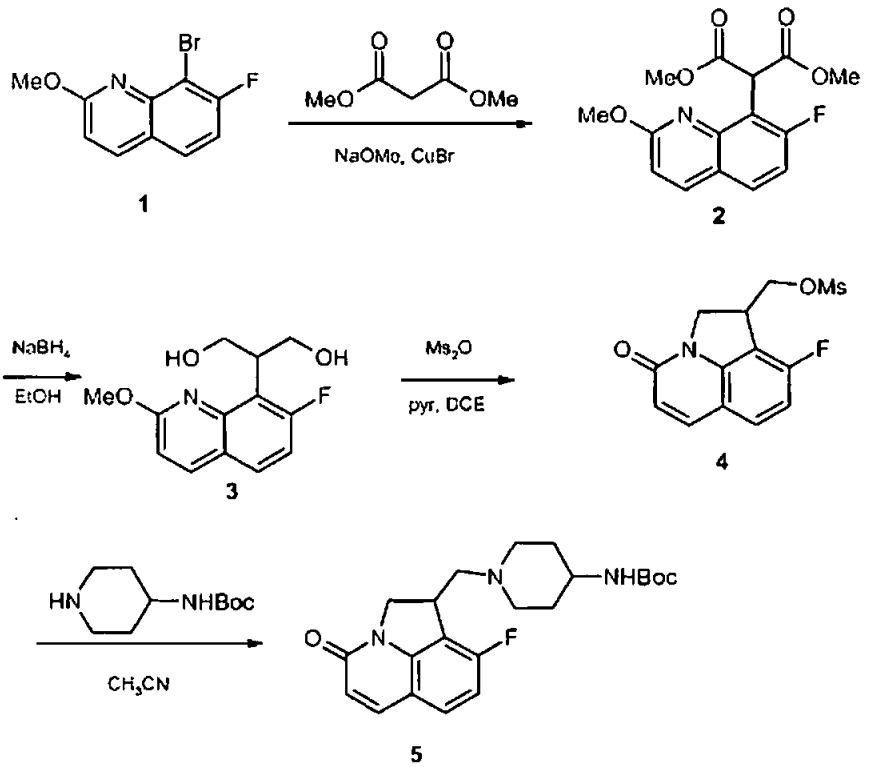
The compound of formula (IIE) may be prepared by the following Scheme 4:



Scheme 4

Reaction of (IV) with a suitable protected ketopiperidine such as 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decane followed by reduction of the ester and cyclisation with methane sulphonic anhydride gives the tricylic intermediate. Deprotection of the acetal with hydrochloric acid liberates the ketone.

Another alternative route to compounds of formula (IIB) in which R^{1a} is F, R^{1b} is H, R^9 is H, R^{20} is H, R^{21} is Boc, A is (ia), n is 1 and R^3 is H (compound 5), comprises Scheme 5A:



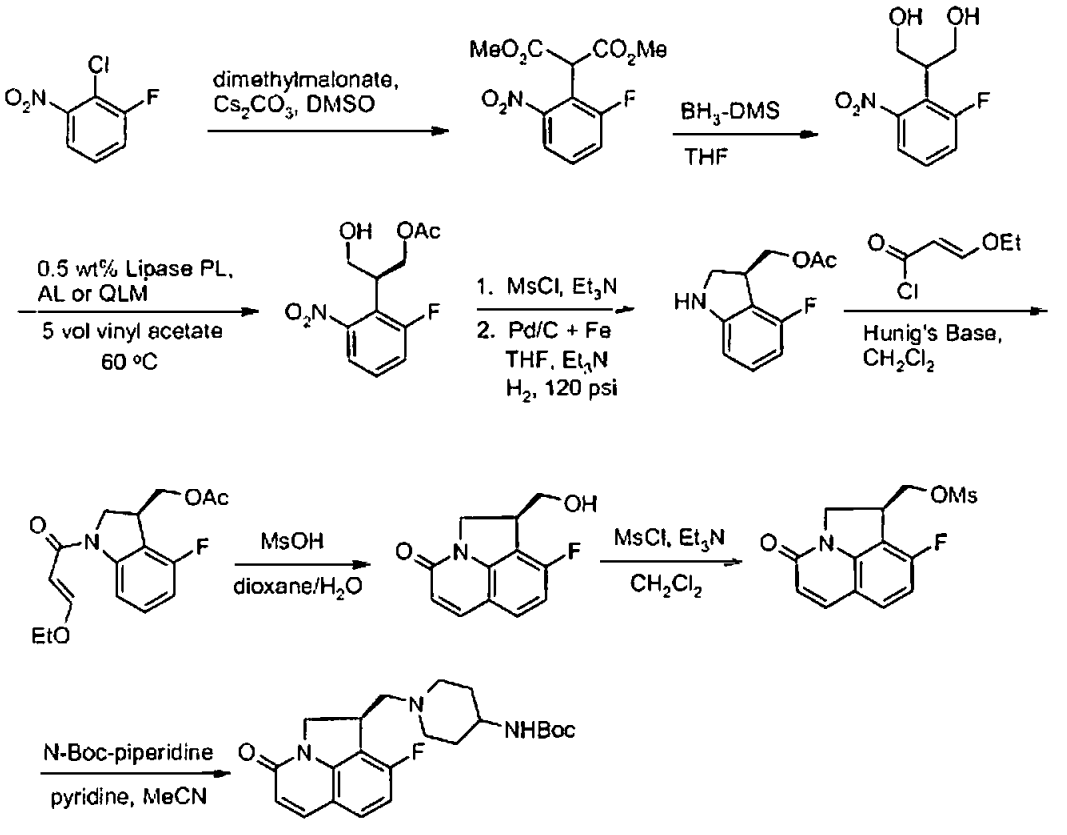
DMSO = dimethylsulphoxide
Ms_2O = methansulphonic anhydride
pyr = pyridine
DCE = dichloroethane

Scheme 5A

The diol 3 may be subjected to an enzymatic desymmetrization reaction to generate the desired E1 enantiomer of compound 4, by treatment with lipase TL and a vinyl ester (such as vinyl acetate or vinyl pivalate), followed by cyclisation with methanesulphonic anhydride, ester hydrolysis with sodium methoxide in methanol and activation of the resultant alcohol to mesylate 4 by conventional methods.

A variant of this process is shown in Scheme 5B:

29



MsOH = methanesulphonic acid

MsCl = methanesulphonyl chloride

Scheme 5B

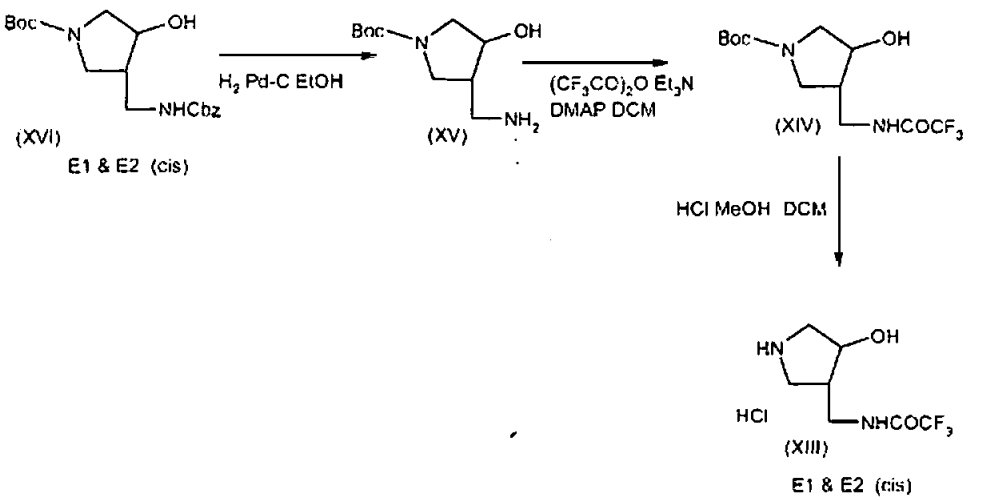
Interconversions of R^{1a}, R^{1b}, R^2, A and R^5 are conventional. In compounds which contain an optionally protected hydroxy group, suitable conventional hydroxy protecting groups which may be removed without disrupting the remainder of the molecule include acyl and alkylsilyl groups. N-protecting groups are removed by conventional methods.

Interconversion of R^{1a} and R^{1b} groups may be carried out conventionally, on compounds of formula (I) or (IIB). For example R^{1a} or R^{1b} methoxy is convertible to R^{1a} or R^{1b} hydroxy by treatment with lithium and diphenylphosphine (general method described in Ireland *et al, J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 7829) or HBr. Alkylation of the hydroxy group with a suitable alkyl derivative bearing a leaving group such as halide, yields R^{1a} or R^{1b} substituted alkoxy. R^{1a} halogen is convertible to other R^{1a} by conventional means, for example to hydroxy, alkylthiol (via thiol) and amino using metal catalysed coupling reactions, for example using copper as reviewed in Synlett (2003), 15, 2428-2439 and Angewandte Chemie, International Edition, 2003, 42(44), 5400-5449. R^{1b} halo such as bromo may be introduced by the method of M. A. Alonso et al, Tetrahedron 2003, 59(16), 2821. R^{1a} or R^{1b} halo such as bromo may be converted to

cyano by treatment with copper (I) cyanide in N,N-dimethylformamide. R^{1a} or R^{1b} carboxy may be obtained by conventional hydrolysis of R^{1a} or R^{1b} cyano, and the carboxy converted to hydroxymethyl by conventional reduction.

Compounds of formula HA-N(R^{20})$R^{2'}$ and (V) are known compounds or may be prepared analogously to known compounds, see for example WO2004/035569, WO2004/089947, WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210,WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047 and WO06014580.

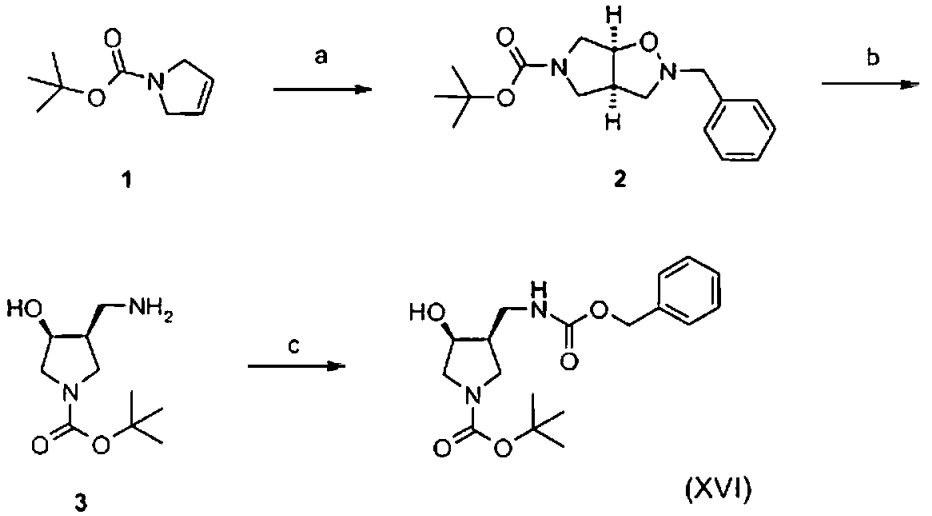
As shown in Scheme 6, the hydroxy-aminomethylpyrrolidines of formula (XIII) (HA-NH(R^{20}), A is (ii), X is CR^4R^8, W^1 is a bond, W^2 and W^3 are both CH_2, R^4 and R^7 are H and R^8 is OH) can be prepared from doubly protected chiral intermediate (XVI), separated by preparative HPLC. The benzyloxycarbonyl protecting group is removed by hydrogenation to give (XV) and the amino function converted to a trifluoroacetamide (XIV). The t-butoxycarbonyl (Boc) protecting group is removed with HCl to give the pyrrolidine hydrochloride salt (III).



DMAP = 4-dimethylaminopyridine

Scheme 6

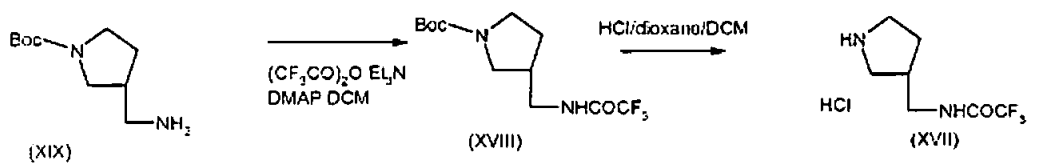
The intermediate (XVI) may be prepared by the general method of Scheme 7:



Reagents and conditions: (a) *N*-Hydroxybenzylamine hydrochloride, paraformaldehyde, toluene, EtOH, 80°C; (b) $Pd(OH)_2$, H_2 (50psi), MeOH, room temperature; (c) Benzyloxycarbonyl-succinimide, Et_3N, dichloromethane, room temperature.

Scheme 7

In Scheme 8 the aminomethylpyrrolidine of formula (XVII) (HA-NH(R^{20}), A is (ii), X is CR^4R^8, W^1 is a bond, W^2 and W^3 are both CH_2, R^4, R^7 and R^8 are all H) can be prepared from commercially available Boc-protected aminomethylpyrrolidine, and converted to the trifluoroacetamide.

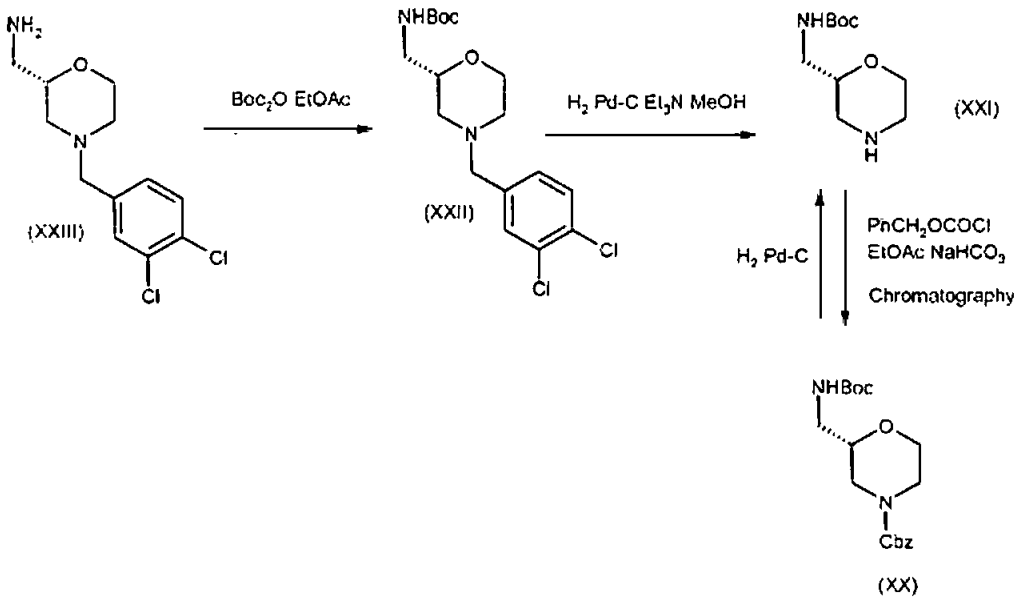


DMAP = 4-dimethylaminopyridine

Scheme 8

The aminomethylmorpholine intermediate of formula (XXI) (HA-NH(R^{20}), A is (ii), X is O, W^1, W^2 and W^3 are each CH_2) may be prepared from a chiral dichlorobenzyl intermediate (XXIII) (WO2003082835) (Scheme 9) by first protecting the amino function with a Boc-protecting group (XXII), removing the dichlorobenzyl group by hydrogenation to give (XXI), protecting the morpholine N-atom with a benzyloxycarbonyl group (to allow purification by chromatography) (XX), and hydrogenation to afford the required morpholine derivative (XXI).

32



Scheme 9

Further details for the preparation of compounds of formula (I) are found in the examples.

The antibacterial compounds according to the invention may be formulated for administration in any convenient way for use in human or veterinary medicine, by analogy with other antibacterials.

The pharmaceutical compositions of the invention include those in a form adapted for oral, topical or parenteral use and may be used for the treatment of bacterial infection in mammals including humans.

The composition may be formulated for administration by any route. The compositions may be in the form of tablets, capsules, powders, granules, lozenges, creams or liquid preparations, such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions.

The topical formulations of the present invention may be presented as, for instance, ointments, creams or lotions, eye ointments and eye or ear drops, impregnated dressings and aerosols, and may contain appropriate conventional additives such as preservatives, solvents to assist drug penetration and emollients in ointments and creams.

The formulations may also contain compatible conventional carriers, such as cream or ointment bases and ethanol or oleyl alcohol for lotions. Such carriers may be present as from about 1% up to about 98% of the formulation. More usually they will form up to about 80% of the formulation.

Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose presentation form, and may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, or polyvinylpyrrolidone; fillers, for example lactose, sugar, maize-starch, calcium phosphate, sorbitol or glycine; tabletting lubricants,

for example magnesium stearate, talc, polyethylene glycol or silica; disintegrants, for example potato starch; or acceptable wetting agents such as sodium lauryl sulphate. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice. Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives, such as suspending agents, for example sorbitol, methyl cellulose, glucose syrup, gelatin, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, aluminium stearate gel or hydrogenated edible fats, emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan monooleate, or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example almond oil, oily esters such as glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example methyl or propyl *p*-hydroxybenzoate or sorbic acid, and, if desired, conventional flavouring or colouring agents.

Suppositories will contain conventional suppository bases, e.g. cocoa-butter or other glyceride.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilizing the compound and a sterile vehicle, water being preferred. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions the compound can be dissolved in water for injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing.

Advantageously, agents such as a local anaesthetic, preservative and buffering agents can be dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. The dry lyophilized powder is then sealed in the vial and an accompanying vial of water for injection may be supplied to reconstitute the liquid prior to use. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved and sterilization cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

The compositions may contain from 0.1% by weight, preferably from 10-60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. Where the compositions comprise dosage units, each unit will preferably contain from 50-1000 mg of the active ingredient. The dosage as employed for adult human treatment will preferably range from 100 to 3000 mg per day, for instance 1500 mg per day depending on the route and frequency of administration. Such a dosage corresponds to 1.5 to 50 mg/kg per day. Suitably the dosage is from 5 to 30 mg/kg per day.

39

The compound of formula (I) may be the sole therapeutic agent in the compositions of the invention or a combination with other antibacterials. If the other antibacterial is a β-lactam then a β-lactamase inhibitor may also be employed.

Compounds of formula (I) may be used in the treatment of bacterial infections caused by a wide range of organisms including both Gram-negative and Gram-positive organisms. Some compounds of formula (I) may be active against more than one organism. This may be determined by test methods described herein.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The following examples illustrate the preparation of certain compounds of formula (I) and the activity of certain compounds of formula (I) against various bacterial organisms.

Examples and Experimental

General

Abbreviations in the examples:

rt = room temperature

MS = mass spectrum

ES = Electrospray mass spectroscopy

LCMS or LC-MS = Liquid chromatography mass spectroscopy

HPLC = High Performance Liquid Chromatography (Rt refers to retention time)

MDAP or Mass directed autoprep = mass directed preparative HPLC (using a ZQ mass spectrometer (Waters))

Certain reagents are also abbreviated herein. DMF refers to N,N-dimethylformamide, TFA refers to trifluoroacetic acid, THF refers to tetrahydrofuran, Pd/C refers to palladium on carbon catalyst, DCM refers to dichloromethane, Boc refers to tert-Butoxycarbonyl, MeOH refers to methanol.

Proton nuclear magnetic resonance (^{1}H NMR) spectra were recorded at 400 or 250 MHz, and chemical shifts are reported in parts per million (δ) downfield from the internal standard tetramethylsilane (TMS). Abbreviations for NMR data are as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, app = apparent, br = broad. $CDCl_3$ is deuteriochloroform, DMSO-d_6 is hexadeuteriodimethylsulfoxide, and CD_3OD is tetradeuteriomethanol. Mass spectra were obtained using electrospray (ES) ionization techniques. All temperatures are reported in degrees Celsius.

Detector Distance: 25cm
Filter/monochrometer: Single Goebel Mirror
Detector Type: General Area Detector Diffraction

Method B: PXRD PANalytical X'Pert Pro MPD w/ Alpha-1 Monochrometer
The sample is scanned using the following parameters:

Scan range: 2-40 degrees two-theta
Generator power: 40kV, 45mA
Radiation Source: Cu Ka
Scan type: Continuous
Time per step: 30 seconds
Step size: 0.017 degrees two-theta per step
Sample Rotation: 1s revolution time
Incident Beam optics: 0.04 radian soller slits, Automatic divergent slit,
Diffracted Beam optics: Automatic slits (X'celerator module w/ Alpha-1 Monochrometer), 0.04 radian soller slits
Detector Type: Philips X'Celerator

Method C: PXRD PANalytical X'Pert Pro MPD w/ Alpha-1 Monochrometer
The sample is scanned using the following parameters:

Scan range: 2-40 degrees two-theta
Generator power: 40kV, 40mA
Radiation Source: Cu Ka
Scan type: Continuous
Time per step: 10 seconds
Step size: 0.017 degrees two-theta per step
Sample Rotation: 1s revolution time
Incident Beam optics: 0.04 radian soller slits, 0.25 degree divergent slit, 10mm beam mask, 0.5 degrees anti-scatter slit
Diffracted Beam optics: fixed slits (X'celerator module), 0.04 radian soller slits
Detector Type: Philips X'Celerator RTMS (Real Time Multi Strip)

As will be understood by the skilled chemist, references to preparations carried out in a similar manner to, or by the general method of, other preparations, may encompass variations in routine parameters such as time, temperature, workup conditions, minor changes in reagent amounts etc.

36

MP-carbonate refers to macroporous triethylammonium methylpolystyrene carbonate (Argonaut Technologies). Chiralpak AD and AD-H columns comprise of silica for preparative columns (5um particle size AD-H and 10um particle size AD 21x250mm; 20 um particle size AD, 101.1x250mm) coated with Amylose tris (3,5-dimethylphenylcarbamate) (Chiral Technologies USA). Chiralpak AS-H column comprise of amylose tris [(S)- alpha- methylbenzylcarbamate) coated onto 5um silica. Chiralpak IA column comprise of amylose tris (3,5- dimethylphenylcarbamate) immobilized onto 5um silica. Luna™ C18 semi-prep reverse phase columns comprise of silca particles coated at high density with C18 alkyl chains and have good acid stability within a wide pH range (pH1.5 to pH10). The SCX (Strong Cation eXchange) column has benzene sulphonic acid covalently attached to a silica support and as such strongly retains high pKa (ie basic) organic molecules such as amines, which can be subsequently liberated with excess ammonia in an appropriate solvent. Measured retention times are dependent on the precise conditions of the chromatographic procedures. Where quoted below in the Examples they are indicative of the order of elution.

Reactions involving metal hydrides including lithium hydride, lithium aluminium hydride, di-isobutylaluminium hydride, sodium hydride, sodium borohydride and sodium triacetoxyborohydride are carried out under argon.

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Method A

DSC is conducted on a TA Instrument model Q100 Differential Scanning Calorimeter. The sample is placed and weighed in a Al DSC pan. The pan is sealed using the hand press supplied by the vendor. The sample is ramped from 25 °C to 300 °C at 15 °C/minute.

Method B

DSC is conducted on a TA instruments Q1000 Differential Scanning Calorimeter. The sample is weighed and placed in the DSC pan (sample weights are recorded on the DSC plot). The pan is sealed by applying pressure by hand and pushing each part the pan together (loose lid configuration). The sample is ramped from 25 °C to 350 °C at 10 °C/minute.

X-Ray Powder Diffraction (XRPD)

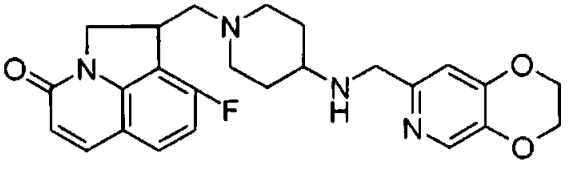
Method A: PXRD General Area Detector Diffraction System

The sample is scanned using the following parameters:

Scan range: 2-40 degrees two-theta
Generator power: 40kV, 40mA
Radiation Source: Cu Ka
Scan type: Coupled scan
Number of frames: 3 frames
Time per frame: 5 min
Sample Oscillation: 0.1-0.5mm oscillation depending on sample size

37

Example 1 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one, Enantiomer E2 Dihydrochloride



(a) (2E)-N-(3-Fluoro-2-methylphenyl)-3-phenyl-2-propenamide

A solution of cinnamyl chloride (100 g, 610 mmol) in ethyl acetate (400 ml) was added to a vigorously-stirred mixture of 3-fluoro-2-methylaniline (75 g, 600 mmol), saturated aqueous sodium bicarbonate (850 ml), ice (ca 100 g) and ethyl acetate (400 ml) over 2 min. After 0.25 hour the mixture was filtered, washing with water, more solids coming out of the filtrate and so refiltered. The resulting solid was dried *in vacuo* (~160 g, 100%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 256 (MH+).

(b) 7-Fluoro-8-methyl-2(1H)-quinolinone

A slurry of (2E)-N-(3-fluoro-2-methylphenyl)-3-phenyl-2-propenamide (75 g, 305 mmol) in chlorobenzene (400 ml) was treated slowly with aluminium trichloride (163 g, 1.2 mol), with the temperature < 30°C. The reaction was stirred vigorously and heated to 65°C (internal temperature) for 1 hour then to 75°C (internal temperature) for 0.5 hour. The mixture was allowed to cool (ca 40°C), then added to excess ice with vigorous stirring. The resulting precipitate was isolated by filtration and washing with water. Drying *in vacuo* afforded the product (42.5g, 79%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 178 (MH+).

(c) 7-Fluoro-8-methyl-2-(methyloxy)quinoline

Crude 7-fluoro-8-methyl-2(1H)-quinolinone (46 g, 260 mmol) was suspended in DMSO (300 ml), warmed to 35°C, then treated with potassium t-butoxide (32g, 286 mmol), under argon (the internal temperature rose to 45°C). After 15 minutes methyl iodide (21 ml, 48 g, 338 mmol) was added over 2 minutes. (The internal temperature rose to 60°C). After 30 min the mixture was added to water (2 litres) and extracted with hexane (1.5 litres). The hexane extract was further washed with brine, dried over sodium sulphate, and filtered through a plug of silica, eluting with 1:1 hexane:dichloromethane (500 ml). Evaporation afforded the product (36.8g, 74%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 192 (MH+).

(d) 8-(Bromomethyl)-7-fluoro-2-(methyloxy)quinoline

A solution of 7-fluoro-8-methyl-2-(methyloxy)quinoline (36.7 g, 192 mmol) in trifluoromethylbenzene (500 ml) was treated with N-bromosuccinimide (37.6 g, 211 mmol) and benzoyl peroxide (243 mg, 1 mmol) and heated at 70°C (oil bath temperature) while irradiating with a 120 Watt tungsten lamp for 1 hour. The cooled mixture was

filtered, washed with dichloromethane, and the combined organic fractions were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution then dried. The solution was filtered through a plug of silica and evaporated affording a pale yellow solid (51.4 g, 99%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 271 (MH+).

(e) [7-Fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetonitrile

A solution 8-(bromomethyl)-7-fluoro-2-(methyloxy)quinoline (22.6 g, 84 mmol) in DMF (600 ml) was treated with potassium cyanide (25 g, 385 mmol) and heated at 70°C (oil bath temperature) overnight. The mixture was evaporated to dryness and the residue partitioned between ethyl acetate and water.The organic extract was washed with brine, dried and filtered through a plug of silica and evaporated affording a pale brown solid (17. 6g, 97%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 217 (MH+).

(f) Methyl [7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetate

(i) A solution of [7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetonitrile (50 g, 0.231 mol) in dry methanol (850 ml) was treated with trimethylsilyl chloride (100 ml; 0.78 mol) and heated at 79°C for 2.25 hours. The mixture was evaporated and then partitioned between ethyl acetate (1L) and water (700 ml). The mixture was filtered to remove methyl (7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-8-quinolinyl)acetate and the aqueous layer was re-extracted with ethyl acetate (2 x 300 ml). The combined organic fraction was washed with 2N sodium hydroxide, water (x 2), dried (sodium sulphate), and evaporated. The reaction was repeated on the same scale, as above.

The combined reaction products were chromatographed on silica gel (1.5 kg), eluting with dichloromethane, to afford (83.3 g; 72%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 250 (MH+).

(ii) The recovered methyl (7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-8-quinolinyl)acetate (11 g, 46.8 mmol) was suspended in methanol (20 ml), acetonitrile (200 ml) and triethylamine (8 ml, 57 mmol), with stirring together with 2M (trimethylsilyl)diazomethane in hexanes (30 ml, 60 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. It was evaporated to dryness and chromatographed on silica gel, eluting with DCM, to afford an additional quantity of methyl [7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetate (10.8 g). [Total yield 81%]

(g) Methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate

A mixture of methyl [7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetate (48 g; 0.193 mol), paraformaldehyde (41 g; 1.37 mol), potassium carbonate (41 g; 0.295 mol) and benzyltriethyl ammonium chloride (70 g; 0.307 mol) in cyclohexane (1.2 L) was heated at 86°C , with vigorous stirring for 5 hours. The mixture was cooled, water added and the mixture was extracted with ethyl acetate (x 3). The mixture was filtered and re-extracted with ethyl acetate (x 3). The combined organic fraction was washed with water (x 2), brine, and dried. The reaction was repeated on the same scale, as above, and the products

combined and evaporated to give a solid (97.9 g; crude yield 97%), sufficiently pure (ca. 90% by NMR) for the next step. The other 10% of material is mainly starting material. MS (+ve ion electrospray) m/z 262 (MH+).

(h) Methyl 3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]-2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate

A solution of methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (90% pure; 106 g; equiv. to 0.367 mol), 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (80.75 g; 0.404 mol) and 1,1,3,3, tetramethylguanidine (13 ml) in dry DMF (1.2 L) was heated at 80 °C for 2 hours, and then at 50°C overnight. The mixture was evaporated to dryness, azeotroped with toluene, and chromatographed on silica gel, eluting with hexane and then ethyl acetate-hexane (1:1), affording the product (155.4 g; 92%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 462 (MH÷).

(i) 1,1-Dimethylethyl (1-{2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-4-piperidinyl)carbamate

A solution of methyl 3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]-2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate (76 g, 0.165mol) in dry tetrahydrofuran (900 ml) at -70 °C was treated with a solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (1M, 196 ml, 0.196mol) and stirred at this temperature for 1 hour, then at 0-10°C for 1 hour. Water (18 ml) was cautiously added followed by aqueous sodium hydroxide solution (2M, 33 ml, 0.196 mol), and water (38 ml). The mixture was stirred for 0.5 hour then ether and sodium sulphate were added and the mixture was stirred for 0.5 hour. It was filtered and evaporated, and the residue was recrystallised from ethyl acetate/hexane to give a white solid in two crops (57.7 g; 81%). MS (+ve ion electrospray) m/z 434 (MH+).

(j) 1,1-Dimethylethyl {1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate

A solution of 1,1-dimethylethyl (1-{2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-4-piperidinyl)carbamate (67.35 g, 0.156 mol) in chloroform (1 L) was treated with diisopropylethylamine (60 ml, 0.34 mol) and methanesulphonic anhydride (32.6 g, 0.187 mol). The mixture was stirred at room temperature for 0.5 hour, then heated at 65°C for 3 hours, and then allowed to cool to room temperature. The mixture was washed with sodium bicarbonate solution (2 x 1 L), brine (1L), dried, and evaporated to give a solid (54.75 g; 88%). MS (+ve ion electrospray) m/z 402 (MH+).

(k) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one enantiomers E1 and E2
Method A

1,1-Dimethylethyl {1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate (54.75 g, 0.14 mmol) was dissolved in dichloromethane (300 ml) and trifluoroacetic acid (100 ml), stirred at room temperature

for 3 hours, evaporated to dryness and azeotroped with toluene. The residue was triturated with ether to give a pink solid that was filtered off, washed with more ether and dried at 35°C under vacuum overnight to give a solid (62.35 g; 110% - contains excess TFA).
MS (+ve ion electrospray) m/z 302 (MH+).

Racemic material (as trifluoroacetate salt; 114 g) was separated by preparative chiral hplc into the two enantiomers, E1 and E2, using a 20 um Chiralpak AD column, eluting with 80:20:0.1- CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine with Rt E1 7.2 min and Rt E2 8.3 min.
The recovery was E1 29.3 g (97.4% ee) and E2 30.2 g (94.4 % ee).

Method B

1,1-Dimethylethyl {1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate (92g, 229 mmol) was treated with concentrated hydrochloric acid (370 ml) and water (300 ml) with external cooling in ice bath. The mixture was stirred overnight, warming to room temperature. The mixture was then concentrated in vacuo at 50°C for 3 hours. The resultant amorphous gel was triturated with ethanol (1 litre) and stirred vigorously affording a fine white solid. This was isolated by filtration, washing with ether (3 x 500 ml). Drying in vacuo at 45°C afforded a white solid (70.56g, 82%).

1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (racemic, dihydrochloride salt) (30g) was subjected to preparative hplc chromatography on a 20um Chiralpak AD column eluting with 80:20:0.1 acetonitrile:methanol:isopropylamine affording the E1 enantiomer (Rt 3.6 minutes) as an off-white solid (9.42g).

Triethylamine can be substituted for isopropylamine in the preparative hplc stage.

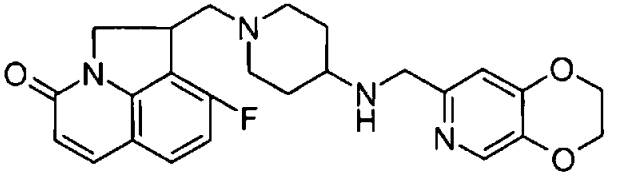
(l) Title compound

A mixture of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E2, 67 mg, 0.22 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridine-7-carboxaldehyde (for a synthesis see WO2004058144, Example 2(c)) (37 mg) in dichloromethane/methanol (3 ml/0.2 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (141 mg, 0.66 mmol). After stirring overnight the mixture was partitioned between 5% methanol in dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was extracted several times with 5% methanol in dichloromethane then the combined organic extracts were dried (magnesium sulphate) and evaporated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with 0-20% methanol in DCM then a 20 -50% gradient of methanol in ethyl acetate affording the free base of the title compound as a yellow oil (71 mg, 71%).
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.08 (1H, dt), 2.22 (1H, dt), 2.45-2.55 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, bd), 3.78 (2H, s), 3.95-4.05 (1H,

m), 4.28-4.35 (4H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 6.60 (1H, d), 6.80-6.90 (2H, m), 7.40 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.10 (1H, s).
MS (+ve ion electrospray) m/z 451 (MH+).

This material was converted into the title compound by adding excess hydrogen chloride in ether(86 mg).

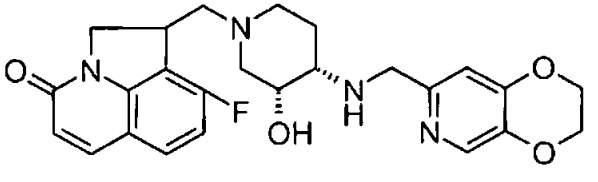
Example 2 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one, Enantiomer E1 Dihydrochloride



The E1 enantiomer free base (63 mg) was prepared from 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E1) (64 mg) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridine-7-carboxaldehyde (35 mg) by the general method of Example 1(l) (chromatographed on silica gel, eluting with 0-20% methanol in dichloromethane), and exhibited the same NMR and MS spectroscopic properties.

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol, followed by evaporation to dryness and trituration with ether, to give a solid (61 mg).

Example 3 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Diastereomer 1, Dihydrochloride



(a) 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one

This was prepared from methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate and 1,1-dimethylethyl[(3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-piperidinyl]carbamate (for a synthesis see WO2004058144, Example 34(a) (cis Enantiomer 1)) according to the general method of Examples 1(h), 1(i), 1(j) and 1(k) affording the product as a white solid, racemic at the benzylic centre.
MS (+ve ion electrospray) m/z 318 (MH+).

42

The material (racemic at the benzylic centre) was separated by preparative chiral hplc into the two diastereomers D1 and D2 in a similar manner to Example 1(k). The stationary phase was 5um Chiralpak AD-H, eluting with 50 :50:0.1-CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine, Rt D1 3.0 min and Rt D2 27 min.

The recovery was D1 222 mg (>99% de) and D2 123 mg (>99 % de) from 400 mg of diastereomeric amine.

(b) Title compound

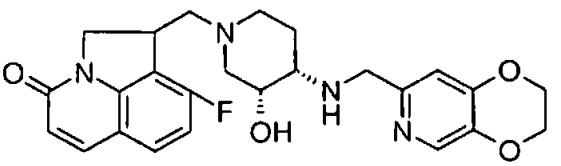
A solution of 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (222 mg, 0.7 mmol, D1 diastereomer) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridine-7-carboxaldehyde (for a synthesis see WO2004058144, Example 2(c)) (115 mg, 0.7 mmol) in N,N-dimethylformamide (3 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (445 mg, 2.1 mmol). After 1 day the mixture was evaporated and the residue worked up and chromatographed in a similar manner to Example 1(l) affording the free base of the title compound as a colourless oil (202 mg, 62%).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.70-1.80 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.85 (2H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.25-4.35 (4H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 6.62 (1H, d), 6.85 (1H, t), 6.85 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.65 (1H, m), 8.10 (1H, s).

This material was converted into the title compound (220 mg) by dissolving in dichloromethane and then adding excess hydrogen chloride in ether in a similar manner to Example 1.

MS (+ve ion electrospray) m/z 467 (MH+).

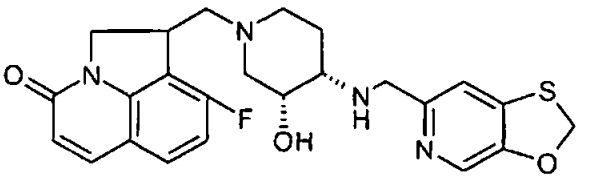
Example 4 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Diastereomer 2, Dihydrochloride



The free base of the title compound (93 mg) was prepared from 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (D2 diastereomer) (122 mg) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridine-7-carboxaldehyde (for a synthesis see WO2004058144, Example 2(c)) (64 mg) by the general method of Example 3 (chromatographed on silica gel, eluting with 0-30% methanol in dichloromethane), giving material with the same NMR and MS spectroscopic data as Example 3.

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol, followed by evaporation to dryness, to give a solid (87 mg).

Example 5 9-Fluoro-1-({(3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-[([1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



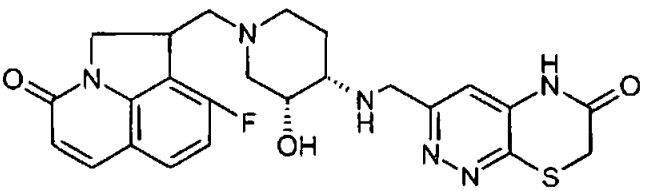
The free base of the title compound (41 mg) was prepared from diastereomeric 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one and [1,3]oxathiolo[5,4-c]pyridine-6-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144, Example 61) in 55% yield by the general method of Example 3(b).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.70-1.80 (2H, m), 2.20-2.60 (4H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.87 (2H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 5.75 (2H, s), 6.62 (1H, d), 6.85 (1H, t), 7.25 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.65 (1H, m), 8.00 (1H, s).

MS (+ve ion electrospray) m/z 469 (MH+).

The free base was converted to the title dihydrochloride salt in a similar manner to Example 1.

Example 6 9-Fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-{[(6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyridazino[3,4-*b*][1,4]thiazin-3-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



The free base of the title compound (12 mg) was prepared from diastereomeric 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (122 mg) and 6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyridazino[3,4-b][1,4]thiazine-3-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144, Example 58(d)) (75 mg) in 6% yield by the general method of Example 3(b).

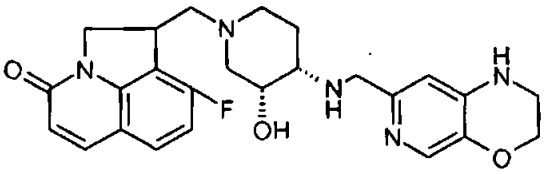
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.70-1.80 (2H, m), 2.20-2.60 (4H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.90-4.00 (1H, m), 4.05 (2H, s), 4.40-4.55 (2H, m), 6.62 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.16 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.90 (1H, d).

MS (+ve ion electrospray) m/z 497 (MH+).

The free base was converted to the title dihydrochloride salt (9 mg) in a similar manner to Example 1

44

Example 7 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



(a) {5-({[4-(Methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-4-[(phenylmethyl)oxy]-2-pyridinyl}methyl acetate

A solution of triphenylphosphine (39.3 g, 150 mmol) in tetrahydrofuran (600 ml) was treated at 0°C with bis(1-methylethyl) (E)-1,2-diazenedicarboxylate (30 ml, 152 mmol). After 10 minutes [5-({[4-(methoxy)phenyl]methyl}oxy)-4-oxo-1,4-dihydro-2-pyridinyl]methyl acetate (33.5g, 110 mmol) (for a synthesis, see WO2004058144, Example 60(c)) was added. After 10 minutes benzyl alcohol (13 g, 120 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. Evaporation and chromatography on silica eluting with 20-40% ethyl acetate in hexane afforded an oil (26.3 g, 67%) (containing some triphenylphosphine oxide as an impurity).
MS (+ve ion electrospray) m/z 394 (MH+).

(b) {5-Hydroxy-4-[(phenylmethyl)oxy]-2-pyridinyl}methyl acetate . trifluoroacetate salt

A solution of {5-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-4-[(phenylmethyl)oxy]-2-pyridinyl}methyl acetate (containing triphenylphosphine oxide as an impurity) (20 g, 50.8 mmol) in dichloromethane (500 ml) was treated with triethylsilane (10 ml, 62.6 mmol). A solution of trifluoroacetic acid (35 ml, 0.45 mol) in dichloromethane (200ml) was added over 1 hour. After 2 hours the mixture was evaporated and chromatographed on silica gel eluting with 50-100% ethyl acetate-hexane, then 5-10% methanol-DCM affording a solid, the TFA salt in a 1:1 mixture with triphenylphosphine oxide (8.33 g).
MS (+ve ion electrospray) m/z 274 (MH+).

(c) (5-{[2-({[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]oxy}-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-2-pyridinyl)methyl acetate

A solution of triphenylphosphine (24.1 g, 92 mmol) in tetrahydrofuran (600 ml) was treated at 0°C with bis(1-methylethyl) (E)-1,2-diazenedicarboxylate (18.1 ml, 92 mmol). After 30 minutes a solution of 5-hydroxy-4-[(phenylmethyl)oxy]-2-pyridinyl}methyl acetate trifluoroacetate salt as a 1:1 mixture with triphenylphosphine oxide (23.8g, 61.3 mmol) and triethylamine (8.6ml, 61.3 mmol) in tetrahydrofuran (200 ml) was added. After 30 minutes the reaction was warmed to room temperature and left to stir for a further 30 minutes. 1,1-Dimethylethyl (2-hydroxyethyl)carbamate (9.5 ml, 61.3 mmol) was added and the mixture stirred overnight. Evaporation and chromatography on silica eluting with 0-100% ethyl acetate in petrol afforded an oil (40.2 g).The oil (40.2g) was dissolved in EtOH (300ml) and hydrogenated over 10% palladium

on charcoal (20 g) for 16 hours. The mixture was filtered and evaporated to give a yellow oil (44.4 g).

A solution of the yellow oil (44.4 g) in dichloromethane (500 ml) was treated with triethylamine (9.41 ml) then 1,1,1-trifluoro-N-phenyl-N-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide (21.9 g). After 16 hours the mixture was washed with water, dried and evaporated. Chromatography on silica gel, eluting with 0-100% ethyl acetate in petrol afforded a colourless oil (19.7 g, 70%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 459 (MH+).

(d) 1,1-Dimethylethyl 7-[(acetyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate

A mixture of (5-{[2-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)ethyl]oxy}-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-2-pyridinyl)methyl acetate (1.58 g, 3.4 mmol), (±)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene (BINAP) (110 mg, 0.2 mmol), palladium(II) acetate (25 mg, 0.1 mmol) and cesium carbonate (1.57 g, 4.8 mmol) in toluene (20 ml) was heated to 100°C under argon for 16 hours then filtered and evaporated. (See S. L. Buchwald, Org Letts, 1999, 1, 35-37; for the procedure). The residue was chromatographed on silica gel, eluting with 0-100% ethyl acetate in petrol, to afford a white solid (0.84 g, 79%)
MS (+ve ion electrospray) m/z 309 (MH+).

(e) 1,1-Dimethylethyl 7-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate

A solution of 1,1-dimethylethyl 7-[(acetyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate (0.84 g, 2.7 mmol) in dioxan (20 ml) and water (5 ml) was treated with 2M sodium hydroxide solution (2.72 ml, 5.4 mmol). After 0.5 hour the mixture was concentrated to a volume of 5 ml and then partitioned between ethyl acetate and water. The organic extract was dried and evaporated to afford a colourless oil (0.78 g, 105%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 267(MH+).

(f) 1,1-Dimethylethyl 7-formyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate

A solution of 1,1-dimethylethyl 7-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate (0.78 g, 2.9 mmol) in dichloromethane (100 ml) was treated with manganese(IV) oxide (2.02 g, 23.3 mmol) and stirred overnight. Filtration and evaporation afforded a white solid (0.62 g, 81%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 265(MH+).

(g) 1,1-Dimethylethyl 7-[({(3R,4S)-1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl}amino)methyl]-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate

A solution of diastereomeric 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (50 mg)

4/6

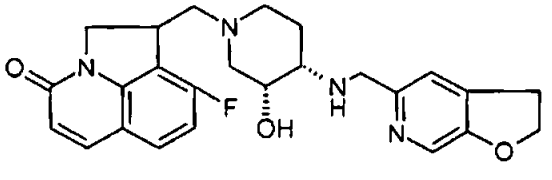
was reacted with 1,1-dimethylethyl 7-formyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate (40 mg) by the general method of Example 3(b) affording, after chromatography, eluting with 0-20% methanol in dichloromethane, a white solid (62 mg, 69%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 566(MH+).

(h) Title compound

A solution of 1,1-dimethylethyl 7-[({(3R,4S)-1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl}amino)methyl]-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate (62 mg) in dichloromethane (1.5 ml) was treated with trifluoroacetic acid (1.5 ml). After 1 hour the mixture was evaporated and the residue was azeotroped with toluene. The residual trifluoroacetate salt was converted to the crude free base by stirring with an excess of MP-carbonate resin base until pH 7, filtering and evaporating to dryness. It was chromatographed on silica gel eluting with 10-40% 2M ammonia/methanol in dichloromethane, followed by further purification on a reverse-phase HPLC system with mass-directed collection (MDAP) (eluent acetonitrile/water/formic acid, monitoring for *m/z 466*), affording a white solid (35 mg, 62%).
δH (d-6 methanol, 250MHz) 1.70-1.90 (2H, m), 2.20-2.60 (4H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.50 (2H, t), 4.00 (2H, s), 4.05 (2H, s), 4.20 (2H, t), 4.40-4.55 (2H, m), 6.60 (1H, d), 6.72 (1H, s), 7.00 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.95 (1H, d).
MS (+ve ion electrospray) m/z 466(MH+).

The free base was converted to the title dihydrochloride salt (22 mg) in a similar manner to Example 1.

Example 8 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



(a) {5-({[4-(Methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-4-[(trimethylsilyl)ethynyl]-2-pyridinyl}methyl acetate

(5-({[4-(Methoxy)phenyl]methyl}oxy)-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-2-pyridinyl)methyl acetate (for a synthesis, see WO2004058144 Example 60(d)) (10 g, 23 mmoles) was dissolved in acetonitrile (400 ml) and triethylamine (65 ml) and copper (I) iodide (0.44 g, 2.3 mmoles) were added. The mixture was degassed and placed under a blanket of argon. Trimethylsilylacetylene (10 ml, 69 mmoles) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (0.645 g, 0.9mmoles) were added and the mixture heated to 45°C for 18hrs. The mixture was then allowed to cool and filtered. The

filtrate was evaporated to dryness and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated and dried (sodium sulphate).

Chromatography on silica gel, eluting with a gradient of 20 – 75% ethyl acetate in 40-60 petroleum ether, gave an oil (8.45 g, 96%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 384 (MH+).

(b) {5-Hydroxy-4-[(trimethylsilyl)ethynyl]-2-pyridinyl}methyl acetate, trifluoroacetate

{5-({[4-(Methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-4-[(trimethylsilyl)ethynyl]-2-pyridinyl}methyl acetate (8.45 g, 22 mmoles) in dichloromethane (70 ml) was treated with trifluoroacetic acid (9.4 ml) and triethylsilane (3.33 ml) and stirred at ambient temperature for 18hrs. The mixture was evaporated to dryness and chromatographed on silica gel, eluting with a gradient of 2 – 8% methanol in dichloromethane. This gave an oil (10 g, 100%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 264 (MH+).

(c) Furo[2,3-c]pyridin-5-ylmethyl acetate

{5-Hydroxy-4-[(trimethylsilyl)ethynyl]-2-pyridinyl}methyl acetate, trifluoroacetate) (10 g, 22 mmoles) was dissolved in pyridine (200 ml) and treated with copper(I) iodide (5.2 g, 27 mmoles) then heated under reflux for 18hrs. The mixture was allowed to cool, evaporated to dryness and the residue partitioned between ethyl acetate and water. This mixture was filtered through kieselguhr to remove copper residues. The organic layer was separated from the filtrate, dried and chromatographed on silica gel, eluting with a gradient of 10 – 60% ethyl acetate in 40-60 petroleum ether. This gave furo[2,3-c]pyridin-5-ylmethyl acetate (1.15 g, 27%) and a less polar product [2-(trimethylsilyl)furo[2,3-c]pyridin-5-yl]methyl acetate (1.3 g, 23%) as oils.
MS (+ve ion electrospray) m/z 192 (MH+) and MS (+ve ion electrospray) m/z 264 (MH+).

(d) Furo[2,3-c]pyridin-5-ylmethanol

A solution of furo[2,3-c]pyridin-5-ylmethyl acetate (1.15 g) in 1,4-dioxane (30 ml) and water (10 ml) was treated with 2M sodium hydroxide (12 ml) then stirred at ambient temperature for 18hrs. The mixture was then partitioned between ethyl acetate and water. The organics were separated and dried then evaporated to dryness. This gave an oil (0.63 g, 70%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 150 (MH+).

(e) 2,3-Dihydrofuro[2,3-c]pyridin-5-ylmethanol

Furo[2,3-c]pyridin-5-ylmethanol (1.29 g, 8.7 mmoles) was dissolved in ethanol (50 ml) and hydrogenated at S.T.P (standard temperature and pressure) over 10% palladium on charcoal paste for 18hrs. The mixture was filtered through kieselguhr and the filtrate evaporated to dryness, to give (1.31 g, 100%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 152 (MH+).

418

(f) 2,3-Dihydrofuro[2,3-c]pyridine-5-carbaldehyde

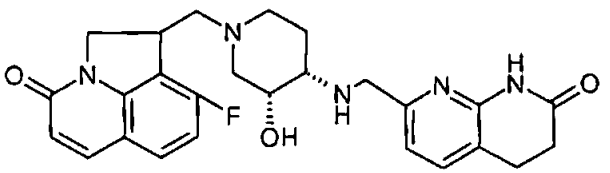
2,3-Dihydrofuro[2,3-c]pyridin-5-ylmethanol (1.31 g, 8.7 mmoles) was dissolved in dichloromethane (100 ml), treated with manganese (IV)dioxide (6 g, 69 mmoles) and heated under reflux for 18hrs. Filtration through kieselguhr and evaporation of the filtrate to dryness gave an oil (0.9 g, 70%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 150 (MH+).

(g) Title compound

The free base of the title compound (65 mg) was prepared from diastereomeric 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (50 mg) and 2,3-dihydrofuro[2,3-c]pyridine-5-carbaldehyde (23 mg) in 91% yield by the general method of Example 3(b).
δH (d-6 methanol, 250MHz) 1.70-1.90 (2H, m), 2.20-2.60 (4H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.10-3.25(1H, m), 3.50 (2H, t), 4.10-4.20 (2H, m), 4.30 (2H, s), 4.50 (2H, t), 4.60 (2H, t), 6.60 (1H, d), 7.00 (1H, t), 7.40 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.10 (1H, s).
MS (+ve ion electrospray) m/z 451 (MH+).

The free base was converted to the title dihydrochloride salt (46 mg) in a similar manner to Example 1

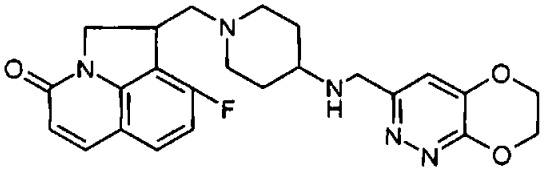
Example 9 9-Fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-{[(7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



The free base of the title compound (12 mg) was prepared from diastereomeric 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (50 mg) and 7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naphthyridine-2-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098, Example 307(f) (synonym 7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridine-2-carboxaldehyde)) (27 mg), in 16% yield by the general method of Example 3(b).
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-2.30 (4H, m), 2.40-2.75 (5H, m), 2.80-3.10 (3H, m), 3.95-4.10 (3H, m), 4.45 (2H, m), 6.65 (1H, d), 6.90 (1H, t), 7.00 (1H, dd), 7.35-7.45 (2H, m), 7.68 (1H, d), 8.30 (1H, bs).
MS (+ve ion electrospray) m/z 478 (MH+).

The free base was converted to the title dihydrochloride salt (8 mg) in a similar manner to Example 1

Example 10A 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



(a) 3,4,6-Trichloropyridazine

This was prepared by a slight variation on the method of Kasnar *et al*, Nucleosides & Nucleotides (1994), 13(1-3), 459-79.

Hydrazine sulphate salt (51 g) was suspended in water (250ml), heated to reflux and bromomaleic anhydride (90.38 g) was added dropwise . The mixture was heated at reflux for 4 hours then cooled to room temperature. The reaction was repeated with 29 g hydrazine sulphate, 53 g bromomaleic anhydride and 130ml water. The precipitates were collected by filtration, washed with water and acetone and dried as a combined batch in vacuo to afford 4-bromo-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione as a white solid (113 g).

The solid in two batches was treated with phosphorus oxychloride (2 x 200 ml) and heated to reflux for 3.5 hours. The mixture was cooled, evaporated and azeotroped with toluene. The residue was partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with DCM twice more. The organic extracts were dried and evaporated. This residue was re-dissolved in dichloromethane, and chromatographed on silica gel (300 g) (DCM as eluent) to give a white solid (101.5 g, 87%).

(LC/MS analysis showed ca 20-30% impurity, isomers of bromo-dichloropyridazine).

MS (+ve ion electrospray) m/z 184/185/186 (MH+), trichloropyridazine

MS (+ve ion electrospray) m/z 228/229/231 (MH+), bromo-dichloropyridazine.

(b) 2-[(3,6-Dichloro-4-pyridazinyl)oxy]ethanol

A solution of ethylene glycol (55 ml) in tetrahydrofuran (200 ml) was treated at around 0°C (ice bath cooling) with sodium hydride (60% dispersion in oil, 5.9 g) over 40 minutes. After the addition was complete, 3,4,6-trichloropyridazine containing isomers of bromo-dichloropyridazine as impurity (27 g) was added portionwise and washed in with more dry THF (50ml) and the mixture was stirred at 0°C for 1 hour then at room temperature overnight. The mixture was concentrated (to 1/3 volume) then diluted with aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform (5x) and ethyl acetate (3x). The combined organic extracts were washed with water, dried over sodium sulphate and evaporated and the solid filtered off and washed with $CHCl_3$ (x3) and dried in a vacuum over overnight at 40°C affording a white solid (25.5 g, 83%), containing some bromo-derivative (10-15%).

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

MS (+ve ion electrospray) m/z 255/7 (MH+), bromo-derivative.

50

(c) 3-Chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine

A solution of 2-[(3,6-dichloro-4-pyridazinyl)oxy]ethanol containing some bromo-derivative (15.46 g; 0.0703 mol) in dry dioxan (1.2 L) was treated with lithium hydride (2.3 g; 0.28 mol) in portions and stirred at room temperature for 1 hour under argon, then heated at 110 °C overnight. The reaction mixture was quenched with wet dioxan, then iced-water. The solution was evaporated to half volume, taken to pH 8 with 5M hydrochloric acid and evaporated to dryness. Water was added and the residue was extracted 5x with chloroform, dried (sodium sulphate) and evaporated to afford a white solid (12.4 g, ca.77%) (containing ca. 15% of a bromo species).
MS (+ve ion electrospray) m/z 173/5 (Cl MH+); 217/9 (Br MH+)

(d) 3-Ethenyl-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine

A solution of 3-chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine containing ca. 15% of a bromo species (13.6 g, 0.079 mol) in dimethoxyethane (400 ml) was degassed under argon for 10 min then tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (2 g), potassium carbonate (10.33 g), 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane pyridine complex (11.32 g) and water (55 ml) were added. The mixture was heated at 95 °C for 48 hours and cooled and evaporated to dryness. The mixture was treated with aqueous sodium bicarbonate solution and extracted (5x) with DCM. Extracts were dried (sodium sulphate), evaporated and the residue chromatographed on silica gel (500 g), eluting with 0-100% ethyl acetate – hexane, affording the product (6.43 g, 50%); [also some impure fractions (1.8 g)]
MS (+ve ion electrospray) m/z 165 (MH+).

(e) 6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde
Method A

A solution of 3-ethenyl-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine (11.58 g) in dioxan/water (600 ml/180 ml), cooled in ice, was treated with an aqueous solution of osmium tetroxide (4% w/v, 25 ml) and sodium periodate (43 g). This mixture was allowed to warm to rt and after 7 hours under stirring the mixture was evaporated to dryness and azeotroped with dioxan. Silica gel, dioxan and chloroform were added and the mixture was evaporated to dryness overnight, then added to a silica column (400 g) and chromatographed, eluting with chloroform then 0-100% ethyl acetate in hexane, to afford a white solid (7.55 g, 64%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 167 (MH+).

Method B

(i) Butyl 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazine-3-carboxylate

Carbon monoxide was bubbled through a mixture of 3-chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazine (100 mg, 0.58 mmol) and *n*-butanol (2.5 ml) for 10 minutes then palladium(II)chloride (5 mg, 0.03 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (24 mg, 0.06 mmol) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (0.1 ml, 0.64 mmol) were added. The mixture was heated at 100°C for 5 hours under a stream of carbon monoxide, allowed to cool and then evaporated. Chromatography

51

eluting with 75% ethyl acetate in hexane afforded slightly impure product (99 mg). This material was taken up in ethyl acetate and filtered removing a small amount of insoluble yellow solid. Evaporation of the filtrate afforded the product (90 mg, 65%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 239 (MH+).

(ii) 6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde

A solution of butyl 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carboxylate (570 mg, 2.39 mmol) in THF (10 ml) was cooled to approximately -50 to -40°C (solid carbon dioxide/acetonitrile cooling bath) and treated with a toluene solution of di-isobutylaluminium hydride (1M;4.6 ml, 4.6 mmol). After 2 hours aqueous sodium hydroxide solution (2M, 12 drops) were added followed by DCM (10 ml). The mixture was stirred for 15 minutes at -40°C then allowed to warm temperature. Sodium sulphate was added and the mixture stirred for 45 minutes. The mixture was filtered through Kieselguhr washing three times with 1:1 THF:DCM and the combined filtrates evaporated. Chromatography on 10g silica eluting with 0-20% methanol in DCM afforded the product (290 mg, 73%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 167 (MH+).

An alternative work-up procedure comprises quenching with methanol instead of with sodium hydroxide and DCM. The reaction mixture is evaporated to dryness then dissolved in DCM and water added to form a gel-like precipitate. Conc. HCl is added and the mixture stirred and then the phases partitioned and separated. Salt is added to the aqueous phase followed by DCM, water and methanol. After stirring, the layers are separated, the aqueous extracted with DCM and all the combined organics dried over magnesium sulphate.

Method C

(i) 6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazine-3-carbonitrile

A solution of 3-chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine (2g, 11.6 mmol) in DMF (40 ml) was degassed under argon for 10 minutes then zinc(II)cyanide (0.82g, 7 mmol), tris(dibenzylideneacetone)palladium(0) (266 mg) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (322 mg) were added. The mixture was heated at 120°C overnight then evaporated to dryness. The residue was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and DCM, extracting 3 times with DCM. The DCM phase was dried over sodium sulphate then filtered and evaporated. Chromatography on a 50g silica column eluting with 0-100% ethyl acetate in hexane afforded the product (1.5g, 79%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 164 (MH+).

(ii) Butyl 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazine-3-carboxylate

6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbonitrile (0.5g, 3.1 mmol) and caesium carbonate (1.5g, 4.6 mmol) were suspended in *n*-butanol (5 ml). After 5 hours stirring, hydrochloric acid (0.1M, 15 ml) then 2M hydrochloric acid was added until pH3-3.5 was attained. After 1 hour (more hydrochloric acid was added until pH no longer rose) the reaction mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted three times with DCM. The combined DCM extracts were dried

52

over sodium sulphate then evaporated to dryness. Chromatography on a 20g silica column eluting with 0-100% ethyl acetate in hexane afforded the product (0.55g, 77%) MS (+ve ion electrospray) m/z 239 (MH+).

(iii) 6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde

Butyl 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazine-3-carboxylate was reduced to the title compound in a similar manner to Method B (ii) above.

Method D

3-Chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine may be converted to a morpholine amide by treatment with morpholine and CO, catalyzed by $PdCl_2$ and ligand (such as diphenylphosphinoferrocene) in a suitable solvent such as butyronitrile. The amide is then reduced to the carbaldehyde by reduction with di-isobutylaluminium hydride.

(f) 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 (Method A)

A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E1) (16.5 g, 55 mmol) and 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (10.0 g, 60.3 mmol) in dichloromethane/methanol (220 ml/60 ml) was cooled in an ice bath and treated with sodium triacetoxyborohydride (29 g, 135 mmol). The cooling bath was removed. After 3 hours, more 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (1.5 g, 9.1 mmol) was added and stirred overnight. More aldehyde (1.5 g, 9.1 mmol) was added and after 1 hour more sodium triacetoxyborohydride (2.5 g, 11.8 mmol) was added. After a further 2 hours the mixture was added slowly to a vigorously-stirred aqueous solution of sodium bicarbonate (250 ml). The phases were separated and the aqueous phase further extracted with with 15% methanol in dichloromethane (2 x 150 ml). The organic extracts were combined , evaporated, and chromatographed on silica gel, eluting with a gradient of 0-25% methanol in dichloromethane, affording the title compound (free base) as a yellow solid (18.1 g, 73%).
δH (d6-DMSO, 250MHz) 1.20-1.35 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.92 (1H, t), 2.10 (1H, t), 2.30-2.40 (1H, m), 2.52 (1H, m, partly obscured by solvent peak), 2.65 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.05 (1H, m), 4.20(1H, dd), 4.35 (1H, dd), 4.40 (2H, m), 4.48 (2H, m) 6.50 (1H, d), 7.00 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 7.91 (1H, d).
MS (+ve ion electrospray) m/z 452 (MH+).

(g) 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 and E2 (Method B)

A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (racemic free base with some TFA salt) (3.5 g, 11.63 mmol assumed all free base) and 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-

53

carbaldehyde (1.93 g, 11.63 mmol) in DMF (50 ml) was cooled in an ice bath and treated with sodium triacetoxyborohydride (6.1 g, 29 mmol). The cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was treated with aqueous sodium bicarbonate (~ 20 ml) and water (200 ml), cooled to 0°C, and the solid was collected by filtration, and dried *in vacuo*, to give the free base of the racemate as a solid (3.6 g; 69%).

This was separated by preparative chiral hplc into the two enantiomers, E1 and E2, using a 20 um Chiralpak AD column, eluting with 80:20:0.1-CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine with Rt E1 10.2 min and Rt E2 12.4 min. The recovery of E1, was 1.3 g (98 % ee), and E2 was 1.3 g (96 % ee).

(h) Title compound

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 free base (~100 mg) was converted to the dihydrochloride salt (132 mg) in a similar manner to Example 1.

Example 10B 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Monohydrochloride

Method A

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1, free base, (55.6 g; 0.123 mol) was slurried in absolute ethanol (700 ml), and heated to reflux to give a complete solution, then cooled to 67°C, and aqueous 6.0 N hydrochloric acid (20.5 ml; 0.123 mol) was added, in one portion. The solution was maintained for about 2 minutes, then crystallization began. The suspension was stirred at ambient temperature for 0.5 hours, then cooled to 3 °C and stirred for 2 hours. The solid was filtered off, washed with cold ethanol (100 ml), and dried at 50 °C, for 18 hours under high vacuum to give 57.2 g. 1M HCl in dioxane may be used in place of aqueous HCl.

Method B

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1, free base (3.9 g; 8.64 mmoles) was slurried for 30 minutes at 25°C in acetone (66 ml). To this suspension was added a few seed crystals of title compound, followed by a solution of 1.0 M HCl in dioxane (8.64 ml; 1.0 equiv.) Stirring was continued for 18 hours. The suspension was filtered and the filter cake washed with cold acetone. The resulting off white solid was dried at 0.5 mm, 50 °C, 4 hours. to give 4.07 g (96 %) title compound.

54

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Monohydrochloride: melting onset 249°C.(DSC Method A)

Example 10C 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono 4-methylbenzene sulphonate salt

(a) A slurry of crystalline 1-({4-[(6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one enantiomer E1, free base (244 mg, 0.54 mmol) and acetonitrile (4 mL) was stirred for 30 min and then treated with a solution of toluenesulphonic acid in THF (1M, 0.54 mL, 0.54 mmol) and kept overnight. The solid was filtered to yield 317 mg of the title compound. The solid may be washed with acetonitrile and dried at 50°C under a slow stream of nitrogen affording the title compound as a white solid.

(b) 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1, free base (1.0 g; 2.21 mmoles) was slurried for 30 minutes at 25 °C in acetonitrile (15 ml). To this suspension was added a few seed crystals of title compound, followed by a solution of 1.0 M p-toluenesulfonic acid in THF (2.21 ml; 1.0 equiv.) Stirring was continued for 18 hours. The suspension was filtered and the filter cake washed with cold acetonitrile. The resulting white solid was dried at 0.5 mm, 50 °C, for 4 hours. to give 1.14 g (83 %) title compound. Acetone may be used in place of acetonitrile and THF to give a similar yield of product.

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono 4-methylbenzene sulphonate salt: melting onset 245°C. (DSC Method A)

Example 10D 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono benzoate salt

Acetonitrile (10mL) was added to crystalline 1-({4-[(6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one enantiomer E1, free base I (458.0mg). To the slurry, benzoic acid (1.0 equivalent, 1.0 M solution in tetrahydrofuran) was added. The slurry was stirred for 24 hours at room temperature. The solids were then filtered and dried in a vacuum oven at 50°C overnight to give about 512.5mg title compound.

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono benzoate salt: melting onset 154°C. (DSC Method A)

55

Example 10E 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt

(a) Anhydrate I

Ethanol (60 mL) was added to crystalline 1-({4-[(6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one enantiomer E1, free base (2.052 g). The slurry was heated to 50°C for 60 minutes, during which the crystalline free-base was dissolved completely in the solvent. To the solution, fumaric acid (1.0 equivalent, 527.5 mg) was added. The solution was again heated to 50°C for 10 hours and cooled back to room temperature. The solid was filtered, washed with ethanol and dried in a vacuum oven at 50°C with a slow nitrogen bleed. The yield of the crystalline fumarate salt anhydrate I was 94% (2.4275 g).

The fumaric acid may be dissolved in DMSO before addition, and if seed crystals are added to the solution of free base, these are preferably added immediately before the addition of fumaric acid.

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt anhydrate I: melting onset 227°C, melting peak 228°C (DSC Method A).

XRPD peaks (values given in degrees two-theta): 7.9 ± 0.2 (2θ), 8.9 ± 0.2 (2θ), 9.5 ± 0.2 (2θ), 10.5 ± 0.2 (2θ), 11.7 ± 0.2 (2θ), 17.5 ± 0.2 (2θ), 17.8 ± 0.2 (2θ). (XRPD Method A).

(b) Trihydrate

(i) Charged 2.224 g 1-({4-[(6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 mono (2E)-2-butenedioate salt to a 50 mL reactor. Charged 9 volumes of acetone and 3 volumes of water to the reactor. Heated slurry to 60°C. Charged an additional 4 volumes of acetone and 3.6 volumes of water. Dissolution was observed at 60°C. Cooled to 45°C. Held at 45°C for 1 hour. Cooled to 0°C. Isolated solid at 0°C. Rinsed solid with acetone. Dried under vacuum at 30°C.

(ii) Charged 65 g 1-({4-[(6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt to a 1 L reactor. Charged 4 volumes of acetone and 4 volumes of water to the reactor. Heated solution to 55°C. Cooled to 50°C and seeded with 1% (wt/wt) of trihydrate seed. Held at 50°C for 1 hour. From 50°C, cooled to 40°C over 100 minutes. From 40°C, cooled to 25°C over 60 minutes. From 25°C, cooled to 0°C over 30 minutes. Charged 6 volumes of acetone to slurry, during which the slurry warmed to 2°C. Isolated solid at 2°C. Rinsed solid with 5 volumes of acetone. Dried under vacuum 35°C overnight. Final yield of 58 g of trihydrate.

56

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt trihydrate: A broad melt/dehydration endotherm between 50-150 °C , followed by a sharp melting onset 222°C (DSC Method A).
XRPD peaks (values given in degrees two-theta): 5.7 ± 0.2 (2θ), 6.7 ± 0.2 (2θ), 8.1 ± 0.2 (2θ), 9.3 ± 0.2 (2θ), 9.9 ± 0.2 (2θ), 11.0 ± 0.2 (2θ), 11.5 ± 0.2 (2θ). (XRPD Method B).

(c) Anhydrate II

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt trihydrate was dried in a vacuum oven at 80°C to give title anhydrate II.

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt anhydrate II: melting onset 225°C, melting peak 227°C ΔH_f 137J/g. (DSC Method B).
XRPD peaks (values given in degrees two-theta): 6.1 ± 0.2 (2θ), 10.5 ± 0.2 (2θ), 10.9 ± 0.2 (2θ), 16.0 ± 0.2 (2θ), 18.3 ± 0.2 (2θ), 21.0 ± 0.2 (2θ). (XRPD Method C).

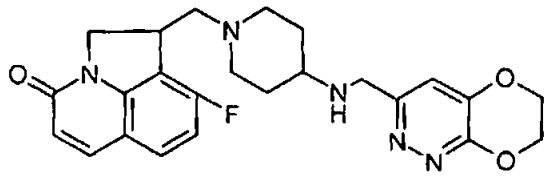
(d) Dihydrate

Methanol:5 vol% Water (0.5 mL) was added to crystalline 1-({4-[(6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one Enantiomer E1, free base (~30 mg). The resulting slurry was, under a vortex speed of 750rpm, held at 40°C for 1h then was temperature-cycled from 0-40°C for ~48 hours (ramp at -1°C/min to 0°C, hold for 1h, +1°C/min to 40°C, hold for 1h). Finally the product was ramped at -1°C/min to 23°C and held for 1h at a vortex speed of 500rpm. The resulting solids and supernatant were separated by filtration at room temperature and put in a refrigerator and allowed to cool to ~4°C overnight. The supernatant was allowed to warm to room temperature and to evaporate slowly under ambient laboratory conditions thereby producing the dihydrate solid.

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt dihydrate: a broad melt/dehydration endotherm between 20-120 °C , followed by a sharp melting onset 173 °C (DSC Method A).
XRPD peaks (values given in degrees two-theta): 6.1 ± 0.2 (2θ), 6.9 ± 0.2 (2θ), 7.9 ± 0.2 (2θ), 10.6 ± 0.2 (2θ), 12.2 ± 0.2 (2θ), 12.9 ± 0.2 (2θ). (XRPD Method A).

Example 11 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2 Dihydrochloride

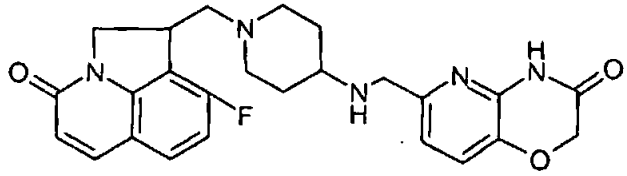
57



A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E2) (100 mg, 0.33 mmol) and 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (56 mg, 0.332 mmol) in N,N-dimethylformamide (1.5 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (216 mg, 0.997 mmol) for 16 hours at room temperature. The mixture was evaporated to dryness, treated with aqueous sodium bicarbonate, extracted with 10% methanol in dichloromethane and the combined organic extracts were dried (magnesium sulphate) and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with ethyl acetate followed by 0-30% methanol in dichloromethane, affording the free base as a white solid (101 mg, 66%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 452 (MH+).

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol, followed by evaporation to dryness, to give a solid (114 mg).

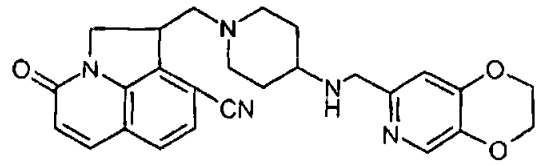
Example 12 9-Fluoro-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E1) (50 mg; 0.17 mmol) and 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144 Example 1(l)) (30 mg; 0.17 mmol) in dichloromethane/methanol (5 ml/0.5 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (212 mg, 1.0 mmol) and stirred at room temperature. After 1 hour an aqueous solution of sodium bicarbonate (10 ml) was added and the mixture was evaporated to small volume. The resulting solid was collected and washed with water to give the free base (60 mg; 79%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 464 (MH+).
δH ($CDCl_3$/CD_3OD, 250MHz) 1.52 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.10 (1H, t), 2.25 (1H, t), 2.48-2.71 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.10 (m, partly obscured by water peak), 3.85 (2H, s), 4.05 (1H, m), 4.48 (2H, m), 4.62 (2H, *s*), 6.63 (1H, d), 6.90 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.42 (1H, m), 7.75 (1H, d).

The free base in methanol/DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4N hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, to give a solid (60 mg).

Example 13 1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E1 Dihydrochloride



(a) (2*E*)-*N*-(3-Bromo-2-methylphenyl)-3-phenyl-2-propenamide

A solution of cinnamyl chloride (89.6 g, 536 mmol) in ethyl acetate (400 ml) was added to a vigorously-stirred mixture of 3-bromo-2-methylaniline (99.8 g, 536 mmol), saturated aqueous sodium bicarbonate (850 ml), ice (ca 100 g) and ethyl acetate (400 ml). After 1 hour the mixture was concentrated (removing most of the ethyl acetate) and filtered. The residue was re-suspended in a 5% solution of methanol in water (500mL), stirred for 1 hour, filtered and dried in vacuo (170 g, 100%).MS (+ve ion electrospray) m/z 317 (MH+).

(b) 7-Bromo-8-methyl-2(1*H*)-quinolinone

A suspension of (2*E*)-*N*-(3-bromo-2-methylphenyl)-3-phenyl-2-propenamide (50 g, 160 mmol) in chlorobenzene (206 ml) was treated slowly with aluminium trichloride (128 g, 960 mmol). The reaction was heated to 125°C for 0.5 hour, under argon. The mixture was allowed to cool to room temperature, then added to ice in water (ca. 2L). The mixture was filtered and the resulting solid was washed with water and dried *in vacuo* to afford an off white solid (59.2g, quant.).
MS (+ve ion electrospray) m/z 239 (MH+).

(c) 7-Bromo-8-methyl-2-(methyloxy)quinoline

Crude 7-bromo-8-methyl-2(1H)-quinolinone (25 g, 105 mmol) was suspended in DMSO (138 ml), then treated with potassium t-butoxide (11.8 g, 115 mmol), under argon (the internal temperature was stable at 30°C). After 10 minutes methyl iodide (8.5 ml, 136 mmol) was added (the internal temperature rose to 40°C and settled at 35 °C after 10 minutes).The reaction mixture was stirred at 35 °C for 30 minutes The mixture was added to water (1 L) and extracted twice with hexane (2x300 ml). The hexane extracts were further washed with brine (300 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated under vacuum to afford a pale yellow solid (19.3 g, 73%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 253 (MH+).

(d) 7-Bromo-8-bromomethyl-2-(methyloxy)quinoline

58

A solution of 7-bromo-8-methyl-2-(methyloxy)quinoline (19.3 g, 76.6 mmol) in trifluoromethylbenzene (292 ml) was treated with N-bromosuccinimide (27.3 g, 153.2 mmol) and benzoyl peroxide (117 mg) and heated at reflux while irradiating with a 100 Watt tungsten lamp for 2 hours. The cooled mixture was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and water then dried over magnesium sulphate and evaporated under vacuum. The residue was chromatographed on silica eluting with a 0-100% gradient of dichloromethane in petroleum ether affording a white solid (23.2 g, 91%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 332 (MH+).

(e) 7-Bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetonitrile

A solution 7-bromo-8-bromomethyl-2-(methyloxy)quinoline (19.3 g, 58.3 mmol) in DMF (345 ml) was treated with potassium cyanide (15.2 g, 233 mmol) and stirred at 25°C overnight. The mixture was evaporated to dryness and the dark residue partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate , filtered and evaporated under vacuum. The residue was chromatographed on silica eluting with a 0-100% dichloromethane in petroleum ether gradient affording a white solid (12.8 g, 79%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 277 (MH+).

(f) Methyl [7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetate

A solution of 7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetonitrile (12.8 g, 46.2 mmol) in dry methanol (200 ml) was treated with trimethylsilyl chloride (20 ml; 157.1 mmol) and heated at 60°C for 3 hours. Methanol was partially evaporated under vacuum. Water (60 ml) was added then solid potassium carbonate (13 g). The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were over magnesium sulphate, filtered and evaporated under vacuum. The residue was chromatographed on silica eluting with dichloromethane affording a white solid (13.1 g, 91%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 311 (MH+).

(g) Methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate

A mixture of methyl [7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetate (13.1 g; 42.2 mol), paraformaldehyde (8.8 g; 295 mmol), potassium carbonate (5.8 g; 63 mmol) and benzyltriethyl ammonium chloride (15.4 g; 67.6 mmol) in cyclohexane (275 ml) was heated at 85°C , with vigorous stirring for 18 hours. More paraformaldehyde (8.8 g; 295 mmol), potassium carbonate (2.9 g; 29.5 mmol) and benzyltriethyl ammonium chloride (7.7 g; 33.8 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at 85 °C for a further 5 hours and then at 90 °C for 18 hours. The mixture was cooled, water (200 ml) added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2x 200 ml). The combined organic layers were washed with brine (150 ml), dried over magnesium sulphate and evaporated under vacuum affording a white solid (12.4 g, 91%).

59

MS (+ve ion electrospray) m/z 323 (MH+).

(h) Methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-[4-((2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl){[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate

A solution of methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (1 g, 3.1 mmol), 1,1-dimethylethyl (2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)-4-piperidinylcarbamate (for a synthesis, see WO 2004058144 Example 99(h)) (2.2 g; 6.2 mmol) and 1,1,3,3, tetramethylguanidine (15 drops) in dry DMF (9.5 mL) was heated at 90°C for 24 hours then at 100 °C for a further 23 hours. The mixture was evaporated to dryness, and chromatographed on silica gel, eluting with 0-20% methanol in dichloromethane affording a yellow oil (1.7 g; 81%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 672 (MH+).

(i) 1,1-Dimethylethyl (1-{2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-4-piperidinyl)(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)carbamate

A solution of methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-[4-((2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl){[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino) -1-piperidinyl]propanoate(1.7 g, 2.5 mmol) in dry tetrahydrofuran (18.5 ml) at -78 °C was treated with a solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (1M, 3 ml, 3 mmol) and stirred at this temperature for 1 hour, then allowed to reach room temperature over 30 minutes The reaction mixture was cooled again to -78 °C and a solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (1M, 3 ml, 3 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 1 hour. The reaction mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate and filtered. The filtrate was evaporated under vacuum. The residue was redissolved in dichloromethane and chromatographed on silica gel, eluting with a 1-40% methanol in dichloromethane gradient, affording a yellow solid (835 mg, 51%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 644 (MH+).

(j) 1,1-Dimethylethyl {1-[(9-bromo-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)carbamate

A solution of 1,1-dimethylethyl (1-{2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-4-piperidinyl)(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)carbamate (835 mg, 1.29 mmol) in chloroform (17 ml), at 0 °C, under argon, was treated with diisopropylethylamine (0.48 ml, 2.85 mmol) and methanesulphonic anhydride (271 mg, 1.55 mmol) in chloroform (3 ml). The mixture was heated at 60 °C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated to ~ 10 ml, and chromatographed on silica gel, eluting with a 0-30% methanol in ethyl acetate gradient, affording a colorless oil (641 mg, 58%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 612 (MH+).

60

(k) 1,1-dimethylethyl {1-[(9-cyano-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)carbamate

A mixture of 1,1-dimethylethyl {1-[(9-bromo-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)carbamate (461 mg, 0.75 mmol) and copper(I) cyanide (16 mg, 1.88 mmol) in N,N-dimethylformamide (4.2 ml) was heated at 140°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between dichloromethane/concentrated ammonia/brine. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over magnesium sulphate and evaporated under vacuum. The brown oil residue was chromatographed on silica gel, eluting with a 0-30% methanol in dichloromethane gradient, affording a yellow oil (203 mg, 48%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 558 (MH+).

(l) Title compound

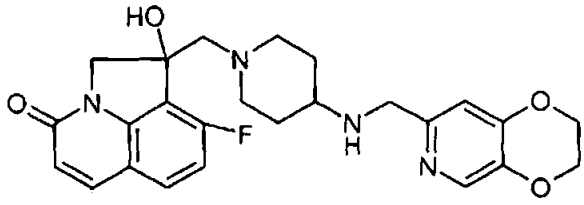
A solution of 1,1-dimethylethyl {1-[(9-cyano-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)carbamate (203 mg, 0.36 mmol) in dichloromethane (9 ml) was treated with trifluoroacetic acid (9 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour and evaporated to dryness. The residue was dissolved in a 1:1 mixture of methanol:dichloromethane (20 ml) and treated with MP-carbonate resin (3 mmol/g). After 30 minutes, the mixture was filtered under vacuum. The filtrate was evaporated to dryness affording the free base as a colorless oil (141 mg, 85%).
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.40-1.55 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.1-2.4 (2H, m), 2.5 (2H, dt), 2.8 (1H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.00-4.08 (1H, m), 4.25-4.35 (4H, m), 4.43-4.60 (2H, m), 6.84 (1H, d), 7.34-7.36 (2H, d), 7.47-7.51 (1H, d), 7.71-7.74 (1H, d), 8.10 (1H, s).
MS (+ve ion electrospray) m/z 458(MH+).

Racemic material (as free base; 200 mg) was separated by preparative chiral hplc into the two enantiomers, E1 and E2, using a 5um Chiralpak AD-H column, eluting with 50:50:0.1- CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine with Rt E1 7min and Rt E2 13.8 min. The recovery was E1 80 mg (>99.5% pure) and E2 86 mg (>99.4 % pure)

The E1 enantiomer was converted into the dihydrochloride salt by dissolving the free base in a small amount of methanol and excess of a 6N solution of hydrochloric acid. The solution was then evaporated under vacuum to give a solid.

Example 14A 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2 Dihydrochloride

61



(a) Methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-oxiranecarboxylate

m-Chloroperbenzoic acid (50%; 6.95 g; 0.0201 mol) was added to a solution of a 1:1 mixture (5.251 g) of methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (2.63 g; 0.0101mol) and methyl [7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]acetate in dichloromethane (60 ml) and the mixture was heated at 50°C for 6.5 hours and then 40°C until 16 hours . [Further m-chloroperbenzoic acid (3.5 g) was added at 2 hours]. The mixture was cooled, diluted with water and DCM and treated with excess sodium sulfite, followed by aqueous sodium bicarbonate to pH ~8, and then extracted (3x more) with dichloromethane. The organic fraction was dried, evaporated and chromatographed on silica gel, eluting with 0-100% ethyl acetate-petroleum ether then 0-20% methanol-ethyl acetate to afford the product (2.614 g; 94% based on methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate starting material).

(b) 9-Fluoro-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1-carboxylic acid

A mixture of methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-oxiranecarboxylate (3.105 g; 0.012 mol), and lithium perchlorate (2.38 g; 0.0224 mol) in acetonitrile (30 ml) and water (30 ml) was heated at 85°C for 120 hours, cooled, and evaporated to dryness. 10% Methanol in dichloromethane was added and the resulting solid was collected and dried to give (1.4 g; 51%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 249 (MH+).

(c) Methyl 9-fluoro-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1-carboxylate

A solution of 9-fluoro-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1-carboxylic acid (1.30 g) in methanol (52 ml) was treated with conc. sulphuric acid (0.52 ml) and stirred at room temperature for 1.5 hour. The solution was quenched by stirring with excess MP-carbonate resin until pH ~7, filtered and evaporated to give a yellow solid (0.855 g; 62%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 264 (MH+).

(d) 9-Fluoro-1-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one

A solution of methyl 9-fluoro-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1-carboxylate (0.855 g; 3.25 mmol) in methanol (85 ml) was cooled to 0°C and sodium borohydride (0.123 g; 3.25 mmol) added. The mixture was stirred at this temperature for 2 hours. It was quenched with ammonium chloride (5 ml), evaporated to dryness and the residue treated with methanol and then re-evaporated to dryness. Water

62

and dichloromethane were added and the aqueous fraction was evaporated to dryness and again treated with methanol. The resulting solid was filtered off and dried, (0.765 g), sufficiently pure for the next reaction.
MS (+ve ion electrospray) m/z 236 (MH+).

(e) 9-Fluoro-1-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate

A mixture of 9-fluoro-1-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (0.765 g; 3.25 mmol), p-toluenesulfonyl chloride (0.62 g, 3.25 mmol) and di-n-butyl(oxo)stannane (40.5 mg; 0.1626 mmol) in dichloromethane (30 ml), tetrahydrofuran (30 ml), DMF (3 ml) and triethylamine (0.68 ml) were stirred at room temperature for 16 hours, then sodium bicarbonate solution was added and the mixture was extracted with 10% methanol-dichloromethane. The organic fraction was dried and evaporated to give a yellow oil that was chromatographed on silica gel, eluting with 0-100% ethyl acetate-petroleum ether followed by 0-20% methanol-ethyl acetate to give a yellow oil (0.968 g) (77% yield over 2 steps).
MS (+ve ion electrospray) m/z 390 (MH+).

(f) 1,1-Dimethylethyl {1-[(9-fluoro-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate

A mixture of 9-fluoro-1-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (0.968 g; 2.49 mmol), 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (0.47 g; 2.35 mmol), and anhydrous sodium carbonate (0.746 g; 7.04 mmol), in ethanol (100 ml), was stirred at room temperature for 16 hours. Water was added and the mixture was extracted with 10% methanol-dichloromethane. The organic extracts were dried and evaporated to give a yellow oil (1.038 g; 100%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 418 (MH+).

(g) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one

A solution of 1,1-dimethylethyl {1-[(9-fluoro-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate (1.038 g) in dichloromethane (5 ml) and trifluoroacetic acid (2.5 ml) was stirred at room temperature for 2 hours, during which a further 2 ml trifluoroacetic acid was added, and evaporated to dryness. The residue was dissolved in 1:1 dichloromethane/methanol and stirred with excess MP-carbonate resin until pH ~8, filtered and evaporated to give a yellow oil (0.638 g; 81%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 318 (MH+).

Racemic material (0.90 g) was separated by preparative chiral hplc into the two enantiomers, E1 and E2, using a Chiralpak AD 10um (21 x 250 mm) column, eluting with 80:20:0.1- CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine (20 ml/min) with Rt E1 5.5 min and Rt E2 7.0 min.

The recovery was E1 379 mg (>99% ee) and E2 395 mg (>99 % ee).

63

(h) Title compound

A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E2 (40 mg, 0.13 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carboxaldehyde (for a synthesis see WO2004058144, Example 2(c)) (20 mg, 0.13 mmol) in DCM (0.5 ml) and methanol (0.10 ml) was stirred at room temperature with sodium triacetoxyborohydride (85 mg, 0.40 mmol) for 4 hours at room temperature. The mixture was treated with aqueous sodium bicarbonate (2 ml) and extracted with 5% methanol in dichloromethane (2 ml) and the organic phase was chromatographed on silica gel, eluting with 0-20% methanol in dichloromethane, affording the free base as a yellow oil (30 mg, 49%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 467 (MH+).
δH (CD_3OD, 400MHz) 1.13-1.25 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.70-1.78 (1H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, t), 2.28-2.35 (1H, t), 2.50-2.58 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.00 (2H, s), 3.10-3.18 (1H, m), 3.80 (2H, s), 4.20 (1H, d), 4.25-4.30 (2H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.65 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.05 (1H, t), 7.68-7.72 (1H, m), 7.95 (1H, d), 8.00 (1H, s).

The free base in methanol-DCM (0.5ml/0.5ml), was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in ether (2ml), followed by more ether (3ml), to precipitate a solid (34 mg).

Example 14B 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride

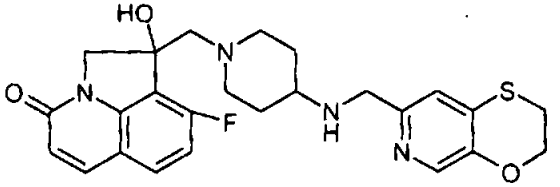
The title compound was prepared from 9-fluoro-1-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate and 1,1-dimethylethyl (2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-4-piperidinylcarbamate (for a synthesis, see WO 2004058144 Example 99(h)) in a similar manner to procedures generally described herein.

Example 14C 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2 Hydrochloride

The title compound was prepared from 9-fluoro-1-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate and 1,1-dimethylethyl (2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-4-piperidinylcarbamate (for a synthesis, see WO 2004058144 Example 99(h)) followed by separation of the enantiomer E2 and preparation of the hydrochloride salt, in a similar manner to procedures generally described herein.

64

Example 15 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]piperidin-1-yl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



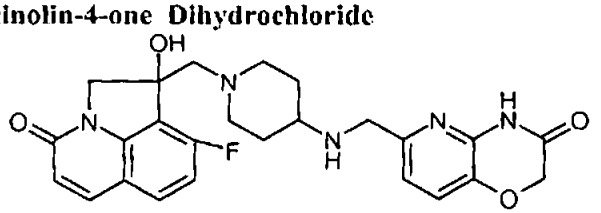
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (39 mg, 0.12 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144 Example 60(i)) (22 mg, 0.12 mmol) in N,N-dimethylformamide (1 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (79 mg, 0.37 mmol) for 18 hours at 60°C. The mixture was evaporated to dryness, treated with aqueous sodium bicarbonate and extracted with 5% methanol in dichloromethane. The combined organic extracts were dried (magnesium sulphate) and evaporated. The residue was chromatographed, twice, on silica gel, eluting with 0-50% methanol in dichloromethane, affording the free base as a colorless oil (56 mg, 94%).

MS (+ve ion electrospray) m/z 483 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) Early signals partly obscured by a water peak, 1.40 -1.65 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.35 (1H, t), 2.55 (2H, m), 2.82 (1H, d), 3.0 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.35 (2H, d), 3.79 (2H, s), 4.40 (4H, m), 6.62 (1H, d), 6.88 (1H, t), 7.00 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 8.03 (1H, s).

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in ether, followed by evaporation to dryness, to give a solid (40 mg).

Example 16 9-Fluoro-1-hydroxy-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



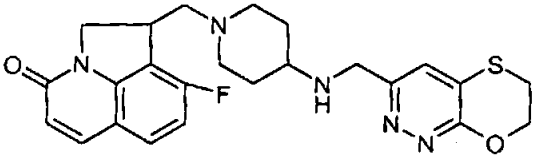
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (racemic) (44 mg, 0.138 mmol) and 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098 Example 31(e)) (25 mg, 0.138 mmol) in N,N-dimethylformamide (1 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (87 mg, 0.414 mmol) at room temperature for 16 hours. The mixture was evaporated to dryness, treated with aqueous sodium bicarbonate and extracted with 10% methanol in dichloromethane and the

65

combined organic extracts were dried (magnesium sulphate) and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with 0-30% methanol in dichloromethane, affording the free base as a colorless oil (34 mg, 52%), .
MS (+ve ion electrospray) m/z 480 (MH+).
δH (CD_3OD, 250MHz), 1.10-1.30 (1H, m), 1.35-1.55 (1H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.50-2.75 (2H, m), 3.0 (2H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.20 (1H, d), 4.62 (2H, s), 6.61 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.04 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.95 (1H, d).

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol, followed by evaporation to dryness, to give a solid (42 mg).

Example 17 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



(a) 2-[(3,6-Chloro-4-pyridazinyl)thio]ethanol

A solution of 3,4,6-trichloropyridazine (25 g) in tetrahydrofuran (200 ml) and triethylamine (19 ml) was treated at 0°C (ice bath cooling) with 2-mercaptoethanol (8.33 ml) over 5 minutes. After the addition was complete, the mixture was stirred at room temperature for 72 hours. The mixture was stirred with aqueous sodium bicarbonate solution and dichloromethane and the solid was collected, washed with water, ether and pentane and dried *in vacuo*, giving (22.9 g). The combined aqueous and organic fraction was evaporated to half volume giving further solid, which was washed and dried as above (5.0 g). The total yield of solid (27.9 g; 91%) contained some bromo-analogue (5-10%) by NMR.

(b) 3-Chloro-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine

A solution of 2-[(3,6-chloro-4-pyridazinyl)thio]ethanol(13 g) (previously dried at 50°C *in vacuo*) in dry dioxan (250 ml) was treated with lithium hydride (3 g) in portions and heated at 105 -110 °C for 24 hours. The reaction mixture was cooled and quenched with iced-water. The solution was taken to pH 10 - 11 with 5M hydrochloric acid and evaporated. Water was added and the mixture was extracted 4x with dichloromethane, dried (sodium sulphate), evaporated, and chromatographed on silica gel, eluting with 0-100% ethyl acetate-hexane, to afford a white solid (1.61 g) (containing ca. 10% of the bromo species).
MS (+ve ion electrospray) m/z 189/91 (Cl MH+); 233/5 (Br MH+)
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 3.23 (2H, m), 4.67 (2H, m), 7.26 (1H, s) (for major chloro-compound).

66

(c) 3-Ethenyl-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine

A solution of 3-chloro-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine(1.0 g) in dimethoxyethane (25 ml) was degassed under argon then tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (135 mg), potassium carbonate (0.695 g), 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane pyridine complex (0.8 g) and water (3.7 ml) were added. The mixture was heated at 105 °C, overnight. More 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane pyridine complex (0.4 g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (30 mg) were added and heating was continued for 24 hours. The mixture was cooled, treated with aqueous sodium bicarbonate solution, extracted (4x) with DCM, dried (sodium sulphate), evaporated and chromatographed on silica gel (70 g), eluting with 0-100% ethyl acetate – hexane, affording a solid (0.56 g) (87% pure by LC-MS).
MS (+ve ion electrospray) m/z 181 (MH+).

(d) 6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde

A solution of 3-ethenyl-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine(320 mg) in dioxan/water (20 ml/5 ml) was treated with an aqueous solution of osmium tetroxide (4% w/v, 2 ml) and sodium periodate (1.08 g), initially stirred in an ice-bath, then allowed to warm to room temperature. After 2.5 hours the mixture was evaporated to dryness and dissolved in dioxan and chloroform. Silica gel was added and the mixture was evaporated to dryness, added to a silica column (50 g) and chromatographed, eluting with 0-100% ethyl acetate in hexane, to afford a white solid (116 mg, 36%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 183 (MH+).

(e) Title compound

A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E1) (40 mg, 0.133 mmol) and 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde (24 mg, 0.133 mmol)in dichloromethane/methanol (1 ml/ 0.3 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (93 mg, 0.44 mmol) at room temperature overnight. More 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde (8 mg) was added and the mixture was stirred for 1 hour. More sodium triacetoxyborohydride (93 mg) was added, and the mixture was stirred at room temperature overnight. Aqueous sodium bicarbonate was added and the mixture was extracted with 10% methanol in dichloromethane (4x). The organic extracts were combined , dried (sodium sulphate), evaporated, and chromatographed on silica gel, eluting with a gradient of 0-20% methanol in dichloromethane, affording the free base of the title compound as a solid.
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.42 (2H, m), 1.85 (2H, t), 1.98 (2H, br.s), 2.05 (1H, t), 2.23 (1H, t), 2.45-2.55 (2H, m), 2.75 (1H, br.d), 2.85 (1H, dd) 3.00 (1H, br. d), 3.21 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.65 (2H, m), 6.60 (1H, d), 6.86 (1H, t), 7.40 (2H, m), 7.67 (1H, d) .
MS (+ve ion electrospray) m/z 468 (MH+).

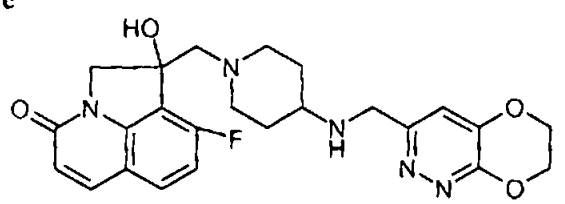
67

The free base in methanol-chloroform was treated with an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, evaporated and triturated with ether to afford the title compound as a solid (43 mg).

Example 17B 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Hydrochloride

A solution of 1-({4-[(6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one Enantiomer E1 (890 mg, 1.9 mmol) in methanol was treated with 5M hydrochloric acid (0.4 ml, 2 mmol) was evaporated to dryness and triturated with ether to give a white solid (950 mg).
MS (+ve ion electrospray) m/z 468 (MH+).

Example 18 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride

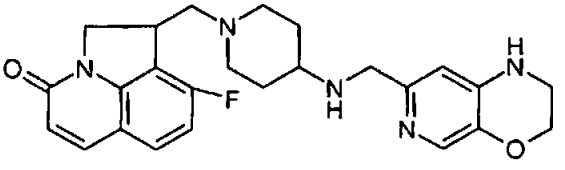


A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (racemic) (44 mg, 0.138 mmol) and 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (23 mg, 0.138 mmol) in N,N-dimethylformamide (1 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (87 mg, 0.414 mmol) at room temperature for 20 hours. More 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (12.5 mg) and sodium triacetoxyborohydride (43.5 mg) were added and the mixture was stirred at room temperature for a further 12 hours The mixture was evaporated to dryness, treated with aqueous sodium bicarbonate and extracted with 10% methanol in dichloromethane. The combined organic extracts were dried (magnesium sulphate) and evaporated. The residue was chromatographed, on silica gel, eluting with 0-30% methanol in dichloromethane, affording the free base as a colourless oil (25 mg, 40%), .
MS (+ve ion electrospray) m/z 468 (MH+).
δH (CD_3OD, 250MHz), 1.10-1.30 (1H, m), 1.30-1.50 (1H, m),1.60-1.95 (2H, m), 2.15-2.40(2H, m), 2.45-2.75 (2H, m), 3.06 (1H, s), 3.14 (1H, m), 3.31 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.20 (1H, d), 4.30-4.60 (4H, m), 4.66 (1H, d), 6.62 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.95 (1H, d).

68

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol, followed by evaporation to dryness, to give a solid.

Example 19 1-({4-[(2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



(a) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one

1,1-Dimethylethyl {1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate (316 mg, 0.79 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 ml) and trifluoroacetic acid (1 ml), stirred at room temperature for 3 hours then evaporated to dryness and azeotroped with chloroform. The residue was dissolved in DCM/methanol (1:1) and stirring with an excess of MP-carbonate resin until pH7-8. Filtration and evaporation afforded a yellow oil (238 mg, 100%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 302 (MH+).

(b) 1,1-Dimethylethyl 7-[({1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}amino)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazine-1-carboxylate.

A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (racemic) (40 mg, 0.132 mmol) and 1,1-dimethylethyl 7-formyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazine-1-carboxylate (35 mg, 0.132 mmol) in dichloromethane (1.5 ml) and methanol (0.1 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (84 mg, 0.398 mmol) at room temperature overnight. The mixture was treated with aqueous sodium bicarbonate and extracted with 5% methanol in dichloromethane and the combined organic extracts were dried and evaporated. The residue was chromatographed, on silica gel, eluting with 0-30% methanol in dichloromethane, affording the free base (82 mg).
MS (+ve ion electrospray) m/z 550 (MH+).

(c) Title compound

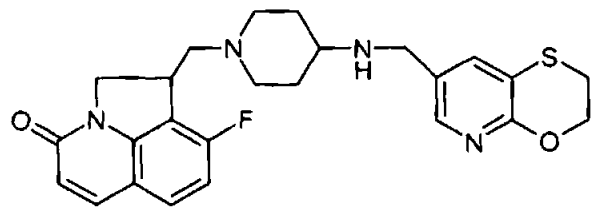
A solution 1,1-dimethylethyl 7-[({1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}amino)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazine-1-carboxylate (82 mg) in dichloromethane (2 ml) was treated with trifluoroacetic acid (1 ml). After 3 hours the mixture was evaporated and the residue was azeotroped with chloroform. The residual trifluoroactetate salt was converted to the

69

crude free base by dissolving in DCM:MeOH (1:1), stirring with an excess of MP-carbonate resin base until pH 7-8, filtering and evaporating to dryness to afford a clear oil (ca. 44 mg).
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.30-1.55 (2H, m), 1.70-2.00 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.40-2.70 (2H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.70 (2H, s),3.90-4.10 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.35-4.55 (2H, m), 4.61 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.62 (1H, d), 6.86 (1H, t), 7.38 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.90 (1H, s).
MS (+ve ion electrospray) m/z 450(MH^+).

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol (0.3ml), followed by evaporation to dryness, to give a solid (44 mg).

Example 20 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Hydrochloride



(a) Ethyl 5-[(2-hydroxyethyl)thio]-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinecarboxylate

Ethyl 5-iodo-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinecarboxylate (0.59 g, 2.01 mmol) (prepared according to the method of I. Houpis et al, Tet. Lett. 1994, 9355) with copper(I) iodide (20 mg, 0.105 mmol), potassium carbonate (0.55 g, 3.96 mmol), and 2-mercaptoethanol (1 ml, 14.3 mmol) in dry N,N-dimethylformamide (20 ml) was microwaved (150W) to reach a maximum internal temperature of 170°C, for 20 minutes. The reaction was cooled and combined with the reaction mixture from a second reaction carried out by identical means on the same scale. The solvent was evaporated and the residue partitioned between water and 10% methanol in dichloromethane. The layers were separated and the aqueous extracted with 10% methanol in dichloromethane (4x). The combined organics were dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-10% ethyl acetate in hexane to give a white solid (0.86 g, 88%).
MS (-ve ion electrospray) m/z 242 ($M-H^-$).

(b) Ethyl 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridine-7-carboxylate

Triphenylphosphine (0.796 g, 3.03 mmol) was added to a solution of diisopropyl azodicarboxylate (0.60 ml, 3.05 mmol) in tetrahydrofuran (75 ml) at 0°C and stirred for 15 minutes. Ethyl 5-[(2-hydroxyethyl)thio]-6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinecarboxylate (0.52 g, 2.14 mmol) was then added and the mixture stirred at room temperature

70

overnight. The mixture was evaporated and the residue chromatographed on silica eluting with 0-100% ethyl acetate in hexane to give a white solid (0.25 g, 52%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 226 (MH+).

(c) 2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethanol

Ethyl 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridine-7-carboxylate (0.25 g, 1.11 mmol) in dry tetrahydrofuran was cooled in ice/water and treated with 1.0M diisobutylaluminium hydride in tetrahydrofuran (3.75 ml). The mixture was stirred overnight and further diisobutylaluminium hydride solution (2 ml) was added at 0°C. After 1 hour the mixture was treated with an aqueous solution of potassium sodium tartrate (25ml), stirred for 1 hour and then evaporated. The residue was partitioned between water and ethyl acetate and the organic phase washed with brine and dried. The residue was chromatographed on silica eluting with 1-100% ethyl acetate in hexane to give a white solid (60 mg, 30%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 184 (MH+).

(d) 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridine-7-carbaldehyde

2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethanol (0.14 g, 0.765 mmol) in dichloromethane (20ml) was stirred overnight with manganese(IV) oxide (0.60 g, 3.8 mmol), filtered through kieselguhr and evaporated to give a white solid (100 mg, 72%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 182 (MH+).

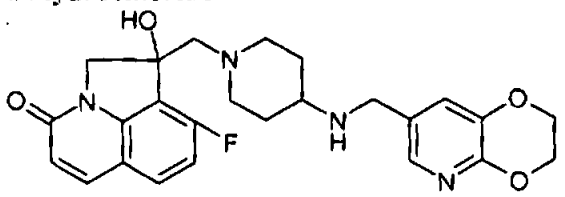
(e) Title compound

A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (racemic) (150.5 mg, 0.5 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridine-7-carbaldehyde (100 mg, 0.55 mmol) in methanol (7 ml) and acetic acid (3 drops) was treated with (polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (0.49 g, 2 mmol) with stirring at room temperature for 6 hours. After standing at room temperature for 6 days, the mixture was filtered and evaporated to dryness to give an orange oil (282 mg). The residue was chromatographed on silica gel, eluting with 0-10% 2M ammonia-methanol /dichloromethane, affording the free base as a colourless oil (149 mg; 64%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 467(MH+).
δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.40 (2H, m), 1.88 (2H, t), 2.08 (1H, t), 2.23 (1H, t), 2.50 (2H, m), 2.78 (1H, br. d), 2.85 (1H, dd), 3.02 (1H, br.d), 3.12 (2H, m), 3.70 (2H, s), 4.0 (1H, m), 4.45 (2H, m), 4.60 (2H, m), 6.60 (1H, d), 6.85 (1H, t), 7.38 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.88 (1H, s).

The free base, in dichloromethane, was converted to the hydrochloride salt by adding one equivalent of a solution of 1M hydrogen chloride in ether, followed by evaporation to dryness, to give a solid (150 mg).

71

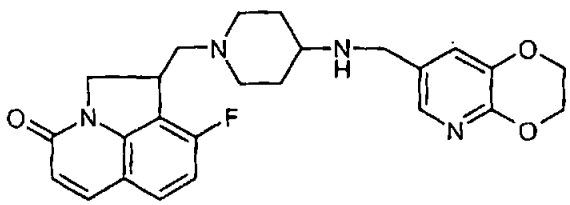
Example 21 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



This was prepared from 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (39 mg, 0.12 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098 Example 20(c)) (20 mg, 0.12 mmol) by the general method of Example 15, to give the free base (22 mg; 38%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 467(MH+).

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in ether, followed by evaporation to dryness, to give a solid (21 mg).

Example 22 1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride

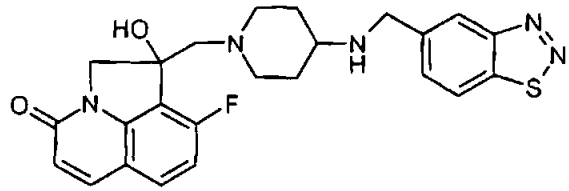


This was prepared from 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (racemic) (200 mg, 0.66 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098 Example 20(e)) (109.6 mg, 0.66 mmol) by the general method of Example 20(c) (except that the reaction mixture was filtered after stirring overnight), to give the free base as a solid (217 mg).
MS (+ve ion electrospray) m/z 451(MH+).
δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.40 (2H, m), 1.88 (2H, t), 2.08 (1H, t), 2.23 (1H, t), 2.50 (2H, m), 2.78 (1H, br. d), 2.85 (1H, dd), 3.02 (1H, br.d), 3.72 (2H, s), 4.0 (1H, m), 4.23 (2H, m), 4.40 (4H, m), 6.60 (1H, d), 6.85 (1H, t), 7.21 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.74 (1H, s).

The free base in dichloromethane, was converted to the dihydrochloride salt by adding a solution of 1M hydrogen chloride in ether, followed by evaporation to dryness, to give a solid (186 mg).

72

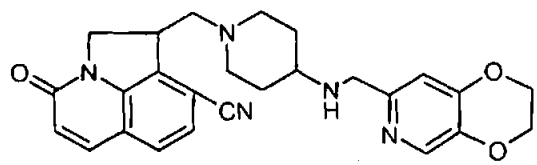
Example 23 1-({4-[(1,2,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (racemic) (48 mg, 0.15 mmol) and 1,2,3-benzothiadiazole-5-carbaldehyde (prepared by manganese (IV) oxide oxidation of benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl-methanol, for a synthesis see WO2003087098 Example 6(a)) (25 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane (3 ml) and methanol (1 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (95 mg, 0.45 mmol) for 5 hours at room temperature. Excess sodium bicarbonate solution was added and the mixture evaporated to dryness. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with 0-50% methanol in dichloromethane, affording the free base as an oil (25 mg, 36%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 466 (MH+).
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.51 (2H, m), 1.95-2.25 (m, signals partly obscured by a water peak), 2.38 (1H, t), 2.55 (1H, t), 2.65 (2H, m), 2.85 (1H, d), 3.0 (2H, br.d), 3.36 (1H, d), 4.05 (2H, s), 4.40 (2H, m), 6.62 (1H, d), 6.90 (1H, t), 7.50 (1H, q), 7.70 (2H, m), 8.05 (1H, d), 8.60 (1H, s).

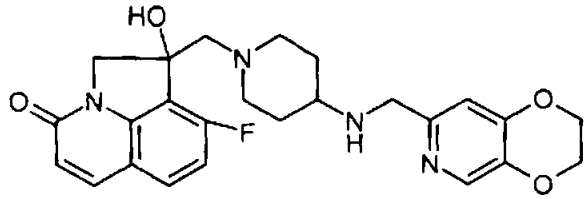
The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in ether, followed by evaporation to dryness, to give a solid (30 mg).

Example 24 1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E2 Dihydrochloride



The E2 enantiomer from Example 13 was converted into the dihydrochloride salt by dissolving the free base in a small amount of methanol and adding a 6N solution of hydrochloric acid. The solution was then evaporated under vacuum to give a solid.

Example 25A 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



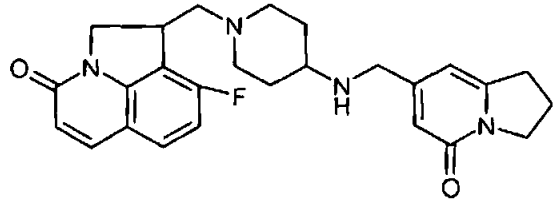
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (40 mg, 0.12 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis see WO2004058144, Example 2(c)) (20 mg, 0.12 mmol) was reacted with sodium triacetoxyborohydride (85 mg, 0.40 mmol) by the general method described for enantiomer E2 (Example 14) affording the free base as a yellow oil (36 mg, 60%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 467 (MH+).
δH (CD_3OD, 400MHz): identical NMR to the E2 enantiomer (Example 14).

The free base in methanol-DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in ether, followed by more ether to precipitate a solid (52 mg).

Example 25B 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Hydrochloride

The title compound was prepared from 9-fluoro-1-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl 4-methylbenzenesulfonate and 1,1-dimethylethyl (2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-4-piperidinylcarbamate (for a synthesis, see WO 2004058144 Example 99(h)) followed by separation of the enatiomer E1, in a similar manner to procedures generally described herein.

Example 26 9-Fluoro-1-[(4-{[(5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Hydrochloride



(a) 2-Chloro-4-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)pyridine

A solution of [2-chloro-6-(methyloxy)-4-pyridinyl]methanol (for a synthesis, see Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Reddy, Rajarathnam E. *Tetrahedron* 2002, **58**(34), 6951)(8.02 g, 46.22 mmol) in dry dimethylformamide (100 ml) was treated with *tert*-butyldimethylsilyl chloride (8.36 g, 55.46 mmol) and imidazole (3.77 g, 55.46 mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was treated with water

74

extracted 3x with dichloromethane, dried (magnesium sulphate), evaporated and chromatographed on silica gel (100 g), eluting with 1:4 ethyl acetate-hexane to give the desired product (12.38 g, 93%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 288/290 (MH+).

(b) Butyl (2*E*)-3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)-2-pyridinyl]-2-propenoate

A solution of 2-chloro-4-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)pyridine (9.20 g, 32.01 mmol) in 1,4-dioxane (100 ml) was treated with bis(tri-t-butylphosphine)palladium(0) (327 mg, 0.64 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (293 mg, 0.32 mmol), dicyclohexylmethylamine (7.53 ml, 35.21 mmol) and butyl acrylate (5.96 ml, 41.62 mmol). The reaction was heated at 120°C for 1h and was then treated with water extracted 3x with diethyl ether, dried (magnesium sulphate), evaporated and chromatographed on silica gel (250 g), eluting with 1:4 ethyl acetate-hexane to give the desired product (8.25 g, 68%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 380 (MH+).

(c) Butyl 3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)-2-pyridinyl]propanoate

A mixture of butyl (2*E*)-3-[4-({[(1,1 dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)-2-pyridinyl]-2-propenoate (4.84 g, 12.49 mmol) and 10% palladium on carbon in methanol (200 ml) was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was filtered through kieselguhr and evaporated to give the desired product (4.76 g, 98%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 382 (MH+).

(d) 3-[4-({[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)-2-pyridinyl]-1-propanol

A solution of butyl 3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)-2-pyridinyl]propanoate (4.76 g, 12.49 mmol) in THF (120 ml) was treated with $LiAlH_4$ solution (1M in THF, 12,49 ml, 12.49 mmol) at -78°C. The reaction mixture was allowed warm to -20°C and after stirring at -20°C for15 minutes, the mixture was treated with water (9 ml) and allowed to stir for 1 hour before being filtered and evaporated to give a slightly impure product (3.98 g, 102%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 312 (MH+).

(e) 7-({[(1,1-Dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,3-dihydro-5(1*H*)-indolizinone

A solution of 3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-6-(methyloxy)-2-pyridinyl]-1-propanol (5.16 g, 16.59 mmol) in dichloromethane (250 ml) was treated with pyridine (2.94 ml, 36.47 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (3.1ml, 19.88 mmol) and stirred at room temperature for 10 minutes before being treated with tetrabutylammonium iodide (30.61 g, 82.95 mmol) and stirred at room temperature for a further 4 hours. Water was then added and the mixture was extracted with diethyl

75

ether (x3) and the combined organic extracts washed again with water. The organic extracts were dried with magnesium sulphate and evaporated. The residue was chromatographed on silica eluting with 0-10% methanol in dichloromethane to give the desired product (3.93 g, 14.09 mmol).
MS (+ve ion electrospray) m/z 280 (MH+).

(f) 7-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-5(1*H*)-indolizinone

A solution of 7-({[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,3-dihydro-5(1*H*)-indolizinone (3.93 g, 14.09 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml) was treated with acetic acid (1.61 ml, 28.17 mmol) and tetrabutylammonium fluoride (1M in THF, 21ml, 21.13 mmol) and stirred at room temperature for 1 hour before being evaporated. The residue was chromatographed on silica eluting with 0-20% methanol in dichloromethane to give the desired product (1.87 g, 80%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 166 (MH+).

(g) 5-Oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinecarbaldehyde

A solution of 7-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-5(1*H*)-indolizinone (237 mg, 1.44 mmol) in acetone (12 ml) was treated with ortho-iodoxybenzoic acid (603 mg, 2.16 mmol) and heated at reflux for 1hour. The mixture was then evaporated, dissolved in dichloromethane and filtered, redissolved in dichloromethane and filtered again to provide the desired product (238 mg, 101%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 164 (MH+).

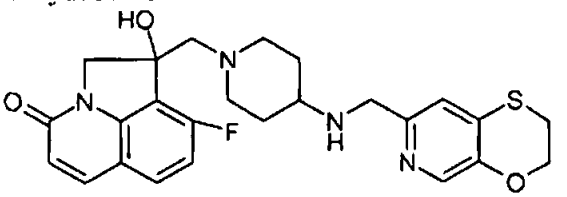
(h) Title compound

A mixture of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (racemic) (97 mg, 0.322 mmol), 5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinecarbaldehyde (52 mg, 0.322 mmol) and 3A molecular sieves in chloroform (5 ml) and DMF (0.2 ml) was heated under reflux for 2 hours, cooled to room temperature, and then and sodium triacetoxyborohydride (0.137 g g, 0.644 mmol) was added and the mixture was heated at 50°C for 1.5 hours. The mixture was cooled, filtered, evaporated and chromatographed on silica gel, eluting with 0-20% methanol-DCM to afford a white solid (66 mg, 46%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 449 (MH+).
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.35-1.50 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.05-2.10 (1H, m) 2.15-2.25 (3H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 2.98-3.10 (3H, m), 3.57 (2H, s), 3.99-4.07 (1H, m), 4.10-4.17 (2H, t), 4.40-4.52 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.62 (1H, d), 6.87 (1H, t), 7.79 (1H, m), 7.67 (1H, d).

The free base in methanol and chloroform was converted to the hydrochloride salt by adding one equivalent of a solution of 4M hydrogen chloride in dioxane, followed by evaporation to dryness, to give a solid (50 mg).

76

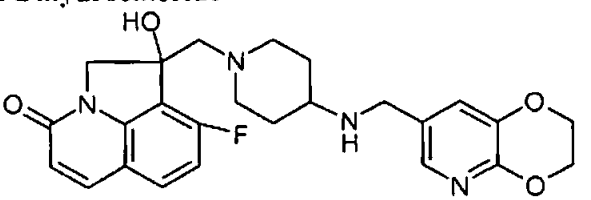
Example 27 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2 Dihydrochloride



1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E2 (39 mg, 0.12 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144 Example 60(i)) (22 mg, 0.12 mmol) in N,N-dimethylformamide (1 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (79 mg, 0.37 mmol) at room temperature for 16 hours. The mixture was evaporated to dryness, treated with aqueous sodium bicarbonate and extracted with 10% methanol in dichloromethane. The combined organic extracts were dried (magnesium sulphate) and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with 0-30% methanol in dichloromethane, affording the free base as a colourless oil (48 mg).
MS (+ve ion electrospray) m/z 483 (MH+).
δH (CD_3OD, 250MHz) 1.12 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.65 (1H, br.d), 1. 80 (1H, br.d), 2.10-2.45 (3H, m) 2.62 (1H, br.d), 2.99 (2H, s), 3.08 (1H, d), 3.20 (2H, m), 3.65 (2H, s), 4.17 (1H, d), 4.37 (2H, m), 4.62 (1H, d), 6.60 (1H, d), 7.02 (1H, t), 7.08 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.92 (1H, d).

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol, followed by evaporation to dryness, to give a cream solid (51 mg; 86%).

Example 28 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2 Dihydrochloride



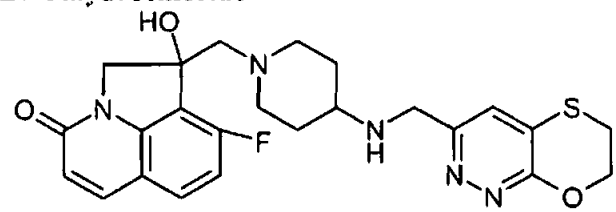
This was prepared from 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E2 (39 mg, 0.12 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098 Example 20(e)) (20 mg; 0.12 mmol) by the general method of Example 27 to give, after chromatography, the free base as a yellow oil (40 mg)
MS (+ve ion electrospray) m/z 467 (MH+).

77

δH (CD_3OD, 250MHz) 1.20 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.75 (1H, br.d), 1. 91 (1H, br.d), 2.24 (2H, m) 2.65 (2H, m), 3.11 (2H, s), 3.18 (1H, d), 3.80 (2H, s), 4.22 (3H, m), 4.40 (2H, m), 4.64 (1H, d), 6.61 (1H, d), 7.03 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.70 (2H, m), 7.94 (1H, d).

The free base, in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in methanol, followed by evaporation to dryness, to give a cream solid (41 mg).

Example 29 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride

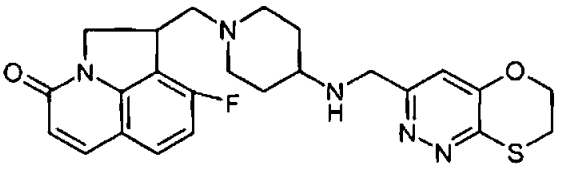


A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (40 mg, 0.126 mmol) and 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde (27.5 mg, 0.151 mmol) in methanol (0.3 ml) and dichloromethane (1 ml) was treated with sodium triacetoxyborohydride (95 mg) at room temperature for 18 hours. Further 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde(10 mg) was added and the mixture was stirred for 1 hour, when more sodium triacetoxyborohydride (95 mg) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was treated with aqueous sodium bicarbonate and extracted (3x) with 10% methanol in dichloromethane. The combined organic extracts were dried (sodium sulphate), evaporated and chromatographed on silica gel, eluting with 0-25% methanol in dichloromethane, affording the free base as a colourless oil.
MS (+ve ion electrospray) m/z 484 (MH+).
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.48 (2H, m), 1.91 (2H, br.t), 2.36 (1H, t), 2.51 (1H, t), 2.58 (1H, m), 2.82 (1H, d), 2.95 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.32 (1H, d), 3.97 (2H, s), 4.39 (2H, q), 4.64 (2H, m), 6.60 (1H, d), 6.90 (1H, t), 7.33 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.69 (1H, d).

The free base in methanol, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give an off-white solid (34 mg).

Example 30 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride

78



(a) 3-Chloro-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazine

A solution of 2-[(3,6-dichloro-4-pyridazinyl)thio]ethanol (34 g, 0.15 mol) in dry dioxane (700 ml) was treated with lithium hydride (1.52 g, 0.18 mol) and heated at reflux overnight. More lithium hydride (1.15 g) was added and the mixture was heated again at reflux overnight. The reaction mixture was cooled, quenched with ice-water and filtered. The filtrate was evaporated to a quarter of its volume. Water was added. The aqueous layer was acidified, extracted 4x with dichloromethane, dried (sodium sulphate), evaporated and chromatographed on silica gel eluting with 0-50% ethyl acetate in dichloromethane affording a yellow solid (170 mg, 0.5%), in the early fractions. Trituration with ethyl acetate-hexane gave the pure product (98 mg).
MS (+ve ion electrospray) m/z 189/91 (MH+).
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 3.29 (2H, m), 4.51 (2H, m), 6.86 (1H, s).

[Later fractions gave the isomeric 3-chloro-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine (4.2 g) – see Example 17(b)]

(b) 3-Ethenyl-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazine

A solution of 3-chloro-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazine(450 mg, 2.4 mmol) in dimethoxyethane (12 ml) was treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (61 mg), potassium carbonate (313 mg), 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane pyridine complex (375 mg) and water (1.5 ml). The mixture was heated at 96°C, overnight. The mixture was evaporated to dryness, treated with aqueous sodium bicarbonate solution, extracted (4x) with DCM, dried (sodium sulphate), evaporated and chromatographed on silica gel (50 g), eluting with 1:1 ethyl acetate-hexane, affording a solid (200 mg, 46%), containing slightly impure product.
MS (+ve ion electrospray) m/z 181 (MH+).

(c) 6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde

A solution of 3-ethenyl-6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazine(200mg, 1.11 mmol) in dioxan/water (10 ml/2 ml) was treated with an aqueous solution of osmium tetroxide (4% w/v, 1 ml) and sodium periodate (0.55 g), initially stirred in an ice-bath for 1.5 hours, then allowed to warm to room temperature. After 1.5 hours the mixture was treated with sodium bicarbonate solution, evaporated to dryness and dissolved in dioxan and chloroform. Silica gel was added and the mixture was evaporated to dryness, added to a silica column (20 g), and chromatographed, eluting with 0-100% ethyl acetate in hexane, to afford a pale yellow solid (63 mg, 31%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 183 (MH+).

(d) Title compound

79

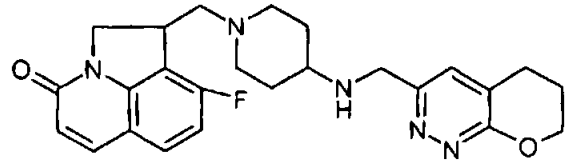
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (53 mg, 0.176 mmol), 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde (31 mg, 0.17 mmol) in methanol (0.5 ml) and dichloromethane (3 ml) was stirred with 3A molecular sieves overnight at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (0.113 g, 0.53 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature overnight. Dichloromethane and sodium carbonate were added and the mixture extracted with 10% methanol in dichloromethane (4x) The extracts were dried with sodium sulphate and evaporated. The residue was chromatographed on silica eluting with 0-20% methanol in dichloromethane to give the free base as an oil.

MS (+ve ion electrospray) m/z 468 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.35-1.50 (2H, m), 1.85-2.05 (4H,m), 2.07 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.84 (1H, m), 3.02 (1H, d), 3.28 (2H, m), 4.02 (2H, s), 4.40-4.55 (4H, m), 6.62 (1H, d), 6.86 (1H, t), 6.91 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.67 (1H, d).

The free base in methanol and chloroform was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give an off-white solid (60 mg).

Example 31 1-({4-[(6,7-Dihydro-5H-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



(a) 4-Bromo-2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3(2*H*)-pyridazinone and 5-bromo-2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3(2*H*)-pyridazinone

A solution of 4-methoxybenzyl alcohol (6.2ml, 50 mmol) in dry ether (120 ml) was treated dropwise with phosphorus tribromide (2.07 ml, 22 mmol), refluxed for 1 hour, cooled, washed twice with water, dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated. The 4-methoxybenzyl bromide thus produced was added to a mixture of 4-bromo-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione (for a preparation, see Example 10A(a)) (4 g, 21 mmol) and potassium carbonate (8.28 g, 60 mmol) in dry DMF (60 ml) and stirred overnight at room temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed 3 times with water, dried over magnesium sulfate and evaporated to low volume. Some solid was filtered off and washed with ethyl acetate. The filtrate was evaporated to dryness and the residue chromatographed on silica gel, eluting with 20% ethyl acetate/hexane. This gave the less polar of the 2 desired products (3.233 g), the more polar of the 2 desired products (1.626 g) and a mixture of these (1.351 g). Total yield 6.30g, 70%.

80

Less polar product MS (+ve ion electrospray) m/z 431 and 433 (MH^+, 15%), 121 (100%).
More polar product MS (+ve ion electrospray) m/z 431 and 433 (MH^+, 15%), 121 (100%).

(b) Butyl (2*E*)-3-[2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl]-2-propenoate and butyl (2*E*)-3-[2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3-oxo-2,3-dihydro-5-pyridazinyl]-2-propenoate

Argon was bubbled through a mixture of 4-bromo-2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3(2*H*)-pyridazinone and 5-bromo-2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3(2*H*)-pyridazinone (1.35g, 3.14 mmol) in dry dioxan (7.5 ml) for 20 minutes. The solution was then treated with bis(tri-t-butylphosphine)palladium(0) (32 mg, 0.0628 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (29 mg, 0.0314 mmol), dicyclohexylmethylamine (0.74 ml, 3.45 mmol) and n-butyl acrylate (0.543 ml, 3.78 mmol), stirred under argon at room temperature for 1 hour and heated at 95°C overnight. The mixture was cooled and partitioned between ethyl acetate and water, separated, and the aqueous re-extracted with ethyl acetate. The combined organic solution was dried and evaporated and the residue chromatographed, eluting with 15% ethyl acetate/hexane to obtain the less polar product and 35% ethyl acetate/hexane for the more polar.
Less polar product (butyl (2*E*)-3-[2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl]-2-propenoate) (838 mg, 55%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 479 (MH^+, 70%), 121 (100%).
More polar product (butyl (2*E*)-3-[2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3-oxo-2,3-dihydro-5-pyridazinyl]-2-propenoate) (580 mg, 39%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 479 (MH^+, 70%), 121 (100%).

(c) Butyl 3-(2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)propanoate

A solution of butyl (2*E*)-3-[2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl]-2-propenoate) (838 mg) in ethanol (15 ml)/dioxan (10 ml) was treated with 10% Pd/C (400 mg) and stirred under hydrogen at atmospheric pressure and room temperature for 2 hours. The catalyst was filtered off using kieselguhr and the filtrate evaporated to give the product (0.56 g, 89%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 361 (MH^+, 60%), 121 (100%).

(d) 5-(3-Hydroxypropyl)-1-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

Butyl 3-(2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)propanoate (0.56 g, 1.56 mmol) was dissolved in dioxan and the solution

87

evaporated to dryness, then redissolved in dry THF (30 ml). The solution, under argon, was cooled to -30°C, and treated dropwise with a 1M solution of lithium aluminium hydride in THF (1.8 ml, 1.8 mmol), allowed to warm gradually to 0°C and stirred in an ice bath for 30 minutes. 2M hydrochloric acid was added until the pH was 3 and the mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous was re-extracted with ethyl acetate and the combined organic solution dried and evaporated. Chromatography of the residue, eluting with ethyl acetate, gave the product (300 mg, 67%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 291 (MH^+, 30%), 121 (100%).

(e) 4-(3-Hydroxypropyl)-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

5-(3-Hydroxypropyl)-1-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione (2.734 g) was treated with anisole (10 ml) and TFA (100 ml) and stirred at 40°C overnight. The solution was cooled, evaporated to dryness and kept under high vacuum for 30 minutes. The residue was taken up in methanol (150 ml), refluxed for 12 hours, cooled and evaporated. The residue was kept 1 hour under high vacuum, triturated under ether and the solid filtered off and ether-washed. Drying under vacuum gave the product as a solid (1.48 g, 92%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 171 (MH^+, 100%).

(f) 6,7-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3(5*H*)-one

A suspension of 4-(3-hydroxypropyl)-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione (1.48 g, 8.7 mmol) in THF (105 ml) was held in an ultrasound bath for 5 minutes, then cooled under argon in an ice bath. Triphenylphosphine (3.67 g, 14 mmol) was added, followed by diisopropyl azodicarboxylate (2.76 ml, 14 mmol). After 30 minutes the solvent was evaporated and the residue kept under high vacuum overnight. Chromatography, eluting first with 2.5% methanol/dichloromethane until triphenylphosphine oxide was removed and then with 5% methanol/dichloromethane, gave the product as an off-white solid (1.049 g, 79%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 153 (MH^+, 100%)

(g) Butyl 3-(1-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)propanoate

A solution of butyl (2*E*)-3-[2-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-6-({[4-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)-3-oxo-2,3-dihydro-5-pyridazinyl]-2-propenoate) (580 mg) in ethanol (15 ml)/dioxan (5 ml) was treated with 10% Pd/C (400 mg) and stirred under hydrogen at atmospheric pressure and room temperature for 2 hours. The catalyst was filtered off using kieselguhr and the filtrate evaporated to give the product (0.43 g, 98%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 361 (MH^+, 50%), 121 (100%).

(h) 4-(3-Hydroxypropyl)-1-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

Butyl 3-(1-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)propanoate (0.43 g, 1.19 mmol) was dissolved in dioxan and the solution evaporated to dryness, then redissolved in dry THF (20 ml). The solution under argon was cooled to -30°C, treated dropwise with a 1M solution of lithium aluminium hydride in THF (1.4 ml, 1.4 mmol), allowed to warm gradually to 0°C and stirred in an ice bath for 30 minutes. 2M Hydrochloric acid was added until the pH was 3 and the mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous was re-extracted with ethyl acetate and the combined organic solution dried and evaporated. The resulting solid was triturated under ethyl acetate, filtered off, washed with ethyl acetate and dried under vacuum to give the product (241 mg, 70%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 291 (MH^+, 10%), 121 (100%).

(i) 2-{[4-(Methyloxy)phenyl]methyl}-6,7-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3(5*H*)-one

A suspension of 4-(3-hydroxypropyl)-1-{[4-(methyloxy)phenyl]methyl}-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione (2.624 g, 9.1 mmol) in THF (100 ml) was held in an ultrasound bath for 15 minutes, then cooled under argon to -10°C. Triphenylphosphine (3.57 g, 13.6 mmol) was added, followed by diisopropyl azodicarboxylate (2.68 ml, 13.6 mmol) and the mixture allowed to warm gradually to room temperature. After 1 hour the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel, eluting first with ethyl acetate to remove byproducts and then with 10% ethanol/ethyl acetate, gave the product contaminated with a little triphenylphosphine oxide (2.55 g).
MS (+ve ion electrospray) m/z 273 (MH^+, 50%), 121 (100%).

(j) 6,7-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3(5*H*)-one

2-{[4-(Methyloxy)phenyl]methyl}-6,7-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3(5*H*)-one (2.75 g, 10.1 mmol) was treated with anisole (10 ml) and TFA (100 ml) and heated at 70°C for 24 hours. The solution was cooled and evaporated and the residue taken up in 2.5% methanol/dichloromethane. This was applied to a silica gel column, and then elution with this solvent mixture followed by 5% methanol/dichloromethane gave the product (1.36 g, 88%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 153 (MH^+, 100%).

(k) 6,7-Dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-yl trifluoromethanesulfonate

A solution of 6,7-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3(5*H*)-one (152 mg, 1 mmol) in DMF (2.5 ml) under argon was ice-cooled, treated with sodium hydride (60 mg of a 60% dispersion in oil, 1.5 mmol) and stirred for 1 hour, allowing to warm to room temperature. N-Phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (505 mg, 1.4 mmol) was added and stirring was continued for 2 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and water (twice), dried over magnesium sulfate and evaporated. Chromatography on silica gel, eluting with 40% ethyl acetate/hexane, gave the product as a white solid (228mg, 80%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 285 (MH^+, 100%).

83

(l) 3-Ethenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazine

Argon was bubbled for 15 minutes through a solution of 6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-yl trifluoromethanesulfonate (228 mg, 0.8 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (6.5 ml). Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (50 mg, 0.0475 mmol) was added and the solution stirred for 20 minutes under argon. The mixture was then treated with potassium carbonate (111 mg, 0.8 mmol), water (1.9 ml) and 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane:pyridine complex (180 mg, 0.75 mmol) (for a preparation of this reagent see F. Kerins and D. F. O'Shea, J. Org. Chem. 2002, *67*, 4968-4971). After stirring for 2 hours at 80°C, the mixture was cooled and partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous fraction was extracted twice with 20% methanol/dichloromethane. The combined organic solution was dried over magnesium sulfate, evaporated and the residue chromatographed on silica gel, eluting with ethyl acetate to give product as a white solid (100 mg, 77%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 163 (MH^+, 100%).

(m) 6,7-Dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde

A solution of 3-ethenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazine (100 mg, 0.617 mmol) in dioxan (5.5 ml)/water (1.1 ml) was cooled in ice/water and treated with sodium periodate (306 mg, 1.43 mmol) and a 4% aqueous solution of osmium tetroxide (0.55 ml). The mixture was allowed to warm to room temperature after an hour, and after a total of 4.75 hours stirring, the solvent was evaporated. Dioxan was added and evaporated, followed by dichloromethane and the mixture briefly held in an ultrasonic bath. The whole mixture was applied to a silica gel column and eluted with ethyl acetate to give product (55 mg, 54%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 165 (MH^+, 100%)

(n) Title compound

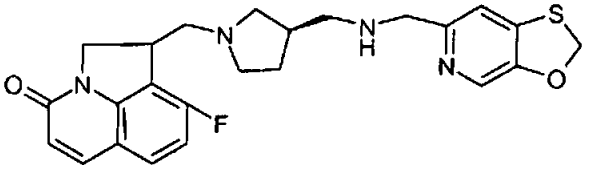
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E1) (82 mg, 0.272 mmol) and 6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde (50 mg, 0.305 mmol) in chloroform/methanol (1.6 ml/ 1.6 ml) was heated with 3A molecular sieves at 65°C for 5 hours. The mixture was cooled, and treated with sodium triacetoxyborohydride (115 mg, 0.544 mmol), and stirred at room temperature overnight. It was filtered and partitioned between sodium bicarbonate and 20% methanol-DCM (x3). The organic phase was dried, evaporated and chromatographed on silica gel, eluting with DCM/methanol/0.88 ammonia (95:5:0.5) to afford a white foam (92 mg; 75%)
MS (+ve ion electrospray) m/z 450 (MH^+, 20%), 226 (100%).
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.35-1.50 (2H, m), 1.85-2.00 (2H,m), 2.00-2.15 (3H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.67 (1H, d), 2.80-2.90 (3H, m), 3.02 (1H, d), 3.95-4.15 (3H, m), 4.35-4.55 (4H, m), 6.62 (1H, d), 6.86 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, dd), 7.67 (1H, d).

84

The free base in DCM was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 1M hydrogen chloride in ether followed by evaporation to dryness, to give a pale yellow solid (110 mg).

1-({4-[(6,7-Dihydro-5H-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one was converted to the hydrochloride salt in a similar manner to procedures described herein.

Example 32 9-Fluoro-1-[((3*R*)-3-{[([1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



(a) 1,1-Dimethylethyl (3*R*)-3-{[(trifluoroacetyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinecarboxylate

To a solution of 1,1-dimethylethyl (3R)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinecarboxylate (2 g, 10 mmol), triethylamine (2.9 ml, 21mmol) and dimethylaminopyridine (0.13 g, 1 mmol) in DCM (100 ml) was added trifluoroacetic anhydride (1.5 ml, 10.5 mmol) under argon at room temperature. After 2 hours the mixture was treated with water (150 ml) and extracted with 10% methanol in DCM (3x100ml), dried, and the solvent evaporated. The residue was subjected to chromatography on silica gel using 0% - 20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (3.12g, 105%).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.5 (9H, s), 1.64 (2H, d), 2.04 (1H, m), 2.48 (1H, m), 3.01 (0.5H, m), 3.10 (0.5H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 6.50 (0.5H, bs), 6.80 (0.5H, bs).

(b) 2,2,2-Trifluoro-*N*-[(3*S*)-3-pyrrolidinylmethyl]acetamide hydrochloride

A solution of 1,1-dimethylethyl (3*R*)-3-{[(trifluoroacetyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinecarboxylate (3.12 g,10 mmol) in DCM (50 ml) was treated slowly with a 4M solution of HCl in dioxane (25 ml). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was then removed to afford a pale yellow oil (2.6 g, 112%).

δH (MeOD, 400MHz) 1.77 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.99 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.70 (5H, m), 9.5 (1H, bs).

(c) Methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-((3*R*)-3-{[(trifluoroacetyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)propanoate

A solution of methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (2.4 g, 9.2 mmol), 2,2,2-trifluoro-*N*-[(3*S*)-3-pyrrolidinylmethyl]acetamide hydrochloride (2.4 g, 10.12 mmol) and triethylamine (3.4 ml, 23 mmol) in DMF (30 ml) was stirred and heated at 60°C overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to chromatography on silica gel using a 0%-10% methanol-DCM gradient to give a brown oil (4.2 g, 100%).

85

MS (+ve ion electrospray) m/z 458 (MH+).

(d) Methyl 3-[(3*R*)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate

Methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-((3*R*)-3-{[(trifluoroacetyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)propanoate (3.4 g, 7.4 mmol) was treated with a 7% solution of potassium carbonate in 2:5 water:methanol (119 ml) for 4 hours. The solvents were then evaporated and the residue redissolved in 20% methanol in DCM. The organic phase was dried over magnesium sulphate and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a gradient of 0-20% 2M ammonia-methanol in DCM to provide the desired compound (2.2 g, 82%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 362 (MH+).

(e) Methyl 3-{(3*R*)-3-[({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)methyl]-1-pyrrolidinyl}-2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate

A solution of methyl 3-[(3*R*)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]-2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate (2.2 g, 6.1 mmol) and triethylamine (0.86 ml, 6.1 mmol) in DCM (30 ml) was treated with a solution of di-tert-butyl dicarbonate (1.3 g, 6.1 mmol) in DCM at 0 °C. After stirring the mixture at room temperature for 1 hour, water (50 ml) was added and the aqueous fraction was extracted with 20% methanol in DCM (3x200 ml). The organic phase was dried and the solvent was evaporated. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a 0-10% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (2.56 g, 87%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 462 (MH+).

(f) 1,1-Dimethylethyl [((3*R*)-1-{2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-3-pyrrolidinyl)methyl]carbamate

A solution of methyl 3-{(3*R*)-3-[({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)methyl]-1-pyrrolidinyl}-2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate (2.56 g, 5.55 mol) in dry tetrahydrofuran (60 ml) at -78°C under argon was treated with a solution of lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (1 M, 7.2 ml, 7.2 mmol) and then slowly allowed to warm to room temperature. After 0.5 hour, water (0.5 ml) was added followed by aqueous sodium hydroxide solution (2 M, 0.9 ml) and water (1 ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. It was filtered and evaporated, and the residue was subjected to chromatography on silica gel using a 0-20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (1.88 g, 78%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 434 (MH+).

(g) 1,1-Dimethylethyl ({(3*R*)-1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-3-pyrrolidinyl}methyl)carbamate

A solution of 1,1-dimethylethyl [((3*R*)-1-{2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-3-pyrrolidinyl)methyl]carbamate (1.88 g, 4.4 mmol) in chloroform (20 ml) was treated with diisopropylethylamine (1.2 ml, 7.04 mmol) and

86

methanesulphonyl chloride (0.45 ml, 5.5 mmol) at 0°C under argon. The mixture was stirred at 0°C for 0.5 hour, warmed to rt and stirred for 1 hour then heated at 45°C overnight, and allowed to cool to room temperature. The mixture was diluted with DCM and washed with sodium bicarbonate solution. The aqueous was extracted with 10% methanol in DCM (3 x 80 ml). The organic phase was dried and the solvent evaporated. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a 0-10% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (1.47 g, 84%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 402 (MH+).

(h) 1-{[(3*R*)-3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one

1,1-Dimethylethyl ({(3*R*)-1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-3-pyrrolidinyl}methyl)carbamate (1.47 g, 3.7 mmol) was dissolved in dichloromethane (15 ml) and trifluoroacetic acid (15 ml) and stirred at room temperature for 30 minutes, then evaporated to dryness. The residue was redissolved in methanol and stirred with excess Amberlyst® A21 ion-exchange resin (Aldrich: a weakly basic, macroreticular resin with alkyl amine functionality) for 1 hour and then filtered. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was subjected to chromatography on silica gel using a 0-20% 2M ammonia in methanol-DCM gradient to provide the desired compound (0.75 g, 68%)
MS (+ve ion electrospray) m/z 302 (MH+).

(i) Title compound

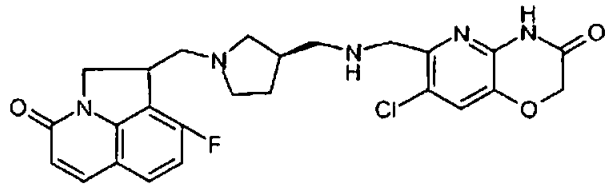
A solution of 1-{[(3*R*)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (100 mg) and [1,3]oxathiolo[5,4-c]pyridine-6-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144, Example 61) (55 mg) in methanol (4 ml) and chloroform (4 ml) was stirred at room temperature for 2 hours. Sodium triacetoxyborohydride (210 mg) was added and the reaction was stirred at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was subjected to chromatography on silica gel using a 0-20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (137 mg) as an acetate salt.
MS (+ve ion electrospray) m/z 453 (MH+).
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.53 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.30-3.00 (8H, m), 3.80-4.10 (3H, m), 4.50 (2H, m), 4.88 (2H, bs), 5.75 (2H, s), 6.61 (1H, d), 6.86 (1H, t), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.66 (1H, d), 8.03 (1H, d).

The acetate salt in DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give a solid.

Example 33 1-{[(3*R*)-3-({[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-

87

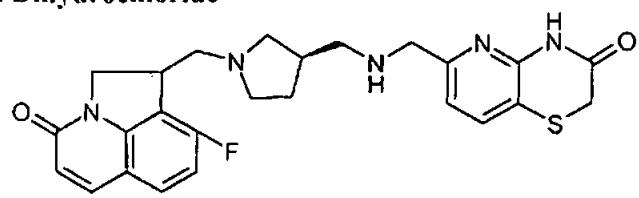
pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



This was prepared from 1-{[(3*R*)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (50 mg) and 7-chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2003064421 Example 15(c)) (35.2 mg) by the general method of Example 32(i). The product was chromatographed on silica gel using a 0-15% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (66 mg) as an acetate salt.
MS (+ve ion electrospray) m/z 498 (MH+).
δH ($CDCl_3$, 100MHz) 1.55 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.30-3.00 (8H, m), 4.00 (3H, m), 4.50 (2H, m), 4.6 (2H, s), 5.79 (2H, bs), 6.62 (1H, d), 6.85 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.38 (1H, m), 7.66 (1H, m).

The acetate salt in DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give a solid.

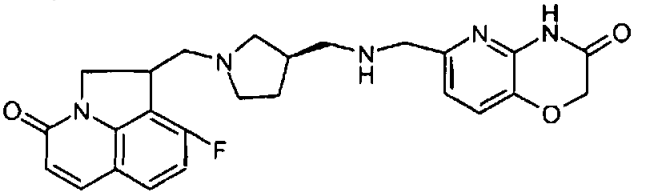
Example 34 9-Fluoro-1-{[(3*R*)-3-({[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



This was prepared from 1-{[(3*R*)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (100 mg) and 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO 2004058144A2 Example 7(d)) (64.5 mg) by the general method of Example 32(i). The product was chromatographed on silica gel using a 0-20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (127 mg) as an acetate salt.
MS (+ve ion electrospray) m/z 480 (MH+).
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.53 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.30-3.00 (8H, m), 3.15 (1H, bs), 3.86 (2H, s), 4.00 (1H, m), 4.49 (2H, m), 6.63 (1H, m), 6.87 (1H, m), 6.97 (1H, d), 7.39 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.67 (1H, d).

The acetate salt in DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give a solid.

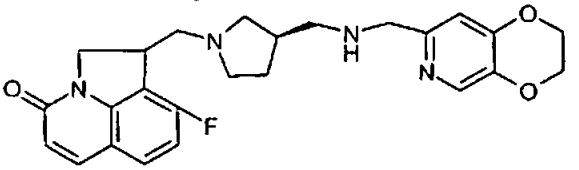
Example 35 9-Fluoro-1-{[(3*R*)-3-({[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



This was prepared from 1-{[(3*R*)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (50 mg) and 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144 Example 1) (30 mg) by the general method of Example 32(i). The product was chromatographed on silica gel using a 0-20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (63 mg) as an acetate salt.
MS (+ve ion electrospray) m/z 464 (MH+).

The acetate salt in DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give a solid.

Example 36 1-[((3*R*)-3-{[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride

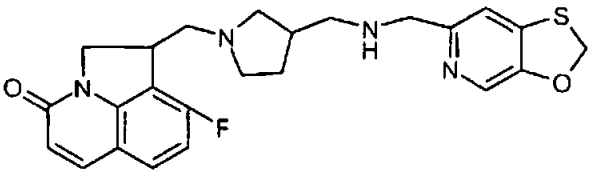


This was prepared from 1-{[(3*R*)-3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (100 mg) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098 Example 20(e)) (54.8 mg) by the general method of Example 32(i). The product was chromatographed on silica gel using a 0-20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (140 mg) as an acetate salt.
MS (+ve ion electrospray) m/z 451 (MH+).

The acetate salt in DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give a solid.

89

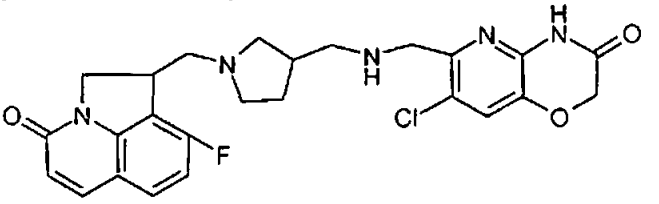
Example 37 9-Fluoro-1-[(3-{[([1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



This was prepared from 1-{[3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (prepared from 1,1-dimethylethyl 3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinecarboxylate by the general method described for the (R)-enantiomer in Example 32) (100 mg) and [1,3]oxathiolo[5,4-c]pyridine-6-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144, Example 61) (55 mg) by the general method of Example 32(i). The product was chromatographed on silica gel using a 0-20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (110 mg) as an acetate salt.
MS (+ve ion electrospray) m/z 453 (MH+).

The acetate salt in DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give a solid.

Example 38A 1-{[3-({[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



This was prepared from 1-{[3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (100 mg) and 7-chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2003064421 Example 15(c)) (58 mg) by the general method of Example 32(i). The product was chromatographed on silica gel using a 0-20% methanol-DCM gradient to provide the desired compound (105 mg) as an acetate salt.
MS (+ve ion electrospray) m/z 498 (MH+).

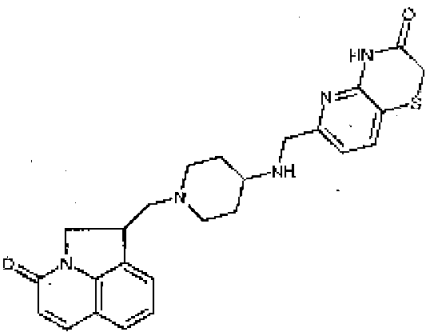
The acetate salt in DCM, was converted to the dihydrochloride salt by adding an excess of 4M hydrogen chloride in dioxan, followed by evaporation to dryness, and trituration with ether to give a solid.

90

Example 38B 1-{[3-({[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Isomers 1, 2, 3 and 4, Hydrochloride

1-{[3-({[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one dihydrochloride (40 mg) was subjected to preparative chiral hplc purification on a 5um Chiralpak AD-H column eluting with 80:20:0.1 acetonitrile:methanol:isopropylamine affording Isomer 1 (6.0 mg), Isomer 2 (10.0 mg), Isomer 3 (9.0 mg) and Isomer 4 (9.2 mg), all with >99.5% purity. These free bases were then converted to the hydrochloride salts.

Example 39 1-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Hydrochloride



(a) (2*E*)-*N*-(2-Bromophenyl)-3-phenyl-2-propenamide

To a solution of 2-bromoaniline (22.27 g, 0.13 mol) and potassium carbonate (26.8g, 0.13 mol) in acetone (50 ml) and water (65 ml) at 0°C was added cinnamoyl chloride (21.57 g, 0.13 mol) portionwise over 15 minutes. Another 150 ml of both acetone and water was then added to facilitate stirring. The reaction was stirred for 2 hours at 0°C before being added to ice water (400 ml). The resultant solid was filtered, washed with water (500 ml) and dried *in vacuo*. The resultant solid was triturated with hot hexane and dried *in vacuo* to provide the desired compound as a white solid (29.50 g, 75%).

MS (ES+) m/z 303 (MH^+, 100%).

(b) 8-Bromo-2(1*H*)-quinolinone

To a suspension of (2*E*)-*N*-(2-bromophenyl)-3-phenyl-2-propenamide (22.9 g, 76.0 mol) in chlorobenzene (100 ml) under an argon atmosphere at room temperature was added aluminium trichloride (60.78 g, 133.34 *mmol*). The reaction was heated for 2 hours at 125°C after which time the reaction mixture was cooled to 50°C before being carefully added to ice water (3 L). The resultant solid was filtered and then washed with water (500 ml), then triturated with hot ethanol, filtered and dried *in vacuo* to provide the desired compound as a white solid (7.39 g, 75%).

MS (ES+) m/z 225 (MH^+, 100%).

(c) 8-Bromo-2-(methyloxy)quinoline

To a suspension of 8-bromo-2(1*H*)-quinolinone (2.76 g, 12.32 mmol) in N,N-dimethylformamide (40 ml) under an argon atmosphere at 0°C was added potassium carbonate (3.4 g, 24.63 mmol). The reaction was then stirred for 15 minutes before methyl iodide (0.91 ml, 14.78 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and then stirred for 3 hours. The reaction mixture was then evaporated and the residue treated with dichloromethane and water. The aqueous fraction was re-extracted with dichloromethane. The combined organic fractions were then dried ($MgSO_4$), the solvent was removed under reduced pressure and then the residue was subjected to chromatography on silica gel using a methanol-dichloromethane gradient. This provided the desired compound as a yellow solid (2.16 g, 74%).
MS (ES+) m/z 239 (MH^+, 100%).

(d) [2-(Methyloxy)-8-quinolinyl]boronic acid

According to the literature procedure (Li, W.; Nelson, D.; Jensen, M.; Hoerner, R.; Cai, D.; Larsen, R.; Reider, P *J. Org. Chem.* (2002), 67(15), 5394) a solution of 8-bromo-2-(methyloxy)quinoline (1.95 g, 8.19 mmol) and triisopropylborate (2.30 ml, 9.83 mmol) in toluene (20 ml) and tetrahydrofuran (5 ml) under an argon atmosphere was cooled to -78°C. A solution of *n*-butyl lithium (2.5M in hexanes, 3.9 ml, 9.83 mmol) was then added dropwise over 20 minutes. The reaction was stirred at -78°C for 2 hours and then warmed to -20°C. The reaction was then quenched with 2M HCl solution (10ml) and treated with dichloromethane. The aqueous fraction was re-extracted with dichloromethane. The combined organic fractions were then dried ($MgSO_4$) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was triturated with hexane to give the desired compound as a yellow solid (453 mg, 40%).
MS (ES+) m/z 204 (MH^+, 100%).

(e) Methyl 2-[2-(Methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate

To a solution of methyl 2-bromo-2-propenoate (452 mg, 2.74 mmol) (for a synthesis see Rachon, J.; Goedken, V.; Walborsky, H. *J. Org. Chem.* (1989), 54(5), 1006) in degassed tetrahydrofuran (10 ml) under an argon atmosphere was added [2-(methyloxy)-8-quinolinyl]boronic acid (506 mg, 2.49 mmol), bis(tri-*t*-butylphosphine)palladium (0) (25 mg, 0.05 mmol), bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (23 mg, 0.025 mmol) and potassium fluoride (477 mg, 8.217 mmol). The reaction was heated at 70°C for 24 hours and then treated with water and dichloromethane. The aqueous fraction was re-extracted with dichloromethane. The combined organic fractions were then dried ($MgSO_4$) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a ethyl acetate-hexane gradient. This provided the desired compound as a yellow solid (381 mg, 63%).
MS (ES+) m/z 244 (MH^+, 100%), 212 (80%).

92

(f) Methyl 3-[4-({[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]-2-[2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate

To a solution of methyl 2-[2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (381 mg, 1.57 mmol) in *N,N'*-dimethylformamide (5 ml) and tetramethylguanidine (0.05 ml) was added 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (345 mg, 1.73 mmol). The reaction mixture was stirred for 12 hour at 60°C after which time the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a methanol-dichloromethane gradient. This provided the desired compound as a yellow solid (546 mg, 79%).
MS (ES+) m/z 444 (MH^+, 100%).

(g) 1,1-Dimethylethyl (1-{3-hydroxy-2-[2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propyl}-4-piperidinyl)carbamate

To a solution of methyl 3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]-2-[2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate (546 mg, 1.23 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) at -78°C was added lithium aluminium hydride (1M in tetrahydrofuran, 1.50 ml, 1.48 mmol). The reaction was then stirred at -78°C for 0.5 hours before water (0.2 ml) and then 2M NaOH solution (0.4 ml) was added and the mixture warmed to 25°C. The mixture was then filtered, dried ($MgSO_4$) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a methanol-dichloromethane gradient. This provided the desired compound as a white solid (370mg, 72%).
MS (ES+) m/z 416 (MH^+, 100%).

(h) 1,1-Dimethylethyl {1-[(4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate

To a solution of 1,1-dimethylethyl (1-{3-hydroxy-2-[2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propyl}-4-piperidinyl)carbamate (370 mg, 0.892 mmol) in chloroform (20 ml) at 0°C was added diisopropylethylamine (0.33 ml, 1.96 mmol) and methanesulfonic anhydride (0.186 g, 1.07 mmol). The reaction was then heated at 70°C for 5 hours and then treated with dichloromethane and water. The aqueous phase was extracted twice with dichloromethane and the combined organic phases were dried ($MgSO_4$) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a methanol-dichloromethane gradient to provide the desired compound (0.276 g, 81%).
MS (ES+) m/z 384 (MH^+, 10%), 284 (100%).

(i) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one dihydrochloride

A solution of 1,1-dimethylethyl {1-[(4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate (276 mg, 0.721 mmol) in chloroform (5 ml) and MeOH (5 ml) was treated with 4M HCl in dioxane (10 ml) and stirred at room

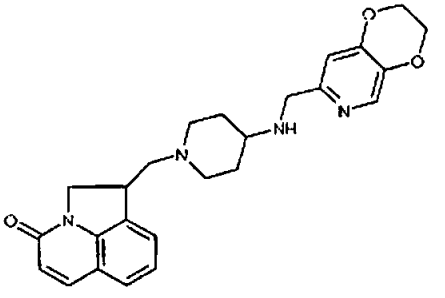
temperature for 2 hours. The reaction mixture was evaporated to provide the desired compound (0.283 g, 110%) as the slightly impure dihydrochloride salt which was used without further purification.
MS (ES+) m/z 306 (M +Na, 10%), 284 (MH+, 100%).

(j) Title compound

To a solution of the dihydrochloride salt of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (32 mg, 0.089mmol) in methanol (0.1 ml) and dichloromethane (1 ml) was added triethylamine (24 µl, 0.178 mmol) and 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098, Example 301(d)) (17 mg, 0.089 mmol). This mixture was stirred for 1 hour at room temperature before sodium triacetoxyborohydride (57mg, 0.178mmol) was added and the reaction stirred for a further 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was subjected to chromatography on silica gel using a methanol-dichloromethane gradient. This provided the title compound as a yellow solid (39 mg, 95%).
MS (ES+) *m/z* 462 (MH^+, 100%).
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.66-1.75 (2H, m), 2.03-2.22 (3H, m), 2.55 (1H, dd), 2.79 (1H,dd), 2.81-2.89 (1H, m), 2.96-3.11 (3H, m), 3.47 (2H, s), 3.84-3.89 (1H, m), 3.91 (2H, s), 4.28 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.41 (2H, d,), 7.50 (1H, br s), 7.60 (1H, d), 7.72 (1H, d).

This material was converted to the hydrochloride by dissolving in dichloromethane/methanol and adding 1 equivalent of 1M HCl/diethyl ether then evaporating to dryness.

Example 40 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Hydrochloride



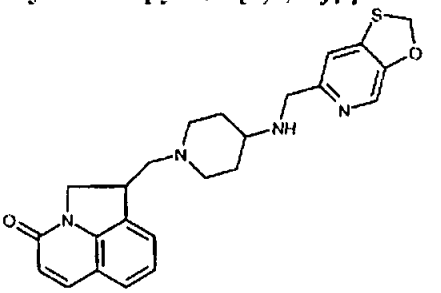
The title compound was synthesised from the dihydrochloride salt of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (58 mg, 0.163 mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carboxaldehyde (24 mg, 0.148 mmol) (for a synthesis, see WO2004058144, Example 2(c)) by the general method of Example 39(j), to give the desired compound (69 mg, 98% yield).
MS (ES+) m/z 433 (MH^+, 100%), 284 (30%)

94

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.64-1.75 (2H, m), 2.02-2.18 (3H, m), 2.56 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.78-2.84 (1H, m), 2.96-3.11 (4H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.25-4.35 (4H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 6.68 (1H, d), 6.94 (1H, s), 7.16 (1H, t), 7.41-7.44 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.10 (1H, s)

This material was converted to the hydrochloride salt by dissolving in dichloromethane/methanol and adding 1 equivalent of 1M HCl/diethyl ether then evaporating to dryness.

Example 41 1-({4-[([1,3]Oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Hydrochloride

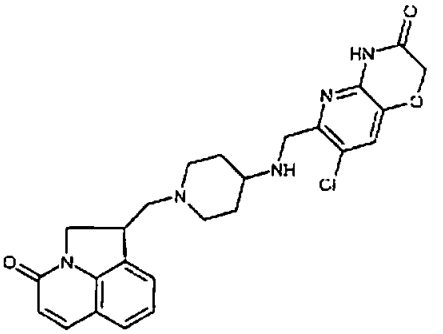


The title compound was synthesised from the dihydrochloride salt of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one and [1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridine-6-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144, Example 61) according to the general method of Example 39(j), in 76% yield.
MS (ES+) m/z 435 (MH^+, 100%), 284 (40%)
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.64-1.73 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.55 (1H, dd), 2.70-2.82 (2H, m), 2.96-3.11 (2H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.29 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 5.76 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.29 (1H, s), 7.41-7.43 (2H, m), 7.71 (1H, d), 8.00 (1H, s)

This material was converted to the hydrochloride by dissolving in dichloromethane/methanol and adding 1 equivalent of 1M HCl/diethyl ether then evaporating to dryness.

Example 42 1-[(4-{[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Hydrochloride

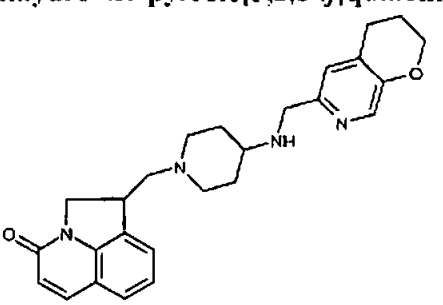
95



The title compound was synthesised from the dihydrochloride salt of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one and 7-chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazine-6-carboxaldehyde (for a synthesis, see WO2003064421, Example 15(c)) by the general method of Example 39(j), in 96% yield.
MS (ES+) m/z 479 (MH^+, 100%)
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.88-2.27 (5H, m), 2.57 (1H, dd), 2.78 (1H, dd), 3.01-3.14 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.30 (1H, dd), 4.51 (1H, dd), 4.59 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.24 (1H, s), 7.40-7.43 (2H, m), 7.71 (1H, d)

This material was converted to the hydrochloride by dissolving in dichloromethane/methanol and adding 1 equivalent of 1M HCl/diethyl ether then evaporating to dryness.

Example 43 1-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Hydrochloride

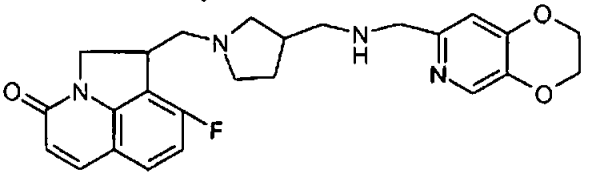


The title compound was synthesised from the dihydrochloride salt of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one and 3,4-dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridine-6-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144, Example 126(c)) according to the general method of Example 39(j), in 100% yield.
MS (ES+) m/z 431 (MH^+, 100%)
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1.85-1.88 (2H, m), 1.90-2.21 (4H, m), 2.55 (1H, dd), 2.72 (1H, d), 2.80 (2H, t), 2.94-3.15 (5H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 4.02-4.29 (5H, m), 4.46 (1H, dd), 6.67 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.32 (1H, s), 7.41-7.44 (2H, m), 7.72 (1H, d), 8.06 (1H, s)

This material was converted to the hydrochloride by dissolving in dichloromethane/methanol and adding 1 equivalent of 1M HCl/diethyl ether then evaporating to dryness.

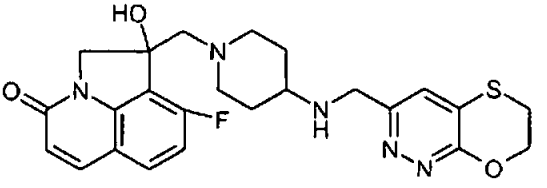
96

Example 44 1-[(3-{[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



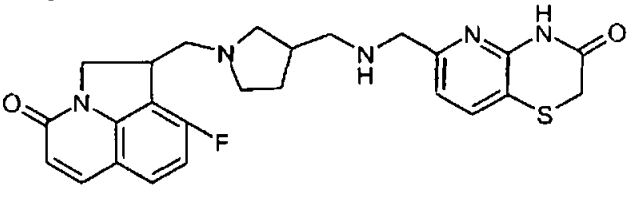
This was prepared from 1-{[3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridine-7-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2003087098 Example 20(e)) by the general method of Example 36.

Example 45 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2 Dihydrochloride



This was prepared from 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E2 and 6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde by the general method of Example 29.

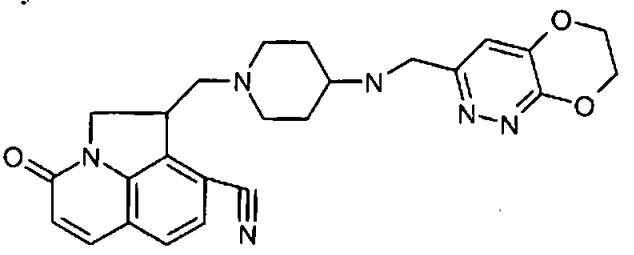
Example 46 9-Fluoro-1-{[3-({[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



This was prepared from 1-{[3-(aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one and 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazine-6-carbaldehyde (for a synthesis, see WO2004058144A2 Example 7(d)) by the general method of Example 34.

97

Example 47 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile (Enantiomer E1) hydrochloride



(a) Methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate

A solution of methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (12.4g, 38.5 mmol), 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (8.5g, 42.3 mmol) and 1,1,3,3, tetramethylguanidine (10 drops) in dry DMF (120 mL) was heated at 70°C for 3 days. More 1,1-dimethylethyl 4-piperidinylcarbamate (1.5g) was added and the mixture heated at 100°C for a further day. The mixture was evaporated and the residue chromatographed on silica eluting with 2% methanol in dichloromethane affording a pale yellow solid (17.1g, 85%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 523 (MH+).

(b) 1,1-Dimethylethyl (1-{2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-4-piperidinyl)carbamate

A solution of methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-[4-({[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate (17g, 32.5 mmol) in THF (300 mL) at -78 °C under argon was treated with a solution of lithium aluminium hydride in THF (1M, 39 mL, 39 mmol). The reaction was stirred at -78 °C for 1 hour then allowed to stir at room temperature for 2 hours. Water (18 mL) was added followed by aqueous sodium hydroxide solution (2M, 40 mL) and more water (20 mL). Filtration and evaporation afforded a solid. This was chromatographed eluting with 0-20% methanol in dichloromethane affording a yellow solid (9.9g, 61%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 495 (MH+).

(c) 1,1-Dimethylethyl {1-[(9-bromo-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate

A solution of 1,1-dimethylethyl (1-{2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-3-hydroxypropyl}-4-piperidinyl)carbamate (9.9g, 20 mmol), methanesulphonic anhydride (4.2g, 24 mmol) and diisopropylethylamine (7.7 mL, 44 mmol) in chloroform (260 mL) was heated at 60 °C (oil bath temperature) for 1 hour, then heated to reflux for 1.5 hours. The mixture was evaporated and the residue chromatographed eluting with 0-30% methanol in ethyl acetate affording a white solid (4.7g, 51%).

99

MS (+ve ion electrospray) m/z 463 (MH+).

(d) 1,1-Dimethylethyl {1-[(9-cyano-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate

A mixture of 1,1-dimethylethyl {1-[(9-bromo-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate (4.7g, 10.2 mmol), copper(I) cyanide (3.3g, 36.6 mmol) and DMF (60 mL) was heated at 135 °C for 2 hours. The mixture was evaporated to dryness and the residue partitioned between saturated aqueous ammonia and dichloromethane. The aqueous phase was further extracted with dichloromethane and the combined organic extracts dried and evaporated (3.2g). The aqueous phase was further extracted twice with ethyl acetate and these extracts were combined, dried and evaporated (0.5g). The residues (3.7g in total) were combined and chromatographed eluting with 0-15% methanol in ethyl acetate affording a white solid (2.7g, 65%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 409 (MH+).

(e) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-9-carbonitrile

A solution of 1,1-dimethylethyl {1-[(9-cyano-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate (2.65g, 6.5 mmol) in dichloromethane (50 mL), was treated with TFA (50 mL). After 30 minutes the mixture was evaporated and the residue was twice azeotroped with chloroform then triturated with ether (three times). The resulting solid was redissolved in dichloromethane/methanol (60 mL/120 mL) and treated with MP-carbonate resin (3 mmol of carbonate per gramme, 22g, 66 mmol). The resin was removed by filtration, washing with dichloromethane and methanol. Evaporation of the filtrate afforded a white solid (2g)
MS (+ve ion electrospray) m/z 309 (MH+).

(f) 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-9-carbonitrile (Enantiomer E1) hydrochloride

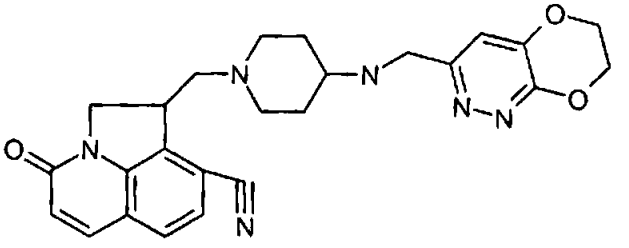
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-9-carbonitrile (200 mg) and 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (100 mg) in dichloromethane/methanol (4 mL/1mL) was treated with sodium triacetoxyborohydride (400 mg). More 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (100 mg) and more sodium triacetoxyborohydride (200 mg) were added portionwise over 6 hours. The mixture was treated with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. A solid was isolated by filtration which was then chromatographed eluting with 0-40% methanol in dichloromethane affording a white solid (110 mg).
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.38-1.50 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.10-2.22 (1H, dt), 2.22-2.35 (1H, dt), 2.50-2.60 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 4.00 (2H, s),

100

4.00-4.08 (1H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 4.45-4.60 (4H, m), 6.82 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.78 (1H, d).

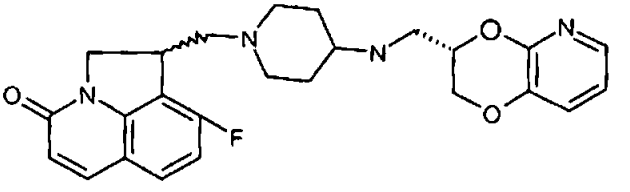
This was separated by preparative chiral hplc into the two enantiomers, E1 and E2, using a 5umChiralpak AD-H column, eluting with 80:20:0.1-CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine. The faster-running enantiomer (designated E1) was converted to the title compound by treatment with 1 equivalent of hydrochloric acid affording a solid (50 mg),. >98% e.e.
MS (+ve ion electrospray) m/z 459 (MH+).

Example 48 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile (Enantiomer E2) hydrochloride



The free base of the title compound was prepared by preparative chiral hplc of the racemic material (slower-running enantiomer, see Example 47). This material was converted to the title compound with 1 equivalent of hydrochloric acid affording a solid (54 mg), >98% e.e.
MS (+ve ion electrospray) m/z 459 (MH+).

Example 49 1-(R/S)-[(4-{[(3*S*)-2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-3-ylmethyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Dihydrochloride



(a) Methyl 3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate

A mixture of methyl 2-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (10.55 g, 40 mmol), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decane (6.28 g, 44 mol) and 1,1,3,3-tetramethylguanidine (2.4 mL) in dimethylformamide (200 mL) was heated under reflux overnight. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate and water. The aqueous phase was extracted again with ethyl acetate and the organic fractions

were dried and evaporated. Chromatography on silica, eluting with 0-10% methanol/dichloromethane gave the product (11.41 g, 71%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 405 (MH+).

(b) 3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-1-propanol

To a solution of methyl 3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]propanoate (10.85 g, 27 mmol) in anhydrous THF (130 mL) at -70°C was added dropwise a solution of lithium aluminium hydride (2M in THF, 14 mL). The mixture was stirred for 5h while allowing to warm to -10°C. Water (5.5 mL) was added cautiously, followed by sodium hydroxide (2M, 6.5 mL), ether (87 mL) and sodium sulphate. After stirring at room temperature, the mixture was filtered through kieselguhr, washed through with ethyl acetate, and the filtrate was evaporated to give the crude alcohol (11.25 g).
MS (+ve ion electrospray) m/z 377 (MH+).

(c) 1-(R/S)-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one

A crude sample of 3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-1-propanol (11.25 g) was stirred with methanesulfonic anhydride (5.92 g, 34 mmol) and di-isopropylethylamine (11.4 mL, 67 mmol) in dry chloroform (130 mL) at 70°C for three days. The mixture was washed with aqueous sodium bicarbonate, the aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the organic fractions were dried and evaporated to give a brown solid (7.70 g).
MS (+ve ion electrospray) m/z 345 (MH+).

(d) 9-Fluoro-1-(R/S)-[(4-oxo-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one

1-(R/S)-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (7.70 g , 22 mmol) in acetone (600 mL) and 5M hydrochloric acid (300 mL) was heated overnight at 60°C. The mixture was basified with sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried and evaporated. Chromatography on silica, eluting with 0-10% methanol/dichloromethane, gave a yellow solid (4.44g, 67%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 301 (MH+).

(e) Title compound

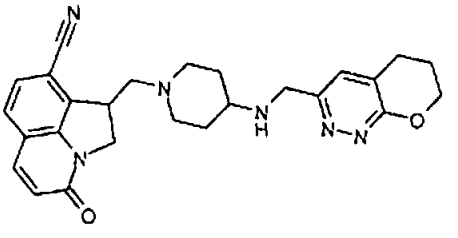
9-Fluoro-1-(R/S)-[(4-oxo-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one (0.10g, 0.33 mmol) and [(3*S*)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-3-ylmethyl]amine (for a preparation see EP0559285A1, Ex.5) (0.055g, 0.33 mmol) were stirred in dry dichloromethane and methanol (5 mL each) with glacial acetic acid (10 drops) and 3A molecular sieves at room temperature for 1h. Sodium

102

triacetoxyborohydride (0.084g, 1.33 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. Aqueous sodium bicarbonate was added to basify and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with 10% methanol/dichloromethane and the organic fractions were dried and evaporated. Chromatography on silica, eluting with 0-20% methanol/dichloromethane gave the free base of the title compound (0.12 g).
δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1.40 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.09 (1H, t), 2.23 (1H, t), 2.50 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.85 (1H, dd), 2.97 (2H, m), 3.00 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.05 (1H, dd), 4.30 (1H, dd), 4.45 (3H, m), 6.62 (1H, d), 6.87 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.39 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.82 (1H, dd).
MS (+ve ion electrospray) m/z 451 (MH+).

The free base was treated with hydrogen chloride in 1,4-dioxane (0.4M, 1.33 mL), evaporated and dried under vacuum to give the dihydrochloride salt (0.12 g).

Example 50 1-({4-[(6,7-Dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E1 Dihydrochloride



(a) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-9-carbonitrile, Enantiomers 1 and 2

Racemic 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-9-carbonitrile (2.1g) was separated by chiral chromatography on a 5um Chiralpak AD-H column eluting with 95:5:0.1 acetonitrile:methanol:isopropylamine affording Enantiomer E1 750 mg, >98% ee, then Enantiomer E2, 760 mg, 98% ee.

(b) Title compound

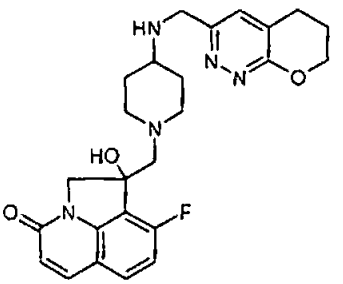
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile, Enantiomer 1 (40 mg; 0.13 mmol) and 6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde (26.7mg, 0.167 mmol) in MeOH (1ml), chloroform (1ml) with 3A sieves was heated at 65°C under Ar for 5h. It was cooled and sodium triacetoxyborohydride (55mg; 0.26 mmol) was added and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction was then filtered through kieselguhr, washing through with 1:1 MeOH/DCM. The solvents were evaporated and the residue partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and 20% MeOH in DCM. The aqueous was extracted twice more with 20% MeOH in DCM and then the combined organics were dried and evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel using a DCM, MeOH and aqueous ammonia gradient to provide the free base of the title compound (39mg, 66%).

103

MS (ES+) m/z 457(MH^+).
^{1}H NMR (400MHz) δ($CDCl_3$) 1.38-1.52 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, s), 3.92-4.07 (3H, m), 4.24-4.07 (m, 3H), 4.51-4.61 (1H, m), 6.81 (1H, d, J), 7.30 (1H, s), 7.50 (1H, d,), 7.49 (1H, d), 7.73 (1H, d).

This material was converted to the dihydrochloride by dissolving in DCM and adding 1M HCl/diethyl ether then evaporating to dryness.

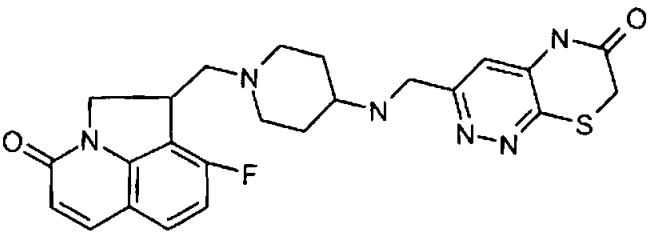
Example 51 1-({4-[(6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (40 mg; 0.13 mmol) and 6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazine-3-carbaldehyde (25.7mg, 0.157 mmol) in MeOH (1ml), chloroform (1ml) with 3A sieves was heated at 65°C under Ar for 5h. It was cooled and sodium triacetoxyborohydride (55mg; 0.26 mmol) was added and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction was then filtered through kieselguhr, washing through with 1:1 MeOH/DCM. The solvents were evaporated and the residue partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and 20% MeOH in DCM. The aqueous was extracted twice more with 20% MeOH in DCM and then the combined organics were dried and evaporated. The residue was subjected to column chromatography on silica gel using a DCM, MeOH and aqueous ammonia gradient to provide the free base of the title compound (32mg, 55%).
MS (ES+) m/z 466(MH^+).
^{1}H NMR (400MHz) δ($CDCl_3$) 1.41-1.91 (3H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.31-2.41 (1H, m), 2.51-2.65 (2H, m), 2.78-2.90 (3H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 3.56 (1H, d), 4.01 (2H, s), 4.34-4.49 (4H, m), 6.63 (1H, d, J), 6.89-6.93 (1H, m), 7.28 (1H), 7.48-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d J).

This material was converted to the dihydrochloride by dissolving in DCM and adding 1M HCl/diethyl ether then evaporating to dryness.

Example 52 9-Fluoro-1-[(4-{[(6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyridazino[3,4-*b*][1,4]thiazin-3-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride



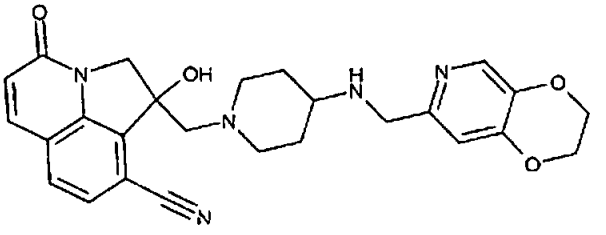
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (enantiomer E1, 45 mg, 0.15 mmol) and 6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyridazino[3,4-b][1,4]thiazine-3-carboxaldehyde (for a synthesis see WO 2003087098, Example 312(d)) (19 mg, 0.1 mmol) in chloroform/methanol (3 ml/3 ml) was stirred for 6 hours then treated with sodium triacetoxyborohydride. After 72 hours the mixture was partitioned between water, sodium carbonate and 10% methanol in chloroform. The aqueous phase was extracted a further 3 times with 10% methanol in chloroform then the combined organic extracts were dried (sodium sulphate) and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with a 0-15% gradient of methanol in dichloromethane affording the free base of the title compound as a solid.

δH (d-6 methanol, 400 MHz) 2.02-2.15 (2H, m), 2.55 (2H, t), 2.70 (1H, t), 2.85 (1H, t), 3.15 (2H, t), 3.35-3.55 (3H, m), 3.70 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.60 (2H, s), 4.70 (2H, m), 7.20 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.65 (1H, s), 8.10 (1H, m), 8.45 (1H, d).

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

This material was dissolved in methanol/dichloromethane and treated with 4M hydrochloric acid in dioxan. Evaporation afforded the title compound as a gelatinous white solid (28 mg).

Examples 53 and 54 1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomers E1 and E2 Hydrochloride



(a) Methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-oxiranecarboxylate

A solution of methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-propenoate (4.9g, 15.2 mmol) in DCM (100 ml) was treated with meta-chloroperbenzoic acid (5.24g) and heated at 45°C for 21 hours. A further 1 equivalent of meta-chloroperbenzoic acid was added and heating continued for 4 hours. A further 1 equivalent of meta-chloroperbenzoic acid was added and heating continued for 17 hours. Water and DCM were added followed by sodium sulphite then sodium bicarbonate. The phases were separated and the aquoues phase further extracted (three times) with 10% methanol in

105

DCM. The combined organic extracts were dried and evaporated to give a yellow oil. This was chromatographed on silica gel, eluting with a 0-100% gradient of ethyl acetate in hexane affording a pale yellow solid (4.3g, 84%).
MS (ES+) m/z 339 (MH^+).

(b) Methyl 9-bromo-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1-carboxylate

A mixture of methyl 2-[7-bromo-2-(methyloxy)-8-quinolinyl]-2-oxiranecarboxylate (4.3g, 12.7 mmol), lithium perchlorate (4.06g, 38 mmol, 3 equivalents), acetonitrile (43 ml) and water (43 ml) was stirred at 85°C for 17 hours. More lithium perchlorate (2 equivalents) was added and the mixture heated at 85°C for 7 hours. More lithium perchlorate (2 equivalents) was added and the mixture heated at 85°C for 17 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and treated with 10% methanol in DCM. The aqueous phase was further extracted with with DCM and the combined organic extracts dried (MgSO4) and evaporated to give a yellow solid (4.2g). Chromatography on silica afforded a pale yellow solid (3.07g, 74%).
MS (ES+) m/z 327 (MH^+).

(c) 1,1-Dimethylethyl {1-[(9-bromo-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)carbamate

A solution of methyl 9-bromo-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-1-carboxylate (1.56g, 4.6 mmol) in methanol (50 ml) was treated at 0°C with sodium borohydride (528 mg, 13.9 mmol). After 1 hour the mixture was allowed to warm to room temperature. After 1 hour at room temperature the mixture was heated to 40°C for 1 hour. The mixture was allowed to cool to room temperature and more sodium borohydride (528 mg, 13.9 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight, then quenched with aqueous ammonium chloride. The mixture was filtered and the filtrate dried over magnesium sulphate. The mixture was filtered and evaporated. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with a 10-30% gradient of methanol in DCM affording a solid (ca 10g). This mixture was suspended in 10% methanol in DCM (100 ml) and stirred overnight. Filtration and evaporation afforded a solid (4.2g) consistent with a mixture of 9-bromo-1-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one and inorganics.
MS (ES+) m/z 297 (MH^+).

A portion of this material (assume 1.5 mmol of 9-bromo-1-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one) was suspended in DCM (17 ml), THF (17 ml) and DMF (1.7 ml) then treated with dibutyl(oxo)stannane (19 mg, 0.07 mmol), 4-methylbenzenesulfonyl chloride (293 mg, 1.5 mmol) and triethylamine (0.3 ml, 2.3 mmol) . After 41 hours chloroform (25 ml), 4-methylbenzenesulfonyl chloride (95 mg) and dibutyl(oxo)stannane (25 mg) were added. After 2 hours the mixture was evaporated onto silica and the mixture subjected to chromatography eluting with a 0-10% gradient of methanol in ethyl acetate affording a

106

white solid (350 mg). This material was consistent with a 2:1 mixture of (9-bromo-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate [MS (ES+) m/z 451 (MH^+)] and 9-bromo-1-(chloromethyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one [MS (ES+) m/z 315 (MH^+)].

This material (350 mg, estimated 0.9 mmol) was treated with 1,1-dimethylethyl (2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)-4-piperidinylcarbamate (for a synthesis, see WO 2004058144 Example 99(h)) (453 mg, 1.3 mmol), sodium carbonate (318 mg, 3 mmol) and ethanol (10 ml) and heated at 38°C for 40 hours. The mixture was evaporated and the residue partitioned between DCM and dilute brine. The organic phase was added to the top of a silica column, eluting with 0-20% gradient of methanol in DCM affording a white foam (400 mg).
MS (ES+) m/z 629 (MH^+).

(d) 1,1-Dimethylethyl {1-[(9-cyano-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)carbamate

A mixture of 1,1-dimethylethyl {1-[(9-bromo-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)carbamate (400 mg, 0.64 mmol), copper(I)cyanide (200 mg, 2.3 mmol) and DMF (6 ml) was heated at 130°C for 16 hours then evaporated to dryness. The residue was partitioned between ethyl acetate/brine/concentrated aqueous ammonia solution. The organic extract was dried and evaporated to give a brown foam. Chromatography eluting with 0-30% gradient of methanol in DCM afforded the product (220 mg, 60%).
MS (+ve ion electrospray) m/z 574 (MH^+).

(e) Title compounds

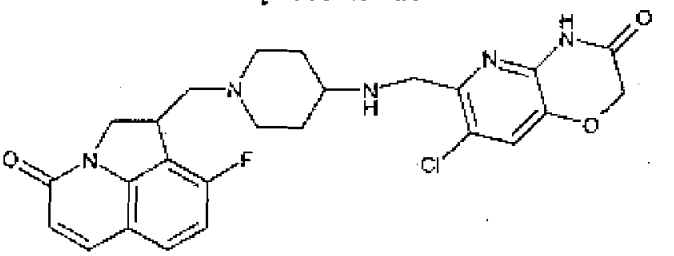
A solution of 1,1-dimethylethyl {1-[(9-cyano-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)methyl]-4-piperidinyl}(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)carbamate (220 mg, 0.38 mmol) in TFA/DCM (5 ml/5 ml) was stirred for 45 minutes then evaporated, azeotroping with chloroform then dried *in vacuo*. The residue was dissolved in DMF/methanol (10 ml/10 ml) and treated with MP-carbonate resin (3g; 3 mmol of carbonate per gramme, 9 mmol). After 30 minutes the mixture was filtered and evaporated affording a brown oil which was subjected to chromatography eluting with 0-30% gradient of methanol in DCM afforded the free base of the title compounds as a pale yellow oil (110 mg, 61%).
^1H NMR (250 MHz) δ($CDCl_3$) 1.40-1.65 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35-2.70 (3H, m), 2.85 (1H, d), 2.92-3.10 (2H, m), 3.35 (1H, d), 3.80 (2H, s), 4.25-4.35 (4H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.10 (1H, s).
MS (+ve ion electrospray) m/z 474 (MH^+).

A portion of this material (90 mg) was first partially purified by preparative C18 HPLC using a 1 inch Luna C18 semi-prep column eluting with a solvent system of 50 mmolar aq. ammonium formate pH 4.0 and acetonitrile. Then the pure (>99%) racemate

107

was resolved into its two enantiomers by preparative chiral HPLC using a 5um Chiralpak IA column eluting with 90:10:0.1- CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine, Rt 2.6 minutes for E1 and 3.3 minutes for E2. Both enantiomers were converted to their monohydrochloride salts, Enantiomer E1 (40 mg) and Enantiomer E2 (39 mg).

Example 55 1-[(4-{[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one Enantiomer E1 Dihydrochloride

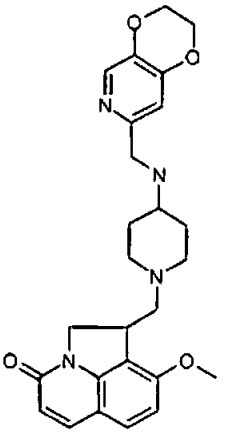


A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (Enantiomer E1, 70 mg, 0.23 mmol) and 7-chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazine-6-carbaldehyde (for a synthesis see WO 2006010040, Preparation 6(h)) (49 mg, 0.23 mmol) in chloroform/methanol (3 ml/3 ml) was stirred for 2 hours then treated with sodium triacetoxyborohydride (146 mg, 0.65 mmol). After 2 hours the solvents were removed. The residue was chromatographed on silica gel, eluting with a 0-10% gradient of methanol in dichloromethane affording the acetate salt of the free base of the title compound (105 mg).
^{1}H NMR (400 MHz) δ($CDCl_3$) 1.55-1.70 (2H, m), 1.95-2.05 (5H, m), 2.15 (1H, t), 2.25 (1H, t), 2.55 (1H, t), 2.70 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10 (1H, m), 4.00-4.05 (3H, m), 4.45-4.50 (2H, m), 4.65 (2H, *s*), 6.65 (2H, m), 6.85 (1H, t), 7.38 (1H, m), 7.68 (1H, d).
MS (+ve ion electrospray) m/z 498 (MH^+).

This material was converted to the title dihydrochloride salt.

Examples 56 and 57 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one , Enantiomers E1 and E2 , Hydrochloride, and 1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one , Enantiomer E1 Dihydrochloride

108



(a) 1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one

A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one dihydrochloride (1.74g, 4.64mmol) in methanol (17mL) at room temperature under argon, was treated with 25% sodium methoxide in methanol (2.5 ml, 11.5mmol). The reaction was then heated to 85°C for 2 hours, then a further addition of 25% sodium methoxide in methanol (5ml) was added. The reaction was left at 85°C overnight (16 hours). A further addition of 25% sodium methoxide in methanol (5ml) was required in the morning and reaction was left at 85°C for most of the day. The reaction mixture was treated with ammonium chloride (saturated) until the pH reached 8, where the solvent was removed under vacuum. The residue was re-dissolved in 10%methanol in DCM and stirred at room temperature for 1 hour with sodium sulphate. This mixture was then filtered and the solvent removed to give a yellow solid (3.81g). This was purified on a 10g SCX column eluting with methanol then 2M ammonia in methanol to give a yellow oily solid (0.832, 57%).
MS (ES+) m/z 314 (MH^+).

(b) Title compound

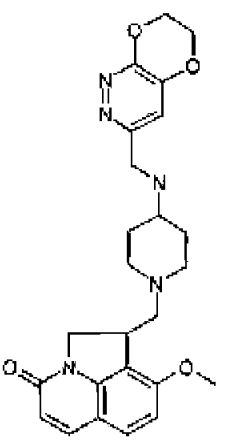
1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (0.108g, 0.345mmol) and 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridine-7-carbaldehyde (see WO2004058144, Example 2(c)) (0.057g, 0.345mmol) was dissolved in chloroform (2.5ml) and methanol (0.25ml) at room temperature under argon. Sodium triacetoxyborohydride (0.219g, 1.03mmol) was then added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 1 hour. After which it was purified by chromatography on silica gel (20g) using a 0–30% methanol in dichloromethane gradient to give the acetate salt of the free base of the title compound as a clear oil (0.175g, 100%).
MS (ES+) m/z 463 (MH^+).
^{1}H NMR (250MHz) δ(MeOD) 1.55-1.97 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.05-2.38 (4H, m), 2.49 (1H, t), 2.90-3.30 (5H, m), 3.94 (3H, s), 4.19 (2H,s), 4.30-4.38 (6H, m), 6.43 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.81 (1H, d), 8.11 (1H, s).

109

A portion of this material (60 mg) was purified firstly on a 5um Chiralpak AD-H column eluting with 80:20:0.1 CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine then finally on a 5um Chiralpak AS-H column eluting with affording 90:10:0.1 CH_3CN:CH_3OH:Isopropylamine affording the E1 enantiomer free base (approximately 10 mg) (Rt 4.8 minutes, 100% ee, 99.5 chemical purity) then the E2 enantiomer free base (approximately 10 mg, Rt 6.9 minutes, 100% ee, 98.5% purity).

Each enantiomer was separately converted to the corresponding hydrochloride salt, by dissolving the free base in methanol and the appropriate amount of 6N HCl was added. The reaction was stirred for approximately 1 hour and the methanol was removed to leave the remaining mono HCl salts. Enantiomer E1 was also converted to the dihydrochloride salt.

Example 58 1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one, Enantiomer 1 Dihydrochloride



A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one, enantiomer E1 (0.301g, 1.0mmol) in methanol (3mL) at room temperature under argon, was treated with 25% sodium methoxide in methanol (0.432ml, 2.0mmol. The reaction was then heated to 85°C for 2 hours, where a further addition of 25% sodium methoxide in methanol (0.432ml) was added and the reaction was left at 85°C overnight (16 hours). Again, further addition of 25% sodium methoxide in methanol (1.73ml) was required and the reaction was left at 85°C for a couple of hours. The reaction was cooled to room temperature. Ammonium chloride (saturated) was then added until the pH was at 8, then the solvent was removed under vacuum. The residue was re-dissolved in 10%MeOH in DCM and stirred at room temperature for 1 hour, whereupon sodium sulphate was added. This mixture was then filtered and the solvent removed to give a yellow solid (2.49g). This was purified on a 10g SCX column eluting with methanol then 2M ammonia in methanol to give an oily solid (0.693).

This material was consistent with a mixture of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one and inorganic material.

110

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

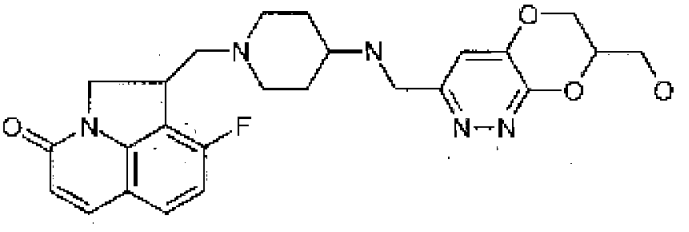
A portion of this material (108 mg) and 6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (0.057g, 0.345mmol) was dissolved in chloroform (2.5ml) and methanol (0.25ml) at room temperature under argon. Sodium triacetoxyborohydride (0.219g, 1.03 mmol) was then added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 16 hours. The reaction was then diluted with 5ml sodium bicarbonate (saturated), and the aqueous was then separated then further extracted with 10% methanol in DCM (3 × 5ml). The organics were combined, dried (Na_2SO_4), filtered and the solvent was removed giving a yellow solid (0.120g). This was then purified by chromatography on silica gel (20g) using a 0–30% methanol in dichloromethane gradient to give the free base of the title compound as a clear oil (54 mg).

^1H NMR (250MHz) δ(MeOD) 1.46-1.58 (2H, m), 1.82-2.26 (5H, m), 2.42 (1H, t), 2.49-2.62 (1H, m), 2.80 (1H, br d), 2.95 (1H, dd), 3.19 (1H, br d), 3.93 (3H, s), 3.97 (1H, s), 4.28-4.38 (2H, m), 4.39-4.47(2H, m), 4.51-4.62 (2H, m), 6.42 (1H, d), 6.96(1H, d), 7.24 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.79 (1H, d).

MS (ES+) m/z 464 (MH^+).

This material was converted to the dihydrochloride salt by treating a solution in methanol (1ml) with excess 1M hydrochloric acid in methanol (0.1ml) followed by evaporation to dryness.

Example 59 9-Fluoro-1-{[4-({[(7*R/S*)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-3-yl]methyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Diastereomer D1 Dihydrochloride



(a) 3,6-Dichloro-4-({[(4R/S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl}oxy)pyridazine

[(4R/S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (3.3ml) in THF was cooled in ice and sodium hydride (1.2g, 60% dispersion in oil) was added below 10°C internal temperature. After 15 mins 3,4,6-trichloropyridazine (5g, 27.2mmol) was added and the mixture stirred overnight. Ice/water was added and the mixture evaporated. The residue was diluted with water and extracted with DCM. The extracts were dried and evaporated to give the product (4.78g,63% yield).

MS (ES+) m/z 280 (MH^+).

(b) (2R/S)-3-[(3,6-Dichloro-4-pyridazinyl)oxy]-1,2-propanediol

A solution of 3,6-dichloro-4-({[(4R/S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl}oxy)pyridazine (4.78g 17.2mmol) in methanol (100ml) and 4M hydrogen chloride in dioxan (100ml) was stirred for 3h. The reaction mixture was evaporated and

511

azeotroped with toluene. The residue was dissolved in 10% methanol in DCM (100ml) to the residue and treated with MP-carbonate (50g). Further MP-carbonate (50g and 25g) was added after 2h and overnight stirring. After a further 2h the mixture was filtered and evaporated. Chromatography on silica gel eluting with 10-20% methanol in DCM gave the product (1.89g, 46%).
MS (ES+) m/z 240 (MH^+).

(c) [(7R/S)-3-Chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-7-yl]methanol

(2R/S)-3-[(3,6-Dichloro-4-pyridazinyl)oxy]-1,2-propanediol (1.89g,) was azeotroped twice with dioxan (20ml), then dissolved in dioxan and stirred with lithium hydride for 4 days at 104 °C The mixture was quenched with ice and acidified to pH 7-8 with 2M hydrochloric acid then evaporated. The residue was extracted with chloroform and the extracts were dried and evaporated. Chromatography on silica gel eluting with 1-3% methanol in DCM gave the product (147mg).
MS (ES+) m/z 203 (MH^+).

(d) [(7R/S)-3-Ethenyl-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-7-yl]methanol

[(7R/S)-3-Chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-7-yl]methanol (147mg, 0.72mmol) in 1,2-dimethoxyethane was degassed with a stream of argon. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (18mg), triethenylboroxin.pyridine (110mg) potassium carbonate (100mg) and water (1.5ml) were added and the mixture heated at 100 °C overnight. The mixture was evaporated and chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate gave the title compound (94mg, 67%yield).
MS (ES+) m/z 195 (MH^+).

(e) (7R/S)-7-(Hydroxymethyl)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde

[(7R/S)-3-Ethenyl-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-7-yl]methanol (94mg) in dioxan (4.4ml) and water (0.85ml) was stirred with 4M aqueous osmium tetroxide (0.43ml) and sodium periodate (238mg) for 7h. The mixture was evaporated and diluted with methanol, ethyl acetate and DCM. Silica was added and the mixture evaporated and chromatographed on silica eluting with 0-40% methanol in ethyl acetate to give the product (19mg, 20% yield).
MS (ES+) m/z 197 (MH^+).

(f) Title compound

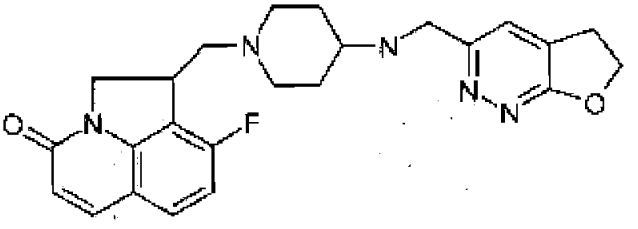
(7R/S)-7-(Hydroxymethyl)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (19mg, 0.097mmol) and 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (35mg, 0.116mmol) in methanol (0.5ml) and chloroform (3ml) was stirred with 3A sieves for 24h. Sodium triacetoxy borohydride (62mg) was added and the mixture stirred for 72h with addition of further sodium triacetoxyborohydride after 8h. Saturated sodium carbonate (5 drops) was added followed by silica. Then the mixture evaporated and chromatographed on silica

112

eluting with 0-20% methanol in dichloromethane to give the free base of the title compound.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ 7.82 (1H, s), 7.51 (1H, m), 7.21 (1H, m), 6.97 (1H, t), 6.63 (1H, d), 4.60-4.40 (3H, m), 4.29 (1H, m), 4.73 (3H, m), 3.92 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.91 (2H, m), 2.70 (1H, m), 2.58 (1H, t), 2.27 (1H, t), 2.14 (1H, t) 1.56 (2H, m).

The free base was dissolved in methanol and DCM, 4M hydrogen chloride in dioxan (0.4ml) was added and the precipitate triturated with ether and dried to give the title compound (32mg)
LC/MS (+ve ion electrospray): *m/z* 482 (MH^+).

Example 60 1-({4-[(5,6-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 hydrochloride



(a) (3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)acetic acid

A mixture of (2,5-dioxo-2,5-dihydro-3-furanyl)acetic acid (9g) and hydrazine sulphate (7.2g) in water was heated to reflux for 4 hours then allowed to cool to ambient temperature. The precipitate was filtered, washing with water then acetone. Drying *in vacuo* afforded a white solid (8.04g, 82%).
MS (ES+) m/z 171 (MH^+).

(b) Methyl (3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)acetate

A mixture of (3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)acetic acid, (5.0g), methanol (75 ml) and 4M hydrochloric acid in dioxan (20 ml) was stirred overnight. Evaporation afforded a white solid.
MS (ES+) m/z 185 (MH^+).

(c) 4-(2-Hydroxyethyl)-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione

A suspension of methyl (3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridazinyl)acetate (11.1g, 60.3 mmol) in THF (2 litres) was sonicated to give a fine dispersion. The mixture was colled to -15°C and treated dropwise with a solution of lithium aluminium hydride in THF (1M; 90 ml, 90 mmol). The mixture was stirred at 0oC for 2 hours. Sodium hydroxide (2M; 15 ml, 30 mmol) was added, then the mixture was acidified with 5M hydrochloric acid to around pH4-5. The supernatant was decanted off and discarded. The oily residue was extracted with water/methanol (500 ml/ 1 litre). This extract was decanted from the remaining residue, treated with silica and evaporated. The silica

113

residue was added to the top of a column, eluting with 10-30% methanol in DCM affording a pale yellow oil (2.7g).
MS (ES+) m/z 157 (MH^+).

(d) 5,6-Dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3(2H)-one

A mixture of 4-(2-hydroxyethyl)-1,2-dihydro-3,6-pyridazinedione (2.7g) in THF (200 ml) was treated with triphenylphosphine (6.6g) and bis(1-methylethyl) (E)-1,2-diazenedicarboxylate (5.0 ml) was warmed to 40°C. After 3 hours the mixture was evaporated and chromatographed onto silica which was added to the top of a column. Chromatography eluting with 0-10% methanol in DCM afforded impure product (420 mg) which was further purified by chromatography in a similar manner affording the product (390 mg).
MS (ES+) m/z 139 (MH^+).

(e) 5,6-Dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3-yl trifluoromethanesulfonate

A solution of 5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3(2H)-one (780 mg) in DMF (15 ml) was treated with sodium hydride (435 mg) then after 2 hours with N-phenyltrifluoromethanesulphonimide (3.62g). After 2 hours the mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was further extracted (twice) with ethyl acetate and the combined organic extracts dried and evaporated affording the product (937 mg).
MS (ES+) m/z 271 (MH^+).

(f) 3-Ethenyl-5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazine

A solution of 5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3-yl trifluoromethanesulfonate (500 mg, 1.85 mmol) in dimethoxyethane (20 ml) was degassed then treated with tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (116 mg), potassium carbonate (257 mg), 2,4,6-trivinylcyclotriboroxane pyridine complex (416 mg) and water (3.6 ml).The mixture was stirred at 80°C for 2 hours then partitioned between DCM and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous phase was extracted with 10% methanol in DCM then the combined organic extracts dried and evaporated. The residue was chromatographed eluting with ethyl acetate affording a white solid (111 mg, 36%).
MS (ES+) m/z 149 (MH^+).

(g) 5,6-Dihydrofuro[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde

A mixture of 3-ethenyl-5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazine (110 mg, 0.74 mmol), 4% osmium tetroxide in water (0.66 ml), sodium periodate (367 mg), dioxan (6.6 ml) and water (1.3 ml) was stirred for 3 hours. The mixture was evaporated and the residue treated with chloroform and added to the top of a column. Elution with ethyl acetate afforded the product (23 mg).
MS (ES+) m/z 151 (MH^+).

(h) Title compound

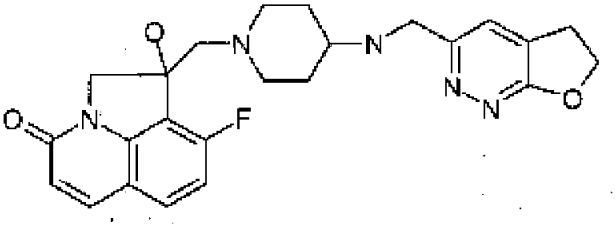
A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 (52mg, 0.173 mmol) and 5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (23 mg, 0.153 mmol) in DCM/methanol (3 ml/0.5 ml) was stirred overnight then treated with sodium triacetoxyborohydride (97 mg). After 8 hours more sodium triacetoxyborohydride (97 mg) was added and the mixture stirred overnight. The mixture was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and 10% methanol in DCM. The extract was dried and evaporated then the residue chromatographed eluting with 0-20% methanol in DCM affording the free base of the title compound (34 mg).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.35-1.55 (2H, m), 1.80-2.10 (4H, m) 2.20 (1H, t), 2.40-2.65(2H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 3.32 (2H, t), 3.95-4.05 (3H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.70 (2H, t), 6.65 (1H, d), 6.85 (1H, t), 7.35-7.42 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.78 (1H, d).

MS (ES+) m/z 436 (MH^+).

The free base was dissolved in methanol (2 ml) and treated with 0.1 M hydrochloric acid (0.8 ml) then evaporated. The residue was dissolved in methanol and added to ether. The resulting solid was isolated by centrifugation and dried in vacuo (26 mg).

Example 61 1-({4-[(5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Hydrochloride



A solution of 1-[(4-amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one enantiomer E1 (48 mg,) and 5,6-dihydrofuro[2,3-c]pyridazine-3-carbaldehyde (20 mg, 0.133 mmol) in DCM/methanol (3 ml/0.5 ml) was stirred overnight then treated with sodium triacetoxyborohydride (85 mg). After 7 hours a further portion of sodium triacetoxyborohydride (85 mg) was added. After 17 hours the mixture was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and 10% methanol in DCM. The extract was dried and evaporated then the residue chromatographed eluting with 0-20% methanol in DCM affording the free base of the title compound (8 mg).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1.40-1.65 (2H, m), 1.90-2.70 (5H, m) 2.80 (1H, d), 2.90-3.05 (2H, m), 3.30-3.40 (3H, m), 4.05 (2H, s), 4.30-4.45 (2H, m), 4.70 (2H, t), 6.62 (1H, d), 6.90 (1H, t), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.70 (1H, d).

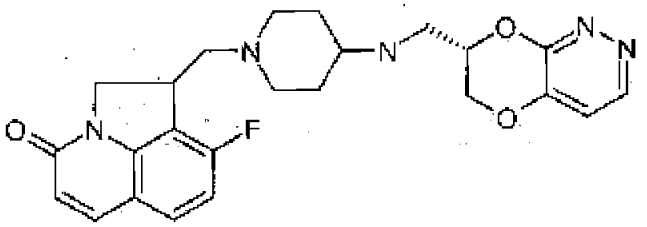
MS (ES+) m/z 452 (MH^+).

This material was converted to the title compound by treating a methanolic solution of hydrochloric acid and evaporating, followed by dissolving the residue in 20%

116

methanol in DCM then precipitating with ether and isolating by centrifugation, giving a white solid (4.5 mg).

Example 62 (1*R/S*)-1-[(4-{[(7*S*)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-7-ylmethyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one fumarate



(a) 3,6-Dichloro-4-{[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]oxy}pyridazine

A solution of (2*R*)-2-oxiranylmethanol (400 mg) in THF (50 ml) was cooled in an ice bath and treated with sodium hydride (60% dispersion, 230 mg). After the addition was complete 3,4,6-trichloropyridazine (1.0g) was added portionwise and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed by evaporation and the residue partitioned between DCM and water. The aqueous phase was further twice extracted with DCM then the combined residues dried and evaporated affording the product (1.1g).
MS (+ve ion electrospray) m/z 221 (MH+).

(b) (2*S*)-1-Azido-3-[(3,6-dichloro-4-pyridazinyl)oxy]-2-propanol

A mixture of 3,6-dichloro-4-{[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]oxy}pyridazine (1.1g) and sodium azide (600 mg) in dioxan/water (25 ml/5 ml) was heated to reflux for 7 hours then concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with brine, dried and evaporated. The residue was chromatographed eluting with hexane then 5% methanol in DCM affording the product (400 mg).
MS (+ve ion electrospray) m/z 264 (MH+).

(c) (7*S*)-7-(Azidomethyl)-3-chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine

A mixture of (2*S*)-1-azido-3-[(3,6-dichloro-4-pyridazinyl)oxy]-2-propanol (400 mg) and lithium hydride (200 mg) in dioxan (50 ml) were heated under reflux over the weekend. The mixture was treated with ice then taken to approximately pH7.5 with 5M hydrochloric acid then concentrated to a low volume. The mixture was partitioned between water and DCM. The aqueous phase was extracted a further three times with DCM and the combined extracts dried and evaporated. Chromatography eluting with 0-10% methanol in DCM afforded the product (250 mg).
MS (+ve ion electrospray) m/z 228 (MH+).

(d) [(7*S*)-6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-7-ylmethyl]amine hydrochloride

A solution of (7S)-7-(azidomethyl)-3-chloro-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazine (250 mg) in ethanol (15 ml) was hydrogenated over 10% palladium on charcoal (120 mg) for 18 hours. The mixture was filtered and evaporated affording the product (220 mg).

(e) Title compound

A mixture of [(7S)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridazin-7-ylmethyl]amine hydrochloride (220 mg), (1R/S)-9-fluoro-1-[(4-oxo-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one (330 mg), sodium acetate (540 mg), acetic acid (30 drops) and 3A molecular sieves in methanol/DCM (15 ml/15 ml) was stirred for 2 hours then treated with sodium cyanoborohydride (280 mg) and stirred overnight. The mixture was basified and extracted with 10% methanol in DCM followed by drying and evaporation. The residue was chromatographed eluting with 0-50% methanol/DCM affording the free base of the title compound (29 mg).
δH (CDCl3, 400MHz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 2.88 (1H, dd), 2.95-3.05 (3H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.20-4.55 (5H, m), 6.65 (1H, d), 6.90 (1H, t), 6.95 (1H, d), 7.45 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.68 (1H, d).
MS (+ve ion electrospray) m/z 452 (MH+).

This material (29 mg) was dissolved in methanol/DCM and treated with a solution of fumaric acid in methanol followed by ether. The resultant precipitate was isolated by centrifugation and then dried *in vacuo* (13 mg).

Biological Activity

Antimicrobial Activity Assay:

Whole-cell antimicrobial activity was determined by broth microdilution using the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommended procedure, Document M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". The compounds were tested in serial two-fold dilutions ranging from 0.016 to 16 mcg/mL.

Compounds were evaluated against a panel of Gram-positive organisms, including *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*.

In addition, compounds were evaluated against a panel of Gram-negative strains including *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* and *Stenotrophomonas maltophilia*.

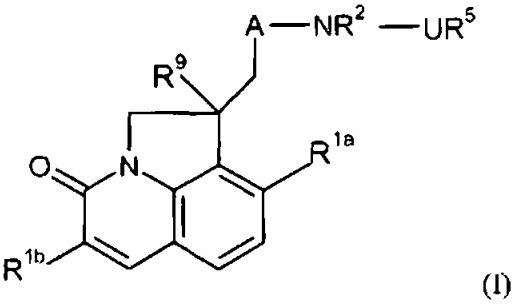
The minimum inhibitory concentration (MIC) was determined as the lowest concentration of compound that inhibited visible growth. A mirror reader was used to assist in determining the MIC endpoint.

Each of Examples 1-61, as identified in the present application, tested in at least one exemplified salt form, had a MIC $\leq 2\mu g/ml$ against a strain of at least one of the

118

Claims

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof:

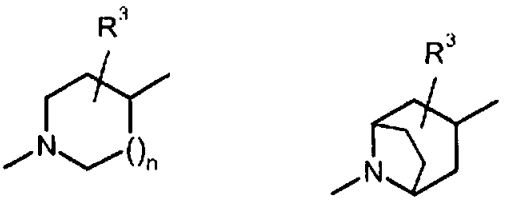


(I)

wherein:

R^{1a} and R^{1b} are independently selected from hydrogen; halogen; cyano; (C_{1-6})alkyl; (C_{1-6})alkylthio; trifluoromethyl; trifluoromethoxy; carboxy ; hydroxy optionally substituted with (C_{1-6})alkyl or (C_{1-6})alkoxy-substituted(C_{1-6})alkyl; (C_{1-6})alkoxy-substituted(C_{1-6})alkyl; hydroxy (C_{1-6})alkyl; an amino group optionally N-substituted by one or two (C_{1-6})alkyl, formyl, (C_{1-6})alkylcarbonyl or (C_{1-6})alkylsulphonyl groups; or aminocarbonyl wherein the amino group is optionally substituted by (C_{1-4})alkyl;

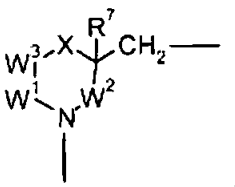
R^2 is hydrogen, or (C_{1-4})alkyl, or together with R^6 forms Y as defined below;
A is a group (ia) or (ib):



(ia) or (ib) (i)

in which: R^3 is as defined for R^{1a} or R^{1b} or is oxo and n is 1 or 2:

or A is a group (ii)



(ii)

W^1, W^2 and W^3 are CR^4R^8
or W^2 and W^3 are CR^4R^8 and W^1 represents a bond between W^3 and N.

119

X is O, CR^4R^8, or NR^6;

one R^4 is as defined for R^{1a} and R^{1b} and the remainder and R^8 are hydrogen or one R^4 and R^8 are together oxo and the remainder are hydrogen;

R^6 is hydrogen or (C_{1-6})alkyl; or together with R^2 forms Y;

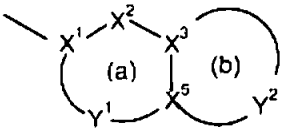
R^7 is hydrogen; halogen; hydroxy optionally substituted with (C_{1-6})alkyl; or (C_{1-6})alkyl;

Y is $CR^4R^8CH_2$; $CH_2CR^4R^8$; (C=O); CR^4R^8; CR^4R^8(C=O); or (C=O)CR^4R^8;

or when X is CR^4R^8, R^8 and R^7 together represent a bond;

U is selected from CO, and CH_2 and

R^5 is an optionally substituted bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring system (B):



(B)

containing up to four heteroatoms in each ring in which

at least one of rings (a)and (b) is aromatic;

X^1 is C or N when part of an aromatic ring, or CR^{14} when part of a non-aromatic ring;

X^2 is N, NR^{13}, O, $S(O)_X$, CO or CR^{14} when part of an aromatic or non-aromatic ring or may in addition be $CR^{14}R^{15}$ when part of a non aromatic ring;

X^3 and X^5 are independently N or C;

Y^1 is a 0 to 4 atom linker group each atom of which is independently selected from N, NR^{13}, O, $S(O)_X$, CO and CR^{14} when part of an aromatic or non-aromatic ring or may additionally be $CR^{14}R^{15}$ when part of a non aromatic ring;

Y^2 is a 2 to 6 atom linker group, each atom of Y^2 being independently selected from N, NR^{13}, O, $S(O)_X$, CO, CR^{14} when part of an aromatic or non-aromatic ring or may additionally be $CR^{14}R^{15}$ when part of a non aromatic ring;

each of R^{14} and R^{15} is independently selected from: H; (C_{1-4})alkylthio; halo; carboxy(C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkoxycarbonyl; (C_{1-4})alkylcarbonyl; (C_{1-4})alkoxy (C_{1-4})alkyl; hydroxy; hydroxy(C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkoxy; nitro; cyano; carboxy; amino or aminocarbonyl optionally mono- or di-substituted by (C_{1-4})alkyl; or

R^{14} and R^{15} may together represent oxo;

each R^{13} is independently H; trifluoromethyl; (C_{1-4})alkyl optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkylthio, halo or trifluoromethyl; (C_{2-4})alkenyl; (C_{1-4})alkoxycarbonyl; (C_{1-4})alkylcarbonyl; (C_{1-6})alkylsulphonyl; aminocarbonyl wherein the amino group is optionally mono or disubstituted by (C_{1-4})alkyl;

120

each x is independently 0, 1 or 2; and
R^9 is hydrogen or hydroxy.

2. A compound according to claim 1 wherein R^{1a} is methoxy, fluoro or cyano and R^{1b} is hydrogen.

3. A compound according to any preceding claim wherein R^2 is hydrogen.

4. A compound according to any preceding claim wherein R^9 is hydrogen.

5. A compound according to any preceding claim wherein A is a group (ia) in which n is 1 and R^3 is hydrogen or hydroxy.

6. A compound according to any of claims 1 to 4 wherein A is (ii), W^1 is a bond, X, W^2 and W^3 are each CH_2 and R^7 is H.

7. A compound according to any preceding claim wherein U is CH_2.

8. A compound according to any preceding claim wherein R^5 is an aromatic heterocyclic ring (B) having 8-11 ring atoms including 2-4 heteroatoms of which at least one is N or NR^{13} in which Y^2 contains 2-3 heteroatoms, one of which is S and 1-2 are N, with one N bonded to X^3, or the heterocyclic ring (B) has ring (a) aromatic selected from optionally substituted benzo, pyrido and pyridazino and ring (b) non aromatic and Y^2 has 3-5 atoms, including at least one heteroatom, with O, S, CH_2 or NR^{13} bonded to X^5 where R^{13} is other than hydrogen, and either NHCO bonded via N to X^3, or O, S, CH_2 or NH bonded to X^3.

9. A compound according to any of claims 1 to 7 wherein R^5 is selected from:
3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl;
3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl;
6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl;
6,7-dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl;
6,7-dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazin-3-yl;
2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-yl; and
[1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-yl.

10. A compound selected from:

121

1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one, Enantiomer E2;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one, Enantiomer E1;
1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Diastereomer 1;
1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Diastereomer 2;
9-Fluoro-1-({(3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-[([1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
9-Fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-{[(6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyridazino[3,4-*b*][1,4]thiazin-3-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-5-ylmethyl)amino]-3-hydroxy-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
9-Fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hydroxy-4-{[(7-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2;
9-Fluoro-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E1;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]piperidin-1-yl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
9-Fluoro-1-hydroxy-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;

122

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(2,3-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(1,2,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E2;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
9-Fluoro-1-[(4-{[(5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[3,2-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(6,7-Dihydro-5H-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
9-Fluoro-1-[((3*R*)-3-{[([1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-{[(3*R*)-3-({[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
9-Fluoro-1-{[(3*R*)-3-({[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;

123

9-Fluoro-1-{[(3*R*)-3-({[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-[((3*R*)-3-{[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
9-Fluoro-1-[(3-{[([1,3]oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-{[3-({[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-{[3-({[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Isomer 1, 2, 3 or 4;
1-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[([1,3]Oxathiolo[5,4-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-[(4-{[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(3,4-Dihydro-2*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridin-6-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-[(3-{[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]methyl}-1-pyrrolidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]oxathiino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E2;
9-Fluoro-1-{[3-({[(3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]thiazin-6-yl)methyl]amino}methyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile (Enantiomer E1);
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile (Enantiomer E2);
1-(R/S)-[(4-{[(3*S*)-2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*b*]pyridin-3-ylmethyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-({4-[(6,7-Dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E1;

1-({4-[(6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
9-Fluoro-1-[(4-{[(6-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyridazino[3,4-*b*][1,4]thiazin-3-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E1;
1-({4-[(2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-1-hydroxy-4-oxo-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-9-carbonitrile Enantiomer E2;
1-[(4-{[(7-Chloro-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-6-yl)methyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-c]pyridin-7-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one , Enantiomer E2;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one, Enantiomer 1;
9-Fluoro-1-{[4-({[(7*R/S*)-7-(hydroxymethyl)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-yl]methyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Diastereomer D1;
1-({4-[(5,6-Dihydrofuro[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1;
1-({4-[(5,6-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1; and
(1*R/S*)-1-[(4-{[(7*S*)-6,7-dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-7-ylmethyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
or a pharmaceutically acceptable salt and/or solvate thereof.

11. A compound selected from:
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono 4-methylbenzene sulphonate salt;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt;
1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt anhydrate 1; and

1-({4-[(6,7-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-*c*]pyridazin-3-ylmethyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one Enantiomer E1 Mono (2E)-2-butenedioate salt trihydrate.

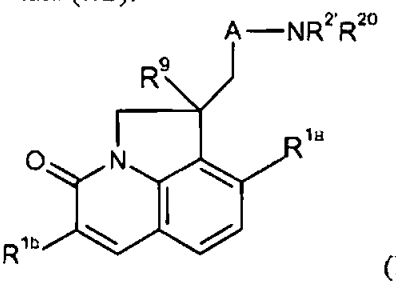
725

12. A method of treatment of bacterial infections in mammals, particularly in man, which method comprises the administration to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound according to claim 1.

13. The use of a compound according to claim 1 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of bacterial infections in mammals.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

15. A compound of formula (IIB):



(IIB)

in which R^{20} is hydrogen.

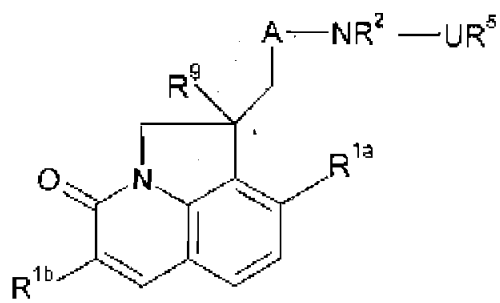
16. A compound according to claim 15 selected from:
1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one enantiomer E1;
1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one enantiomer E2;
1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one;
1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-fluoro-1-hydroxy-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-{[(3*R*)-3-(Aminomethyl)-1-pyrrolidinyl]methyl}-9-fluoro-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-1,2-dihydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-one;
1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-4-oxo-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-9-carbonitrile; and
1-[(4-Amino-1-piperidinyl)methyl]-9-(methyloxy)-1,2-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-one.

Compuestos

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones que los contienen y a su utilización como compuestos antibacterianos.

Las publicaciones internacionales WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2006002047, WO2006014580, WO2006010040, WO2006017326, WO2006012396, WO2006017468, WO2006020561, WO2006081179, WO2006081264, WO2006081289, WO2006081178, WO2006081182, WO01/25227, WO02/40474, WO02/07572, WO2004024712, WO2004024713, WO2004035569, WO2004087647, WO2004089947, WO2005016916, WO2005097781, WO2006010831, WO2006021448, WO2006032466, WO2006038172 y WO2006046552 describen derivados de quinolina, naftiridina, morfolina, ciclohexano, piperidina y piperazina que tienen actividad antibacteriana. La publicación internacional WO2004104000 describe compuestos de anillo tricíclico condensado capaces de actuar selectivamente sobre los receptores cannabinoides.

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables :



(I)

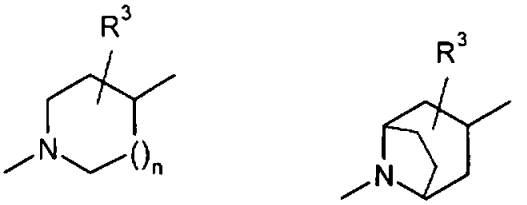
en donde:

178

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo (C_{1-6}); alquil(C_{1-6})tio; trifluorometilo; trifluorometoxi; carboxi; hidroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}) o alcoxi(C_{1-6}) sustituido alquilo (C_{1-6}); alcoxi(C_{1-6}) sustituido alquilo (C_{1-6}); hidroxialquilo (C_{1-6}); un grupo amino opcionalmente N-sustituido con uno o dos alquilo (C_{1-6}), formilo, grupos alquil(C_{1-6}) carbonilo o alquil(C_{1-6}) sulfonilo; o aminocarbonilo en donde el grupo amino está opcionalmente sustituido por alquilo (C_{1-4})

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_{1-4}), o junto con R^6 forma Y según se define a continuación;

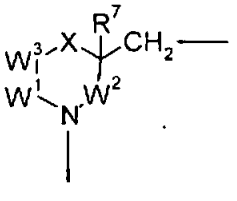
A es un grupo (ia) o (ib):



(ia) or (ib)

en el que: R^3 es según se define para R^{1a} o R^{1b} o es oxo y n es 1 o 2:

o A es un grupo (ii)



(ii)

W^1, W^2 y W^3 son CR^4R^8

o W^2 y W^3 son CR^4R^8 y W^1 representa un enlace entre W^3 y N.

X es O, CR^4R^8, o NR^6;

un R^4 es según se define para R^{1a} y R^{1b} y los

129

restantes y R^8 son hidrógeno o un R^4 y R^5 son conjuntamente oxó y los restantes son hidrógeno;

R^6 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}); o junto con R^2 forma Y;

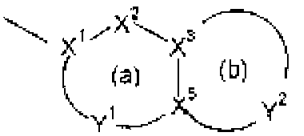
R^7 es hidrógeno; halógeno; hidroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}); o alquilo (C_{1-6});

Y es $CR^4R^8CH_2$; $CH_2CR^4R^8$; (C=O); CR^4R^8; $CR^4R^8(C=O)$; o $(C=O)CR^4R^8$;

o cuando X es CR^4R^8, R^6 y R^7 representan juntos un enlace;

U está seleccionado de CO, y CH_2 y

R^5 es un sistema de anillo bicíclico, carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido (B):



(B)

que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo en el cual

al menos uno de los anillos (a) y (b) es aromático;

X^1 es C o N cuando forma parte de un anillo aromático, o CR^{14} cuando forma parte de un anillo no aromático;

X^2 es N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO o CR^{14} cuando es parte de un anillo aromático o no aromático, o puede ser además $CR^{14}R^{15}$ cuando es parte de un anillo no aromático;

X^3 y X^5 son independientemente N o C;

Y^1 es un grupo enlazador de 0 a 4 átomos en el que cada átomo está seleccionado independientemente de N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO y CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o puede ser adicionalmente

$CR^{14}R^{15}$ cuando forma parte de un anillo no aromático;

Y^2 es un grupo enlazador de 2 a 6 átomos, en el que cada átomo de Y^2 se selecciona independientemente de N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o puede ser adicionalmente $CR^{14}R^{15}$ cuando forma parte de un anillo no aromático;

cada uno de R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente de: H; alquil(C_{1-4})tio; halo; alquil (C_{1-4}) carboxilo; alquilo (C_{1-4}); alcoxi(C_{1-4})carbonilo; alquil(C_{1-4})carbonilo; alcoxi (C_{1-4}) alquilo (C_{1-4}); hidroxi; hidroxialquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); nitro; ciano; carboxi ; amino o aminocarbonilo opcionalmente mono o di sustituido por alquilo (C_{1-4}); o

R^{14} y R^{15} pueden representar conjuntamente oxo;

cada R^{13} es independientemente H; trifluorometilo; alquilo (C_{1-6}) opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), alquil(C_{1-6})tio, halo o trifluorometilo; alquenilo (C_{2-6}); alcoxi(C_{1-6})carbonilo; alquil(C_{1-4})carbonilo; alquil(C_{1-6})sulfonilo; aminocarbonilo en el cual el grupo amino está opcionalmente mono o disustituido por alquilo (C_{1-4});

cada x es independientemente 0, 1 ó 2; y

R^9 es hidrógeno o hidroxi.

Esta invención también proporciona un método de tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente en eres humanos, y dicho método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto específico cada R^{1a} y R^{1b} es independientemente hidrógeno, (alcoxi (C_{1-4}), alquil(C_{1-4})tio, alquilo (C_{1-4}), ciano, carboxi, hidroximetilo o halógeno; más particularmente hidrógeno, metoxi, metilo, ciano, o halógeno.

En determinadas realizaciones cada R^{1a} y R^{1b} es hidrógeno, metoxi, metilo, o halógeno, como cloro o fluoro. En algunas realizaciones solamente un grupo R^{1a} o R^{1b} es distinto a hidrógeno. En realizaciones específicas R^{1a} es metoxi, fluoro o ciano y R^{1b} es hidrógeno, más particularmente R^{1a} es fluoro y R^{1b} es hidrógeno.

En un aspecto específico R^2 es hidrógeno.

En un aspecto específico R^9 es hidrógeno.

Los ejemplos específicos de R^3 incluyen hidrógeno; hidroxi opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; halógeno; alquilo (C_{1-4}); 1-hidroxi-alquilo (C_{1-4}); aminocarbonilo opcionalmente sustituido. Más particularmente, los grupos R^3 son hidrógeno; $CONH_2$; 1-hidroxialquilo por ejemplo CH_2OH; hidroxi opcionalmente sustituido por ejemplo metoxi; amino opcionalmente

sustituido; y halógeno, en particular fluoro. Más particularmente R^3 es hidrógeno, hidroxi o fluoro.

En un aspecto específico, cuando A es (ia), n es 1. En otro aspecto R^3 está en la posición 3 o 4. En otro aspecto más específico, A es (ia), n es 1 y R^3 está en la posición 3, y más particularmente está en *posición relativa cis* con respecto al grupo NR^2.

En realizaciones específicas, A es un grupo (ia) en el cual n es 1 y R^3 es hidrógeno o hidroxi.

En un aspecto específico, cuando A es (ii), X es CR^4R^8 y R^8 es H o OH y más particularmente OH está en *posición relativa trans* con respecto a R^7. En otro aspecto W^1 es un enlace. En otro aspecto R^7 es H. En realizaciones específicas W^1 es un enlace, X, W^2 y W^3 son cada uno de ellos CH_2 y R^7 es H.

En determinadas realizaciones U es CH_2.

En ciertas realizaciones R^5 es un anillo heterocíclico aromático (B) con 8-11 átomos en el anillo que incluyen 2-4 heteroátomos de los cuales al menos uno es N o NR^{13} en el que, en realizaciones específicas, Y^2 contiene 2-3 heteroátomos, uno de los cuales es S y 1-2 son N, con un N enlazado a X^3.

En realizaciones alternativas el anillo heterocíclico (B) tiene el anillo (a) aromático seleccionado de benzo, pirido y piridazino opcionalmente sustituido y el anillo (b) no aromático e Y^2 tiene 3-5 átomos, más particularmente 4 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, con O, S, CH_2 o NR^{13} enlazado a X^5 en donde R^{13} es distinto de hidrógeno, y o bien NHCO está enlazado por medio de N a X^3, o O, S, CH_2 o NH está

enlazado a X^3. En un aspecto especifico el anillo (a) contiene nitrógeno aromático, y más particularmente el anillo (a) es piridina o pirazina. Los ejemplos de anillos (B) incluyen los siguientes opcionalmente sustituidos:

(a) y (b) aromáticos

1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]-piridin-2-ilo, 3H-imidazo[4,5-b]-pirid-2-ilo, 3H-quinazolin-4-ona-2-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzo[1,2,3]-tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,5]-oxadiazol-5-ilo, benzofur-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, cromen-4-ona-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo-[1,2-a]-pirimidin-2-ilo, indol-2-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-3-ilo, [1,8]-naftiridin-3-ilo, oxazolo[4,5-b]-piridin-2-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinoxalin-2-ilo, indan-2-ilo, naftalen-2-ilo, 1,3-dioxo-isoindol-2-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 3H-benzooxazol-2-ona-6-ilo, 3H-benzocxazol-2-tiona-6-ilo, 3H-benzotiazol-2-ona-5-ilo, 3H-quinazolin-4-ona-2-ilo, 3H-quinazolin-4-ona-6-ilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,4]oxazin-2-ona-3-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, cinolin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridazin-2-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona-2-ilo, pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona-3-ilo, quinazolin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona-7-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, tiazolo[5,4-b]piridin-6-ilo, 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo, 1-oxo-1,2-dihidro-

isoquinolin-3-ilo, tiazolo[4,5-b]piridin-5-ilo, [1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridin-6-ilo, 2H-isoquinolin-1-ona-3-ilo

(a) no es aromático

(2S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilo, (2S)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo, 3-(R,S)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazin-3-ilo, 3-(R)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-ilo, 3-(S)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxan-2-ilo, 3-substituido-3H-quinazolin-4-on-2-ilo, (7S)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-ilo

(b) no es aromático

1,1,3-trioxo-1,2,3,4-tetrahidro1 $^{\lambda 6}$-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-sustituido-3*H*-benzooxazol-2-ona-6-ilo, 3-sustituido-3*H*-benzooxazol-2-tiona-6-ilo, 3-sustituido-3*H*-benzotiazol-2-ona-6-ilo, 4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona-6-ilo (3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo), 4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona-6-ilo (3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo), 4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona-7-ilo, 4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]tiazepin-7-ilo, 5-oxo-2,3-dihidro-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-6-ilo, 1*H*-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-2-ona-7-ilo (2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b]tiazin-7-ilo), 2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-b]tiazin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]tiazin-6-ilol, 3,4-

dihidro-1*H*-quinolin-2-ona-7-ilo, 3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona-7-ilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-ilo, 2-oxo-3,4-dihidro-1*H*-[1,8]naftiridin-6-ilo, 6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-8-tia-1,2,5-triaza-naftalen-3-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-7-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-7-ilo, 6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-ilo, [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-c]piridin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxín-7-ilo, 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-b]piridin-7-ilo, 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilo, 5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-ilo, 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-ilo, 6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-piridazino[3,4-b][1,4]tiazin-3-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilo, benzotiazol-5-ilo, tiazolo-[5,4-b]piridin-6-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirido[2,3-b][1,4]tiazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 4-oxo-4*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo, 7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo.

En algunas realizaciones R^{13} es H si está en el anillo (a) o además alquilo (C_{1-4}) como metilo o isopropilo cuando está en el anillo (b). Más particularmente, en el anillo (b) R^{13} es H cuando NR^{13} está enlazado a X^3 y alquilo (C_{1-4}) cuando NR^{13} está enlazado a X^5.

En otras realizaciones R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, hidroxi, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), nitro y ciano. Más particularmente R^{15} es hidrógeno.

Más particularmente cada R^{14} se selecciona de hidrógeno, cloro, fluoro, hidroxi, metilo, metoxi, nitro y ciano. Todavía más particularmente, R^{14} se selecciona de hidrógeno, flúor o nitro.

Más particularmente R^{14} y R^{15} son cada uno H.

Los grupos R^5 específicos incluyen:

[1,2,3]tiadiazolo[5,4-b]piridin-6-ilo

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

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

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-7-ilo2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilo

8-hidroxi-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-3-ilo

8-hidroxiquinolin-2-ilo

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

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

benzotiazol-5-ilo

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

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

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

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

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

6-oxo-6,7-dihidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4]tiazin-3-ilo

7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo

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

(3S)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-3-ilo

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

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

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

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

5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxino-7-ilo

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

2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-ilo

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

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

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

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

2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilo

5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-ilo

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

7-hidroximetil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo

5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-ilo

especialmente

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

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

6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo
6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-ilo
6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazin-3-ilo
2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo
[1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilo.

138

Cuando se usa en la presente memoria, la terminología "alquilo" incluye grupos con cadenas lineales y ramificadas, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. La terminología "alquenilo" se debería interpretar de acuerdo con esto.

Halo o halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los restos haloalquilo incluyen 1-3 átomos de halógeno.

Los compuestos comprendidos en la invención contienen un grupo heterociclico y pueden ocurrir en dos o más formas tautoméricas dependiendo de la naturaleza del grupo heterociclico; todas esas formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Alguno de los compuestos de esta invención pueden cristalizarse o recristalizarse a partir de disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En tales casos se pueden formar solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos incluyendo hidratos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que se pueden producir mediante procesos tales como liofilización.

Además, se deberá entender que frases como "un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables" pretenden abarcar el compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), un solvato de fórmula (I), o cualquier combinación

farmacéuticamente aceptable de estos. Así, a modo de ejemplo no taxativo utilizado aquí con fines ilustrativos, "un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables" puede incluir una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) que esté presente además como un solvato.

739

Dado que los compuestos de fórmula (I) se pretenden utilizar en composiciones farmacéuticas se entenderá con facilidad que en las realizaciones específicas se proporcionan en forma sustancialmente pura, por ejemplo pura en al menos un 60%, más adecuadamente pura en un 75% y particularmente pura en al menos un 85%, especialmente pura en al menos un 98% (los porcentajes expresados se basan en peso en peso). Las preparaciones impuras de los compuestos se pueden utilizar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deberían contener al menos un 1%, más adecuadamente un 5% y más particularmente de 10% a 59% de un compuesto de fórmula (I) o una de de sus sales y/o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

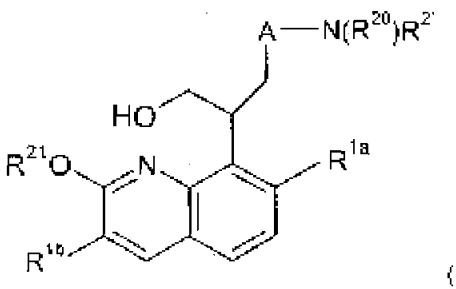
Los compuestos específicos conforme a la invención incluyen los mencionados en los ejemplos y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) anteriormente mencionados incluyen la adición ácida o las sales de amonio cuaternario, por ejemplo sus sales con ácidos minerales por ejemplo los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico, o ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, fumárico ((2E)-2-butenodioico), succínico, maleico, cítrico, benzoico, p-toluensulfónico (4-metilbenceno sulfónico), metanosulfónico,

naftalensulfónico o ácidos tartáricos. La invención abarca todos estos derivados.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en la forma de isómeros ópticos, por ej., diastereoisómeros y mezclas de isómeros en todas las relaciones, por ej., mezclas racémicas. La invención incluye todas estas formas, en particular las formas isoméricas puras. Por ejemplo, la invención incluye enantiómeros y diastereoisómeros en los puntos de acoplamiento de NR^2, R^3 y/o R^9. Las distintas formas isoméricas pueden separarse o resolverse entre sí por medio de métodos convencionales, o cualquier isómero dado se puede obtener por métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

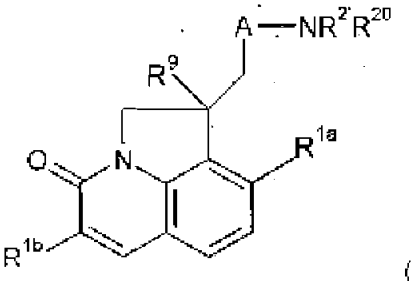
En otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) en el que R^9 es H, y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y tal proceso comprende ciclar un compuesto de fórmula (IIA):



(IIA)

en el que R^{21} es alquilo (C_{1-6}) como metilo, R^{20} es OR^5 o un grupo convertible en el mismo y $R^{2'}$ es R^2 o un grupo convertible en el mismo, en donde A, R^{1a}, R^{1b}, R^2, Q y R^5 son según se define en la fórmula (I),

para proporcionar un compuesto de fórmula (IIB):

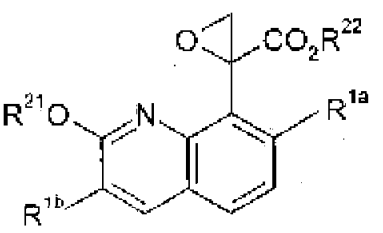


(IIB)

en el que R^9 es H, y posteriormente opcionalmente o según sea necesario convertir R^{20} y $R^{2'}$ en OR^5 y R^2, interconvertir cualquier grupo variable, y/o formar una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La reacción de ciclización se efectúa mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (IIA) con un agente de activación tal como el cloruro de metanosulfonilo, el cloruro de p-toluensulfonilo, anhídrido metanosulfónico o anhídrido p-toluen sulfónico y una base orgánica como trietilamina o diisopropiletilamina. La preparación de mesilato o tosilato tiene lugar bajo condiciones estándar y el compuesto de fórmula (IIB) se forma *in situ*.

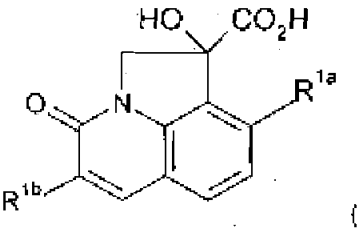
En otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (I) en el que R^9 es OH, y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y tal proceso comprende ciclar un compuesto de fórmula (IIC):



(IIC)

en el que R^{21} es alquilo (C_{1-6}) como metilo, R^{22} es H o alquilo (C_{1-6}) como metilo y R^{1a}, R^{1b} son según se define en la fórmula (I),

para proporcionar un compuesto de fórmula (IID):



(IID)

y posteriormente convertir $-CO_2H$ en $-CH_2-A-NR^2-UR^5$, interconvertir cualquier grupo variable, y/o formar una de sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables.

La reacción de ciclización puede efectuarse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (IIC) con perclorato de litio en acetonitrilo o hidróxido de litio en agua para proporcionar el ácido tricíclico hidroxi-carboxílico (IID). La conversión de $-CO_2H$ en $-CH_2-A-NR^2-UR^5$ puede efectuarse mediante metilación utilizando metanol en sulfúrico, seguido de reducción al diol con borohidruro de sodio en metanol, y conversión al derivado tosilo con cloruro de tosilo/óxido de dibutilestaño. La reacción con amina $HN-A-NR^{20}R^{2'}$ R^{20} en donde R^{20} es UR^5 o un grupo convertible en esté y $R^{2'}$ es R^2 o un grupo convertible en éste proporciona un compuesto de fórmula (IIB) en el que R^9 es OH.

Convenientemente uno de R^{20} y $R^{2'}$ es un grupo N-protector, como t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo. Esto puede separarse mediante varios métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo véase "*Protective Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999), por ejemplo hidrólisis ácida convencional con, por ejemplo ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Además la invención proporciona

compuestos de la fórmula (IIB) en la cual R^{20} es hidrógeno.

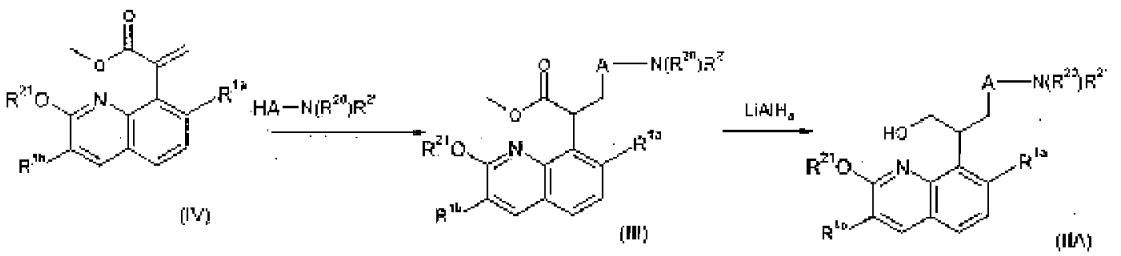
La amina libre de la fórmula (IIB) en la cual R^{20} es hidrógeno puede convertirse en NR^2UR^5 por medios convencionales como formación de amida o sulfonamida con un derivado acilo R^5COW o R^5SO_2W, para compuestos en los que U es CO o SO_2 o, cuando U es CH_2, por alquilación con un haluro de alquilo R^5CH_2-haluro en presencia de una base, acilación/reducción con un derivado acilo R^5COW o alquilación reductiva con un aldehído R^5CHO en condiciones convencionales (véase por ejemplo Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience). Los reactivos apropiados que contienen el grupo R^5 requerido son compuestos conocidos o pueden prepararse de forma análoga a compuestos conocidos, véase por ejemplo las publicaciones internacionales WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003097098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO06002047, WO06014580, WO06010040, WO06017326, WO06012396, WO06017468, WO06020561 y EP0559285.

Cuando R^5 contiene un grupo NH, este puede protegerse con un grupo protector N adecuado como t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o 9-fluorenilmetiloxicarbonilo durante el acoplamiento del derivado R^5 con la amina libre de fórmula (IIB). El grupo protector puede eliminarse por medios convencionales, como mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético.

Convenientemente la resolución de enantiómeros en la posición de acoplamiento de R^9 se realiza en el compuesto

de fórmula (IIB), mediante cualquier método convencional como cromatografía líquida de alta resolución preparativa.

El compuesto de fórmula (IIA) puede prepararse mediante el siguiente Esquema 1:

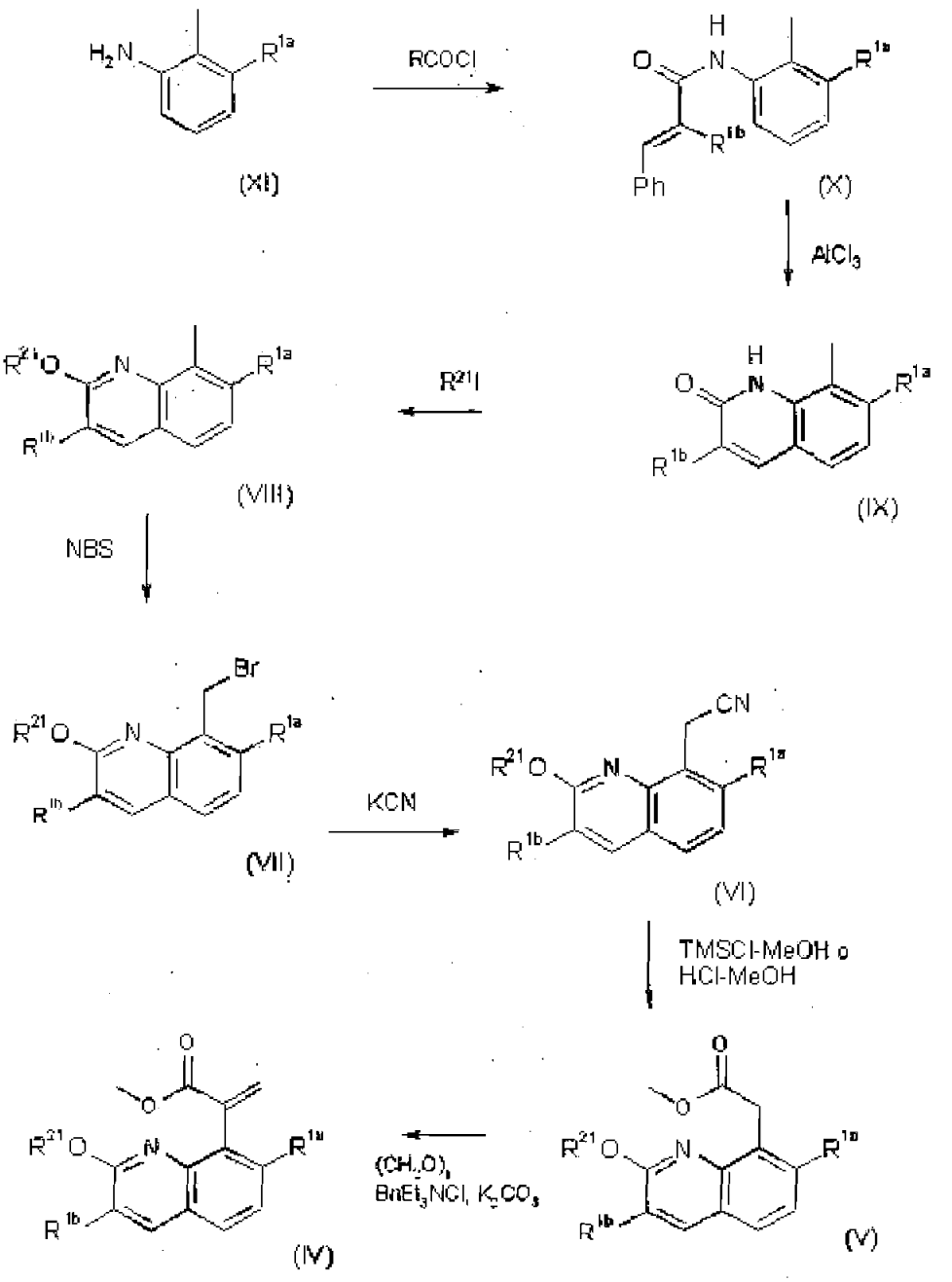


Esquema 1

Los compuestos de estructura general (III) se pueden preparar por reacción de éster de acrilato (IV) con un compuesto o $HA\text{-}N(R^{20})R^{2'}$, como una amino-piperidina protegida con Boc, en condiciones convencionales para adiciones de Michael (véase por ejemplo Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience). La reducción de (III) a (IIA) sucede con el tratamiento con hidruro de litio y aluminio en condiciones convencionales (véase por ejemplo Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience).

El compuesto de fórmula (IIC) puede prepararse mediante epoxidación convencional del éster vinílico (IV), por ejemplo, por oxidación con ácido m-cloroperbenzoico o t-butil hidroperóxido.

En el Esquema 2 se muestra una vía para llegar al intermediario (IV):



$(CH_2O)_n$ = paraformaldehído

NBS = N-bromosuccinimida

TMSCl = clorotrimetilsilano

$BnEt_3NCl$ = cloruro de benciltrietilamonio

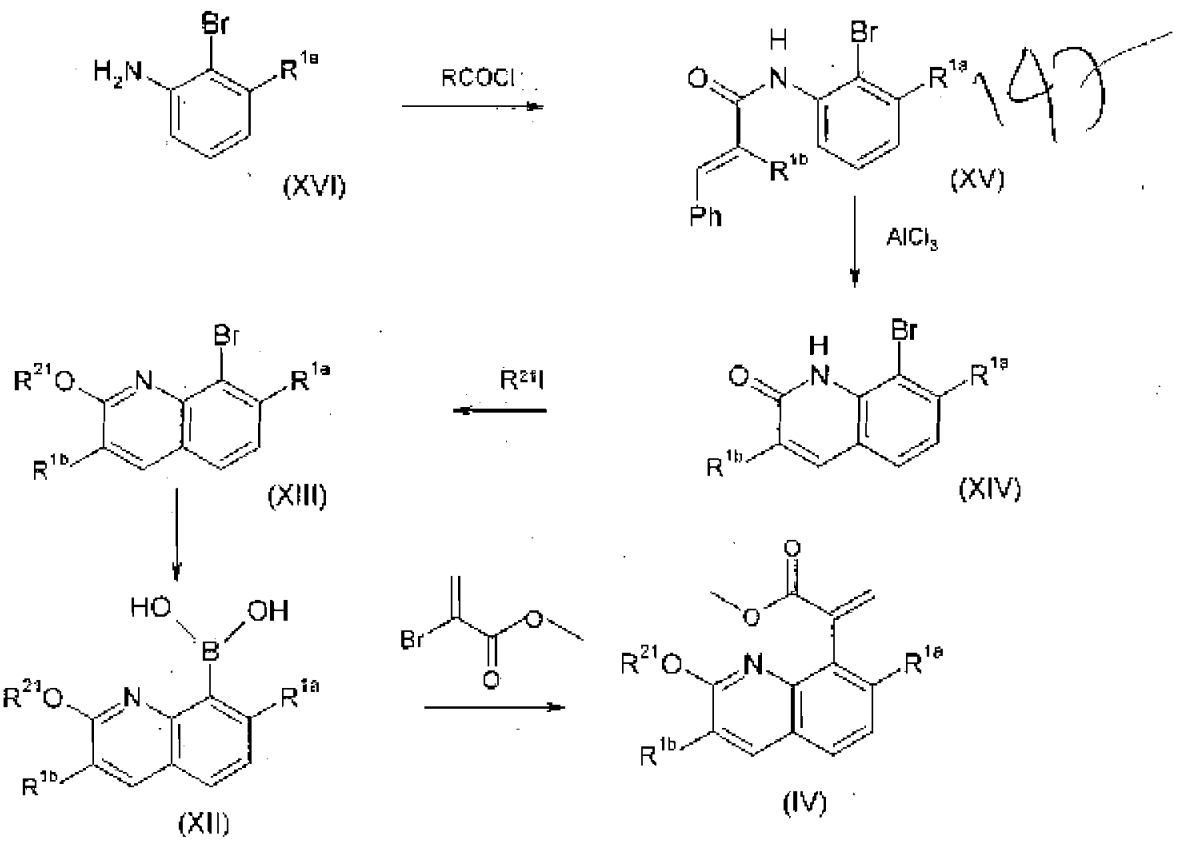
Esquema 2

La anilina (XI) se convierte en cinamida (X), que se

cicla con cloruro de aluminio (con pérdida del resto fenilo - Véase M.C. Elliot et al. S.R. Inglis et al. *J. Med. Chem.* 47 (22), 5405-5417 (2004)| *Synlett*, 5, 898-900 (2004)) para proporcionar (IX). Este se O-alquila selectivamente con por ejemplo yoduro de metilo o dimetilsulfato para proporcionar (VIII) y el grupo metilo se funcionaliza con N-bromosuccinimida para proporcionar el análogo bromometilo (VII). Este se convierte en el nitrilo (VI) mediante el tratamiento con KCN, o con NaCN y bromuro de tetrabutilamonio, que se somete a metanólisis catalizada mediante ácidos (TMS-cloruro o HCl en metanol) hasta el éster metílico (V), y luego vinilación con paraformaldehído. Se forma algo de material desmetilado con (V), pero éste se puede metilar nuevamente con TMS-diazometano. Esta vía es particularmente adecuada para R^{1a}=F.

146

En el Esquema 3 se muestra una vía alternativa para llegar al intermediario (IV):



Esquema 3

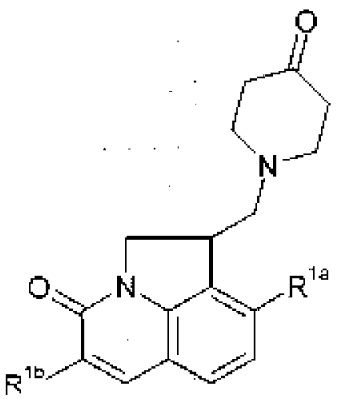
Se puede preparar quinolinona (XIV) mediante la reacción de anilina (XVI) disponible comercialmente con cloruro de cinamoilo para proporcionar (XV) y su subsiguiente ciclización (para un ejemplo de este procedimiento véase Cottet, F.; Marull, M.; Lefebvre, O.; Schlosser, M *European Journal of Organic Chemistry* (2003), **8**, 1559). (XIV) se puede convertir en bromo-quinolina (XIII) en condiciones estándar (para ejemplos véase Smith, M.B.; March, J.M. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience). El ácido bórico (XII) puede sintetizarse a partir de (XIII) en condiciones estándar (para un ejemplo véase Li, W.; Nelson, D.; Jensen, M.; Hoerrner, R.; Cai, D.; Larsen, R.; Reider, P *J. Org. Chem.* (2002), 67(**15**), 5394). El acoplamiento de

148

(XII) con el bromo-acrilato conocido, (para la síntesis véase Rachon, J.; Goedken, V.; Walborsky, H. *J. Org. Chem.* (1989), 54(**5**), 1006) para proporcionar (IV) puede lograrse utilizando una reacción de acoplamiento de Suzuki (para las condiciones véase Littke, A.; Dai, C.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* (2000), 122(**17**), 4020). Esta vía es particularmente adecuada para R^{1a}=H.

En los esquemas 2 y 3, el reactivo RCOCl en la primera etapa, cloruro de cinamoilo, puede reemplazarse por cloruro de (2*E*)-3-etiloxi-2-propenoilo y la subsiguiente ciclización efectuada con ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico en vez de tricloruro de aluminio (E. Baston et al, European J. Med. Chem., 2000 35(10), 931).

Una vía alternativa a los compuestos de fórmula (I) en la cual A es (ia), n es 1 y R^3 es H y U es CH_2, comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IIE):

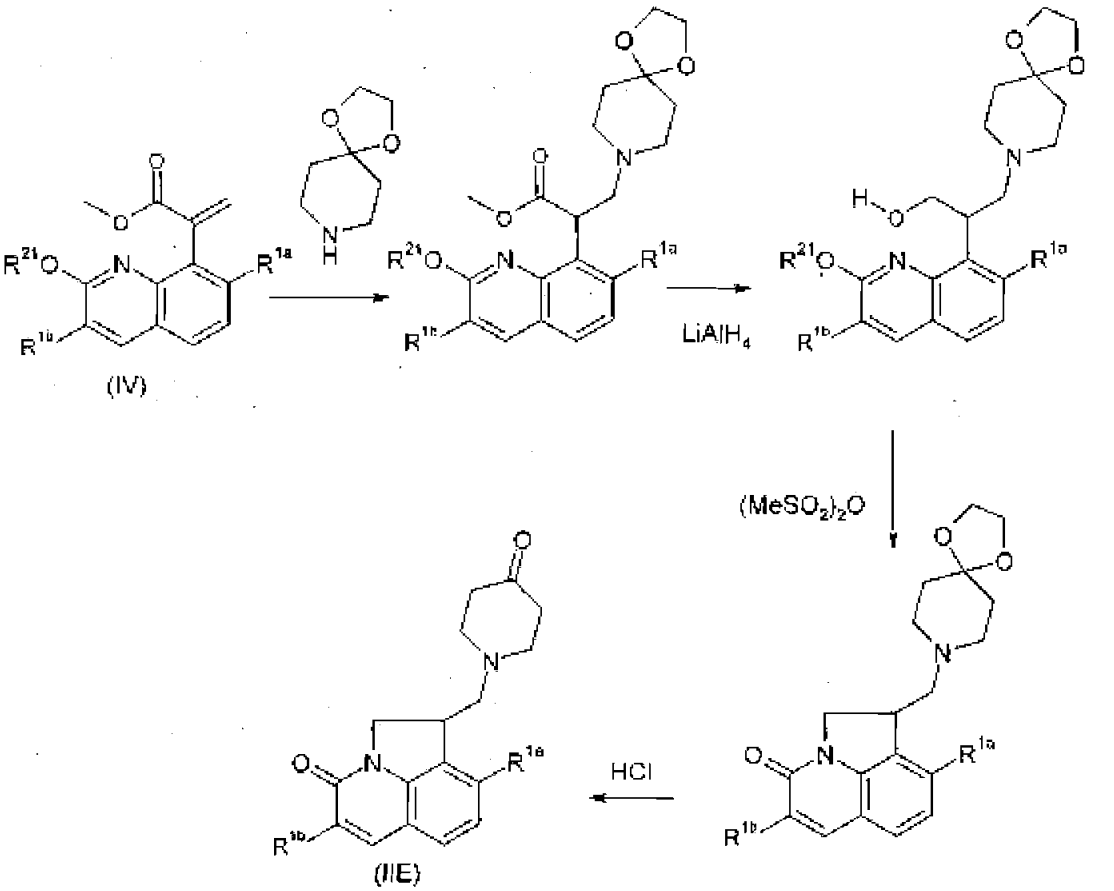


(IIE)

en donde R^{1a} y R^{1b} son según se describe en la fórmula (I), con un compuesto $R^5CH_2NH_2$, mediante alquilación reductiva.

El compuesto de fórmula (IIE) se puede preparar mediante el siguiente Esquema 4:

149

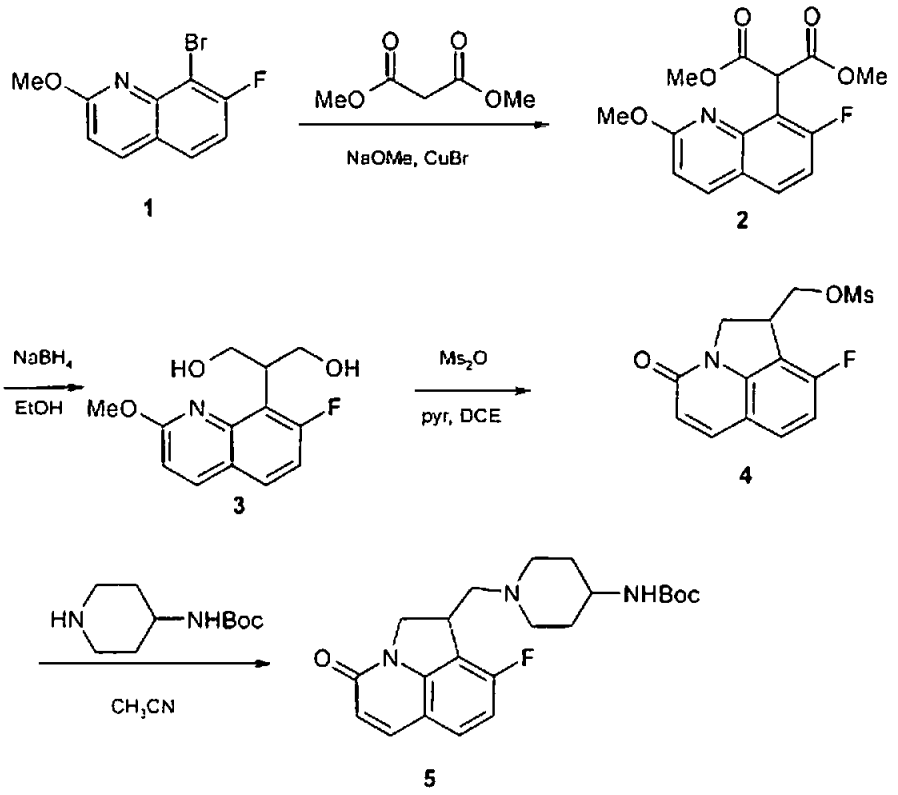


Esquema 4

La reacción de (IV) con una cetopiperidina protegida adecuada como 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano seguida de reducción del éster y ciclización con anhídrido metano sulfónico proporciona el intermediario tricíclico. La desprotección del acetal con ácido clorhídrico libera la cetona.

Otra vía alternativa para los compuestos de fórmula (IIB) en la cual R^{1a} es F, R^{1b} es H, R^{9} es H, R^{20} es H, R^{21} es Boc, A es (ia), n es 1 y R^{3} es H (compuesto 5), comprende el Esquema 5A:

150



DMSO = dimetilsulfóxido

Ms_2O = anhídrido metanosulfónico

pyr = piridina

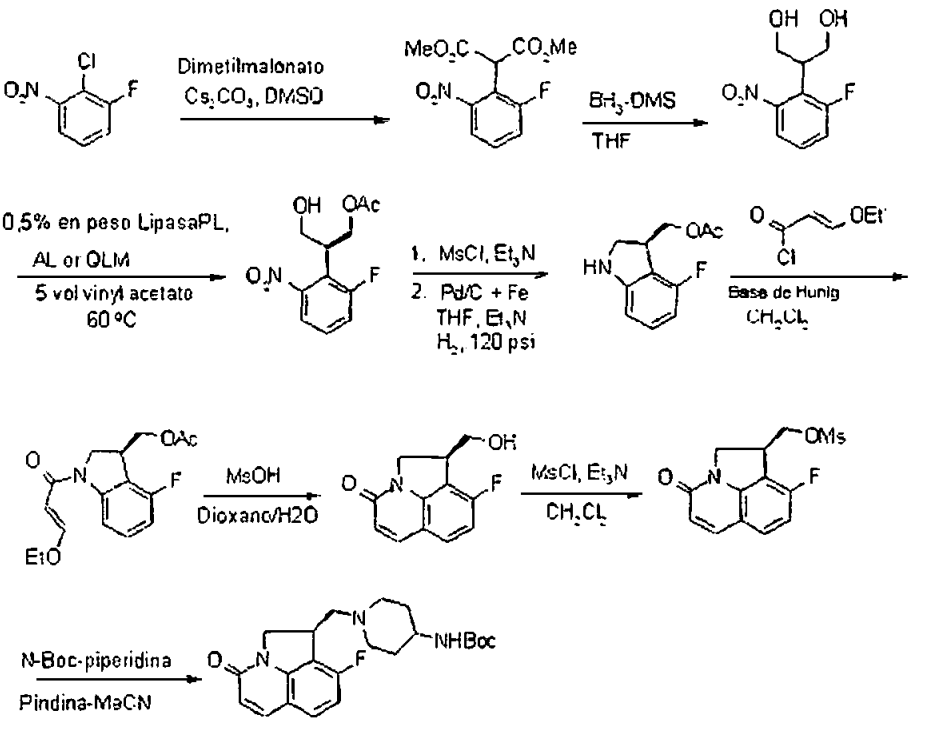
DCE = dicloroetano

Esquema 5A

El diol 3 puede someterse a una reacción de desimetrización enzimática para generar el enantiómero El deseado del compuesto 4, mediante el tratamiento con lipasa TL y un éster vinílico (como acetato de vinilo o pivalato de vinilo), seguido de ciclización con anhídrido metanosulfónico, hidrólisis de éster con metóxido de sodio en metanol y activación del alcohol resultante en mesilato 4 mediante métodos convencionales.

En el Esquema 5B se muestra una variante de este proceso:

151



MsOH = ácido metanosulfónico

MsCl = cloruro metanosulfónico

Esquema 5B

Las interconversiones de R^{1a}, R^{1b}, R^{2}, A y R^{5} son convencionales. En compuestos que contienen un grupo hidroxi opcionalmente protegido, los grupos protectores de hidroxi convencionales, convenientes, que se pueden eliminar sin romper el resto de la molécula incluyen grupos acilo y alquilsililo. Los grupos protectores N se eliminan por métodos convencionales.

La interconversión de los grupos R^{1a} y R^{1b} puede realizarse convencionalmente, en los compuestos de fórmula (I) o (IIB). Por ejemplo R^{1a} o R^{1b} metoxi es convertible en R^{1a} o R^{1b} hidroxi mediante el tratamiento con litio y difenilfosfina (método general descrito en Ireland *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 7829) o HBr. La alquilación del grupo hidroxi con un derivado alquilo adecuado que tiene un grupo saliente como haluro,

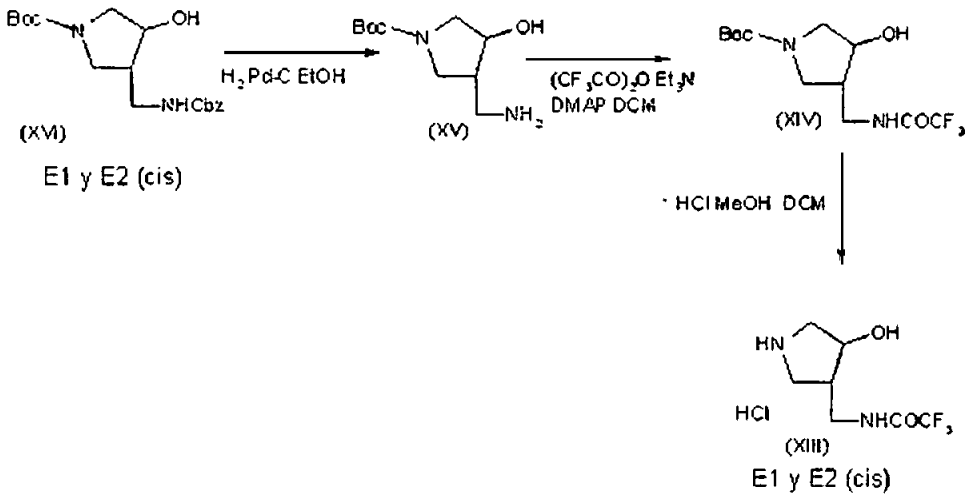
152

proporciona R^{1a} o R^{1b} alcoxi sustituido. R^{1a} halógeno es convertible en otro R^{1a} por medios convencionales, por ejemplo en hidroxi, alquiltiol (por medio de tiol) y amino utilizando reacciones de acoplamiento catalizadas con metales, por ejemplo utilizando cobre como se menciona en Synlett (2003), 15, 2428-2439 y en Angewandte Chemie, International Edition, 2003, 42(44), 5400-5449. R^{1b} halo como bromo puede introducirse mediante el método de M. A. Alonso et al, Tetrahedron 2003, 59(16), 2821. R^{1a} o R^{1b} halo como bromo puede convertirse en ciano mediante el tratamiento con cianuro cobre (I) en N,N-dimetilformamida. R^{1a} o R^{1b} carboxi pueden obtenerse mediante hidrólisis convencional de R^{1a} o R^{1b} ciano, y el carboxi puede convertirse en hidroximetil mediante reducción convencional.

Los compuestos de fórmula $HA\text{-}N(R^{20})R^{2'}$ y (V) son compuestos conocidos o pueden prepararse de manera análoga a compuestos conocidos, véase por ejemplo las publicaciones internacionales WO2004/035569, WO2004/089947, WO02/08224, WO02/50061, WO02/56882, WO02/96907, WO2003087098, WO2003010138, WO2003064421, WO2003064431, WO2004002992, WO2004002490, WO2004014361, WO2004041210, WO2004096982, WO2002050036, WO2004058144, WO2004087145, WO2003082835, WO2002026723, WO06002047 y WO06014580.

Como se muestra en el Esquema 6, las hidroxi-aminometilpirrolidinas de fórmula (XIII) ($HA\text{-}NH(R^{20})$, A es (ii), X es CR^4R^5, W^1 es un enlace, W^2 y W^3 son ambos CH_2, R^4 y R^7 are H y R^8 es OH) se pueden preparar a partir del intermediario quiral doblemente protegido (XVI), separado mediante HPLC preparativa. El grupo protector

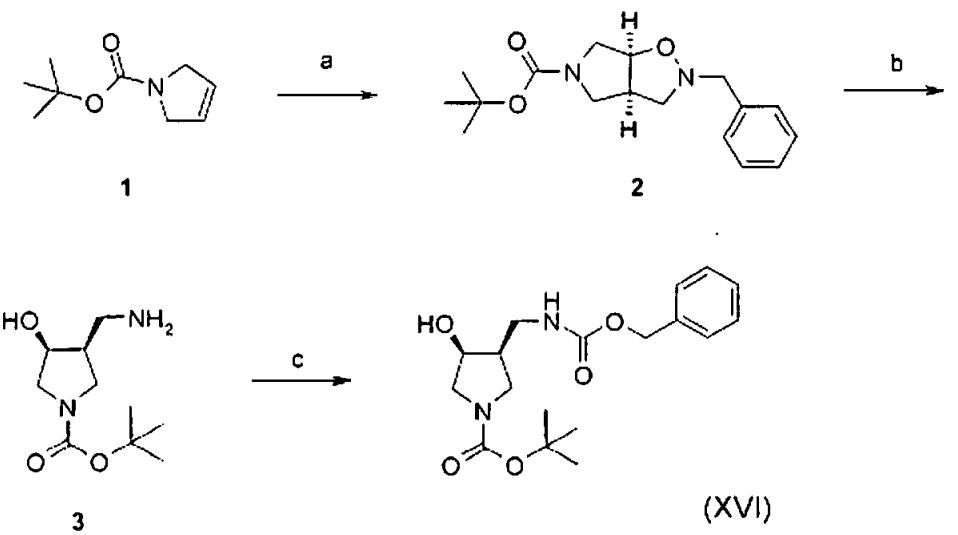
benciloxicarbonilo se elimina mediante hidrogenación para proporcionar (XV) y la función amino se convierte en una trifluoroacetamida (XIV). El grupo protector t-butoxicarbonilo (Boc) se elimina con HCl para proporcionar la sal de hidrocloruro de pirrolidina (III).



DMAP = 4-dimetilaminopiridina

Esquema 6

El intermediario (XVI) puede prepararse por el método general del Esquema 7:



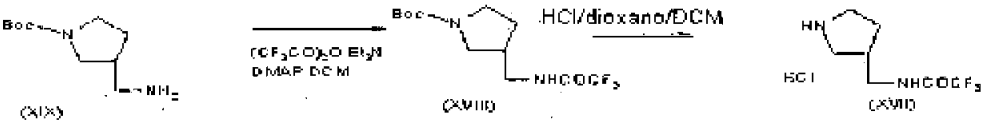
Reactivos y condiciones: (a) Hidrocloruro de *N*-

159

hidroxibencilamina, paraformaldehído, tolueno, EtOH, 80°C; (b) $Pd(OH)_2$, H_2 (50psi), MeOH, temperatura ambiente; (c) Benciloxicarbonilo-succinimida, Et_3N, diclorometano, temperatura ambiente.

Esquema 7

En el Esquema 8 la aminometilpirrolidina de fórmula (XVII) (HA-NH(R^{20}), A es (ii), X es CR^4R^8, W^1 es un enlace, W^2 y W^3 son ambos CH_2, R^4, R^7 y R^8 son todos H) puede prepararse a partir de aminometilpirrolidina protegida con Boc disponible comercialmente, y convertirse en trifluoroacetamida.



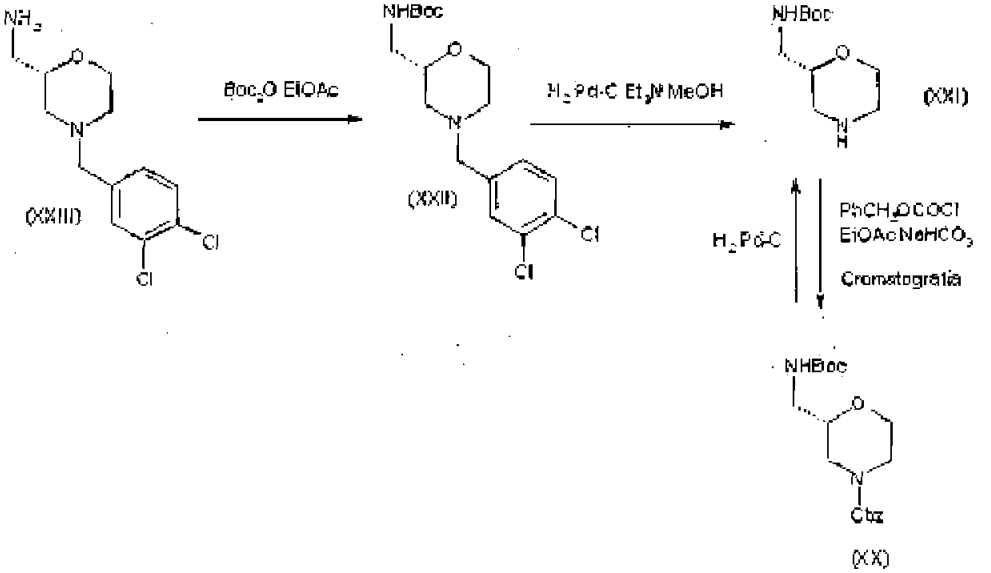
DMAP = 4-dimetilaminopiridina

Esquema 8

El intermediario aminometilmorfolina de fórmula (XXI) (HA-NH(R^{20}), A es (ii), X es O, W^1, W^2 y W^3 son cada uno CH^2) se puede preparar a partir de un intermediario diclorobencilo quiral (XXIII) (WO2003082835) (Esquema 9) protegiendo primero la función amino con un grupo protector Boc (XXII), eliminando el grupo diclorobencilo mediante hidrogenación para proporcionar (XXI), protegiendo el átomo N morfolina con un grupo benciloxicarbonilo (para permitir la purificación por cromatografía) (XX), e hidrogenación para lograr el

155

derivado morfolina requerido (XXI).



Esquema 9

En los ejemplos se encuentran otros detalles para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Los compuestos antibacterianos según la invención se pueden formular para su administración en cualquier manera conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros antibacterianos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las que tienen una forma adaptada para su uso oral, tópico o parenteral y pueden utilizarse para el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, incluyendo seres humanos.

La composición se puede formular para su administración por cualquier vía. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, cremas o preparaciones líquidas, tales como disoluciones o suspensiones parenterales estériles u orales.

Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse como, por ejemplo, ungüentos, cremas o

156

lociones, ungüentos oculares y gotas para los ojos o los oídos, vendajes impregnados y aerosoles, y puede contener aditivos convencionales apropiados como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas.

Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tal como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos pueden estar presentes en desde aproximadamente un 1% hasta aproximadamente un 98% de la formulación. De forma más habitual constituirán hasta aproximadamente un 80% de la formulación.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación en dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregadores, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa,

157

gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas hidrogenadas comestibles, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo *p*-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes potenciadores del sabor o colorantes convencionales.

Los supositorios contendrán bases de supositorio convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitarias fluidas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, bien puede suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de disoluciones, el compuesto se puede disolver en agua para inyectables y esterilizar por filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo.

Ventajosamente, en el vehículo se pueden disolver agentes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, la composición se puede congelar después de llenado el vial y eliminada el agua al vacío. Después, el polvo liofilizado seco se sella en el vial y se puede proporcionar un vial adjunto de agua para inyección, para reconstituir el líquido antes de usarlo. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y la esterilización no

158

puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las composiciones pueden contener de 0,1% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá preferiblemente de 50 a 1000 mg de ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento de un humano adulto se encontrará preferiblemente dentro del intervalo de 100 a 3000 mg diarios, por ejemplo 1500 mg diarios dependiendo de la vía y de la frecuencia de administración. Tal dosis corresponde a 1,5 a 50 mg/kg por día. Adecuadamente la dosificación es de 5 mg/kg a 30 mg/kg por día.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención o una combinación con otros antibacterianos. Si el otro antibacteriano es un ß-lactamo entonces también se puede utilizar un inhibidor ß-lactamasa.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en el tratamiento de infecciones bacterianas ocasionadas por un amplio rango organismos incluyendo los organismos tanto Gram negativos como Gram positivos. Algunos compuestos de fórmula (I) pueden ser activos contra más de un organismo. Esto se puede determinar mediante métodos de prueba descritos en esta memoria.

Todas las publicaciones, incluidas, de manera no taxativa, las patentes y las solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la

159

presente memoria por referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse por referencia en la presente memoria como si se presentara en su totalidad.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I) y la actividad de ciertos compuestos de fórmula (I) contra diversos organismos bacterianos.

Ejemplos y parte experimental

Generalidades

Abreviaturas utilizadas en los ejemplos:

rt = temperatura ambiente

MS = espectro de masa

ES = espectroscopía de masas por electropulverización

LCMS o LC-MS = Espectroscopia de masas por cromatografía líquida

HPLC = Cromatografía líquida de alta resolución (Rt se refiere al tiempo de retención)

MDAP o Autoprep dirigida a masas = HPLC preparativa dirigida a masas (utilizando un espectrómetro de masas ZQ (Waters))

Algunos reactivos también están abreviados en esta memoria. DMF se refiere a N,N-dimetilformamida, TFA se refiere a ácido trifluoroacético, THF se refiere a tetrahidrofurano, Pd/C se refiere a paladio sobre catalizador de carbono, DCM se refiere a diclorometano, Boc se refiere a terc-Butoxicarbonilo, MeOH se refiere a metanol.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^{1}H NMR) se registraron a 400 o 250 MHz, y se informaron los cambios químicos en partes por millón (δ) hacia abajo del campo del patrón interno de

160

tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas de los datos de NRM son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, br = ancho. $CDCl_3$ es deuteriocloroformo, DMSO-d6 es hexadeuteriodimetilsulfóxido y CD_3OD es tetradeuteriometanol. Se obtuvieron espectros de masas utilizando técnicas de ionización por electropulverización (ES). Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius.

MP-carbonato se refiere a carbonato de trietilamonio y metilpoliestireno (Argonaut Technologies). Las columnas Chiralpak AD y AD-H comprenden sílice para columnas preparativas (tamaño de partícula para AD-H 5um y tamaño de partícula para AD 10um 21x250mm; tamaño de particula para AD 20 um, 101,1x250mm) recubiertas con Amilosa tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) (Chiral Technologies EE.UU.). La columna Chiralpak AS-H comprende amilosa tris [(S)-alfa- metilbencilcarbamato) recubierto con sílice de 5um. La columna Chiralpak IA comprende amilosa tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) inmovilizado en sílice de 5um. Las columnas semi-preparativas de fase reversa Luna™ C18 comprenden partículas de sílice recubiertas a alta densidad con cadenas alquilo C18 y tienen una buena estabilidad ácida con un amplio intervalo de pH (pH1,5 a pH10). La columna SCX (Strong Cation eXchange) tiene ácido benceno sulfónico unido covalentemente a un soporte de sílice y como tal retiene fuertemente moléculas orgánicas altas en pKa (es decir básicas) como aminas, que pueden ser subsiguientemente liberadas con exceso de amoniaco en un disolvente apropiado. Los tiempos de retención medidos dependen de las condiciones precisas de

161

los procedimientos cromatográficos. Cuando se citan más adelante en los Ejemplos son indicativos del orden de elución.

Las reacciones que involucran hidruros de metal incluyendo el hidruro de litio, el hidruro de aluminio y litio, el hidruro de di-isobutilaluminio, hidruro de sodio, borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio se llevaron a cabo bajo argón.

Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

Método A

La DSC se realiza en un calorímetro diferencial de barrido de TA Instrument modelo Q100 Differential Scanning Calorimeter. La muestra se coloca y se pesa en un platillo Al DSC. El platillo se sella utilizando la prensa manual proporcionada por el vendedor. La temperatura de la muestra se eleva en rampa de 25 °C a 300 °C a 15 °C/minuto.

Método B:

La DSC se realiza en un calorímetro diferencial de barrido de TA instruments Q1000 Differential Scanning Calorimeter. La muestra se pesa y se coloca en el platillo de DSC (los pesos de la muestra se registran en el gráfico de DSC). El platillo se sella aplicando presión manual y apretando y juntando entre sí cada parte del platillo (configuración de tapa floja). La temperatura de la muestra se eleva en rampa de 25 °C a 350 °C a 10 °C/minuto.

Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

Método A: Sistema de difracción de detector de área general de PXRD

La muestra se barre utilizando los siguientes parámetros:

Intervalo de barrido: 2-40 grados dos teta

162

Potencia del generador: 40 kV, 40 mA

Fuente de radiación: Cu Ka

Tipo de barrido: Barrido acoplado

Cantidad de cuadros: 3 cuadros

Tiempo por cuadro: 5 min

Oscilación de la muestra: oscilación de 0,1-0,5mm dependiendo del tamaño de la muestra

Distancia del detector: 25cm

Filtro/monocrómetro: Un solo espejo de Goebel

Tipo de detector: Difracción de detector de área general

Método B: Difractrómetro para PXRD PANalytical X'Pert Pro MPD con monocrómetro Alpha-1

La muestra se barre utilizando los siguientes parámetros:

Intervalo de barrido: 2-40 grados dos teta

Potencia del generador: 40kV, 45mA

Fuente de radiación: Cu Ka

Tipo de barrido: Continuo

Tiempo por etapa: 30 segundos

Tamaño de la etapa: 0,017 grados dos teta por etapa

Rotación de la muestra: tiempo de revolución 1s

Óptica del haz incidente: ranuras soller de 0,04 radianes, ranura de divergencia automática,

Óptica del haz difractado: ranuras automáticas (módulo X'celerator con monocrómetro Alpha-1), ranuras soller de 0,04 radianes

Tipo de detector: Philips X'Celerator

Método C: Difractrómetro para PXRD PANalytical X'Pert Pro MPD con monocrómetro Alpha-1

La muestra se barre utilizando los siguientes parámetros:

Intervalo de barrido: 2-40 grados dos teta

163

Potencia del generador: 40 kV, 40 mA

Fuente de radiación: Cu Ka

Tipo de barrido: Continuo

Tiempo por etapa: 10 segundos

Tamaño de la etapa: 0,017 grados dos teta por etapa

Rotación de la muestra: tiempo de revolución 1s

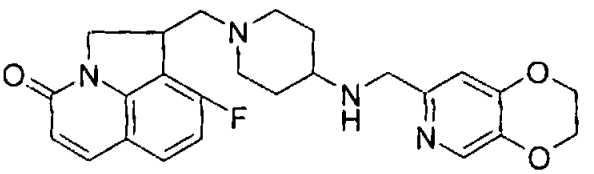
Óptica del haz incidente: ranuras soller de 0,04 radianes, ranura de divergencia a 0,25 grados, máscara de haz de 10mm, ranura antidispersión a 0,5 grados

Óptica del haz difractado: ranuras fijas (módulo X'celerator), ranuras soller de 0,04 radianes

Tipo de detector: Philips X'Celerator RTMS (Múltiples franjas en tiempo real)

Como pueden entender los químicos expertos, las referencias a preparaciones llevadas a cabo en forma similar a otras preparaciones, o mediante el método general de otras preparaciones, pueden abarcar variaciones en parámetros de rutina tal como tiempo, temperatura, condiciones de trabajo, cambios menores en las cantidades de reactivos, etc.

Ejemplo 1 Dihidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona



(a) (2E)-N-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-fenil-2-propenamida

Se agregó una disolución de cloruro de cinamilo (100 g, 610 mmol) en acetato de etilo (400 ml) a una mezcla agitada vigorosamente de 3-fluoro-2-metilanilina (75 g,

764

600 mmol), bicarbonato de sodio acuoso saturado (850 ml), hielo (ca. 100 g) y acetato de etilo (400 ml) a lo largo de 2 minutos. Después de 0,25 horas la mezcla se filtró, lavándola con agua, salieron más sólidos del filtrado y así se filtró nuevamente. El sólido resultante se secó *in vacuo* (~160 g, 100%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 256 (MH+).

(b) 7-Fluoro-8-metil-2(1H)-quinolinona

Una suspensión de (2E)-N-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-fenil-2-propenamida (75 g, 305 mmol) en clorobenceno (400 ml) se trató lentamente con tricloruro de aluminio (163 g, 1,2 mol), con la temperatura < 30°C. La reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 65°C (temperatura interna) durante 1 hora luego a 75°C (temperatura interna) durante 0,5 horas. Se dejó enfriar la muestra (ca. 40°C), luego se agregó exceso de hielo con agitación vigorosa. El precipitado resultante se aisló por filtración y lavado con agua. El secado *in vacuo* proporcionó *el producto* (42,5g, 79%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 178 (MH+).

(c) 7-Fluoro-8-metil-2-(metiloxi)quinolina

7-fluoro-8-metil-2(1H)-quinolinona (46 g, 260 mmol) en bruto se suspendió en DMSO (300 ml), se calentó hasta 35°C, luego se trató con t-butóxido de potasio (32g, 286 mmol), bajo argón (la temperatura interna se elevó a 45°C). Después de 15 minutos se agregó yoduro de metilo (21 ml, 48 g, 338 mmol) a lo largo de 2 minutos. (La temperatura interna se elevó a 60°C). Después de 30 minutos la mezcla se agregó a agua (2 litros) y se extrajo con hexano (1,5 litros). El extracto hexano además se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de

sodio, y se filtró a través de un tapón de sílice, eluyendo con 1:1 hexano:diclorometano (500 ml). La evaporación proporcionó el producto (36,8g, 74%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 192 (MH+).

(d) 8-(Bromometil)-7-fluoro-2-(metiloxi)quinolina

Una disolución de 7-fluoro-8-metil-2-(metiloxi)quinolina (36,7 g, 192 mmol) en trifluorometilbenceno (500 ml) se trató con N-bromosuccinimida (37,6 g, 211 mmol) y peróxido de benzoilo (243 mg, 1 mmol) y se calentó a 70°C (temperatura de baño de aceite) mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno de 120 vatios durante 1 hora. La mezcla enfriada se filtró, se lavó con diclorometano, y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se secó. La disolución se filtró a través de un tapón de sílice y se evaporó proporcionando un sólido amarillo pálido (51,4 g, 99%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 271 (MH+).

(e) [7-Fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetonitrilo

Una disolución de 8-(bromometil)-7-fluoro-2-(metiloxi)quinolina (22,6 g, 84 mmol) en DMF (600 ml) se trató con cianuro de potasio (25 g, 385 mmol) y se calentó a 70°C (temperatura de baño de aceite) durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se dividió en acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se filtró a través de un tapón de sílice y se evaporó proporcionando un sólido marrón pálido (17, 6g, 97%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 217 (MH+).

166

(f) [7-Fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetato de metilo

(i) Una disolución de [7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetonitrilo (50 g, 0,231 mol) en metanol seco (850 ml) se trató con cloruro de trimetilsililo (100 ml; 0,78 mol) y se calentó a 79°C durante 2,25 horas. La mezcla se evaporó y luego se dividió en acetato de etilo (1L) y agua (700 ml). La mezcla se filtró para eliminar el (7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-8-quinolinil)acetato de metilo y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 x 300 ml). La fracción orgánica combinada se lavó con hidróxido de sodio 2N, agua (x 2), se secó (sulfato de sodio), y se evaporó. La reacción se repitió en la misma escala, como se indica arriba.

Los productos de reacción combinada se cromatografiaron sobre gel de sílice (1,5 kg), eluyendo con diclorometano, para proporcionar (83,3 g; 72%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 250 (MH+).

(ii) El (7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-8-quinolinil)acetato de metilo recuperado (11 g, 46,8 mmol) se suspendió en metanol (20 ml), acetonitrilo (200 ml) y trietilamina (8 ml, 57 mmol), con agitación junto con (trimetilsilil)diazometano 2M en hexanos (30 ml, 60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó hasta sequedad y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con DCM, para proporcionar una cantidad adicional de [7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetato de metilo (10,8 g). [Rendimiento total 81%]

(g) 2-[7-Fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propencato de metilo

Una mezcla de [7-fluoro-2-(metiloxi)-8-

167

quinolinil]acetato de metilo (48 g; 0,193 mol), paraformaldehído (41 g; 1,37 mol), carbonato de potasio (41 g; 0,295 mol) y cloruro de benciltrietilamonio (70 g; 0,307 mol) en ciclohexano (1,2 L) se calentó a 86°C , con agitación vigorosa durante 5 horas. La mezcla se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 3). La mezcla se filtró y se extrajo nuevamente con acetato de etilo (x 3). La fracción orgánica combinada se lavó con agua (x 2), salmuera, y se secó. La reacción se repitió a la misma escala, como anteriormente, y los productos se combinaron y evaporaron para proporcionar un sólido (97,9 g; rendimiento en bruto 97%), suficientemente puro (ca. 90% por NMR) para la siguiente etapa. El otro 10% de material es principalmente material inicial.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 262 (MH+).

(h) 3-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo

Una disolución de 2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (90% puro; 106 g, equivalente a 0,367 mol), 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (80,75 g; 0,404 mol) y 1,1,3,3, tetrametilguanidina (13 ml) en DMF seco (1,2 L) se calentó a 80°C durante 2 horas, y luego a 50°C durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se trató azeotrópicamente con tolueno, y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con hexano y luego acetato de etilo-hexano (1:1), proporcionando el producto (155,4 g; 92%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 462 (MH+).

(i) (1-{2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de 3-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo (76 g, 0,165mol) en tetrahidrofurano seco (900 ml) a -70°C se trató con una disolución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1M, 196 ml, 0,196mol) y se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego a 0°C-10°C durante 1 hora. Se agregó cuidadosamente agua (18 ml) seguida de disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 33 ml, 0,196 mol), y agua (38 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas luego se agregaron éter y sulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Se filtró y evaporó, y el residuo se cristalizó nuevamente a partir de acetato de etilo/hexano para proporcionar un sólido blanco en dos cosechas (57,7 g; 81%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 434 (MH+).

(j) {1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de (1-{2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (67,35 g, 0,156 mol) en cloroformo (1 L) se trató con diisopropiletilamina (60 ml, 0,34 mol) y anhídrido metanosulfónico (32,6 g, 0,187 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego se calentó a 65°C durante 3 horas, y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se lavó con disolución de bicarbonato de sodio (2 x 1 L), salmuera (1L), se secó y evaporó para proporcionar un sólido

169

(54,75 g; 88%). MS (electropulverización de iones +ve) m/z 402 (MH+).

(k) Enantiómeros E1 y E2 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona

Método A

Se disolvió {1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (54,75 g, 0,14 mmol) en diclorometano (300 ml) y ácido trifluoroacético (100 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se evaporó hasta sequedad y se trató azeotrópicamente con tolueno. El residuo se trituró con éter para proporcionar un sólido rosa que se filtró, se lavó con más éter y se secó a 35°C bajo vacío durante la noche para proporcionar un sólido (62,35 g; 110% - contiene exceso de TFA).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 302 (MH+).

El material racémico (como sal de trifluoroacetato; 114 g) se separó mediante hplc quiral preparativa en los dos enantiómeros, E1 y E2, utilizando una columna de 20 um Chiralpak AD, eluyendo con 80:20:0,1-CH_2CN:CH_3CH:Isopropilamina con Rt para E1 7,2 minutos y Rt para E2 8,3 minutos.

La recuperación fue E1 29,3 g (97,4% ee) y E2 30,2 g (94,4 % ee).

Método B:

{1-[(9-Fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (92g, 229 mmol) se trató con ácido clorhídrico concentrado (370 ml) y agua (300 ml) con enfriamiento externo en baño de hielo. La mezcla se agitó

170

durante la noche, calentándola hasta temperatura ambiente. Luego la mezcla se concentró *in* vacuo hasta 50°C durante 3 horas. El gel anómalo resultante se trituró con etanol (1 litro) y se agitó vigorosamente proporcionando un sólido blanco fino. Este se aisló mediante filtración, lavándolo con éter (3 x 500 ml). El secado *in vacuo* a 45°C proporcionó un sólido blanco (70,56g, 82%).

1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (racémico, sal de dihidrocloruro) (30g) se sometió a cromatografía hplc preparativa en una columna Chiralpak AD de 20um eluyendo con 80:20:0,1 acetonitrilo:metanol:isopropilamina proporcionando el enantiómero E1 (Rt 3,6 minutos) como un sólido casi blanco (9,42g).

La trietilamina puede sustituirse por isopropilamina en la etapa de hplc preparativa.

(1) Compuesto del título

Una mezcla de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E2, 67 mg, 0,22 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxaldehído (para la síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 2(c)) (37 mg) en diclorometano/metanol (3 ml/0,2 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (141 mg, 0,66 mmol). Después de agitar durante la noche la mezcla se dividió en metanol al 5% en diclorometano y disolución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo varias veces con metanol al 5% en diclorometano luego los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron bajo vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol

171

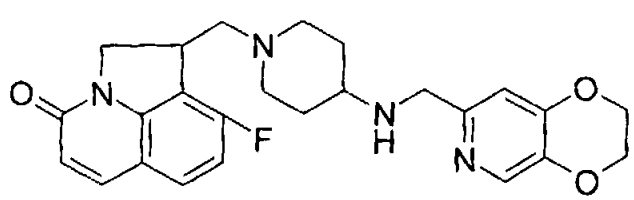
al 0%-20% en DCM, luego un gradiente al 20%-50% de metanol en acetato de etilo proporcionó la base libre del compuesto del título como un aceite amarillo (71 mg, 71%).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,40-1,55 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,08 (1H, dt), 2,22 (1H, dt), 2,45-2,55 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, bd), 3,78 (2H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,28-4,35 (4H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 6,60 (1H, d), 6,80-6,90 (2H, m), 7,40 (1H, dd), 7,65 (1H, d), 8,10 (1H, s).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 451 (MH+).

Este material se convirtió en el compuesto del título agregando un exceso de cloruro de hidrógeno en éter (86 mg).

Ejemplo 2 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona



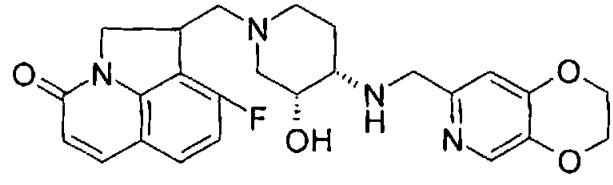
La base libre del enantiómero E1 (63 mg) se preparó a partir de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E1) (64 mg) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxaldehído (35 mg) por el método general del Ejemplo 1(l) (se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano), y mostró las mismas propiedades espectroscópicas de NMR y MS.

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de

172

hidrógeno 1M en metanol, seguido de evaporación hasta sequedad y trituración con éter, para proporcionar un sólido (61 mg).

Ejemplo 3 Dihidrocloruro del Diastereómero 1 de 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-3-hidroxi-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 1-{[(3R,4S)-4-Amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona

Este se preparó a partir de 2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato y 1,1-dimetiletil[(3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-piperidinil]carbamato de metilo (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 34(a) (Enantiómero 1 cis)) conforme al método general de los Ejemplos 1(h), 1(i), 1(j) y 1(k) proporcionando el producto como un sólido blanco, racémico en el centro bencílico.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 318 (MH+).

El material (racémico en el centro bencílico) se separó mediante hplc quiral preparativa en los dos diastereómeros D1 y D2 de manera similar al Ejemplo 1(k). La fase estacionaria fue Chiralpak AD-H de 5um, eluyendo con 50 :50:0,1- CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamina, Rt para D1 3,0 minutos y Rt para D2 27 minutos.

La recuperación fue D1 222 mg (>99% de) y D2 123 mg (>99 % de) de 400 mg de amina diasteromérica.

(b) Compuesto del título

173

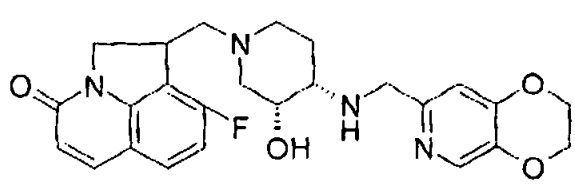
Una disolución de 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (222 mg, 0,7 mmol, diastereómero D1) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 2(c)) (115 mg, 0,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (445 mg, 2,1 mmol). Después de 1 día la mezcla se evaporó y el residuo se trabajó y se cromatografió de manera similar al Ejemplo 1(l) proporcionando la base libre del compuesto del título como un aceite incoloro (202 mg, 62%).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,70-1,80 (2H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,50-2,65 (2H, m), 2,70-2,95 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,85 (2H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,25-4,35 (4H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 6,62 (1H, d), 6,85 (1H, t), 6,85 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,65 (1H, m), 8,10 (1H, s).

Este material se convirtió en el compuesto del título (220 mg) disolviéndolo en diclorometano y luego agregando un exceso de cloruro de hidrógeno en éter de manera similar al Ejemplo 1.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 467 (MH^+).

Ejemplo 4 Dihidrocloruro del diastereómero 2 de 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-3-hidroxi-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



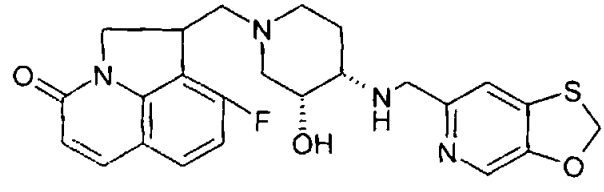
La base libre del compuesto del título (93 mg) se preparó a partir de 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-

179

piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (diastereómero D2) (122 mg) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 2(c)) (64 mg) por el método general del Ejemplo 3 (se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-30% en diclorometano), proporcionando material con los mismos datos espectroscópicos de NMR y MS que el Ejemplo 3.

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en metanol, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (87 mg).

Ejemplo 5 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-(((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil)metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



La base libre del compuesto del título (41 mg) se preparó a partir de 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona diastereomérico y [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 61) con un rendimiento del 55% mediante el método general del Ejemplo 3(b).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,70-1,80 (2H, m), 2,20-2,60 (4H, m), 2,70-3,00 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,87 (2H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 5,75 (2H, s), 6,62 (1H, d), 6,85 (1H, t), 7,25 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,65

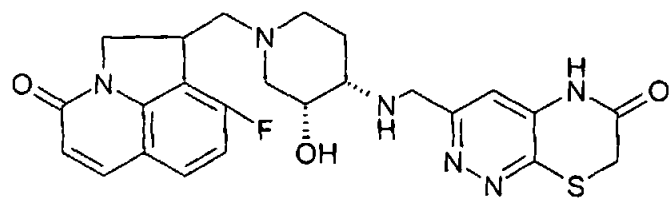
175

(1H, m), 8,00 (1H, s).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 469 (MH+).

La base libre se convirtió en la sal de dihidrocloruro del título de manera similar al Ejemplo 1.

Ejemplo 6 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-{[(6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]tiazin-3-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



La base libre del compuesto del título (12 mg) se preparó a partir de 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona diastereomérico (122 mg) y 6-oxo-6,7-dihidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4]tiazin-3-carboxaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 58(d)) (75 mg) con un rendimiento del 6% mediante el método general del Ejemplo 3(b).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,70-1,80 (2H, m), 2,20-2,60 (4H, m), 2,70-3,00 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,78 (2H, s), 3,90-4,00 (1H, m), 4,05 (2H, s), 4,40-4,55 (2H, m), 6,62 (1H, d), 6,95 (1H, t), 7,16 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,90 (1H, d).

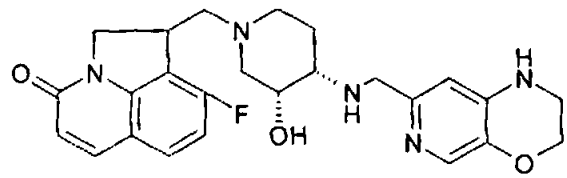
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 497 (MH+).

La base libre se convirtió en la sal de dihidrocloruro del título (9 mg) de manera similar al Ejemplo 1

Ejemplo 7 Dihidrocloruro de 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-

176.

dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilmetil)amino]-3-hidroxi-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) Acetato de {5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo

Una disolución de trifenilfosfina (39,3 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se trató a 0°C con (E)-1,2-diazendicarboxilato de bis(1-metiletilo) (30 ml, 152 mmol). Después de 10 minutos se agregó acetato de [5-({[4-(metoxi)fenil]metil}oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-2-piridinil]metilo (33,5g, 110 mmol) (para una síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 60(c)). Después de 10 minutos se agregó alcohol bencílico (13 g, 120 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La evaporación y la cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-40% en hexano proporcionó un aceite (26,3 g, 67%) (que contenía algo de óxido de trifenilfosfina como impureza).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 394 (MH+).

(b) Acetato de {5-hidroxi-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo. Sal de trifluoroacetato

Una disolución de acetato de {5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo (que contiene óxido de trifenilfosfina como una impureza) (20 g, 50,8 mmol) en diclorometano (500 ml) se trató con trietilsilano (10 ml, 62,6 mmol). Se agregó una disolución de ácido trifluoroacético (35 ml, 0,45 mol) en diclorometano (200 ml) a lo largo de 1

177

hora. Después de 2 horas la mezcla se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50-100% -hexano, luego con metanol al 5-10% -DCM proporcionando un sólido, la sal de TFA en una mezcla 1:1 con óxido de trifenilfosfina (8,33 g).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 274 (MH).

(c) Acetato de (5-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]oxi}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-2-piridinil)metilo

Una disolución de trifenilfosfina (24,1 g, 92 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se trató a 0°C con (E)-1,2-diacendicarboxilato de bis(1-metiletilo) (18,1 ml, 92 mmol). Después de 30 minutos se agregó una disolución de sal de trifluoroacetato de acetato de 5-hidroxi-4-[(fenilmetil)oxi]-2-piridinil}metilo como una mezcla 1:1 con óxido de trifenilfosfina (23,8g, 61,3 mmol) y trietilamina (8,6ml, 61,3 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). Después de 30 minutos la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 30 minutos más. Se agregó (2-hidroxietil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (9,5 ml, 61,3 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La evaporación y la cromatografía en sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en gasolina proporcionó un aceite (40,2 g). El aceite (40,2g) se disolvió en EtOH (300ml) y se hidrogenó sobre paladio al 10% en carbón (20 g) durante 16 horas. La mezcla se filtró y evaporó para proporcionar un aceite amarillo (44,4 g).

Una disolución del aceite amarillo (44,4 g) en diclorometano (500 ml) se trató con trietilamina (9,41 ml) luego con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (21,9 g). Después de 16 horas la mezcla se lavó con agua, se secó y

178

se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-100% en gasolina proporcionó un aceite incoloro (19,7 g, 70%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 459 (MH+).

(d) 7-[(Acetiloxi)metil]-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de acetato de (5-{[2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)etil]oxi}-4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-2-piridinil)metilo (1,58 g, 3,4 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP) (110 mg, 0,2 mmol), acetato de paladio (II) (25 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (1,57 g, 4,8 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó hasta 100°C bajo argón durante 16 horas luego se filtró y se evaporó. (Véase S. L. Buchwald, Org Letts, 1999, 1, 35-37; para el procedimiento). El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en gasolina, para proporcionar un sólido blanco (0,84 g, 79%)

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 309 (MH+).

(e) 7-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de 7-[(acetiloxi)metil]-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (08,4 g, 2,7 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se trató con disolución de hidróxido de sodio 2M (2,72 ml, 5,4 mmol). Después de 0,5 horas la mezcla se concentró hasta un volumen de 5 ml y luego se dividió en acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se secó y se evaporó para proporcionar un aceite incoloro (0,78 g, 105%).

179

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 267 (MH+).

(f) 7-Formil-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de 7-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,78 g, 2,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con óxido de manganeso(IV) (2,02 g, 23,3 mmol) y se agitó durante la noche. La filtración y evaporación proporcionaron un sólido blanco (0,62 g, 81%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 265 (MH+).

(g) 7-[(((3R,4S)-1-[(9-Fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-3-hidroxi-4-piperidinil}amino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona diastereomérica (50 mg) se hizo reaccionar con 7-formil-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (40 mg) por el método general del Ejemplo 3(b) proporcionando, después de cromatografía, y de eluir con metanol al 0-20% en diclorometano, un sólido blanco (62 mg, 69%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 566 (MH+).

(h) Compuesto del Título

Una disolución de 7-[(((3R,4S)-1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-3-hidroxi-4-piperidinil)amino)metil]-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (62 mg) en diclorometano (1,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 ml). Después de 1 hora la

180

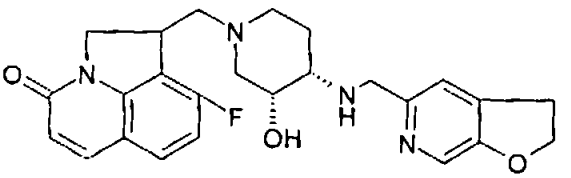
mezcla se evaporó y el residuo se trató azeotrópicamente con tolueno. La sal de trifluoroacetato residual se convirtió en la base libre en bruto agitando con un exceso de base de MP-resina de carbonato hasta pH 7, filtrando y evaporando hasta sequedad. Se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con amoniaco 2M al 10-40% /metanol en diclorometano, seguido de otra purificación en un sistema de hplc de fase reversa con recolección dirigida a masa (MDAP) (eluyente acetonitrilo/agua/ácido fórmico, controlando para *m/z 466*), proporcionando un sólido blanco (35 mg, 62%).

δH (d-6 metanol, 250MHz) 1,70-1,90 (2H, m), 2,20-2,60 (4H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,10-3,25(1H, m), 3,50 (2H, t), 4,00 (2H, s), 4,05 (2H, s), 4,20 (2H, t), 4,40-4,55 (2H, m), 6,60 (1H, d), 6,72 (1H, s), 7,00 (1H, t), 7,60 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 7,95 (1H, d).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 466 (MH+).

La base libre se convirtió en la sal de dihidrocloruro del título (22 mg) de manera similar al Ejemplo 1.

Ejemplo 8 Dihidrocloruro de 1-({(3*R*,4*S*)-4-[(2,3-dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-ilmetil)amino]-3-hidroxi-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) Acetato de (5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-[(trimetilsilil)etinil]-2-piridinil}metilo

Se disolvió acetato de (5-({[4-(metoxi)fenil]metil}oxi)-4-

187

{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-2-piridinil)metilo (para una síntesis, véase WO2004058144 Ejemplo 60(d)) (10 g, 23 mmoles) en acetonitrilo (400 ml) y se agregó trietilamina (65 ml) y yoduro de cobre (I) (0,44 g, 2,3 mmoles). La mezcla se desgasificó y se colocó bajo una atmósfera de argón. Se agregaron trimetilsililacetileno (10 ml, 69 mmoles) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,645 g, 0,9mmoles) y la mezcla se calentó hasta 45°C durante 18hrs. Luego la mezcla se dejó enfriar y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se dividió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y secó (sulfato de sodio).

La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20 - 75% en éter de petróleo al 40-60, proporcionó un aceite (8,45 g, 96%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 384 (MH+).

(b) Trifluoroacetato de acetato de (5-hidroxi-4-[(trimetilsilil)etinil]-2-piridinil)metilo,

Se trató acetato de (5-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-4-[(trimetilsilil)etinil]-2-piridinil)metilo (8,45 g, 22 mmoles) en diclorometano (70 ml) con ácido trifluoroacético (9,4 ml) y trietilsilano (3,33 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 2-8% en diclorometano. Esto proporcionó un aceite (10 g, 100%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 264 (MH+).

(c) Acetato de furo[2,3-c]piridin-5-ilmetilo

Se disolvió acetato de (5-hidroxi-4-[(trimetilsilil)etinil]-2-piridinil)metilo,

182

trifluoroacetato) (10 g, 22 mmoles) en piridina (200 ml) y se trató con yoduro de cobre(I) (5,2 g, 27 mmoles), luego se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar, se evaporó hasta sequedad y el residuo se dividió en acetato de etilo y agua. Esta mezcla se filtró a través de kieselguhr para eliminar residuos de cobre. La capa orgánica se separó del filtrado, se secó y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10%-60% en éter de petróleo al 40-60. Esto proporcionó el acetato de furo[2,3-c]piridin-5-ilmetilo (1,15 g, 27%) y un producto menos polar acetato de [2-(trimetilsilil)furo[2,3-c]piridin-5-il]metilo (1,3 g, 23%) como aceites.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 192 (MH+) y MS (electropulverización de iones +ve) m/z 264 (MH+).

(d) Furo[2,3-c]piridin-5-ilmetanol

Una disolución de acetato de furo[2,3-c]piridin-5-ilmetilo (1,15 g) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml) se trató con hidróxido de sodio 2M (12 ml) luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego la mezcla se dividió en acetato de etilo y agua. Los orgánicos se separaron y se secaron, luego se evaporaron hasta sequedad. Esto proporcionó un aceite (0,63 g, 70%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 150 (MH+).

(e) 2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilmetanol

Furo[2,3-c]piridin-5-ilmetanol (1,29 g, 8,7 mmoles) se disolvió en etanol (50 ml) y se hidrogenó a S.T.P (temperatura y presión estándar) sobre paladio al 10% en pasta de carbón durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de kieselguhr y el filtrado se evaporó hasta sequedad, para proporcionar (1,31 g, 100%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 152

183

(MH+).

(f) 2,3-Dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído

Se disolvió 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-ilmetanol (1,31 g, 8,7 mmoles) en diclorometano (100 ml), se trató con dióxido de manganeso (IV) (6 g, 69 mmoles) y se calentó bajo reflujo durante 18 horas. La filtración a través de kieselguhr y la evaporación del filtrado hasta sequedad proporcionó un aceite (0,9 g, 70%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 150 (MH+).

(g) Compuesto del título

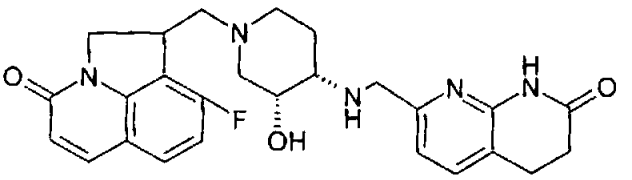
La base libre del compuesto del título (65 mg) se preparó a partir de 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona diastereomérica (50 mg) y 2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (23 mg) con un rendimiento del 91% por el método general del Ejemplo 3(b).

δH (d-6 metanol, 250MHz) 1,70-1,90 (2H, m), 2,20-2,60 (4H, m), 2,70-3,00 (2H, m), 3,10-3,25(1H, m), 3,50 (2H, t), 4,10-4,20 (2H, m), 4,30 (2H, s), 4,50 (2H, t), 4,60 (2H, t), 6,60 (1H, d), 7,00 (1H, t), 7,40 (1H, s), 7,60 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 8,10 (1H, s).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 451 (MH+).

La base libre se convirtió en la sal de dihidrocloruro del título (46 mg) de manera similar al Ejemplo 1

Ejemplo 9 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-{[(7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



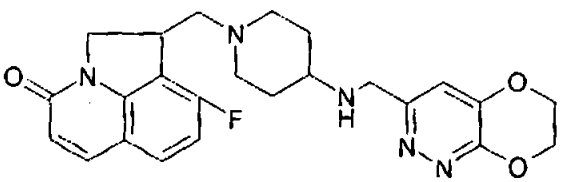
La base libre del compuesto del título (12 mg) se preparó a partir de 1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona diastereomérica (50 mg) y 7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-carboxaldehído (para una síntesis, véase WO2003087098, Ejemplo 307(f) (sinónimo 7-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-2-carboxaldehído)) (27 mg), con un rendimiento del 16% mediante el método general del Ejemplo 3(b).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,70-1,90 (2H, m), 2,00-2,30 (4H, m), 2,40-2,75 (5H, m), 2,80-3,10 (3H, m), 3,95-4,10 (3H, m), 4,45 (2H, m), 6,65 (1H, d), 6,90 (1H, t), 7,00 (1H, dd), 7,35-7,45 (2H, m), 7,68 (1H, d), 8,30 (1H, bs).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 478 (MH+).

La base libre se convirtió en la sal de dihidrocloruro del título (8 mg) de manera similar al Ejemplo 1

Ejemplo 10A Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 3,4,6-Tricloropiridazina

Este se preparó mediante una ligera variación del método de Kasnar *et al*, Nucleosides & Nucleotides (1994),

185

13(1-3), 459-79.

Sal de sulfato de hidracina (51 g) se suspendió en agua (250ml), se calentó a reflujo y se le agregó anhídrido bromomaleico (90,38 g) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se repitió con 29 g de sulfato de hidracina, 53 g de anhídrido bromomaleico y 130ml de agua. Los precipitados se recolectaron por filtración se lavaron con agua y acetona y se secaron como una tanda combinada *in vacuo* para proporcionar 4-bromo-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona como un sólido blanco (113 g).

El sólido en dos tandas se trató con oxicloruro de fósforo (2 x 200 ml) y se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió, se evaporó y se trató azeotrópicamente con tolueno. El residuo se dividió en diclorometano y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM dos veces más. Los extractos orgánicos se secaron y evaporaron. Este residuo se disolvió nuevamente en diclorometano, y se cromatografió sobre gel de sílice (300 g) (DCM como eluyente) para proporcionar un sólido blanco (101,5 g, 87%).

(El análisis LC/MS mostró ca. 20-30% de impurezas, isómeros de bromo-dicloropiridazina).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 184/185/186 (MH+), tricloropiridazina

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 228/229/231 (MH+), bromo-dicloropiridazina.

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

Una disolución de etilenglicol (55 ml) en tetrahidrofurano (200 ml) se trató a aproximadamente 0°C (enfriamiento en baño de hielo) con hidruro de sodio (60%

186

dispersión en aceite, 5,9 g) a lo largo de 40 minutos. Después de que se completó la adición, se agregó en porciones 3,4,6-tricloropiridazina que contenía isómeros de bromo-dicloropiridazina como impureza (27 g) y se lavó con más THF seco (50ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró (hasta 1/3 de volumen) luego se diluyó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo (5x) y acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron y los sólidos se filtraron y lavaron con $CHCl_3$ (x3) y se secaron al vacío durante la noche a 40°C proporcionando un sólido blanco (255, g, 83%), que contenía algo de derivado de bromo (10-15%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 209/211 (MH+).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 255/7 (MH+), derivado de bromo.

(c) 3-Cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina

Una disolución de 2-[(3,6-dicloro-4-piridazinil)oxi]etanol que contiene algo de derivado de bromo (15,46 g; 0,0703 mol) en dioxano seco (1,2 L) se trató con hidruro de litio (2,3 g; 0,28 mol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, luego se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con dioxano húmedo, luego con agua helada. La disolución se evaporó hasta la mitad del volumen, se llevó a pH 8 con ácido clorhídrico 5M y se evaporó hasta sequedad. Se agregó agua y se extrajo el residuo 5x con cloroformo, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó para proporcionar un sólido blanco (12,4 g, ca.77%) (que contenía ca. 15% de una especie de bromo).

187

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 173/5 (Cl MH+); 217/9 (Br MH+)

(d) 3-Etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina

Una disolución de 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina que contiene ca. 15% de una especie de bromo (13,6 g, 0,079 mol) en dimetoxietano (400 ml) se desgasificó bajo argón durante 10 minutos luego se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 g), carbonato de potasio (10,33 g), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (11,32 g) y agua (55 ml). La mezcla se calentó a 95°C durante 48 horas y se enfrió y se evaporó hasta sequedad. La mezcla se trató con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo (5x) con DCM. Los extractos se secaron (sulfato de sodio), se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (500 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-100%- hexano, proprocionando el producto (6,43 g, 50%); [también algunas fracciones impuras (1,8 g)]

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 165 (MH+).

(e) 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído

Método A

Una disolución de 3-etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (11,58 g) en dioxano/agua (600 ml/180 ml), se enfrió en hielo, se trató con una disolución acuosa de tetróxido de osmio (4% p/v, 25 ml) y peryodato de sodio (43 g). Esta mezcla se dejó calentar hasta rt y después de 7 horas bajo agitación la mezcla se evaporó hasta sequedad y se trató azeotrópicamente con dioxano. Se agregaron gel de sílice,

188

dioxano y cloroformo y la mezcla se evaporó hasta sequedad durante la noche, luego se agregó a una columna de sílice (400 g) y se cromatografió, eluyendo con cloroformo luego con acetato de etilo al 0-100% en hexano, para proporcionar un sólido blanco (7,55 g, 64%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 167 (MH+).

Método B:

(i) 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carboxilato de butilo

Se burbujeó monóxido de carbono a través de una mezcla de 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (100 mg, 0,58 mmol) y *n*-butanol (2,5 ml) durante 10 minutos luego se agregaron cloruro de paladio(II) (5 mg, 0,03 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (24 mg, 0,06 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (0,1 ml, 0,64 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 5 horas bajo una corriente de monóxido de carbono, se dejó enfriar y luego se evaporó. La cromatografía eluyendo con acetato de etilo al 75% en hexano proporcionó un producto ligeramente impuro (99 mg). Este material se tomó en acetato de etilo y se filtró eliminando una pequeña cantidad de sólido amarillo insoluble. La evaporación del filtrado proporcionó el producto (90 mg, 65%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 239 (MH+).

(ii) 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído

Una disolución de 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carboxilato de butilo (570 mg, 2,39 mmol) en THF (10 ml) se enfrió hasta aproximadamente -50°C a -40°C (dióxido de carbono sólido/baño de enfriamiento de

189

acetonitrilo) y se trató con una disolución de tolueno de hidruro de di-isobutilaluminio (1M; 4,6 ml, 4,6 mmol). Después de 2 horas se agregó una disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 12 gotas) seguido por DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a -40°C luego se dejó calentar su temperatura. Se agregó sulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La mezcla se filtró a través de Kieselguhr lavando tres veces con 1:1 THF:DCM y los filtrados combinados se evaporaron. La cromatografía sobre 10g de sílice eluyendo con metanol al 0%-20% en DCM proporcionó el producto (290 mg, 73%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 167 (MH+).

Un procedimiento de trabajo alternativo comprende extinguir la reacción con metanol en vez de con hidróxido de sodio y DCM. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad luego se disolvió en DCM y se agregó agua para formar un precipitado con apariencia de gel. Se agregó HCl concentrado y la mezcla se agitó y luego se dividieron las fases y se separaron. Se agregó sal a la fase acuosa seguida de DCM, agua y metanol. Después de agitar, las capas se separan, la acuosa se extrajo con DCM y todos los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio.

Método C

(i) 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbonitrilo

Una disolución de 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (2g, 11,6 mmol) en DMF (40 ml) se desgasificó bajo argón durante 10 minutos luego se agregaron cianuro de zinc(II) (0,82g, 7 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio(0) (266 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (322 mg). La mezcla se

140

calentó a 120°C durante la noche, luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se dividió en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM, extrayendo 3 veces con DCM. La fase de DCM se secó sobre sulfato de sodio luego se filtró y se evaporó. La cromatografía en una columna de sílice de 50g con 0-100% acetato de etilo en hexano proprocionó el producto (1,5g, 79%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 164 (MH).

(ii) 6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carboxilato de butilo

6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbonitrilo (0,5g, 3,1 mmol) y carbonato de cesio (1,5g, 4,6 mmol) se suspendieron en *n*-butanol (5 ml). Después de 5 horas de agitación, se agregó ácido clorhídrico (0,1M, 15 ml) luego se agregó ácido clorhídrico 2M hasta que se logró un pH3-3,5. Después de 1 hora (se agregó más ácido clorhídrico hasta que el pH no subió más) la mezcla de reacción se detuvo con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato de sodio, luego se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía sobre una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano proporcionó el producto (0,55g, 77%)

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 239 (MH+).

(iii) 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído

Se redujo 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carboxilato de butilo al compuesto del título de manera similar al Método B (ii) anterior.

Método D

Se puede convertir 3-cloro-6,7-

191

dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina en amida de morfolina mediante el tratamiento con morfolina y CO, catalizado con $PdCl_2$ y ligando (como difenilfosfinoferroceno) en un disolvente adecuado como butironitrilo. Luego la amida se reduce a carbaldehído mediante reducción con hidruro de di-isobutilaluminio.

(f) Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (Método A)

Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E1) (16,5 g, 55 mmol) y 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (10,0 g, 60,3 mmol) en diclorometano/metanol (220 ml/60 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (29 g, 135 mmol). Se eliminó el baño de enfriamiento. Después de 3 horas, se agregó más 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (1,5 g, 9,1 mmol) y se agitó durante la noche. Se agregó más aldehído (1,5 g, 9,1 mmol) y después de 1 hora se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (2,5 g, 11,8 mmol). Después de dos horas más, la mezcla se agregó lentamente a una disolución de bicarbonato de sodio (250 ml) vigorosamente agitada. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con metanol al 15% en diclorometano (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se evaporaron, y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-25% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título (base libre) como un sólido amarillo (18,1 g, 73%).

δH (d6-DMSO, 250MHz) 1,20-1,35 (2H, m), 1,75-1,85

192

(2H, m), 1,92 (1H, t), 2,10 (1H, t), 2,30-2,40 (1H, m), 2,52 (1H, m, parcialmente oscurecido por el pico del disolvente), 2,65 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,05 (1H, m), 4,20(1H, dd), 4,35 (1H, dd), 4,40 (2H, m), 4,48 (2H, m) 6,50 (1H, d), 7,00 (1H, t), 7,60 (1H, dd), 7,91 (1H, d).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 452 (MH+).

(g) Enantiómero E1 y E2 de 1-{[4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (Método B)

Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (base libre racémica con algo de sal de TFA) (3,5 g, 11,63 mmol que se asume es todo base libre) y 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (1,93 g, 11,63 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (6,1 g, 29 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso (~ 20 ml) y agua (200 ml), se enfrió a 0°C, y el sólido se recolectó por filtración y se secó *in vacuo*, para proporcionar la base libre del racemato como un sólido (3,6 g; 69%).

Este se separó mediante hplc quiral preparativa en dos enantiómeros, E1 y E2, utilizando una columna Chiralpak AD de 20 um, eluyendo con 80:20:0,1-CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamina con Rt para E1 10,2 min y Rt para E2 12,4 min.

La recuperación de E1, fue 1,3 g (98 % ee), y de E2 fue 1,3 g (96 % ee).

193

(h) Compuesto del Título

La base libre del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (~100 mg) se convirtió en la sal de dihidrocloruro (132 mg) de forma similar al Ejemplo 1.

Ejemplo 10B Monohidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Método A

La base libre del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (55,6 g; 0,123 mol) se suspendió en etanol abosoluto (700 ml), y se calentó a reflujo para proporcionar una disolución completa, luego se enfrió hasta 67°C, y se agregó ácido clorhídrico acuoso 6,0 N (20,5 ml; 0,123 mol), en una porción. La disolución se mantuvo durante aproximadamente 2 minutos, luego comenzó la cristalización. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego se enfrió hasta 3°C y se agitó durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con etanol frío (100 ml), y se secó a 50°C, durante 18 horas bajo alto vacío para proporcionar 57,2 g. Se puede usar HCl 1M en dioxano en lugar de HCl acuoso. Método B:

Se suspendió la base libre del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (3,9 g; 8,64 mmoles) durante 30 minutos a 25°C en acetona (66 ml). A esta suspensión se le agregaron unos pocos gérmenes de cristales del compuesto del título, seguidos por una

194

disolución de HCl 1,0 M en dioxano (8,64 ml; 1,0 equiv.) Se continuó con la agitación durante 18 horas. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona fría. El sólido blanco resultante se secó a 0,5 mm, 50°C, 4 horas, para proporcionar 4,07 g (96 %) del compuesto del título.

Monohidrocloruro del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona: inicio de fusión 249°C. (DSC Método A)

Ejemplo 10C Sal de monosulfonato de 4-metilbenceno del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

(a) Una suspensión de la base libre del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona cristalina (244 mg, 0,54 mmol) y acetonitrilo (4 mL) se agitó durante 30 minutos y luego se trató con una disolución de ácido toluensulfónico en THF (1M, 0,54 mL, 0,54 mmol) y se mantuvo durante la noche. El sólido se filtró para proporcionar 317 mg del compuesto del título. El sólido puede lavarse con acetonitrilo y secarse a 50°C bajo una corriente lenta de nitrógeno proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco.

(b) La base libre del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (1,0 g; 2,21 mmoles) se suspendió durante 30 minutos a 25°C en acetonitrilo (15 ml). A esta suspensión se le agregaron unos pocos

195

gérmenes de cristales del compuesto del título, seguidos por una disolución de ácido p-toluensulfónico 1,0 M en THF (2,21 ml; 1,0 equiv.) Se continuó con la agitación durante 18 horas. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con acetonitrilo frío. El sólido blanco resultante se secó a 0,5 mm, 50°C, durante 4 horas, para proporcionar 1,14 g (83%) del compuesto del título. Se puede utilizar acetona en lugar de acetonitrilo y THF para proporcionar un rendimiento similar del producto.

Sal de monosulfonato de 4-metilbenceno del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, : inicio de fusión 245°C. (DSC Método A)

Ejemplo 10D Sal de monobenzoato del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Se agregó acetonitrilo (10mL) a la base libre 1 del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona cristalina (458,0mg). A la suspensión se le agregó ácido benzoico (1,0 equivalente, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano). La suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Luego los sólidos se filtraron y se secaron en un horno de vacío a 50°C durante la noche para proporcionar aproximadamente 512,5mg del compuesto del título.

Sal de monobenzoato del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona: inicio de fusión

196

154°C. (DSC Método A)

Ejemplo 10E Sal de mono (2E)-2-butenodioato del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

(a) Anhidrato I

Se agregó etanol (60 mL) a la base libre del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona cristalina (2,052 g). La suspensión se calentó hasta 50°C durante 60 minutos, durante los cuales la base libre cristalina se disolvió completamente en el disolvente. A la disolución, se le agregó ácido fumárico (1,0 equivalente, 527,5 mg). La disolución se calentó otra vez hasta 50°C durante 10 horas y se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con etanol y se secó en un horno de vacío a 50°C con un suave proceso de purga con nitrógeno. El rendimiento del anhidrato de la sal de fumarato cristalino fue de 94% (2,4275 g).

El ácido fumárico se puede disolver en DMSO antes de la adición, y si se agregan gérmenes de cristales a la disolución de base libre, preferentemente estos se agregan inmediatamente antes de la adición del ácido fumárico.

Anhidrato I de sal de mono (2E)-2-butenodioato del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona: inicio de fusión 227°C, pico de fusión 228°C (DSC Método A).

Picos XRPD (valores dados en grados dos teta): 7,9 ±

197

0,2 (2θ), 8,9 ± 0,2 (2θ), 9,5 ± 0,2 (2θ), 10,5 ± 0,2 (2θ), 11,7 ± 0,2 (2θ), 17,5 ± 0,2 (2θ), 17,8 ± 0,2 (2θ). (XRPD Método A).

(b) Trihidrato

(i) Se cargaron 2,224 g de sal de mono (2E)-2-butenedioato del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona en un reactor de 50 mL. Se cargaron 9 volúmenes de acetona y 3 volúmenes de agua en el reactor. Se calentó la disolución hasta 60°C. Se cargaron 4 volúmenes adicionales de acetona y 3,6 volúmenes de agua. Se observó didisolución a 60°C. Se enfrió hasta 45°C. Se mantuvo a 45°C durante 1 hora. Se enfrió hasta 0°C. Se aisló el sólido a 0°C. Se enjuagó el sólido con acetona. Se secó bajo vacío a 30°C.

(ii) Se cargaron 65 g de sal de mono (2E)-2-butenodioato del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona en un reactor de 1 L. Se cargaron 4 volúmenes de acetona y 4 volúmenes de agua en el reactor. Se calentó la disolución hasta 55°C. Se enfrió hasta 50°C y se sembró con 1% (p/p) de gérmenes de trihidrato. Se mantuvo a 50°C durante 1 hora. Desde 50°C, se enfrió hasta 40°C a lo largo de 100 minutos. Desde 40°C, se enfrió hasta 25°C a lo largo de 60 minutos. Desde 5°C, se enfrió hasta 0°C a lo largo de 30 minutos. Se cargaron 6 volúmenes de acetona a la suspensión, durante ese momento se calentó la suspensión hasta 2°C. Se aisló el sólido a 2°C. Se enjuagó el sólido con 5 volúmenes de acetona. Se secó bajo vacío a 35°C durante la noche. El rendimiento final fue de 58 g de trihidrato.

198

Sal de mono (2E)-2-butenodioato del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, trihidrato : Una fusión/deshidratación amplia endotérmica entre 50-150°C , seguida de un inicio de fusión brusco 222°C (DSC Método A).

Picos XRPD (valores dados en grados dos teta): 5,7 ± 0,2 (2θ), 6,7 ± 0,2 (2θ), 8,1 ± 0,2 (2θ), 9,3 ± 0,2 (2θ), 9,9 ± 0,2 (2θ), 11,0 ± 0,2 (2θ), 11,5 ± 0,2 (2θ). (XRPD Método B).

(c) Anhidrato II

Trihidrato de sal de mono (2E)-2-butenodioato del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona, se secó en un horno de vacío a 80°C para proporcionar el anhidrato II del título.

Anhidrato II de sal de mono (2E)-2-butenodioato del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona: inicio de fusión 225°C, pico de fusión 227°C ΔH_f 137J/g. (DSC Método B).

Picos XRPD (valores dados en grados dos teta): 6,1 ± 0,2 (2θ), 10,5 ± 0,2 (2θ), 10,9 ± 0,2 (2θ), 16,0 ± 0,2 (2θ), 18,3 ± 0,2 (2θ), 21,0 ± 0,2 (2θ). (XRPD Método C).

(d) Dihidrato

Se agregó metanol:5% vol en agua (0,5 mL) a la base libre del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona cristalina (~30 mg). La suspensión

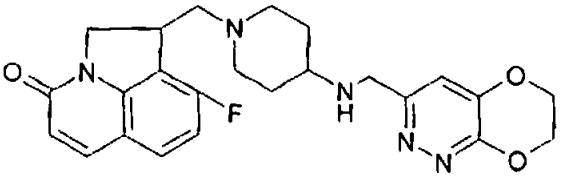
199

resultante, bajo una velocidad de vórtice de 750rpm, se mantuvo a 40°C durante 1 hora, luego se cicló su temperatura desde 0-40°C durante ~48 horas (rampa a -1°C/minuto a 0°C, se mantuvo durante 1h, +1°C/min hasta 40°C, se mantuvo durante 1h). Finalmente la temperatura del producto se sometió a una rampa de -1°C/min hasta 23°C y se mantuvo durante 1h a una velocidad de vórtice de 500rpm. Los sólidos resultantes y el sobrenadante se separaron por filtración a temperatura ambiente y se colocaron en un refrigerador y se dejaron enfriar hasta ~4°C durante la noche. El sobrenadante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó evaporar lentamente bajo condiciones ambientales de laboratorio produciendo mediante las mismas el sólido dihidrato.

Dihidrato de sal de mono (2E)-2-butenodioato del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona: Una fusión/deshidratación amplia endotérmica entre 20-120°C , seguida de un inicio de fusión brusco 173°C (DSC Método A).

Picos XRPD (valores dados en grados dos teta): 6,1 ± 0,2 (2θ), 6,9 ± 0,2 (2θ), 7,9 ± 0,2 (2θ), 10,6 ± 0,2 (2θ), 12,2 ± 0,2 (2θ), 12,9 ± 0,2 (2θ). (XRPD Método A).

Ejemplo 11 Dihidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-

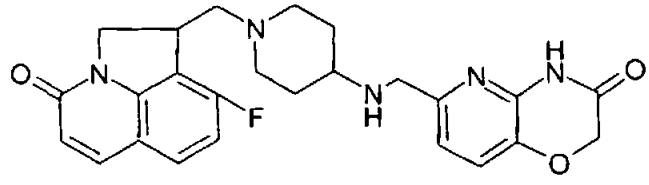
100

9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E2) (100 mg, 0,33 mmol) y 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (56 mg, 0,332 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (216 mg, 0,997 mmol) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se trató con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con metanol al 10% en diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol al 0-30% en diclorometano, proporcionando la base libre como un sólido blanco (101 mg, 66%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 452 (MH+).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en metanol, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (114 mg).

Ejemplo 12 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 9-Fluoro-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino)-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E1) (50 mg; 0,17 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase WO2004058144 Ejemplo 1(1)) (30 mg; 0,17

101

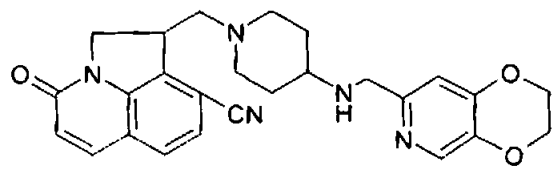
mmol) en diclorometano/metanol (5 ml/0,5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora se agregó una disolución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml) y la mezcla se evaporó hasta un volumen pequeño. El sólido resultante se recolectó y se lavó con agua para proporcionar la base libre (60 mg; 79%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 464 (MH+).

δH ($CDCl_3/CD_3OD$, 250MHz) 1,52 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,10 (1H, t), 2,25 (1H, t), 2,48-2,71 (2H, m), 2,90 (2H, m), 3,10 (m, parcialmente oscurecido por el pico de agua), 3,85 (2H, s), 4,05 (1H, m), 4,48 (2H, m), 4,62 (2H, s), 6,63 (1H, d), 6,90 (2H, m), 7,22 (1H, d), 7,42 (1H, m), 7,75 (1H, d).

La base libre en metanol/DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (60 mg).

Ejemplo 13 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo



(a) (2*E*)-*N*-(3-Bromo-2-metilfenil)-3-fenil-2-propenamida

Se agregó una disolución de cloruro de cinamilo (89,6 g, 536 mmol) en acetato de etilo (400 ml) a una mezcla agitada vigorosamente de 3-bromo-2-metilanilina (99,8 g, 536 mmol), bicarbonato de sodio acuoso saturado

102

(850 ml), hielo (ca. 100 g) y acetato de etilo (400 ml). Después de 1 hora la mezcla se concentró (eliminando la mayoría del acetato de etilo) y se filtró. El residuo se suspendió nuevamente en una disolución de metanol al 5% en agua (500mL), se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó *in vacuo* (170 g, 100%).MS (electropulverización de iones +ve) m/z 317 (MH+).

(b) 7-Bromo-8-metil-2(1*H*)-quinolinona

Una suspensión de (2*E*)-*N*-(3-bromo-2-metilfenil)-3-fenil-2-propenamida (50 g, 160 mmol) en clorobenceno (206 ml) se trató lentamente con tricloruro de aluminio (128 g, 960 mmol). La reacción se calentó hasta 125°C durante 0,5 horas, bajo argón. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se agregó a hielo en agua (ca. 2L). La mezcla se filtró y el sólido resultante se lavó con agua y se secó *in vacuo* para proporcionar un sólido casi blanco (59,2g, cant.).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 239 (MH+).

(c) 7-Bromo-8-metil-2-(metiloxi)quinolina

7-bromo-8-metil-2(1H)-quinolinona (25 g, 105 mmol) en bruto se suspendió en DMSO (138 ml), luego se trató con t-butóxido de potasio (11,8 g, 115 mmol), bajo argón (la temperatura interna estuvo estable a 30°C). Después de 10 minutos se agregó yoduro de metilo (8,5 ml, 136 mmol) (la temperatura interna se elevó hasta 40°C y se fijó en 35°C después de 10 minutos). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 30 minutos. La mezcla se agregó a agua (1 L) y se extrajo dos veces con hexano (2x300 ml). Los extractos de hexano se lavaron adicionalmente con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo vacío para proporcionar un sólido amarillo pálido (19,3

103

g, 73%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 253 (MH+).

(d) 7-Bromo-8-bromometil-2-(metiloxi)quinolina

Una disolución de 7-bromo-8-metil-2-(metiloxi)quinolina (19,3 g, 76,6 mmol) en trifluorometilbenceno (292 ml) se trató con N-bromosuccinimida (27,3 g, 153,2 mmol) y peróxido de benzoilo (117 mg) y se calentó a reflujo mientras se irradiaba con una lámpara de tungsteno a 100 vatios durante 2 horas. La mezcla enfriada se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano al 0-100% en éter de petróleo proporcionando un sólido blanco (23,2 g, 91%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 332 (MH+).

(e) 7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetonitrilo

Una disolución de 7-bromo-8-bromometil-2-(metiloxi)quinolina (19,3 g, 58,3 mmol) en DMF (345 ml) se trató con cianuro de potasio (15,2 g, 233 mmol) y se agitó a 25°C durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo oscuro se dividió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con gradiente de diclorometano al 0-100% en éter de petróleo proporcionando un sólido blanco (12,8 g, 79%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 277

(MH+).

(f) [7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetato de metilo

Una disolución de 7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetonitrilo (12,8 g, 46,2 mmol) en metanol seco (200 ml) se trató con cloruro de trimetilsililo (20 ml; 157,1 mmol) y se calentó a 60°C durante 3 horas. El metanol se evaporó parcialmente bajo vacío. Se agregó agua (60 ml), luego carbonato de potasio sólido (13 g). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas estaban sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con diclorometano proporcionando un sólido blanco (13,1 g, 91%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 311 (MH+).

(g) 2-[7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo

Una mezcla de [7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetato de metilo (13,1 g; 42,2 mol), paraformaldehído (8,8 g; 295 mmol), carbonato de potasio (5,8 g; 63 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (15,4 g; 67,6 mmol) en ciclohexano (275 ml) se calentó a 85°C , con agitación vigorosa durante 18 horas. Se agregó más paraformaldehído (88 g; 295 mmol), carbonato de potasio (2,9 g; 29,5 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (7,7 g; 33,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 5 horas más y luego a 90°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se agregó agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron bajo

105

vacío proporcionando un sólido blanco (12,4 g, 91%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 323 (MH+).

(h) 2-[7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-[4-({2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil){[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]propanoato de metilo

Una disolución de 2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (1 g, 3,1 mmol), (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (para una síntesis, véase la publicación internacional WO 2004058144 Ejemplo 99(h)) (2,2 g; 6,2 mmol) y 1,1,3,3, tetrametilguanidina (15 gotas) en DMF seco (9,5 mL) se calentó a 90°C durante 24 horas luego a 100°C durante 23 horas más. La mezcla se evaporó hasta sequedad, y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano proporcionando un aceite amarillo (1,7 g; 81%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 672 (MH+).

(i) (1-{2-[7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil}-4-piperidinil)(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-Dimetiletilo

Una disolución de 2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-[4-({2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil){[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amina)-1-piperidinil]propanoato de metilo (1,7 g, 2,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (18,5 ml) a -78°C se trató con una disolución de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (1M, 3 ml, 3 mmol) y se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se dejó que alcanzara

temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta -78°C y se agregó una disolución de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (1M, 3 ml, 3 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio saturado y se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 1-40% en diclorometano, proporcionando un sólido amarillo (835 mg, 51%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 644 (MH+).

(j) (1-[(9-Bromo-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil)(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una disolución de (1-(2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil)-4-piperidinil)(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (835 mg, 1,29 mmol) en cloroformo (17 ml), a 0°C, bajo argón, se trató con diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,85 mmol) y anhídrido metanosulfónico (271 mg, 1,55 mmol) en cloroformo (3 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta ~ 10 ml, y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-30% en acetato de etilo, proporcionando un aceite incoloro (641 mg, 58%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 612 (MH+).

(k) (1-[(9-Ciano-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-

ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de {1-[(9-bromo-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (461 mg, 0,75 mmol) y cianuro de cobre(I) (16 mg, 1,88 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,2 ml) se calentó a 140°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en diclorometano/amoniaco concentrado/salmuera. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron bajo vacío. El residuo de aceite marrón se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente de metanol al 0-30% en diclorometano, proporcionando un aceite amarillo (203 mg, 48%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 558 (MH+).

(l) Compuesto del título

Una disolución de {1-[(9-ciano-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (203 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (9 ml) se trató con ácido trifluoroacético (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 de metanol:diclorometano (20 ml) y se trató con MP-resina de carbonato (3 mmol/g). Después de 30 minutos, la mezcla se filtró bajo vacio. El filtrado se evaporó hasta sequedad proporcionando la base libre como un aceite incoloro (141 mg, 85%).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,40-1,55 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,1-2,4 (2H, m), 2,5 (2H, dt), 2,8 (1H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 4,25-4,35 (4H, m), 4,43-4,60 (2H, m), 6,84 (1H, d), 7,34-7,36 (2H, d), 7,47-7,51 (1H, d), 7,71-7,74 (1H, d), 8,10 (1H, s).

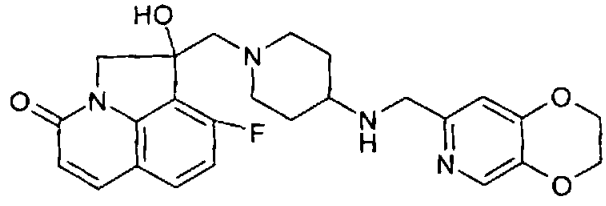
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 458 (MH+).

El material racémico (como base libre; 200 mg) se separó mediante hplc quiral preparativa en los dos enantiómeros, E1 y E2, utilizando una columna Chiralpak AD-H de 5 um, eluyendo con 50:50:0,1-CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamina con Rt para E1 7min y Rt para E2 13,8 min.

La recuperación fue E1 80 mg (>99,5% puro) y E2 86 mg (>99,4 % puro)

El enantiómero E1 se convirtió en la sal del dihidrocloruro disolviendo la base libre en una pequeña cantidad de metanol y un exceso de una disolución de ácido clorhídrico 6N. Luego la disolución se evaporó bajo vacío para proporcionar un sólido.

Ejemplo 14A Dihidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 2-[7-Fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-oxirancarboxilato de metilo

Se agregó ácido m-cloroperbenzoico (50%; 6,95 g, 0,0201 mol) a una disolución de mezcla 1:1 (5,251 g) de

109

2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (2,63 g; 0,0101mol) y [7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]acetato de metilo en diclorometano (60 ml) y la mezcla se calentó a 50°C durante 6,5 horas y luego a 40°C hasta 16 horas. [Se agregó más ácido-cloroperbenzoico (3,5 g) a las 2 horas]. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y DCM y se trató con exceso de sulfito de sodio, seguido por bicarbonato de sodio acuoso hasta pH ~8, y luego se extrajo (3x más) con diclorometano. La fracción orgánica se secó, se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-éter de petróleo luego con metanol al 0-20%-acetato de etilo para proporcionar el producto (2,614 g; 94% basado en 2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo como material inicial).

(b) Ácido 9-fluoro-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-carboxílico

Una mezcla de 2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-oxirancarboxilato de metilo (3,105 g; 0,012 mol), y perclorato de litio (2,38 g; 0,0224 mol) en acetonitrilo (30 ml) y agua (30 ml) se calentó a 85°C durante 120 horas, se enfrió, y se evaporó hasta sequedad. Se agregó metanol al 10% en diclorometano y el sólido resultante se recolectó y se secó para proporcionar (1,4 g; 51%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 249 (MH+).

(c) 9-Fluoro-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-carboxilato de metilo

Una disolución de ácido 9-fluoro-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-carboxílico (1,30 g) en metanol (52 ml) se trató con ácido sulfúrico

concentrado (0,52 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución se extinguió agitando con un exceso de MP-resina de carbonato hasta pH ~7, se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo (0,855 g; 62%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 264 (MH+).

(d) 9-Fluoro-1-hidroxi-1-(hidroximetil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Una disolución de 9-fluoro-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-carboxilato de metilo (0,855 g; 3,25 mmol) en metanol (85 ml) se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (0,123 g; 3,25 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Se extinguió con cloruro de amonio (5 ml), se evaporó hasta sequedad y el residuo se trató con metanol y luego se evaporó nuevamente hasta sequedad. Se agregaron agua y diclorometano y la fracción acuosa se evaporó hasta sequedad y nuevamente se trató con metanol. El sólido resultante se filtró y se secó, (0,765 g), siendo lo suficientemente puro para la siguiente reacción.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 236 (MH+).

(e) 9-Fluoro-1-(hidroximetil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il4-metilbencenosulfonato

Una mezcla de 9-fluoro-1-hidroxi-1-(hidroximetil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (0,765 g; 3,25 mmol), cloruro de p-toluensulfonilo (0,62 g, 3,5 mmol) y di-n-butil(oxo)estannano (40,5 mg; 0,1626 mmol) en diclorometano (30 ml), tetrahidrofurano (30 ml), DMF (3 ml) y trietilamina (0,68 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se agregó disolución de

bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con metanol al 10%-diclorometano. La fracción orgánica se secó y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo que se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-100%-éter de petróleo seguido de metanol al 0-20%-acetato de etilo para proporcionar un aceite amarillo (0,968 g) (77% de rendimiento a lo largo de 2 etapas).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 390 (MH+).

(f) {1-[(9-Fluoro-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de 9-fluoro-1-(hidroximetil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il4-metilbencenosulfonato (0,968 g; 2,49 mmol), 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (0,47 g; 2,35 mmol), y carbonato de sodio anhidro (0,746 g; 7,04 mmol), en etanol (100 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con metanol al 10%-diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo (1,038 g; 100%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 418 (MH+).

(g) 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Una disolución de {1-[(9-fluoro-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1,-dimetiletilo (1,038 g) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, durante las cuales se agregaron 2 ml más de ácido trifluoroacético, y

112

se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 diclorometano/metanol y se agitó con un exceso de MP-resina de carbonato hasta pH ~8, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo (0,638 g; 81%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 318 (MH+).

El material racémico (0,90 g) se separó mediante hplc quiral preparativa en los dos enantiómeros, E1 y E2, utilizando una columna Chiralpak AD de 10um (21 x 250 mm), eluyendo con 80:20:0,1- CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamina (20 ml/min) con Rt para E1 5,5 min y Rt para E2 7,0 min.

La recuperación fue E1 379 mg (>99% ee) y E2 395 mg (>99 % ee).

(h) Compuesto del Título

Una disolución de enantiómero E2 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (40 mg, 0,13 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 2(c)) (20 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,5 ml) y metanol (0,10 ml) se agitó a temperatura ambiente con triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0,40 mmol) durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso (2 ml) y se extrajo con metanol al 5% en diclorometano (2 ml) y la fase orgánica se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite amarillo (30 mg, 49%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 467 (MH+).

δH (CD_3OD, 400MHz) 1,13-1,25 (1H, m), 1,40-1,50 (1H, m), 1,70-1,78 (1H, m), 1,85-1,93 (1H, m), 2,18-2,25 (1H,

113

t), 2,28-2,35 (1H, t), 2,50-2,58 (1H, m), 2,65-2,70 (1H, m), 3,00 (2H, s), 3,10-3,18 (1H, m), 3,80 (2H, s), 4,20 (1H, d), 4,25-4,30 (2H, m), 4,32-4,38 (2H, m), 4,65 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,05 (1H, t), 7,68-7,72 (1H, m), 7,95 (1H, d), 8,00 (1H, s).

La base libre en metanol-DCM (0,5ml/0,5ml), se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter (2ml), seguido de más éter (3ml), para precipitar un sólido (34 mg).

Ejemplo 14B Dihidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

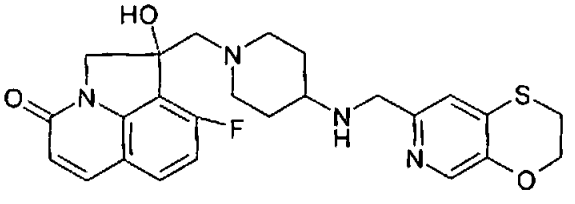
El compuesto del título se preparó a partir de 9-fluoro-1-(hidroximetil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il4-metilbencenosulfonato y (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-4-piperidinilcarbamato de 1,1,-dimetiletilo (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144 Ejemplo 99(h)) de manera similar a los procedimientos descritos en esta memoria.

Ejemplo 14C Hidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 9-fluoro-1-(hidroximetil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il4-metilbencenosulfonato y (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-4-piperidinilcarbamato de 1,1,-dimetiletilo (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144 Ejemplo 99(h)) seguida de separación del enantiómero E2 y preparación de la sal de hidrocloruro, de manera similar

a los procedimientos descritos generalmente en esta memoria.

Ejemplo 15 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]piperidin-1-il}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de enantiómero E1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (39 mg, 0,12 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144 Ejemplo 60(i)) (22 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (79 mg, 0,37 mmol) durante 18 horas a 60°C. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con metanol al 5% en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se cromatografió, dos veces, sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-50% en diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite incoloro (56 mg, 94%).

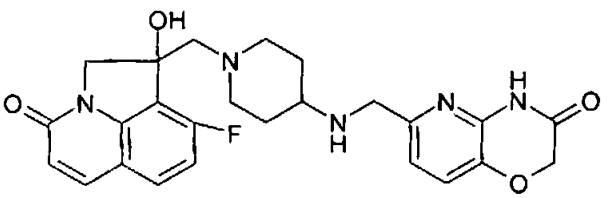
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 483 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) Las primeras señales están oscurecidas parcialmente por un pico de agua, 1,40 -1,65 (4H, m), 1,95 (2H, m), 2,35 (1H, t), 2,55 (2H, m), 2,82 (1H, d), 3,0 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,35 (2H, d), 3,79 (2H, s), 4,40 (4H, m), 6,62 (1H, d), 6,88 (1H, t), 7,00

(1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 8,03 (1H, s).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (40 mg).

Ejemplo 16 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-hidroxi-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (racémica) (44 mg, 0,138 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003087098 Ejemplo 31(e)) (25 mg, 0,138 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0,414 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-30% en diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite incoloro (34 mg, 52%).

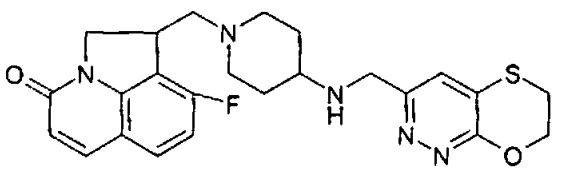
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 480 (MH+).

δH (CD_3OD, 250MHz), 1,10-1,30 (1H, m), 1,35-1,55 (1H, m), 1,70-2,00 (4H, m), 2,15-2,40 (2H, m), 2,50-2,75

(2H, m), 3,0 (2H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,20 (1H, d), 4,62 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,04 (1H, t), 7,25 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,95 (1H, d).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en metanol, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (42 mg).

Ejemplo 17 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



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

Una disolución de 3,4,6-tricloropiridazina (25 g) en tetrahidrofurano (200 ml) y trietilamina (19 ml) se trató a 0°C (baño de hielo de enfriamiento) con 2-mercaptoetanol (8,33 ml) a lo largo de 5 minutos. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se agitó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y diclorometano y el sólido se recolectó, se lavó con agua, éter y pentano y se secó *in vacuo*, proporcionando (22,9 g). La fracción orgánica y la acuosa combinadas se evaporaron hasta la mitad de su volumen para proporcionar más sólido, que se lavó y se secó como se indicó anteriormente (5,0 g). El rendimiento total de sólido (27,9 g; 91%) contenía algo de análogo de bromo (5-10%) por NMR.

(b) 3-Cloro-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-

c]piridazina

Una disolución de 2-[(3,6-cloro-4-piridazinil)tio]etanol (13 g) (previamente secado a 50°C *in vacuo*) en dioxano seco (250 ml) se trató con hidruro de litio (3 g) en porciones y se calentó a 105-110°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se extinguió con agua helada. La disolución se llevó a pH 10 - 11 con ácido clorhídrico 5M y se evaporó. Se agregó agua y la mezcla se extrajo 4x con diclorometano, se secó (sulfato de sodio), se evaporó, y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-100%-hexano, para proporcionar un sólido blanco (1,61 g) (que contenía ca. 10% de la especie de bromo).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 189/91 (Cl MH+); 233/5 (Br MH+)

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 3,23 (2H, m), 4,67 (2H, m), 7,26 (1H, s) (para el compuesto de cloro principal).

(c) 3-Etenil-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazina

Una disolución de 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazina (1,0 g) en dimetoxietano (25 ml) se desgasificó bajo argón luego se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (135 mg), carbonato de potasio (0,695 g), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (0,8 g) y agua (3,7 ml). La mezcla se calentó a 105°C durante la noche. Se agregó más complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (0,4 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg) y se continuó calentando durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se trató con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo (4x) con DCM, se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (70 g), eluyendo con acetato de etilo al 0-

118

100%- hexano, proporcionando un sólido (0,56 g) (87% puro por LC-MS).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 181 (MH+).

(d) 6,7-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído

Una disolución de 3-etenil-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin(320 mg) en dioxano/agua (20 ml/5 ml) se trató con una disolución acuosa de tetróxido de osmio (4% p/v, 2 ml) y peryodato de sodio (1,08 g), inicialmente se agitó en un baño de hielo, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2,5 horas la mezcla se evaporó hasta sequedad y se disolvió en dioxano y cloroformo. Se agregó gel de sílice y la mezcla se evaporó hasta sequedad, se agregó a una columna de sílice (50 g) y se cromatografió, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano, para proporcionar un sólido blanco (116 mg, 36%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 183 (MH+).

(e) Compuesto del título

Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E1) (40 mg, 0,133 mmol) y 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (24 mg, 0,133 mmol)en diclorometano/metanol (1 ml/ 0,3 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (8 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio

acuoso y la mezcla se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (4x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato de sodio), se evaporaron, y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-20% en diclorometano, proporcionando la base libre del compuesto del título como un sólido.

119

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,42 (2H, m), 1,85 (2H, t), 1,98 (2H, br,s), 2,05 (1H, t), 2,23 (1H, t), 2,45-2,55 (2H, m), 2,75 (1H, br,d), 2,85 (1H, dd) 3,00 (1H, br, d), 3,21 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 4,65 (2H, m), 6,60 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,40 (2H, m), 7,67 (1H, d) .

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 468 (MH+).

La base libre en metanol-cloroformo se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, se evaporó y trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido (43 mg).

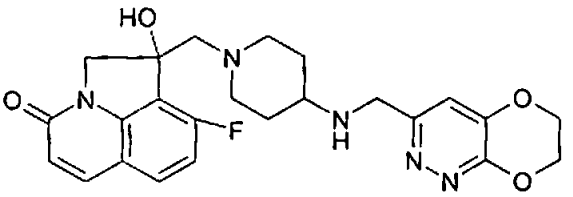
Ejemplo 17B Hidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Una disolución de Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (890 mg, 1,9 mmol) en metanol se trató con ácido clorhídrico 5M (0,4 ml, 2 mmol) se evaporó hasta sequedad y se trituró con éter para proporcionar un sólido blanco (950 mg).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 468 (MH+).

Ejemplo 18 Dihidrocloruro de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-

piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (racémica) (44 mg, 0,138 mmol) y 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (23 mg, 0,138 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg, 0,414 mmol) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó más 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (12,5 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (43,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas más, la mezcla se evaporó hasta sequedad, se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-30% en diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite incoloro (25 mg, 40%).

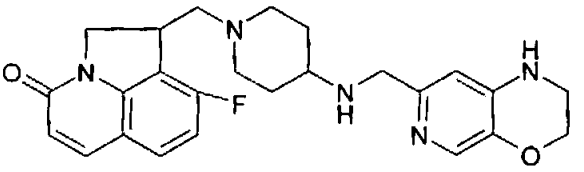
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 468 (MH+).

δH (CD_3OD, 250MHz), 1,10-1,30 (1H, m), 1,30-1,50 (1H, m),1,60-1,95 (2H, m), 2,15-2,40(2H, m), 2,45-2,75 (2H, m), 3,06 (1H, s), 3,14 (1H, m), 3,31 (2H, m), 3,96 (2H, s), 4,20 (1H, d), 4,30-4,60 (4H, m), 4,66 (1H, d), 6,62 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,69 (1H, dd), 7,95 (1H, d).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de

hidrógeno 1M en metanol, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido.

Ejemplo 19 Dihidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona

Se disolvió {1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1,-dimetiletilo (316 mg, 0,79 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas luego se evaporó hasta sequedad y se trató azeotrópicamente con cloroformo. El residuo se disolvió en DCM/metanol (1:1) y se agitó con un exceso de MP-resina de carbonato hasta pH7-8. La filtración y evaporación proporcionaron un aceite amarillo (238 mg, 100%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 302 (MH+).

(b) 7-[({1-[(9-Fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}amino)metil]-2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1,-dimetiletilo.

Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (racémica) (40 mg, 0,132 mmol) y 7-formil-2,3-dihidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1,-

122

dimetiletilo (35 mg, 0,132 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y metanol (0,1 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,398 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con metanol al 5% en diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se cromatografió, sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-30% en diclorometano, proporcionando la base libre (82 mg).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 550 (MH+).

(c) Compuesto del título

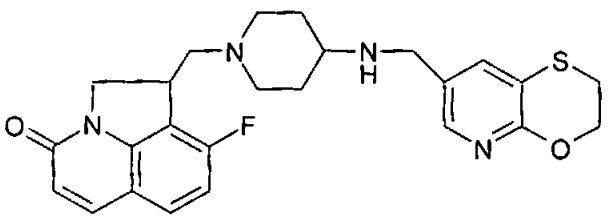
Una disolución de 7-[({1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}amino)metil]-2,3-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-1-carboxilato de 1,1,-dimetiletilo (82 mg) en diclorometano (2 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 3 horas la mezcla se evaporó y el residuo se trató azeotrópicamente con cloroformo. La sal de trifluoroacetato residual se convirtió en la base libre en bruto disolviendo en DCM:MeOH (1:1), agitando con un exceso de MP-resina de carbonato hasta pH 7-8, filtrando y evaporando hasta sequedad para proporcionar un aceite trasparente (ca. 44 mg).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,30-1,55 (2H, m), 1,70-2,00 (2H, m), 2,07 (1H, m), 2,23 (1H, m), 2,40-2,70 (2H, m), 2,70-2,90 (2H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,70 (2H, s), 3,90-4,10 (1H, m), 4,15-4,30 (2H, m), 4,35-4,55 (2H, m), 4,61 (1H, s), 6,50 (1H, s), 6,62 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,38 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,90 (1H, s).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 450 (MH+).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en metanol (0,3ml), seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (44 mg).

Ejemplo 20 Hidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 5-[(2-Hidroxietil)tio]-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo

5-yodo-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo (0,59 g, 2,01 mmol) (preparado conforme al método de I. Houpis et al, Tet. Lett. 1994, 9355) con yoduro de cobre(I) (20 mg, 0,105 mmol), carbonato de potasio (0,55 g, 3,96 mmol), y 2-mercaptoetanol (1 ml, 14,3 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) se sometieron a microondas (150W) para alcanzar una temperatura interna máxima de 170°C, durante 20 minutos. La reacción se enfrió y combinó con la mezcla de reacción a partir de una segunda reacción llevada a cabo con idénticos medios en la misma escala. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en agua y metanol al 10% en diclorometano. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (4x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía sobre silice eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexano para proporcionar un sólido blanco (0,86 g, 88%).

129

MS (electropulverización de iones -ve) m/z 242 ($M-H^-$).

(b) 2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-carboxilato de etilo

Se agregó trifenilfosfina (0,796 g, 3,03 mmol) a una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,60 ml, 3,05 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Luego se agregó 5-[(2-hidroxietil)tio]-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridincarboxilato de etilo (0,52 g, 2,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano para proporcionar un sólido blanco (0,25 g, 52%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 226 (MH^+).

(c) 2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetanol

2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-carboxilato de etilo (0,25 g, 1,11 mmol) en tetrahidrofurano seco se enfrió en hielo/agua y se trató con hidruro de diisobutilaluminio 1,0M en tetrahidrofurano (3,75 ml). La mezcla se agitó durante la noche y se agregó más disolución de hidruro de diisobutilaluminio (2 ml) a 0°C. Después de 1 hora la mezcla se trató con una disolución acuosa de tartrato de sodio y potasio (25ml), se agitó durante 1 hora y luego se evaporó. El residuo se dividió en agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 1-100% en hexano para proporcionar un sólido blanco (60 mg, 30%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 184 (MH^+).

125

(d) 2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-carbaldehído

2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetanol (0,14 g, 0,765 mmol) en diclorometano (20ml) se agitó durante la noche con óxido de manganeso (IV) (0,60 g, 3,8 mmol), se filtró a través de kieselguhr y se evaporó para proporcionar un sólido blanco (100 mg, 72%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 182 (MH+).

(e) Compuesto del título

Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (racémica) (150,5 mg, 0,5 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-carbaldehído (100 mg, 0,55 mmol) en metanol (7 ml) y ácido acético (3 gotas) se trató con cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (0,49 g, 2 mmol) con agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de dejarlo en reposo a temperatura ambiente durante 6 días, la mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar un aceite naranja (282 mg). El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con amoníaco 2M-metanol al 0-10% /diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite incoloro (149 mg; 64%).

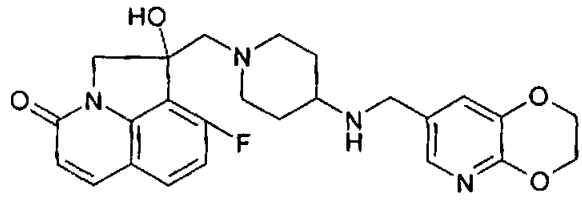
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 467 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,40 (2H, m), 1,88 (2H, t), 2,08 (1H, t), 2,23 (1H, t), 2,50 (2H, m), 2,78 (1H, br, d), 2,85 (1H, dd), 3,02 (1H, br,d), 3,12 (2H, m), 3,70 (2H, s), 4,0 (1H, m), 4,45 (2H, m), 4,60 (2H, m), 6,60 (1H, d), 6,85 (1H, t), 7,38 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,88 (1H, s).

126

La base libre, en diclorometano, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un equivalente de una disolución de cloruro de hidrógeno 1M en éter, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (150 mg).

Ejemplo 21 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

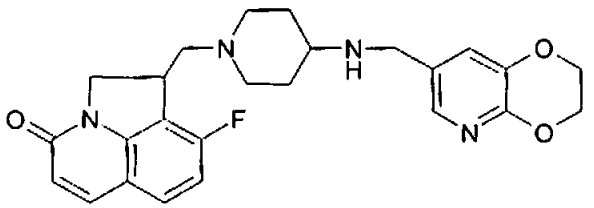


Este se preparó a partir de enantiómero E1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (39 mg, 0,12 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003087098 Ejemplo 20(e)) (20 mg, 0,12 mmol) mediante el método general del Ejemplo 15, para proporcionar la base libre (22 mg; 38%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 467 (MH+).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (21 mg).

Ejemplo 22 Dihidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



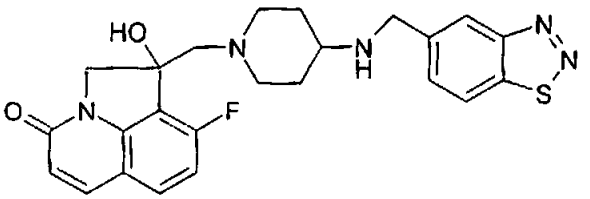
Este se preparó a partir de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (racémica) (200 mg, 0,66 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003087098 Ejemplo 20(e)) (109,6 mg, 0,66 mmol) por el método general del Ejemplo 20(e) (con la excepción de que la mezcla de reacción se filtró después de agitar durante la noche), para proporcionar la base libre como un sólido (217 mg).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 451 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,40 (2H, m), 1,88 (2H, t), 2,08 (1H, t), 2,23 (1H, t), 2,50 (2H, m), 2,78 (1H, br, d), 2,85 (1H, dd), 3,02 (1H, br,d), 3,72 (2H, s), 4,0 (1H, m), 4,23 (2H, m), 4,40 (4H, m), 6,60 (1H, d), 6,85 (1H, t), 7,21 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,74 (1H, s).

La base libre en diclorometano, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (186 mg).

Ejemplo 23 Dihidrocloruro de 1-({4-[(1,2,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (racémica) (48 mg, 0,15 mmol) y 1,2,3-benzotiadiazol-5-carbaldehído (preparada mediante oxidación con óxido de manganeso(IV) de benzo[1,2,3]tiadiazol-5-il-metanol, para una síntesis véase la publicación internacional WO2003087098 Ejemplo 6(a)) (25 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (3 ml) y metanol (1 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,45 mmol) durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregó un exceso de disolución de bicarbonato de sodio y la mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-50% en diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite (25 mg, 36%).

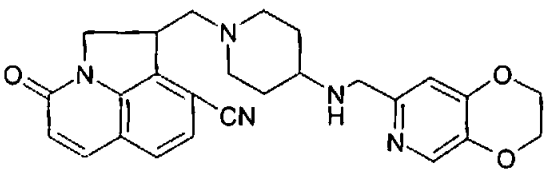
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 466 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,51 (2H, m), 1,95-2,25 (m, señales parcialmente oscurecidas por un pico de agua), 2,38 (1H, t), 2,55 (1H, t), 2,65 (2H, m), 2,85 (1H, d), 3,0 (2H, br,d), 3,36 (1H, d), 4,05 (2H, s), 4,40 (2H, m), 6,62 (1H, d), 6,90 (1H, t), 7,50 (1H, q), 7,70 (2H, m), 8,05 (1H, d), 8,60 (1H, s).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (30 mg).

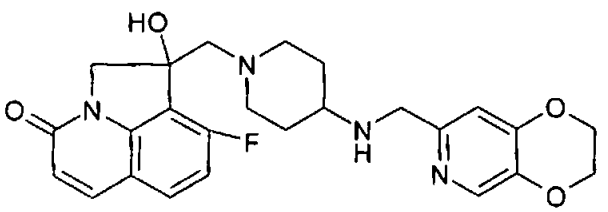
Ejemplo 24 Dihidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-

({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo



El enantiómero E2 del Ejemplo 13 se convirtió en la sal de dihidrocloruro disolviendo la base libre en una pequeña cantidad de metanol y un exceso de una disolución de ácido clorhídrico 6N. Luego la disolución se evaporó bajo vacío para proporcionar un sólido.

Ejemplo 25A Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de enantiómero E1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (40 mg, 0,12 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 2(c)) (20 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0,40 mmol) por el método general descrito para el enantiómero E2 (Ejemplo 14) proporcionando la base libre como un aceite amarillo (36 mg, 60%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 467 (MH+).

δH (CD_3OD, 400MHz): NMR idéntica a la del

130

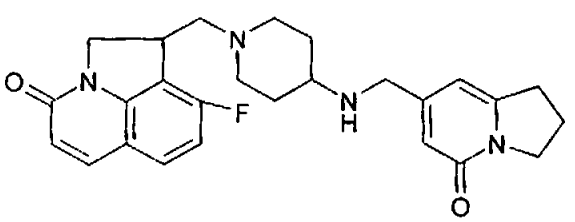
enantiómero E2 (Ejemplo 14).

La base libre en metanol-DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter, seguido de más éter para precipitar un sólido (52 mg).

Ejemplo 25B Hidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 9-fluoro-1-(hidroximetil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il4-metilbencenosulfonato y (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-4-piperidinilcarbamato de 1,1,-dimetiletilo (para una síntesis, véase la publicación internacional WO 2004058144 Ejemplo 99(h)) seguida de separación del enantiómero E1, de manera similar a los procedimientos descritos generalmente en esta memoria.

Ejemplo 26 Hidrocloruro de 9-fluoro-1-[(4-{[(5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizinil)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 2-Cloro-4-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)piridina

Una disolución de [2-cloro-6-(metiloxi)-4-piridinil]metanol (para una síntesis, véase Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Reddy, Rajarathnam E. *Tetrahedron* 2002,

131

58(34), 6951)(8,02 g, 46,22 mmol) en dimetilformamida seca (100 ml) se trató con cloruro de terc-butildimetilsilil (8,36 g, 55,46 mmol) e imidazol (3,77 g, 55,46 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo 3x con diclorometano, se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con 1:4 acetato de etilo-hexano para proporcionar el producto deseado (12,38 g, 93%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 288/290 (MH+).

(b) (2*E*)-3-[4-({[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2-propenoato de butilo

Una disolución de 2-cloro-4-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)piridina (9,20 g, 32,01 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se trató con bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (327 mg, 0,64 mmol), tris(dibencildenoacetona)dipaladio(0) (293 mg, 0,32 mmol), diciclohexilmetilamina (7,53 ml, 35,21 mmol) y acrilato de butilo (5,96 ml, 41,62 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 1h y luego se trató con agua se extrajo 3x con éter dietílico, se secó (sulfato de magnesio), se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (250 g), eluyendo con 1:4 acetato de etilo-hexano para proporcionar el producto deseado (8,25 g, 68%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 380 (MH+).

(c) 3-[4-({[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)-2-piridinil]propanoato de butilo

Una mezcla de butil (2*E*)-3-[4-({[(1,1

dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)-2-piridinil]-2-propenoato (4,84 g, 12,49 mmol) y paladio al 10% sobre carbono en metanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de kieselguhr y se evaporó para proporcionar el producto deseado (4,76 g, 98%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 382 (MH+).

(d) 3-[4-({[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)-2-piridinil]-1-propanol

Una disolución de 3-[4-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)-2-piridinil]propanoato de butilo (4,76 g, 12,49 mmol) en THF (120 ml) se trató con disolución de $LiAlH_4$ (1M en THF, 12,49 ml, 12,49 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -20°C y después de agitar a -20°C durante 15 minutos, la mezcla se trató con agua (9 ml) y se dejó agitando durante 1 hora antes de ser filtrada y evaporada para proporcionar un producto ligeramente impuro (3,98 g, 102%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 312 (MH+).

(e) 7-({[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-2,3-dihidro-5(1*H*)-indolizinona

Una disolución de 3-[4-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-6-(metiloxi)-2-piridinil]-1-propanol (5,16 g, 16,59 mmol) en diclorometano (250 ml) se trató con piridina (2,94 ml, 36,47 mmol) y anhidrido trifluorometanosulfónico (3,1ml, 19,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de ser tratado con yoduro de tetrabutilamonio (30,61 g, 82,95 mmol) y se agitó a

132

temperatura ambiente durante 4 horas más. Luego se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (x3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con agua. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado(3,93 g, 14,09 mmol).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 280 (MH+).

(f) 7-(hidroximetil)-2,3-dihidro-5(1*H*)-indolizinona

Una disolución de 7-({[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}metil)-2,3-dihidro-5(1*H*)-indolizinona (3,93 g, 14,09 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con ácido acético (1,61 ml, 28,17 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 21ml, 21,13 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser evaporada. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano para proporcionar el producto deseado(1,87 g, 80%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 166 (MH+).

(g) 5-Oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizincarbaldehído

Una disolución de 7-(hidroximetil)-2,3-dihidro-5(1*H*)-indolizinona (237 mg, 1,44 mmol) en acetona (12 ml) se trató con ácido orto-yodoxibenzoico (603 mg, 2,16 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego la mezcla se evaporó, se disolvió en diclorometano y se filtró, se redisolvió en diclorometano y se filtró nuevamente para proporcionar el producto deseado(238 mg, 101%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 164 (MH+).

133

(h) Compuesto del Título

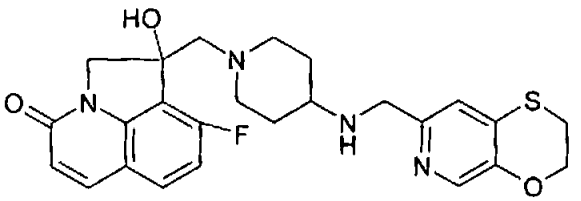
Una mezcla de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (racémica) (97 mg, 0,322 mmol), 5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizincarbaldehído (52 mg, 0,322 mmol) y tamices moleculares 3A en cloroformo (5 ml) y DMF (0,2 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,137 g, 0,644 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió, se filtró, se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-20% -DCM para proporcionar un sólido blanco (66 mg, 46%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 449 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,35-1,50 (2H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,05-2,10 (1H, m) 2,15-2,25 (3H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,73-2,82 (1H, m), 2,83-2,89 (1H, m), 2,98-3,10 (3H, m), 3,57 (2H, s), 3,99-4,07 (1H, m), 4,10-4,17 (2H, t), 4,40-4,52 (2H, m), 6,21 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,62 (1H, d), 6,87 (1H, t), 7,79 (1H, m), 7,67 (1H, d).

La base libre en metanol y cloroformo se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un equivalente de una disolución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido (50 mg).

Ejemplo 27 Dihidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Enantiómero E2 de 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (39 mg, 0,12 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144 Ejemplo 60(i)) (22 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (79 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con metanol al 10% en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-30% en diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite incoloro (48 mg).

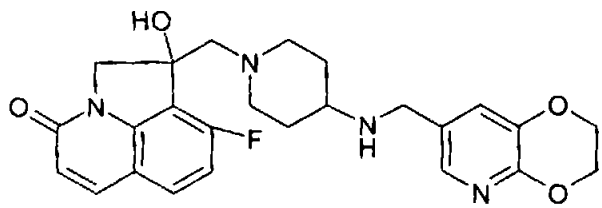
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 483 (MH+).

δH (CD_3OD, 250MHz) 1,12 (1H, m), 1,38 (1H, m), 1,65 (1H, br,d), 1, 80 (1H, br.d), 2,10-2,45 (3H, m) 2,62 (1H, br,d), 2,99 (2H, s), 3,08 (1H, d), 3,20 (2H, m), 3,65 (2H, s), 4,17 (1H, d), 4,37 (2H, m), 4,62 (1H, d), 6,60 (1H, d), 7,02 (1H, t), 7,08 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,92 (1H, d).

La base libre en metanol se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en metanol, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido crema (51 mg; 86%).

133

Ejemplo 28 Dihidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Este se preparó a partir de enantiómero E2 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (39 mg, 0,12 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003087098 Ejemplo 20(e)) (20 mg; 0,12 mmol) mediante el método general del Ejemplo 27 para proporcionar, después de cromatografía, la base libre como un aceite amarillo (40 mg)

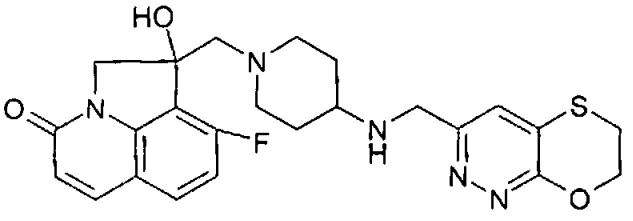
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 467 (MH+).

δH (CD_3OD, 250MHz) 1,20 (1H, m), 1,45 (1H, m), 1,75 (1H, br.d), 1. 91 (1H, br.d), 2,24 (2H, m) 2,65 (2H, m), 3,11 (2H, s), 3,18 (1H, d), 3,80 (2H, s), 4,22 (3H, m), 4,40 (2H, m), 4,64 (1H, d), 6,61 (1H, d), 7,03 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,70 (2H, m), 7,94 (1H, d).

La base libre en metanol se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en metanol, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido crema (41 mg).

Ejemplo 29 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

136



Una disolución de enantiómero E1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (40 mg, 0,126 mmol) y 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-carbaldehído (27,5 mg, 0,151 mmol) en metanol (0,3 ml) y diclorometano (1 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó más 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-carbaldehído (10 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora, momento en el que se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo (3x) con metanol al 10% en diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se evaporaron y se cromatografiaron sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-25% en diclorometano, proporcionando la base libre como un aceite incoloro.

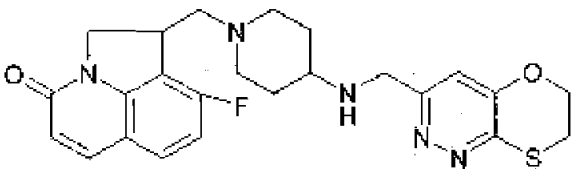
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 484 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,48 (2H, m), 1,91 (2H, br.t), 2,36 (1H, t), 2,51 (1H, t), 2,58 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,95 (2H, m), 3,22 (2H, m), 3,32 (1H, d), 3,97 (2H, s), 4,39 (2H, q), 4,64 (2H, m), 6,60 (1H, d), 6,90 (1H, t), 7,33 (1H, s), 7,49 (1H, m), 7,69 (1H, d).

La base libre en metanol, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta

sequedad y trituración con éter, para proporcionar un sólido casi blanco (34 mg).

Ejemplo 30 Dihidrocloruro del Enantiómero El de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 3-Cloro-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazina

Una disolución de 2-[(3,6-dicloro-4-piridazinil)tio]etanol (34 g, 0,15 mol) en dioxano seco (700 ml) se trató con hidruro de litio (1,52 g, 0,18 mol) y se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó más hidruro de litio(1,15 g) y la mezcla se calentó nuevamente a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se extinguió con agua helada y se filtró. El filtrado se evaporo hasta un cuarto de su volumen. Se agregó agua. La capa acuosa se acidificó, se extrajo 4x con diclorometano, se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en diclorometano proporcionando un sólido amarillo (170 mg, 0,5%), en las primeras fracciones. La trituración con acetato de etilo-hexano proporcionó el producto puro (98 mg).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 189/91 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 3,29 (2H, m), 4,51 (2H, m), 6,86 (1H, s).

[Fracciones posteriores dieron 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazina isomérica (4,2 g) -

138

véase el Ejemplo 17(b)]

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

Una disolución de 3-cloro-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazina (450 mg, 2,4 mmol) en dimetoxietano (12 ml) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (61 mg), carbonato de potasio (313 mg), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (375 mg) y agua (1,5 ml). La mezcla se calentó a 96°C, durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, se trató con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrajo (4x) con DCM, se secó (sulfato de sodio), se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con 1:1 acetato de etilo-hexano, proporcionando un sólido (200 mg, 46%), que contenía un producto ligeramente impuro.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 181 (MH+).

(c) 6,7-Dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazin-3-carbaldehído

Una disolución de 3-etenil-6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazina (200mg, 1,11 mmol) en dioxano/agua (10 ml/2 ml) se trató con una disolución acuosa de tetróxido de osmio (4% p/v, 1 ml) y peryodato sódico (0,55 g), inicialmente se agitó en un baño de hielo durante 1,5 horas, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 horas la mezcla se trató con disolución de bicarbonato de sodio, se evaporó hasta sequedad y se disolvió en dioxano y cloroformo. Se agregó gel de sílice y la mezcla se evaporó hasta sequedad, se agregó a una columna de sílice (20 g), y se cromatografió, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano, para proporcionar un sólido amarillo pálido (63

139

mg, 31%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 183 (MH+).

(d) Compuesto del título

Una disolución de enantiómero E1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (53 mg, 0,176 mmol), 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazin-3-carbaldehído (31 mg, 0,17 mmol) en metanol (0,5 ml) y diclorometano (3 ml) se agitó con tamices moleculares 3A durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,113 g, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron diclorometano y carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con metanol al 10% en diclorometano (4x). Los extractos se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano para proporcionar la base libre como un aceite.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 468 (MH+).

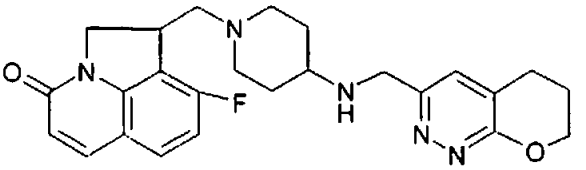
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,35-1,50 (2H, m), 1,85-2,05 (4H,m), 2,07 (1H, m), 2,22 (1H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,84 (1H, m), 3,02 (1H, d), 3,28 (2H, m), 4,02 (2H, s), 4,40-4,55 (4H, m), 6,62 (1H, d), 6,86 (1H, t), 6,91 (1H, s), 7,39 (1H, m), 7,67 (1H, d).

La base libre en metanol, y cloroformo se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad y trituración con éter, para proporcionar un sólido casi blanco (60 mg).

Ejemplo 31 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-c]piridazin-3-

140

ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 4-Bromo-2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3(2*H*)-piridazinona y 5-bromo-2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3(2*H*)-piridazinona

Una disolución de alcohol 4-metoxibencílico (6,2ml, 50 mmol) en éter seco (120 ml) se trató gota a gota con tribromuro de fósforo (2,07 ml, 22 mmol), se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente. El bromuro de 4-metoxibencilo así producido se agregó a una mezcla de 4-bromo-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona (para una preparación, véase el Ejemplo 10A(a)) (4 g, 21 mmol) y carbonato de potasio (8,28 g, 60 mmol) en DMF seco (60 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó 3 veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta volumen bajo. Se filtró algo de sólido y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% /hexano. Esto proporcionó el menos polar de los dos productos deseados (3,233 g), el más polar de los dos productos deseados (1,626 g) y una mezcla de estos (1,351 g). Rendimiento total 6,30g, 70%.

MS producto menos polar (electropulverización de iones +ve) m/z 431 y 433 (MH^+, 15%), 121 (100%).

MS producto más polar (electropulverización de iones

141

+ve) m/z 431 y 433 (MH^+, 15%), 121 (100%).

(b) (2*E*)-3-[2-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-6-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3-oxo-2,3-dihidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butilo y (2*E*)-3-[2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3-oxo-2,3-dihidro-5-piridazinil]-2-propenoato de butilo

Se burbujeó argón a través de una mezcla de 4-bromo-2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3(2*H*)-piridazinona y 5-bromo-2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3(2*H*)-piridazinona (1,35g, 3,14 mmol) en dioxano seco(7,5 ml) durante 20 minutos. La disolución luego se trató con bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (32 mg, 0,0628 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (29 mg, 0,0314 mmol), diciclohexilmetilamina (0,74 ml, 3,45 mmol) y acrilato de n-butilo (0,543 ml, 3,78 mmol), se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se dividió en acetato de etilo y agua, se separó, y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. La disolución orgánica combinada se secó y se evaporó y el residuo se cromatografió, eluyendo con acetato de etilo al 15%/hexano para obtener el producto menos polar y acetato de etilo al 35% /hexano para el más polar.

El producto menos polar ((2*E*)-3-[2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-{{[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3-oxo-2,3-dihidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butilo) (838 mg, 55%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 479 (MH^+, 70%), 121 (100%).

El producto más polar ((2*E*)-3-[2-{[4-

142

(metiloxi)fenil]metil}-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3-oxo-2,3-dihidro-5-piridazinil]-2-propenoato de butilo) (580 mg, 39%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 479 (MH^+, 70%), 121 (100%).

(c) 3-(2-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)propanoato de butilo

Una disolución de (2*E*)-3-[2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3-oxo-2,3-dihidro-4-piridazinil]-2-propenoato de butilo (838 mg) en etanol (15 ml)/dioxano (10 ml) se trató con Pd al 10%/C (400 mg) y se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se filtró utilizando kieselguhr y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto (0,56 g, 89%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 361 (MH^+, 60%), 121 (100%).

(d) 5-(3-Hidroxipropil)-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona

3-(2-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)propanoato de butilo (0,56 g, 1,56 mmol) se disolvió en dioxano y la disolución se evaporó hasta sequedad, luego se disolvió nuevamente en THF seco (30 ml). La disolución, bajo argón, se enfrió hasta -30°C, y se trató gota a gota con una disolución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,8 ml, 1,8 mmol), se dejó calentar gradualmente hasta 0°C y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se agregó ácido clorhídrico 2M hasta que el pH fue 3 y la mezcla se dividió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo y la disolución orgánica combinada se secó y se evaporó. La cromatografía del residuo, eluyendo con acetato de etilo, proporcionó

143

el producto (300 mg, 67%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 291 (MH^+, 30%), 121 (100%).

(e) 4-(3-Hidroxipropil)-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona

Se trató 5-(3-hidroxipropil)-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona (2,734 g) se trató con anisol (10 ml) y TFA (100 ml) y se agitó a 40°C durante la noche. La disolución se enfrió, se evaporó hasta sequedad y se mantuvo bajo alto vacío durante 30 minutos. El residuo se tomó en metanol (150 ml), se sometió a reflujo durante 12 horas, se enfrió y se evaporó. El residuo se mantuvo 1 hora bajo alto vacío, se trituró bajo éter y el sólido se filtró y se lavó con éter. El secado bajo vacío proporcionó el producto como un sólido (1,48 g, 92%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 171 (MH^+, 100%).

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

Una suspensión de 4-(3-hidroxipropil)-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona (1,48 g, 8,7 mmol) en THF (105 ml) se mantuvo en baño de ultrasonidos durante 5 minutos, luego se enfrió bajo argón en un baño de hielo. Se agregó trifenilfosfina (3,67 g, 14 mmol), seguida de azodicarboxilato de diisopropilo (2,76 ml, 14 mmol). Después de 30 minutos el disolvente se evaporó y el residuo se mantuvo bajo alto vacío durante la noche. La cromatografía, eluyendo primero con metanol al 2,5% /diclorometano hasta que se eliminó el óxido de trifenilfosfina y luego con metanol al 5%/diclorometano, proporcionó el producto como un sólido casi blanco (1,049 g, 79%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 153 (MH^+,

194

100%)

(g) 3-(1-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)propanoato de butilo

Una disolución de (2*E*)-3-[2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-3-oxo-2,3-dihidro-5-piridazinil]-2-propenoato de butilo (580 mg) en etanol (15 ml)/dioxano (5 ml) se trató con Pd al 10%/C (400 mg) y se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se filtró utilizando kieselguhr y el filtrado se evaporó para proporcionar el producto (0,43 g, 98%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 361 (MH^+, 50%), 121 (100%).

(h) 4-(3-Hidroxipropil)-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona

3-(1-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)propanoato de butilo (0,43 g, 1,19 mmol) se disolvió en dioxano y la disolución se evaporó hasta sequedad, luego se disolvió nuevamente en THF seco (20 ml). La didisolución bajo argón se enfrió hasta -30°C, se trató gota a gota con una didisolución 1M de hidruro de aluminio y litio en THF (1,4 ml, 1,4 mmol), se dejó calentar gradualmente hasta 0°C y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se agregó ácido clorhídrico 2M hasta que el pH fue 3 y la mezcla se dividió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo y la disolución orgánica combinada se secó y se evaporó. El sólido resultante se trituró bajo acetato de etilo, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo vacío para proporcionar el producto (241 mg, 70%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 291 (MH^+, 10%), 121 (100%).

145

(i) 2-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-6,7-dihidro-2*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3(5*H*)-ona

Una suspensión de 4-(3-hidroxipropil)-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona (2,624 g, 9,1 mmol) en THF (100 ml) se mantuvo en baño de ultrasonidos durante 15 minutos, luego se enfrió bajo argón hasta -10°C. Se agregó trifenilfosfina (3,57 g, 13,6 mmol), seguida de azodicarboxilato de diisopropilo (2,68 ml, 13,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo para eliminar los productos derivados y luego con etanol al 10%/acetato de etilo, proporcionó el producto contaminado con un poco de óxido de trifenilfosfina (2,55 g).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 273 (MH^+, 50%), 121 (100%).

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

Se trató 2-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-6,7-dihidro-2*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3(5*H*)-ona (2,75 g, 10,1 mmol) con anisol (10 ml) y TFA (100 ml) y se calentó a 70°C durante 24 horas. La disolución se enfrió y se evaporó y el residuo se tomó en metanol al 2,5% /diclorometano. Este se aplicó a una columna de gel de sílice y luego la elución con esta mezcla de disolventes seguida de metanol al 5%/diclorometano proporcionó el producto (1,36 g, 88%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 153 (MH^+, 100%).

(k) Trifluorometanosulfonato de 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-ilo

Una disolución de 6,7-dihidro-2*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3(5*H*)-ona (152 mg, 1 mmol) en DMF (2,5 ml)

bajo argón se enfrió con hielo, se trató con hidruro de sodio (60 mg de dispersión al 60% en aceite, 1,5 mmol) y se agitó durante 1 hora, permitiendo que se calentase a temperatura ambiente. Se agregó N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (505 mg, 1,4 mmol) y se continuó revolviendo durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con didisolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua (dos veces), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 40% acetato de etilo/hexano, proporcionó el producto como un sólido blanco (228mg, 80%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 285 (MH^+, 100%).

(1) 3-Etenil-6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazina

Se burbujeó argón durante 15 minutos a través de una disolución de trifluorometanosulfonato de 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-ilo (228 mg, 0,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6,5 ml). Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg, 0,0475 mmol) y la disolución se agitó durante 20 minutos bajo argón. Luego la mezcla se trató con carbonato de potasio (111 mg, 0,8 mmol), agua (1,9 ml) y complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano:piridina (180 mg, 0,75 mmol) (para una preparación de este reactivo véase F. Kerins y D. F. O'Shea, J. Org. Chem. 2002, 67, 4968-4971). Después de revolver durante 2 horas a 80°C, la mezcla se enfrió y se dividió en diclorometano y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se secaron y la fracción acuosa se extrajo dos veces con metanol al 20%/diclorometano. La disolución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con

147

acetato de etilo para proporcionar el producto como un sólido blanco (100 mg, 77%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 163 (MH^+, 100%).

(m) 6,7-Dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído

Una disolución de 3-etenil-6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazina (100 mg, 0,617 mmol) en dioxano (5,5 ml)/agua (1,1 ml) se enfrió en hielo/agua y se trató con peryodato de sodio (306 mg, 1,43 mmol) y una disolución acuosa al 4% de tetróxido de osmio (0,55 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente después de una hora, y después de un total de 4,75 horas de agitación, el disolvente se evaporó. Se agregó dioxano y se evaporó, seguido de diclorometano y la mezcla se mantuvo brevemente en un baño de ultrasonidos. Toda la mezcla se aplicó a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar el producto (55 mg, 54%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 165 (MH^+, 100%)

(n) Compuesto del título

Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E1) (82 mg, 0,272 mmol) y 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (50 mg, 0,305 mmol) en cloroformo/metanol (1,6 ml/ 1,6 ml) se calentó con tamices moleculares 3A a 65°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió, y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (115 mg, 0,544 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró y se dividió en bicarbonato de sodio y metanol al 20% -DCM (x3). La fase orgánica se secó, se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice,

198

eluyendo con DCM/metanol/0,88 de amoniaco (95:5:0,5) para proporcionar una espuma blanca (92 mg; 75%)

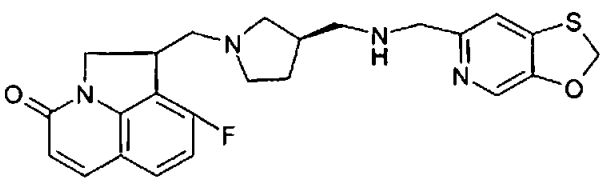
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 450 (MH^+, 20%), 226 (100%).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,35-1,50 (2H, m), 1,85-2,00 (2H,m), 2,00-2,15 (3H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,45-2,65 (2H, m), 2,67 (1H, d), 2,80-2,90 (3H, m), 3,02 (1H, d), 3,95-4,15 (3H, m), 4,35-4,55 (4H, m), 6,62 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,39 (1H, dd), 7,67 (1H, d).

La base libre en DCM se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 1M en éter, seguido de evaporación hasta sequedad, para proporcionar un sólido amarillo pálido (110 mg).

1-({4-[(6,7-Dihidro-5H-pirano[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona se convirtió en la sal de hidrocloruro de manera similar a los procedimientos descritos en esta memoria.

Ejemplo 32 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-[((3*R*)-3-{[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) (3*R*)-3-{[(Trifluoroacetil)amino]metil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1,-dimetiletilo

A una disolución de (3R)-3-(aminometil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1,-dimetiletilo (2 g, 10 mmol), trietilamina (2,9 ml, 21mmol) y dimetilaminopiridina (0,13 g, 1 mmol) en DCM (100 ml) se

le agregó anhídrido trifluoroacético (1,5 ml, 10,5 mmol) bajo argón a temperatura ambiente. Después de 2 horas la mezcla se trató con agua (150 ml) y se extrajo con metanol al 10% en DCM (3x100ml), se secó, y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando gradiente de metanol al 0% - 20% -DCM para proporcionar el compuesto deseado (3,12g, 105%).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,5 (9H, s), 1,64 (2H, d), 2,04 (1H, m), 2,48 (1H, m), 3,01 (0,5H, m), 3,10 (0,5H, m), 3,20-3,60 (4H, m), 6,50 (0,5H, bs), 6,80 (0,5H, bs).

(b) Hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-*N*-[(3*S*)-3-pirrolidinilmetil]acetamida

Una disolución de (3*R*)-3-{[(trifluoroacetil)amino]metil}-1-pirrolidincarboxilato de 1,1,-dimetiletilo (3,12 g,10 mmol) en DCM (50 ml) se trató lentamente con una disolución de HCl 4M en dioxano (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se eliminó el disolvente para proporcionar un aceite amarillo pálido (2,6 g, 112%).

δH (MeOD, 400MHz) 1,77 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,64 (1H, m), 2,99 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,70 (5H, m), 9,5 (1H, bs).

(c) 2-[7-Fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-((3*R*)-3-{[(trifluoroacetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)propanoato de metilo

Una disolución de 2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (2,4 g, 9,2 mmol), hidrocloruro de 2,2,2-trifluoro-*N*-[(3*S*)-3-pirrolidinilmetil]acetamida (2,4 g, 10,12 mmol) y trietilamina (3,4 ml, 23 mmol) en DMF (30 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se sometió a cromatografía

150

sobre gel de sílice utilizando gradiente de metanol al 0%-10% -DCM para proporcionar un aceite marrón (4,2 g, 100%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 458 (MH+).

(d) 3-[(3*R*)-3-(Aminometil)-1-pirrolidinil]-2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo

Se trató 2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-((3*R*)-3-{[(trifluoroacetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)propanoato de metilo (3,4 g, 7,4 mmol) con una disolución al 7% de carbonato de potasio en 2:5 agua:metanol (119 ml) durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se redisolvió en metanol al 20% en DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente al 0-20% de amoniaco 2M -metanol en DCM para proporcionar el compuesto deseado (2,2 g, 82%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 362 (MH+).

(e) 3-{(3*R*)-3-[({[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)metil]-1-pirrolidinil}-2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo

Una disolución de 3-[(3*R*)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]-2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo (2,2 g, 6,1 mmol) y trietilamina (0,86 ml, 6,1 mmol) en DCM (30 ml) se trató con una disolución de di-terc-butil-dicarbonato (1,3 g, 6,1 mmol) en DCM a 0°C. Después de revolver la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó agua (50 ml) y la fracción acuosa se extrajo con metanol al 20% en DCM (3x200 ml). La fase orgánica se secó y el disolvente

151

se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando gradiente de metanol al 0-10%-DCM para proporcionar el compuesto deseado (2,56 g, 87%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 462 (MH+).

(f) [((3*R*)-1-{2-[7-Fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil}-3-pirrolidinil)metil]carbamato de 1,1,-dimetiletilo

Una disolución de 3-{(3*R*)-3-[({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)metil]-1-pirrolidinil}-2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo (2,56 g, 5,55 mol) en tetrahidrofurano seco (60 ml) a -78°C bajo argón se trató con una disolución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1 M, 7,2 ml, 7,2 mmol) y luego lentamente se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, se agregó agua (0,5 ml) seguida de disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 0,9 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró y se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-20% -DCM para proporcionar el compuesto deseado (1,88 g, 78%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 434 (MH+).

(g) ({(3*R*)-1-[(9-Fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-3-pirrolidinil}metil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo

Una disolución de [((3*R*)-1-{2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil}-3-pirrolidinil)metil]carbamato de 1,1,-dimetiletilo (1,88 g, 4,4 mmol) en cloroformo (20 ml) se trató con diisopropiletilamina (1,2 ml, 7,04 mmol) y cloruro de

152

metanosulfonilo (0,45 ml, 5,5 mmol) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas, se calentó a rt y se agitó durante 1 hora luego se calentó a 45°C durante la noche, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con metanol al 10% en DCM (3 x 80 ml). La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando gradiente de metanol al 0-10%-DCM para proporcionar el compuesto deseado (1,47 g, 84%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 402 (MH+).

(h) 1-{[(3*R*)-3-(Aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Se disolvió ({(3*R*)-1-[(9-fluoro-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-3-pirrolidinil}metil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo (1,47 g, 3,7 mmol) en diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se redisolvió en metanol y se agitó con exceso de resina de intercambio iónico Amberlyst® A21 (Aldrich: Una resina macroreticular, débilmente básica, con funcionalidad alquilamina) durante 1 hora y luego se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente al 0-20% de amoniaco 2 M en metanol-DCM para proporcionar el compuesto deseado (0,75 g, 68%)

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 302 (MH+).

(i) Compuesto del título

152

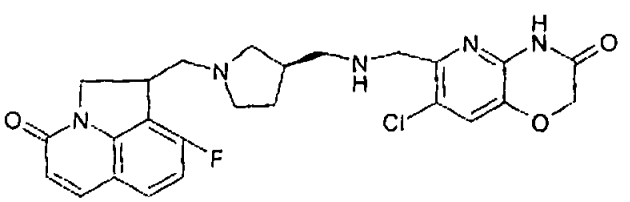
Una disolución de 1-{[(3*R*)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (100 mg) y [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 61) (55 mg) en metanol (4 ml) y cloroformo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (210 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-20% -DCM para proporcionar el compuesto deseado (137 mg) como una sal de acetato.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 453 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,53 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,30-3,00 (8H, m), 3,80-4,10 (3H, m), 4,50 (2H, m), 4,88 (2H, bs), 5,75 (2H, s), 6,61 (1H, d), 6,86 (1H, t), 7,19 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,66 (1H, d), 8,03 (1H, d).

La sal de acetato en DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, y trituración con éter para proporcionar un sólido.

Ejemplo 33 Dihidrocloruro de 1-{[(3*R*)-3-({[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Este se preparó a partir de 1-{[(3*R*)-3-(aminometil)-

153

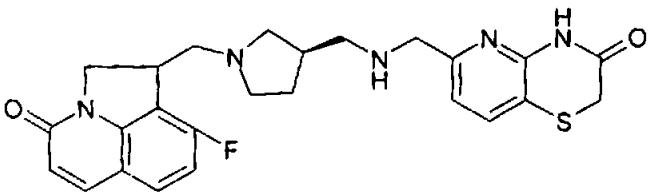
1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (50 mg) y 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003064421 Ejemplo 15(c)) (35,2 mg) mediante el método general del Ejemplo 32(i). El producto se cromatografió sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-15% -DCM para proporcionar el compuesto deseado (66 mg) como una sal de acetato.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 498 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 100MHz) 1,55 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,30-3,00 (8H, m), 4,00 (3H, m), 4,50 (2H, m), 4,6 (2H, s), 5,79 (2H, bs), 6,62 (1H, d), 6,85 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,66 (1H, m).

La sal de acetato en DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, y trituración con éter para proporcionar un sólido.

Ejemplo 34 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-{[(3*R*)-3-({[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Este se preparó a partir de 1-{[(3*R*)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (100 mg) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carboxaldehído

153

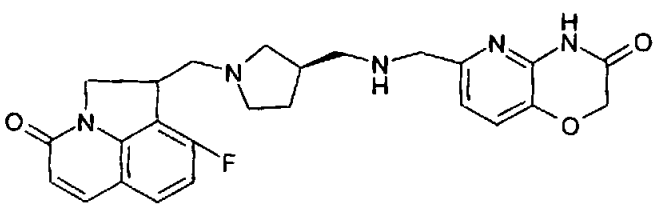
(para una síntesis, véase la publicación internacional WO 2004058144A2 Ejemplo 7(d)) (64,5 mg) por el método general del Ejemplo 32(i). El producto se cromatografió sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-20%-DCM para proporcionar el compuesto deseado (127 mg) como una sal de acetato.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 480 (MH+).

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,53 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,30-3,00 (8H, m), 3,15 (1H, bs), 3,86 (2H, s), 4,00 (1H, m), 4,49 (2H, m), 6,63 (1H, m), 6,87 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,39 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,67 (1H, d).

La sal de acetato en DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, y trituración con éter para proporcionar un sólido.

Ejemplo 35 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-{[(3R)-3-({[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Este se preparó a partir de 1-{[(3*R*)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (50 mg) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144 Ejemplo 1) (30 mg) por el método general del Ejemplo 32(i). El producto se cromatografió sobre gel de

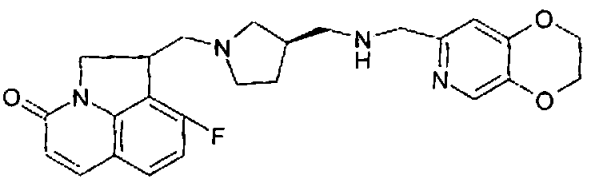
154

sílice utilizando un gradiente de metanol 0-20% -DCM para proporcionar el compuesto deseado (63 mg) como una sal de acetato.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 464 (MH+).

La sal de acetato en DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, y trituración con éter para proporcionar un sólido.

Ejemplo 36 Dihidrocloruro de 1-[((3R)-3-{[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Este se preparó a partir de 1-{[(3*R*)-3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (100 mg) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003087098 Ejemplo 20(e)) (54,8 mg) por el método general del Ejemplo 32(i). El producto se cromatografió sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-20%-DCM para proporcionar el compuesto deseado (140 mg) como una sal de acetato.

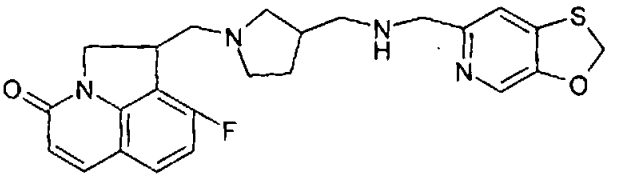
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 451 (MH+).

La sal de acetato en DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta

155

sequedad, y trituración con éter para proporcionar un sólido.

Ejemplo 37 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-[(3-{[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



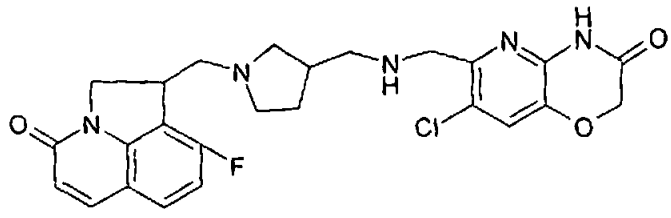
Este se preparó a partir de 1-{[3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (preparado a partir de 3-(aminometil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1,-dimetiletilo por el método general descrito para el enantiómero (R) en el Ejemplo 32) (100 mg) y [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 61) (55 mg) por el método general del Ejemplo 32(i). El producto se cromatografió sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-20%-DCM para proporcionar el compuesto deseado (110 mg) como una sal de acetato.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 453 (MH+).

La sal de acetato en DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, y trituración con éter para proporcionar un sólido.

Ejemplo 38A Dihidrocloruro de 1-{[3-({[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

156



Este se preparó a partir de 1-{[3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (100 mg) y 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003064421 Ejemplo 15(c)) (58 mg) por el método general del Ejemplo 32(i). El producto se cromatografió sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 0-20%-DCM para proporcionar el compuesto deseado (105 mg) como una sal de acetato.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 498 (MH+).

La sal de acetato en DCM, se convirtió en la sal de dihidrocloruro agregando un exceso de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano, seguido de evaporación hasta sequedad, y trituración con éter para proporcionar un sólido.

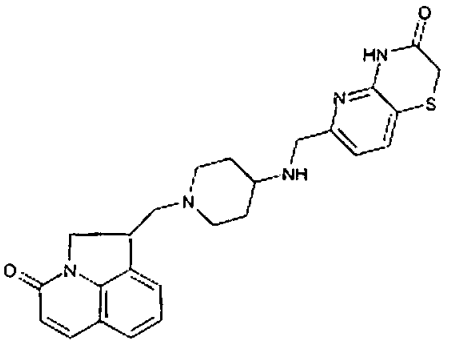
Ejemplo 38B Hidrocloruro de los Isómeros 1, 2, 3 y 4 de 1-{[3-({[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Dihidrocloruro de 1-{[3-({[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (40 mg) se sometió a purificación por hplc quiral preparativa en una columna Chiralpak AD-H de 5um eluyendo con 80:20:0,1

157

acetonitrilo:metanol:isopropilamina, proporcionando el Isómero 1 (6,0 mg), el Isómero 2 (10,0 mg), el Isómero 3 (9,0 mg) y el Isómero 4 (9,2 mg), todos ellos con pureza >99,5%. Entonces, estas bases libres se convirtieron en las sales de hidrocloruro.

Ejemplo 39 Hidrocloruro de 1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) (2*E*)-*N*-(2-Bromofenil)-3-fenil-2-propenamida

A una disolución de 2-bromoanilina (22,27 g, 0,13 mol) y carbonato de potasio (26,8g, 0,13 mol) en acetona (50 ml) y agua (65 ml) a 0°C se agregó cloruro de cinamoilo (21,57 g, 0,13 mol) en porciones a lo largo de 15 minutos. Luego se agregaron otros 150 ml tanto de acetona como de agua para facilitar la agitación. La reacción se agitó durante 2 horas a 0°C antes de ser agregada a agua helada (400 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (500 ml) y se secó *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con hexano caliente y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (29,50 g, 75%).

MS (ES+) m/z 303 (MH^+, 100%).

(b) 8-Bromo-2(1*H*)-quinolinona

A una suspensión de (2*E*)-*N*-(2-bromofenil)-3-fenil-2-

propenamida (22,9 g, 76,0 mol) en clorobenceno (100 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se le agregó tricloruro de aluminio (60,78 g, 133,34 mmol). La reacción se calentó durante 2 horas a 125°C después de ese periodo de tiempo la mezcla de reacción se enfrió hasta 50°C antes de ser cuidadosamente agregada a agua helada (3 L). El sólido resultante se filtró y luego se lavó con agua (500 ml), luego se trituró con etanol caliente, se filtró y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado como un sólido blanco (7,39 g, 75%).

MS (ES+) m/z 225 (MH^+, 100%).

(c) 8-Bromo-2-(metiloxi)quinolina

A una suspensión de 8-bromo-2(1*H*)-quinolinona (2,76 g, 12,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C se le agregó carbonato de potasio (3,4 g, 24,63 mmol). Luego la reacción se agitó durante 15 minutos antes de que se agregara yoduro de metilo (0,91 ml, 14,78 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 horas. Luego la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trató con diclorometano y agua. La fracción acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano. Luego las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), el disolvente se eliminó bajo presión reducida y luego el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol-diclorometano. Esto proporcionó el compuesto deseado como un sólido amarillo (2,16 g, 74%).

MS (ES+) m/z 239 (MH^+, 100%).

(d) Ácido [2-(metiloxi)-8-quinolinil]bórico

Conforme al procedimiento de la bibliografía (Li, W.; Nelson, D.; Jensen, M.; Hoerrner, R.; Cai, D.;

159

Larsen, R.; Reider, P *J. Org. Chem.* (2002), 67(**15**), 5394) una disolución de 8-bromo-2-(metiloxi)quinolina (1,95 g, 8,19 mmol) y triisopropilborato (2,30 ml, 9,83 mmol) en tolueno (20 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) bajo una atmósfera de argón se enfrió hasta -78°C. Luego se agregó gota a gota una disolución de *n*-butil-litio (2,5M en hexanos, 3,9 ml, 9,83 mmol) a lo largo de 20 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se calentó hasta -20°C. Luego la reacción se extinguió con disolución de HCl 2M (10ml) y se trató con diclorometano. La fracción acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano. Luego las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexano para proporcionar el compuesto deseado como un sólido amarillo (453 mg, 40%).

MS (ES+) m/z 204 (MH^+, 100%).

(e) 2-[2-(Metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo

A una disolución de 2-bromo-2-propenoato de metilo (452 mg, 2,74 mmol) (para una síntesis véase Rachon, J.; Goedken, V.; Walborsky, H. *J. Org. Chem.* (1989), 54(**5**), 1006) en tetrahidrofurano desgasificado (10 ml) bajo una atmósfera de argón se le agregó ácido [2-(metiloxi)-8-quinolinil]bórico (506 mg, 2,49 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfin)paladio (0) (25 mg, 0,05 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (23 mg, 0,025 mmol) y fluoruro de potasio (477 mg, 8,217 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 24 horas y luego se trató con agua y diclorometano. La fracción acuosa se extrajo nuevamente con diclorometano. Luego las fracciones orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se sometió a

160

cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo-hexano .Esto proporcionó el compuesto deseado como un sólido amarillo (381 mg, 63%).

MS (ES+) m/z 244 (MH^+, 100%), 212 (80%).

(f) 3-[4-{{[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-2-[2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo

A una disolución de 2-[2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (381 mg, 1,57 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) y tetrametilguanidina (0,05 ml) se le agregó 4-piperidinilcarbamato de 1,1,-dimetiletilo (345 mg, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 60°C, después de este periodo de tiempo el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-diclorometano. Esto proporcionó el compuesto deseado como un sólido amarillo (546 mg, 79%).

MS (ES+) m/z 444 (MH^+, 100%).

(g) {1-{3-Hidroxi-2-[2-(metiloxi)-8-quinolinil]propil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo

A una disolución de 3-[4-{{[(1,1-dimetiletil}oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]-2-[2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo (546 mg, 1,23 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78°C se le agregó hidruro de aluminio y litio (1M en tetrahidrofurano, 1,50 ml, 1,48 mmol). Luego la reacción se agitó a -78°C durante 0,5 horas antes de que se agregaran agua (0,2 ml) y luego una disolución de NaOH 2M (0,4 ml) y la mezcla se calentó hasta 25°C. Luego la mezcla se filtró, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se

161

eliminó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-diclorometano. Esto proporcionó el compuesto deseado como un sólido blanco (370 mg, 72%).

MS (ES+) m/z 416 (MH^+, 100%).

(h) {1-[(4-Oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1,-dimetiletilo

A una disolución de (1-{3-hidroxi-2-[2-(metiloxi)-8-quinolinil]propil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo (370 mg, 0,892 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0°C se le agregó diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,96 mmol) y anhídrido metanosulfónico (0,186 g, 1,07 mmol). Luego la reacción se calentó a 70°C durante 5 horas y luego se trató con diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de silice utilizando un gradiente de metanol-diclorometano para proporcionar el compuesto deseado (0,276 g, 81%).

MS (ES+) m/z 384 (MH^+, 10%), 284 (100%).

(i) Dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Una disolución de {1-[(4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1,-dimetiletilo (276 mg, 0,721 mmol) en cloroformo (5 ml) y MeOH (5 ml) se trató con 4M HCl en dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar el compuesto deseado (0,283 g, 110%) como la

162

sal de dihidrocloruro ligeramente impura que se usó sin purificación adicional.

MS (ES+) m/z 306 (M +Na, 10%), 284 (MH+, 100%).

(j) Compuesto del título

A una disolución de la sal de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (32 mg, 0,089mmol) en metanol (0,1 ml) y diclorometano (1 ml) se le agregó trietilamina (24 µl, 0,178 mmol) y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003087098, Ejemplo 301(d)) (17 mg, 0,089 mmol). Esta mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de que se le agregara triacetoxiborohidruro de sodio (57mg, 0,178mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora más. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol-diclorometano. Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (39 mg, 95%).

MS (ES+) *m/z* 462 (MH^+, 100%).

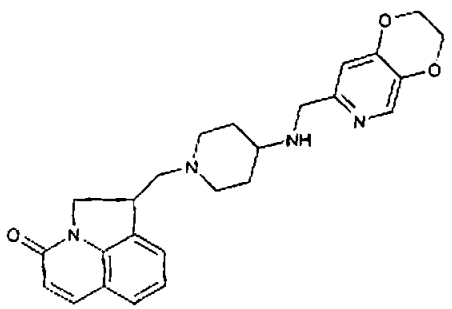
δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,66-1,75 (2H, m), 2,03-2,22 (3H, m), 2,55 (1H, dd), 2,79 (1H,dd), 2,81-2,89 (1H, m), 2,96-3,11 (3H, m), 3,47 (2H, s), 3,84-3,89 (1H, m), 3,91 (2H, s), 4,28 (1H, dd), 4,50 (1H, dd), 6,69 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,41 (2H, d,), 7,50 (1H, br s), 7,60 (1H, d), 7,72 (1H, d).

Este material se convirtió en el hidrocloruro disolviéndolo en diclorometano/metanol y agregando 1 equivalente de HCl 1M/éter dietílico y luego evaporándolo hasta sequedad.

Ejemplo 40 Hidrocloruro de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-

163

piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



El compuesto del título se sintetizó a partir de la sal de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (58 mg, 0,163 mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxaldehído (24 mg, 0,148 mmol) (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 2(c)) por el método general del Ejemplo 39(j), para proporcionar el compuesto deseado (69 mg, rendimiento de 98%).

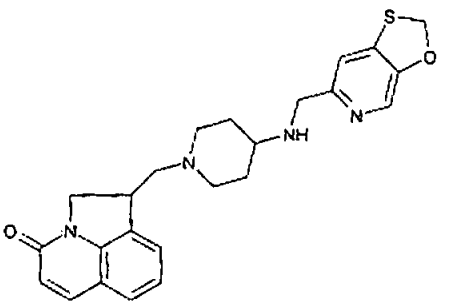
MS (ES+) m/z 433 (MH^+, 100%), 284 (30%)

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,64-1,75 (2H, m), 2,02-2,18 (3H, m), 2,56 (1H, dd), 2,73 (1H, dd), 2,78-2,84 (1H, m), 2,96-3,11 (4H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,25-4,35 (4H, m), 4,47-4,53 (1H, m), 6,68 (1H, d), 6,94 (1H, s), 7,16 (1H, t), 7,41-7,44 (2H, m), 7,97 (1H, d), 8,10 (1H, s)

Este material se convirtió en la sal de hidrocloruro disolviéndolo en diclorometano/metanol y agregando 1 equivalente de HCl 1M/éter dietílico y luego evaporándolo hasta sequedad.

Ejemplo 41 Hidrocloruro de 1-({4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

169



El compuesto del título se sintetizó a partir de la sal de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y [1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 61) conforme al método general del Ejemplo 39(j), con un rendimiento del 76%.

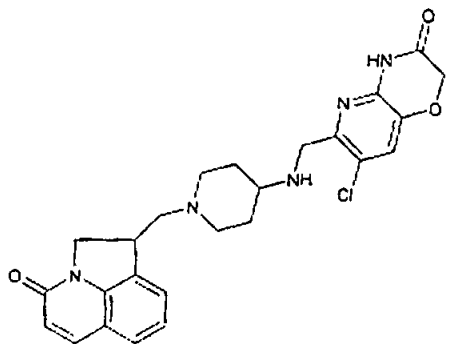
MS (ES+) m/z 435 (MH^+, 100%), 284 (40%)

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,64-1,73 (2H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,11-2,21 (2H, m), 2,55 (1H, dd), 2,70-2,82 (2H, m), 2,96-3,11 (2H, m), 3,85-3,89 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,29 (1H, dd), 4,52 (1H, dd), 5,76 (2H, s), 6,69 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,29 (1H, s), 7,41-7,43 (2H, m), 7,71 (1H, d), 8,00 (1H, s)

Este material se convirtió en el hidrocloruro disolviéndolo en diclorometano/metanol y agregando 1 equivalente de HCl 1M/éter dietílico y luego evaporándolo hasta sequedad.

Ejemplo 42 Hidrocloruro de 1-[(4-{[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

165



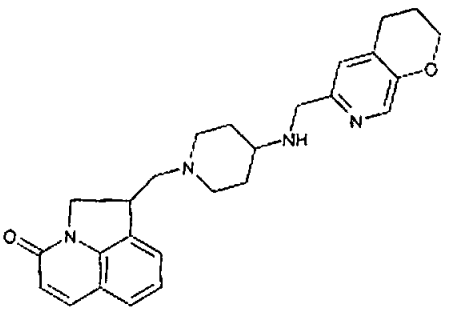
El compuesto del título se sintetizó a partir de la sal de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-carboxaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003064421, Ejemplo 15(c)) por el método general del Ejemplo 39(j), con un rendimiento del 96%.

MS (ES+) m/z 479 (MH^+, 100%)

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,88-2,27 (5H, m), 2,57 (1H, dd), 2,78 (1H, dd), 3,01-3,14 (4H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 4,19 (2H, s), 4,30 (1H, dd), 4,51 (1H, dd), 4,59 (2H, s), 6,67 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,24 (1H, s), 7,40-7,43 (2H, m), 7,71 (1H, d)

Este material se convirtió en el hidrocloruro disolviéndolo en diclorometano/metanol y agregando 1 equivalente de HCl 1M/éter dietílico y luego evaporándolo hasta sequedad.

Ejemplo 43 Hidrocloruro de 1-({4-[(3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



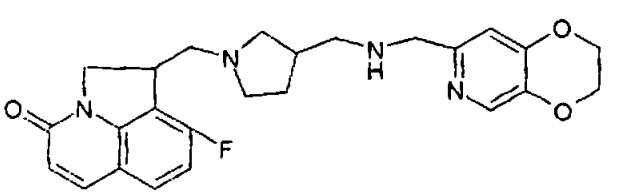
El compuesto del título se sintetizó a partir de la sal de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y 3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 126(e)) conforme al método general del Ejemplo 39(j), con un rendimiento del 100%.

MS (ES+) m/z 431 (MH^+, 100%)

δH ($CDCl_3$, 400MHz) 1,85-1,88 (2H, m), 1,90-2,21 (4H, m), 2,55 (1H, dd), 2,72 (1H, d), 2,80 (2H, t), 2,94-3,15 (5H, m), 3,84-3,87 (1H, m), 4,02-4,29 (5H, m), 4,46 (1H, dd), 6,67 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,32 (1H, s), 7,41-7,44 (2H, m), 7,72 (1H, d), 8,06 (1H, s)

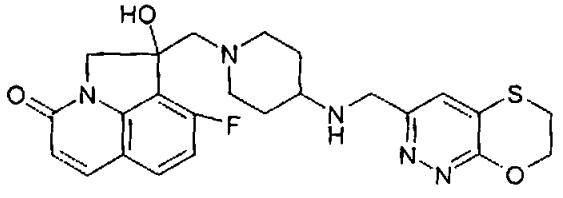
Este material se convirtió en el hidrocloruro disolviéndolo en diclorometano/metanol y agregando 1 equivalente de HCl 1M/éter dietílico y luego evaporándolo hasta sequedad.

Ejemplo 44 Dihidrocloruro de 1-[(3-{[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



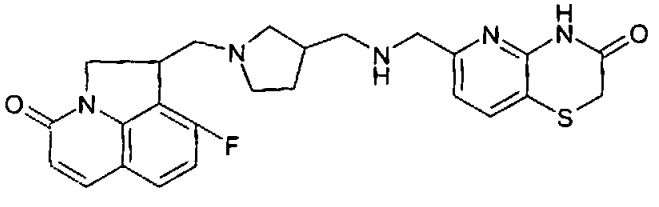
Este se preparó a partir de 1-{[3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carbaldehído (para una síntesis, véase la publicación internacional WO2003087098 Ejemplo 20(e)) por el método general del Ejemplo 36.

Ejemplo 45 Dihidrocloruro del Enantiómero E2 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Este se preparó a partir del enantiómero E2 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y 6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-carbaldehído por el método general del Ejemplo 29.

Ejemplo 46 Dihidrocloruro de 9-fluoro-1-{[3-({[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

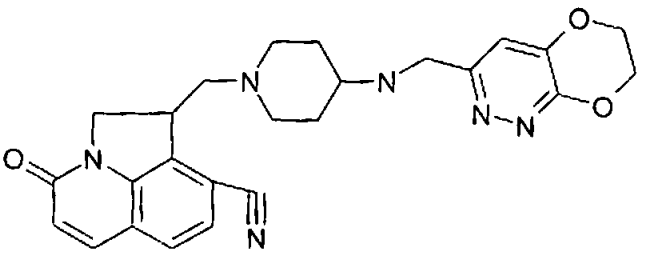


Este se preparó a partir de 1-{[3-(aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona y 3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-carbaldehído (para una

168

síntesis, véase la publicación internacional WO2004058144A2 Ejemplo 7(d)) por el método general del Ejemplo 34.

Ejemplo 47 Hidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo



(a) 2-[7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-piperidinil]propanoato de metilo

Una disolución de 2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (12,4g, 38,5 mmol), 4-piperidinilcarbamato de 1,1,-dimetiletilo (8,5g, 42,3 mmol) y 1,1,3,3, tetrametilguanidina (10 gotas) en DMF seco (120 mL) se calentó a 70°C durante 3 días. Se agregó más 4-piperidinilcarbamato de 1,1,-dimetiletilo (1,5g) y la mezcla se calentó a 100°C durante un día más. La mezcla se evaporó y el residuo se cromatografió sobre silice eluyendo con metanol al 2% en diclorometano proporcionando un sólido amarillo pálido (17,1g, 85%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 523 (MH+).

(b) (1-{2-[7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo

Una disolución de 2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-[4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-

1-piperidinil]propanoato de metilo (17g, 32,5 mmol) en THF (300 mL) a -78°C bajo argón se trató con una disolución de hidruro de aluminio y litio en THF (1M, 39 mL, 39 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora luego se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua (18 mL) seguida de disolución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 40 mL) y más agua (20 mL). La filtración y evaporación proporcionaron un sólido. Este se cromatografió eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano proporcionando un sólido amarillo (9,9g, 61%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 495 (MH+).

(c) {1-[(9-Bromo-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1,-dimetiletilo

Una disolución de (1-{2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-3-hidroxipropil}-4-piperidinil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo (9,9g, 20 mmol), anhídrido metanosulfónico (4,2g, 24 mmol) y diisopropiletilamina (7,7 mL, 44 mmol) en cloroformo (260 mL) se calentó a 60°C (temperatura de baño de aceite) durante 1 hora, luego se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se cromatografió eluyendo con metanol al 0-30% en acetato de etilo proporcionando un sólido blanco (4,7g, 51%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 463 (MH+).

(d) {1-[(9-Ciano-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}carbamato de 1,1,-dimetiletilo

Una mezcla de {1-[(9-bromo-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-

piperidinil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo (4,7g, 10,2 mmol), cianuro de cobre (I) (3,3g, 36,6 mmol) y DMF (60 mL) se calentó a 135°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se dividió en amoniaco acuoso saturado y diclorometano. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron (3,2g). La fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con acetato de etilo y estos extractos se combinaron, se secaron y se evaporaron (0,5g). Los residuos (3,7g en total) se combinaron y se cromatografiaron eluyendo con metanol al 0-15% en acetato de etilo proporcionando un sólido blanco (2,7g, 65%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 409 (MH+).

(e) 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrilo

Una disolución de (1-[(9-ciano-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo (2,65g, 6,5 mmol) en diclorometano (50 mL), se trató con TFA (50 mL). Después de 30 minutos la mezcla se evaporó y el residuo se trató azeotrópicamente dos veces más con cloroformo luego se trituró con éter (tres veces). El sólido resultante se redisolvió en diclorometano/metanol (60 mL/120 mL) y se trató con MP-resina de carbonato (3 mmol de carbonato por gramo, 22g, 66 mmol). La resina se eliminó por filtración, lavando con diclorometano y metanol. La evaporación del filtrado proporcionó un sólido blanco (2g)

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 309 (MH+).

(f) Hidrocloruro del enantiómero El de 1-((4-[(6,7-

dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil}amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrilo

Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrilo (200 mg) y 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (100 mg) en diclorometano/metanol (4 mL/1mL) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (400 mg). Más 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (100 mg) y más triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg) se agregaron en porciones a lo largo de 6 horas. La mezcla se trató con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Un sólido se aisló por filtración y luego se cromatografió eluyendo con metanol al 0-40% en diclorometano proporcionando un sólido blanco (110 mg).

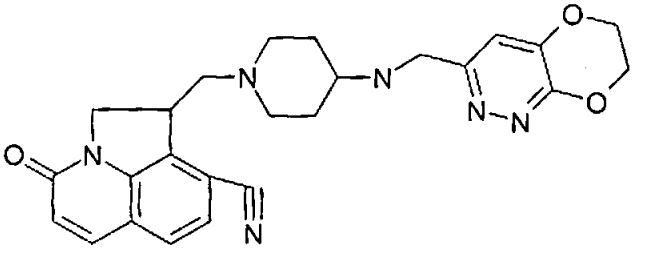
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,38-1,50 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,10-2,22 (1H, dt), 2,22-2,35 (1H, dt), 2,50-2,60 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 4,35-4,40 (2H, m), 4,45-4,60 (4H, m), 6,82 (1H, d), 7,08 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,78 (1H, d).

Este se separó utilizando hplc quiral preparativa en los dos enantiómeros, E1 y E2, utilizando una columna Chiralpak AD-H de 5 um, eluyendo con 80:20:0,1-CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamina. El enantiómero que se desplazaba más rápido (denominado E1) se convirtió en el compuesto del título mediante el tratamiento con 1 equivalente de ácido clorhídrico proporcionando un sólido (50 mg), >98% e.e.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 459 (MH+).

Ejemplo 48 Hidrocloruro del Enantiómero E2 de 1-({4-

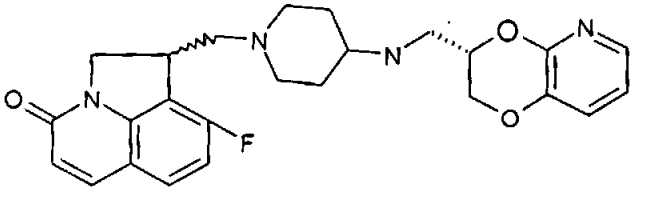
[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo



La base libre del compuesto del título se preparó mediante hplc quiral preparativa del material racémico (el enantiómero que se desplazaba más despacio, véase Ejemplo 47). Este material se convirtió en el compuesto del título con 1 equivalente de ácido clorhídrico proporcionando un sólido (54 mg), >98% e.e.

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 459 (MH+).

Ejemplo 49 Dihidrocloruro de 1-(R/S)-[(4-{[(3*S*)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]amino}-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo

Una mezcla de 2-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (10,55 g, 40 mmol), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (6,28 g, 44 mol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (2,4 mL) en dimetilformamida (200 mL) se calentó bajo reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato

de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo y las fracciones orgánicas se secaron y se evaporaron. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol al 0-10% /diclorometano proporcionó el producto (11,41 g, 71%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 405 (MH+).

(b) 3-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinclinil]-1-propanol

A una disolución de 3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]propanoato de metilo (10,85 g, 27 mmol) en THF anhidro (130 mL) a -70°C se le agregó gota a gota una disolución de hidruro de aluminio y litio (2M en THF, 14 mL). La mezcla se agitó durante 5 h mientras se dejaba calentar hasta -10°C. Se agregó agua (5,5 mL) cuidadosamente, seguida de hidróxido de sodio (2M, 6,5 mL), éter (87 mL) y sulfato de sodio. Después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de kieselguhr, se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se evaporó para proporcionar el alcohol bruto (11,25 g).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 377 (MH+).

(c) 1-(R/S)-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilmetil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Una muestra bruta de 3-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-2-(R/S)-[7-fluoro-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-1-propanol (11,25 g) se agitó con anhídrido metanosulfónico (5,92 g, 34 mmol) y di-isopropiletilamina (11,4 mL, 67 mmol) en cloroformo seco (130 mL) a 70°C durante tres días. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, la fase acuosa se extrajo con

diclorometano, y las fracciones orgánicas se secaron y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón (7,70 g).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 345 (MH+).

(d) 9-Fluoro-1-(R/S)-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Se calentó 1-(R/S)-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilmetil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (7,70 g , 22 mmol) en acetona (600 mL) y ácido clorhídrico 5M (300 mL) durante la noche a 60°C. La mezcla se basificó con bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron y evaporaron. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol al 0-10%/diclorometano, proporcionó un sólido amarillo (4,44g, 67%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 301 (MH+).

(e) Compuesto del título

9-Fluoro-1-(R/S)-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (0,10g, 0,33 mmol) y [(3*S*)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]amina (para una preparación véase la publicación EP0559285A1, Ejemplo 5) (0,055g, 0,33 mmol) se agitaron en diclorometano seco y metanol (5 mL de cada uno) con ácido acético glacial (10 gotas) y tamices moleculares 3A a temperatura ambiente durante 1h. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,084g, 1,33 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso para basificar y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con metanol al 10%/diclorometano y las fracciones orgánicas se secaron y se evaporaron. La cromatografía sobre sílice, eluyendo con metanol al 0-20%/diclorometano proporcionó la base

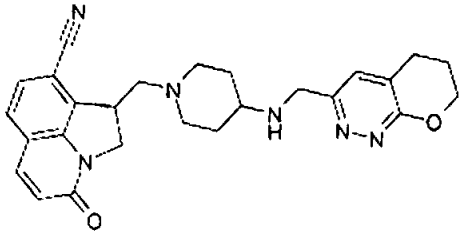
libre del compuesto del título (0,12 g).

δH ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,40 (2H, m), 1,86 (2H, m), 2,09 (1H, t), 2,23 (1H, t), 2,50 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,85 (1H, dd), 2,97 (2H, m), 3,00 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,05 (1H, dd), 4,30 (1H, dd), 4,45 (3H, m), 6,62 (1H, d), 6,87 (2H, m), 7,20 (1H, dd), 7,39 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,82 (1H, dd).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 451 (MH+).

La base libre se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,4M, 1,33 mL), se evaporó y se secó bajo vacío para proporcionar la sal de dihidrocloruro (0,12 g).

Ejemplo 50 Dihidrocloruro del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo



(a) Enantiómeros 1 y 2 de 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrilo

Se separó 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrilo racémico (2,1g) mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak AD-H de 5um eluyendo con 95:5:0,1 acetonitrilo:metanol:isopropilamina, proporcionando enantiómero E1 750 mg, >98% ee, luego enantiómero E2, 760 mg, 98% ee.

(b) Compuesto del título

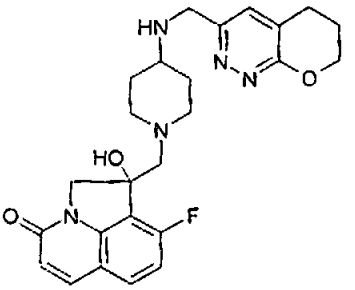
Una disolución de enantiómero 1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrilo (40 mg; 0,13 mmol) y 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (26,7mg, 0,167 mmol) en MeOH (1ml), cloroformo (1ml) con tamices 3A se calentó a 65°C bajo Ar durante 5h. Se enfrió y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (55mg; 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante la noche. Luego la reacción se filtró a través de kieselguhr, lavando con 1:1 MeOH/DCM. Los disolventes se evaporaron y el residuo se dividió en $NaHCO_3$ saturado acuoso y MeOH al 20% en DCM. La fase acuosa se extrajo dos veces más con MeOH al 20% en DCM y luego los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando gradiente de DCM, MeOH y amoniaco acuoso para proporcionar la base libre del compuesto del título (39mg, 66%).

MS (ES+) m/z 457(MH^+).

^1H NMR (400MHz) δ($CDCl_3$) 1,38-1,52 (2H, m), 1,83-1,99 (2H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,50-2,61 (2H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 2,96 (1H, m), 3,01-3,08 (1H, s), 3,92-4,07 (3H, m), 4,24-4,07 (m, 3H), 4,51-4,61 (1H, m), 6,81 (1H, d, J), 7,30 (1H, s), 7,50 (1H, d,), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, d).

Este material se convirtió en el hidrocloruro disolviéndolo en DCM y agregando HCl 1M/éter dietílico luego evaporando hasta sequedad.

Ejemplo 51 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de enantiómero E1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (40 mg; 0,13 mmol) y 6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (25,7mg, 0,157 mmol) en MeOH (1ml), cloroformo (1ml) con tamices 3A se calentó a 65°C bajo Ar durante 5h. Se enfrió y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (55mg; 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante la noche. Luego la reacción se filtró a través de kieselguhr, lavando con 1:1 MeOH/DCM. Los disolventes se evaporaron y el residuo se dividió en $NaHCO_3$ saturado acuoso y MeOH al 20% en DCM. La fase acuosa se extrajo dos veces más con MeOH al 20% en DCM y luego los orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando gradiente de DCM, MeOH y amoniaco acuoso para proporcionar la base libre del compuesto del título (32mg, 55%).

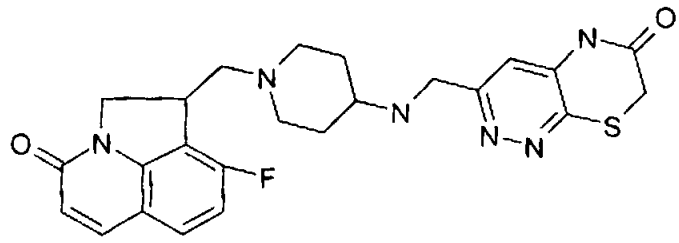
MS (ES+) m/z 466(MH^+).

^1H NMR (400MHz) δ($CDCl_3$) 1,41-1,91 (3H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,03-2,11 (2H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,51-2,65 (2H, m), 2,78-2,90 (3H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 3,56 (1H, d), 4,01 (2H, s), 4,34-4,49 (4H, m), 6,63 (1H, d, J), 6,89-6,93 (1H, m), 7,28 (1H), 7,48-7,51 (1H, m), 7,69 (1H, d J).

Este material se convirtió en el hidrocloruro disolviéndolo en DCM y agregando HCl 1M/éter dietílico

luego evaporando hasta sequedad.

Ejemplo 52 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 9-Fluoro-1-[(4-{[(6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]tiazin-3-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (enantiómero E1, 45 mg, 0,15 mmol) y 6-oxo-6,7-dihidro-5H-piridazino[3,4-b][1,4]tiazin-3-carboxaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO 2003087098, Ejemplo 312(d)) (19 mg, 0,1 mmol) en cloroformo/metanol (3 ml/3 ml) se agitó durante 6 horas luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 72 horas la mezcla se dividió en agua, carbonato de sodio y metanol al 10% en cloroformo. La fase acuosa se extrajo 3 veces más con metanol al 10% en cloroformo luego los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-15% en diclorometano proporcionando la base libre del compuesto del título como un sólido.

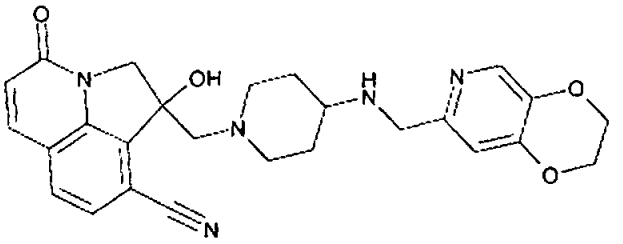
δH (d-6 metanol, 400 MHz) 2,02-2,15 (2H, m), 2,55 (2H, t), 2,70 (1H, t), 2,85 (1H, t), 3,15 (2H, t), 3,

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

Este material se disolvió en metanol/diclorometano y se trató con ácido clorhídrico 4M en dioxano. La

evaporación proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco gelatinoso (28 mg).

Ejemplos 53 y 54 Hidrocloruro de los Enantiómeros E1 y E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo



(a) 2-[7-Bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-oxirancarboxilato de metilo

Una disolución de 2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-2-propenoato de metilo (4,9g, 15,2 mmol) en DCM (100 ml) se trató con ácido meta-cloroperbenzoico (5,24g) y se calentó a 45°C durante 21 horas. Se agregó 1 equivalente más de ácido meta-cloroperbenzoico y se continuó calentando durante 4 horas. Se agregó 1 equivalente más de ácido meta-cloroperbenzoico y se continuó calentando durante 17 horas. Se agregaron agua y DCM seguidos de sulfito de sodio y luego bicarbonato de sodio. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente (tres veces) con metanol al 10% en DCM. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo. Este se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100% en hexano proporcionando un sólido amarillo pálido (4,3g, 84%).

MS (ES+) m/z 339 (MH^+).

(b) 9-Bromo-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de 2-[7-bromo-2-(metiloxi)-8-quinolinil]-

180

2-oxirancarboxilato de metilo (4,3g, 12,7 mmol), perclorato de litio (4,06g, 38 mmol, 3 equivalentes), acetonitrilo (43 ml) y agua (43 ml) se agitó a 85°C durante 17 horas. Se agregó más perclorato de litio (2 equivalentes) y la mezcla se calentó a 85°C durante 7 horas. Se agregó más perclorato de litio (2 equivalentes) y la mezcla se calentó a 85°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trató con metanol al 10% en DCM. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar un sólido amarillo (4,2g). La cromatografía sobre sílice proporcionó un sólido amarillo pálido (3,07g, 74%).

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

(c) (1-[(9-bromo-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil)(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo

Una disolución de 9-bromo-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-carboxilato de metilo (1,56g, 4,6 mmol) en metanol (50 ml) se trató a 0°C con borohidruro de sodio (528 mg, 13,9 mmol). Después de 1 hora la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente la mezcla se calentó hasta 40°C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agregó más borohidruro de sodio (528 mg, 13,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se extinguió con cloruro de amonio acuoso. La mezcla se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un

gradiente de metanol al 10-30% en DCM proporcionando un sólido (ca. 10g). Esta mezcla se suspendió en metanol al 10% en DCM (100 ml) y se agitó durante la noche. La filtración y evaporación proporcionaron un sólido (4,2g) consistente con una mezcla de 9-bromo-1-hidroxi-1-(hidroximetil)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona e inorgánicos.

MS (ES+) m/z 297 (MH^+).

Una porción de este material (que se asume es 1,5 mmol de 9-bromo-1-hidroxi-1-(hidroximetil)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona) se suspendió en DCM (17 ml), THF (17 ml) y DMF (1,7 ml) luego se trató con dibutil(oxo)estannato (19 mg, 0,07 mmol), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (293 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,3 mmol) . Después de 41 horas se agregaron cloroformo (25 ml), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (95 mg) y dibutil(oxo)estannato (25 mg). Después de 2 horas la mezcla se evaporó sobre sílice y la mezcla se sometió a cromatografía eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% en acetato de etilo proporcionando un sólido blanco (350 mg). Este material fue consistente con una mezcla 2:1 de 4-metilbencenosulfonato de (9-bromo-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metilo [MS (ES+) m/z 451 (MH^+)] y 9-bromo-1-(clorometil)-1-hidroxi-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona [MS (ES+) m/z 315 (MH^+)].

Este material (350 mg, estimado 0,9 mmol) se trató con (2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)-4-piperidinilcarbamato de 1,1,-dimetiletilo (para una síntesis, véase la publicación internacional WO 2004058144 Ejemplo 99(h)) (453 mg, 1,3 mmol), carbonato de sodio (318 mg, 3 mmol) y etanol (10 ml) y se calentó a

38°C durante 40 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se dividió en DCM y salmuera diluida. La fase orgánica se agrego en la parte superior de una columna de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-20% en DCM proporcionando una espuma blanca (400 mg).

MS (ES+) m/z 629 (MH^+).

(d) {1-[(9-Cianc-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo

Una mezcla de {1-[(9-bromo-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo (400 mg, 0,64 mmol), cianuro de cobre (I) (200 mg, 2,3 mmol) y DMF (6 ml) se calentó a 130°C durante 16 horas luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se dividió en acetato de etilo/salmuera/disolución acuosa concentrada de amoniaco. El extracto orgánico se secó y se evaporó para proporcionar una espuema marrón. La cromatografía eluyendo con gradiente de metanol al 0-30% en DCM proporcionó el producto (220 mg, 60%).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 574 (MH^+).

(e) Compuestos del título

Una disolución de {1-[(9-ciano-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)metil]-4-piperidinil}(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)carbamato de 1,1,-dimetiletilo (220 mg, 0,38 mmol) en TFA/DCM (5 ml/5 ml) se agitó durante 45 minutos luego se evaporó, tratándola azeotrópicamente con cloroformo, luego se secó *in vacuo*. El residuo se disolvió en DMF/metanol (10 ml/10 ml) y se trató con MP-

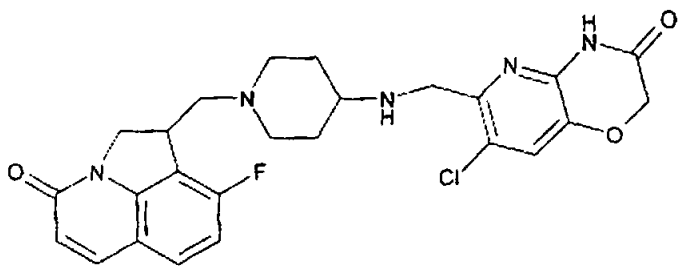
resina de carbonato (3g; 3 mmol de carbonato por gramo, 9 mmol). Después de 30 minutos la mezcla se filtró y se evaporó proporcionando un aceite marrón que se sometió a cromatografía, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-30% en DCM, que proporcionó la base libre de los compuestos del título como un aceite amarillo pálido (110 mg, 61%).

^{1}H NMR (250 MHz) δ($CDCl_3$) 1,40-1,65 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,35-2,70 (3H, m), 2,85 (1H, d), 2,92-3,10 (2H, m), 3,35 (1H, d), 3,80 (2H, s), 4,25-4,35 (4H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 6,80-6,88 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,10 (1H, s).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 474 (MH^+).

Una porción de este material (90 mg) primero se purificó parcialmente mediante HPLC C18 preparativa utilizando una columna semi-preparativa C18 de 1 pulgada, eluyendo con un sistema de disolvente de formato de amonio acuoso 50 mmolar pH 4,0 y acetonitrilo. Luego el racemato puro (>99%) se resolvió en sus dos enantiómeros mediante hplc quiral preparativa utilizando una columna Chiralpak IA de 5 um, eluyendo con 90:10:0,1-CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamina, Rt 2,6 minutos para E1 y 3,3 minutos para E2, Ambos enantiómeros se convirtieron en sus sales de monohidrocloruro del Enantiómero E1 (40 mg) y Enantiómero E2 (39 mg).

Ejemplo 55 Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-[(4-{[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona



Una disolución de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (Enantiómero E1, 70 mg, 0,23 mmol) y 7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-carbaldehído (para una síntesis véase la publicación internacional WO 2006010040, Preparación 6(h)) (49 mg, 0,23 mmol) en cloroformo/metanol (3 ml/3 ml) se agitó durante 2 horas luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (146 mg, 0,65 mmol). Después de 2 horas los disolventes se eliminaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano proporcionando la sal de acetato de la base libre del compuesto del título (105 mg).

^{1}H NMR (400 MHz) δ($CDCl_3$) 1,55-1,70 (2H, m), 1,95-2,05 (5H, m), 2,15 (1H, t), 2,25 (1H, t), 2,55 (1H, t), 2,70 (1H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,10 (1H, m), 4,00-4,05 (3H, m), 4,45-4,50 (2H, m), 4,65 (2H, s), 6,65 (2H, m), 6,85 (1H, t), 7,38 (1H, m), 7,68 (1H, d).

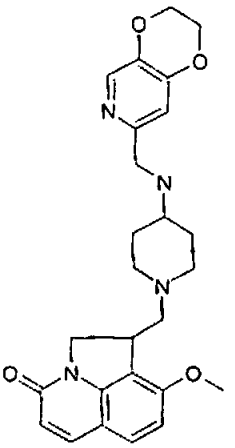
MS (electropulverización de iones +ve) m/z 498 (MH^+).

Este material se convirtió en la sal de dihidrocloruro del título.

Ejemplos 56 y 57 Hidrocloruro de los Enantiómeros E1 y E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona y Dihidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-

185

dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona



(a) 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona

Una disolución de dihidrocloruro de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (1,74g, 4,64mmol) en metanol (17mL) a temperatura ambiente bajo argón, se trató con metóxido de sodio al 25% en metanol (2,5 ml, 11,5mmol). Luego la reacción se calentó hasta 85°C durante 2 horas, luego se agregó una adición más de metóxido de sodio al 25% en metanol (5ml). La reacción se dejó a 85°C durante la noche (16 horas). Se requirió una adición más de metóxido de sodio al 25% en metanol (5ml) en la mañana y la reacción se dejó a 85°C durante la mayor parte del día. La mezcla de reacción se trató con cloruro de amonio (saturado) hasta que el pH alcanzó 8, momento en el que el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se redisolvió en metanol al 10% en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora con sulfato de sodio. Luego esta mezcla se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar un sólido amarillo (3,81g). Este se purificó en una columna SCX de 10g eluyendo con metanol

luego amoniaco 2M en metanol para proporcionar un sólido aceitoso amarillo (0,832, 57%).

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

(b) Compuesto del título

1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (0,108g, 0,345mmol) y 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carbaldehído (véase la publicación internacional WO2004058144, Ejemplo 2(c)) (0,057g, 0,345mmol) se disolvió en cloroformo (2,5ml) y metanol (0,25ml) a temperatura ambiente bajo argón. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,219g, 1,03mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de esta, se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20g) utilizando un gradiente de metanol al 0-30% en diclorometano para proporcionar la sal de acetato de la base libre del compuesto del título como un aceite transparente (0,175g, 100%).

MS (ES+) m/z 463 (MH^+).

^1H NMR (250MHz) δ(MeOD) 1,55-1,97 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,05-2,38 (4H, m), 2,49 (1H, t), 2,90-3,30 (5H, m), 3,94 (3H, s), 4,19 (2H,s), 4,30-4,38 (6H, m), 6,43 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,03 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,11 (1H, s).

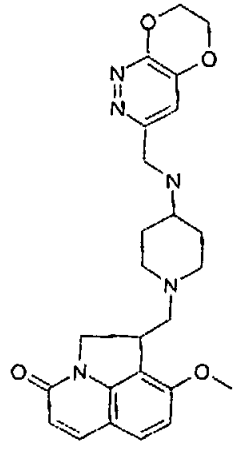
Una porción de este material (60 mg) se purificó en primer lugar en una columna Chiralpak AD-H de 5 um eluyendo con 80:20:0,1 CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamina luego finalemtne en una columna Chiralpak AS-H de 5 um eluyendo con proporcionando 90:10:0,1 CH_3CN:CH_3OH:Isopropilamine proporcionando la base libre del enantiómero E1 (aproximadamente 10 mg) (Rt 4,8 minutos, 100% ee, 99,5 de

187

pureza química) luego la base libre del enantiómero E2 (aproximadamente 10 mg, Rt 6,9 minutos, 100% ee, 98,5% de pureza).

Cada enantiómero se convirtió separadamente en la correspondiente sal de hidrocloruro, disolviendo la base libre en metanol y se agregó la cantidad apropiada de HCl 6N. La reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora y el metanol se eliminó para dejar las sales de mono HCl restantes. El enantiómero El también se convirtió en la sal de dihidrocloruro.

Ejemplo 58 Dihidrocloruro del enantiómero 1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de Enantiómero El de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (0,301g, 1,0mmol) en metanol (3mL) a temperatura ambiente bajo argón, se trató con 25% metóxido de sodio en metanol (0,432ml, 2,0mmol. Luego la reacción se calentó hasta 85°C durante 2 horas, momento en el que una adición más de metóxido de sodio en metanol (0,432ml) se agregó y la reacción se dejó a 85°C durante la noche (16 horas). Nuevamente, se requirió una adición más de metóxido de sodio al 25% en metanol (1,73ml) y la

108

reacción se dejó a 85°C durante un par de horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego se agregó cloruro de amonio (saturado) hasta que el pH fue de 8, luego el disolvente se eliminó bajo vacío. El residuo se redisolvió en MeOH al 10% en DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, momento en el que se agregó sulfato de sodio. Luego esta mezcla se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar un sólido amarillo (2,49g). Este se purificó en una columna SCX de 10g eluyendo con metanol luego amoniaco 2M en metanol para proporcionar un sólido aceitoso (0,693).

Este material fue consistente con una mezcla de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona y material inorgánico.

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

Una porción de este material (108 mg) y 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (0,057g, 0,345mmol) se disolvió en cloroformo (2,5ml) y metanol (0,25ml) a temperatura ambiente bajo argón. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,219g, 1,03 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego la reacción se diluyó con 5ml de bicarbonato de sodio (saturado), y la fase acuosa luego se separó y se extrajo adicionalmente con metanol al 10% en DCM (3 × 5ml). Se combinaron los orgánicos, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó proporcionando un sólido amarillo (0,120g). Este luego se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20g) utilizando un gradiente de metanol al 0-30% en diclorometano para proporcionar la base libre del compuesto del título como un aceite transparente (54 mg).

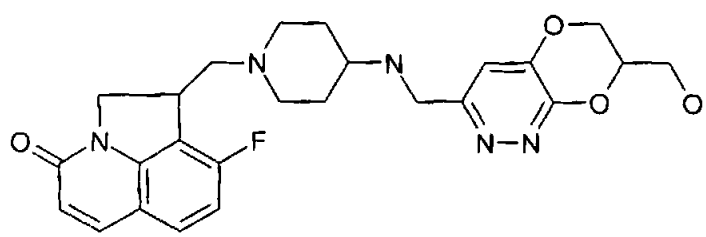
^{1}H NMR (250MHz) δ(MeOD) 1,46-1,58 (2H, m), 1,82-2,26

(5H, m), 2,42 (1H, t), 2,49-2,62 (1H, m), 2,80 (1H, br d), 2,95 (1H, dd), 3,19 (1H, br d), 3,93 (3H, s), 3,97 (1H, s), 4,28-4,38 (2H, m), 4,39-4,47(2H, m), 4,51-4,62 (2H, m), 6,42 (1H, d), 6,96(1H, d), 7,24 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,79 (1H, d).

MS (ES+) m/z 464 (MH^+).

Este material se convirtió en la sal de dihidrocloruro tratando una disolución en metanol (1ml) con un exceso de ácido clorhídrico 1M en metanol (0,1ml) seguido de evaporación hasta sequedad.

Ejemplo 59 Dihidrocloruro del Diastereómero D1 de 9-Fluoro-1-{[4-({[(7*R/S*)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-il]metil}amino)-1-piperidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 3,6-Dicloro-4-({[(4R/S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}oxi)piridazina

[(4R/S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metanol (3,3ml) en THF se enfrió en hielo y se agregó hidruro de sodio (1,2g, dispersión al 60% en aceite) 10°C por debajo de la temperatura interna. Después de 15 minutos se agregó 3,4,6-tricloropiridazina (5g, 27,2mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó hielo/agua y la mezcla se evaporó. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos se secaron y se evaporaron para proporcionar el producto(4,78g, rendimiento del 63%).

MS (ES+) m/z 280 (MH^+).

140

(b) (2R/S)-3-[(3,6-Dicloro-4-piridazinil)oxi]-1,2-propanodiol

Una disolución de 3,6-dicloro-4-({[(4R/S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}oxi)piridazina (4,78g 17,2mmol) en metanol (100ml) y cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (100ml) se agitó durante 3h. La mezcla de reacción se evaporó y se trató azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en 10% metanol en DMC(100ml) al residuo y se trató con MP-carbonato (50g). Se agregó más MP-carbonato (50g y 25g) después de 2h y agitación durante la noche. Después de 2h más la mezcla se filtró y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10-20% en DCM proporcionó el producto (1,89g, 46%).

MS (ES+) m/z 240 (MH^+).

(c) [(7R/S)-3-Cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-il]metanol

(2R/S)-3-[(3,6-Dicloro-4-piridazinil)oxi]-1,2-propanodiol (1,89g) se volvió azeorópico con dioxano (20ml), luego se disolvió en dioxano y se agitó con hidruro de litio durante 4 días a 104°C, la mezcla se extinguió con y se acidificó hasta pH 7-8 con ácido clorhídrico 2M luego se evaporó. El residuo se extrajo con cloroformo y los extractos se secaron y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 1-3% en DCM proporcionó el producto (147mg).

MS (ES+) m/z 203 (MH^+).

(d) [(7R/S)-3-Etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-il]metanol

[(7R/S)-3-cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-il]metanol (147mg, 0,72mmol) en 1,2-dimetoxietano se desgasificó con una corriente de argón.

191

Se agregaron tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (18mg), trietenilboroxin.piridina (110mg) carbonato de potasio (100mg) y agua (1,5ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se evaporó y la cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (94mg, rendimiento del 67%).

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

(e) (7R/S)-7-(Hidroximetil)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído

[(7R/S)-3-Etenil-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-il]metanol (94mg) en dioxano (4,4ml) y agua (0,85ml) se agitó con tetróxido de osmio acuoso 4M (0,43ml) y peryodato de sodio (238mg) durante 7h. La mezcla se evaporó y diluyó con metanol, acetato de etilo y DCM. Se agregó sílice y la mezcla se evaporó y se cromatografió sobre sílice eluyendo con metanol al 0-40% en acetato de etilo para proporcionar el producto (19mg, rendimiento del 20%).

MS (ES+) m/z 197 (MH^+).

(f) Compuesto del Título

(7R/S)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (19mg, 0,097mmol) y enantiómero E1 de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (35mg, 0,116mmol) en metanol (0,5ml) y cloroformo (3ml) se agitó con tamices 3A durante 24h. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (62mg) y la mezcla se agitó durante 72h con la adición de más triacetoxiborohidruro de sodio después de 8h. Se agregó carbonato de sodio saturado (5 gotas) seguido de sílice. Luego la mezcla se evaporó y se cromatografió sobre sílice eluyendo con metanol al 0-20% en diclorometano

192

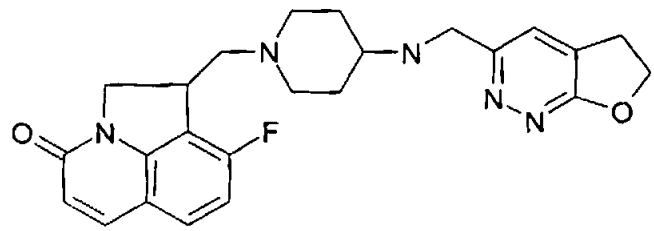
para proporcionar la base libre del compuesto del título.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ7,82 (1H, s), 7,51 (1H, m), 7,21 (1H, m), 6,97 (1H, t), 6,63 (1H, d), 4,60-4,40 (3H, m), 4,29 (1H, m), 4,73 (3H, m), 3,92 (2H, m), 3,36 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,58 (1H, t), 2,27 (1H, t), 2,14 (1H, t) 1,56 (2H, m).

La base libre se disolvió en metanol y DCM, se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (0,4ml) y el precipitado se trituró con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (32mg)

LC/MS (electropulverización de iones +ve): *m/z* 482 (MH^+).

Ejemplo 60 Hidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-((4-[(5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil)metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) Ácido (3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)acético

Una mezcla de ácido (2,5-dioxo-2,5-dihidro-3-furanil)acético (9g) y sulfato de hidracina (7,2g) en agua se calentó a reflujo durante 4 horas luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, lavándolo con agua y luego acetona. El secado *in vacuo* proporcionó un sólido blanco (8,04g, 82%).

MS (ES+) m/z 171 (MH^+).

(b) (3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)acetato de metilo

193

Una mezcla de ácido (3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)acético, (5,0g), metanol (75 ml) y ácido clorhídrico 4M en dioxano (20 ml) se agitó durante la noche. La evaporación proporcionó un sólido blanco.

MS (ES+) m/z 185 (MH^+).

(c) 4-(2-Hidroxietil)-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona

Una suspensión de (3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridazinil)acetato de metilo (11,1g, 60,3 mmol) en THF (2 litros) se sometió a ultrasonidos para proporcionar una fina dispersión. La mezcla se enfrió hasta -15°C y se trató gota a gota con una disolución de hidruro de litio y aluminio en THF (1M; 90 ml, 90 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se agregó hidróxido de sodio (2M; 15 ml, 30 mmol), luego la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 5M hasta un pH aproximado de 4-5. El sobrenadante se decantó y eliminó. El residuo aceitoso se extrajo con agua/metanol (500 ml/ 1 litro). Este extracto se decantó de residuo restante, se trató con sílice y se evaporó. El residuo de sílice se agregó a la parte superior de una columna, eluyendo con metanol al 10-30% en DCM proporcionando un aceite amarillo pálido (2,7g).

MS (ES+) m/z 157 (MH^+).

(d) 5,6-Dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3(2H)-ona

Una mezcla de 4-(2-hidroxietil)-1,2-dihidro-3,6-piridazindiona (2,7g) en THF (200 ml) se trató con trifenilfosfina (6,6g) y (E)-1,2-diazendicarboxilato de bis(1-metiletilo) (5,0 ml) se calentó hasta 40°C. Después de 3 horas la mezcla se evaporó y se cromatografió sobre sílice que se agregó a la parte superior de una columna. La cromatografía eluyendo con metanol al 0-10% metanol en DCM proporcionó el producto impuro (420 mg) que fue purificado adicionalmente mediante cromatografía de manera similar proporcionando el producto (390 mg).

MS (ES+) m/z 139 (MH^+).

194

(e) Trifluorometanosulfonato de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-ilo

Una disolución de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3(2H)-ona (780 mg) en DMF (15 ml) se trató con hidruro de sodio (435 mg) luego después de 2 horas con N-feniltrifluorometanosulfonimida (3,62g). Después de 2 horas la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo adicionalmente (dos veces) con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron proporcionando el producto(937 mg).

MS (ES+) m/z 271 (MH^+).

(f) 3-Etenil-5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazina

Una disolución de trifluorometanosulfonato de 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-ilo (500 mg, 1,85 mmol) en dimetoxietano (20 ml) se desgasificó, luego se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg), carbonato de potasio (257 mg), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (416 mg) y agua (3,6 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas luego se dividió en DCM y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con 10% metanol en DCM luego los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se cromatografió eluyendo con acetato de etilo proporcionando un sólido blanco (111 mg, 36%).

MS (ES+) m/z 149 (MH^+).

(g) 5,6-Dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído

Una mezcla de 3-etenil-5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazina (110 mg, 0,74 mmol), tetróxido de osmio al 4% en agua (0,66 ml), peryodato de sodio (367 mg),

dioxano (6,6 ml) y agua (1,3 ml) se agitó durante 3 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trató con cloroformo y se agregó a la parte superior de una columna. La elución con acetato de etilo proporcionó el producto(23 mg).

MS (ES+) m/z 151 (MH^+).

(h) Compuesto del Título

Una disolución de Enantiómero E1 de 1-{(4-amino-1-piperidinil)metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (52mg, 0,173 mmol) y 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (23 mg, 0,153 mmol) en DCM/metanol (3 ml/0,5 ml) se agitó durante la noche luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg). Después de 8 horas se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se dividió entre disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y metanol al 10% en DCM. El extracto se secó y se evaporó luego el residuo se cromatografió eluyendo con metanol al 0-20% en DCM proporcionando la base libre del compuesto del título (34 mg).

δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,35-1,55 (2H, m), 1,80-2,10 (4H, m) 2,20 (1H, t), 2,40-2,65(2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 3,32 (2H, t), 3,95-4,05 (3H, m), 4,40-4,55 (2H, m), 4,70 (2H, t), 6,65 (1H, d), 6,85 (1H, t), 7,35-7,42 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,78 (1H, d).

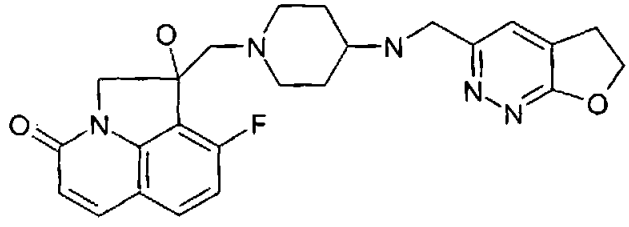
MS (ES+) m/z 436 (MH^+).

La base libre se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con ácido clorhídrico 0,1 M (0,8 ml) luego se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se agregó a éter. El sólido resultante se aisló por centrifugación y se secó *in vacuo* (26 mg).

Ejemplo 61 Hidrocloruro del Enantiómero E1 de 1-((4-

196

[(5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



Una disolución de enantiómero El de 1-[(4-amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (48 mg,) y 5,6-dihidrofuro[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído (20 mg, 0,133 mmol) en DCM/metanol (3 ml/0,5 ml) se agitó durante la noche luego se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg). Después de 7 horas se agregó una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg). Después de 17 horas la mezcla se dividió en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y metanol al 10% en DCM. El extracto se secó y se evaporó, luego el residuo se cromatografió eluyendo con metanol al 0-20% en DCM proporcionando la base libre del compuesto del título (8 mg).

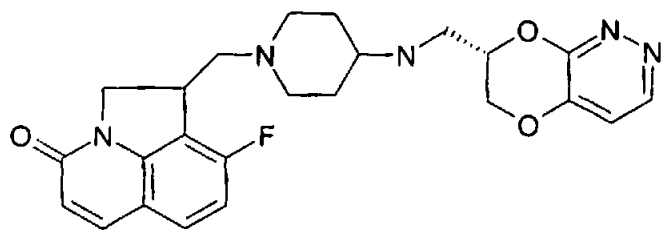
δH ($CDCl_3$, 250MHz) 1,40-1,65 (2H, m), 1,90-2,70 (5H, m) 2,80 (1H, d), 2,90-3,05 (2H, m), 3,30-3,40 (3H, m), 4,05 (2H, s), 4,30-4,45 (2H, m), 4,70 (2H, t), 6,62 (1H, d), 6,90 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,70 (1H, d).

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

Este material se convirtió en el compuesto del título tratando una disolución metanólica de ácido clorhídrico y evaporando, seguido de disolver el residuo en metanol al 20% en DCM luego precipitar con éter y aislar por centrifugación, proporcionando un sólido

blanco (4,5 mg).

Ejemplo 62 Fumarato de (1*R/S*)-1-[(4-{[(7*S*)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-ilmetil]amino}-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona



(a) 3,6-Dicloro-4-{[(2S)-2-oxiranilmetil]oxi}piridazina

Una disolución de (2R)-2-oxiranilmetanol (400 mg) en THF (50 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60%, 230 mg). Después de que la adición se completó, se agregó 3,4,6-tricloropiridazina (1,0g) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se dividió en DCM y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces más con DCM, luego los residuos combinado se secaron y se evaporó proporcionando el producto (1,1g).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 221 (MH+).

(b) (2S)-1-Azido-3-[(3,6-dicloro-4-piridazinil)oxi]-2-propanol

Una mezcla de 3,6-dicloro-4-{[(2S)-2-oxiranilmetil]oxi}piridazina (1,1g) y azida de sodio (600 mg) en dioxano/agua (25 ml/5 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas luego se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió eluyendo con hexano luego

198

metanol al 5% en DCM proporcionando el producto (400 mg).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 264 (MH+).

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

Una mezcla de (2S)-1-azido-3-[(3,6-dicloro-4-piridazinil)oxi]-2-propanol (400 mg) e hidruro de litio(200 mg) en dioxano (50 ml) se calentó bajo reflujo a lo largo del fin de semana. La mezcla se trató con hielo luego se llevó a un pH aproximado de 7,5 con ácido clorhídrico 5M luego se concentró hasta un volumen bajo. La mezcla se dividió en agua y DCM. La fase acuosa se extrajo tres veces más con DCM y los extractos combinados se secaron y se evaporaron. La cromatografía eluyendo con metanol al 0-10% en DCM proporcionó el producto(250 mg).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 228 (MH+).

(d) Hidrocloruro de [(7S)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-ilmetil]amina

Una disolución de (7S)-7-(azidometil)-3-cloro-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazina (250 mg) en etanol (15 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbón (120 mg) durante 18 horas. La mezcla se filtró y se evaporó proporcionando el producto (220 mg).

(e) Compuesto del título

Una mezcla de hidrocloruro de [(7S)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-7-ilmetil]amina (220 mg), (1R/S)-9-fluoro-1-[(4-oxo-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona (330 mg), acetato de sodio (540 mg), ácido acético (30 gotas) y tamices moleculares 3A en metanol/DCM (15 ml/15 ml) se agitó durante 2 horas, luego se trató con cianoborohidruro de sodio (280 mg) y se agitó durante la

199

noche. La mezcla se basificó y se extrajo con metanol al 10% en DCM seguido de secado y evaporación. El residuo se cromatografió eluyendo con metanol al 0-50% /DCM proporcionando la base libre del compuesto del título (29 mg).

δH (CDCl3, 400MHz), 1,35-1,45 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,10-2,30 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,75-2,80 (1H, m), 2,88 (1H, dd), 2,95-3,05 (3H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,20-4,55 (5H, m), 6,65 (1H, d), 6,90 (1H, t), 6,95 (1H, d), 7,45 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,68 (1H, d).

MS (electropulverización de iones +ve) m/z 452 (MH+).

Este material (29 mg) se disolvió en metanol/DCM y se trató con una disolución de ácido fumárico en metanol seguida de éter. El precipitado resultante se aisló por centrifugación y luego se secó *in vacuo* (13 mg).

Actividad Biológica

Análisis de actividad antimicrobiana:

La actividad antimicrobiana en células enteras se determinó mediante microdilución de caldo utilizando el procedimiento recomendado por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Documento M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". Los compuestos se ensayaron en diluciones dobles seriadas en un intervalo desde 0,016 hasta 16 mcg/mL.

Los compuestos se evaluaron contra un panel de organismos Gram positivos, incluyendo *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Además, se evaluaron compuestos contra un panel de cepas Gram negativas incluyendo *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Proteus mirabilis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

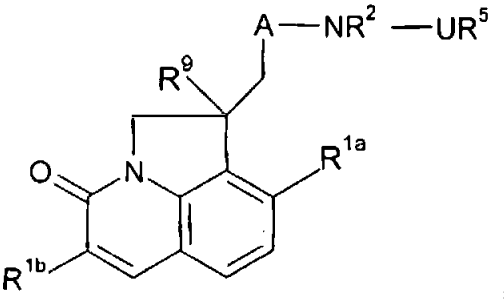
Se determinó la concentración mínima inhibidora (MIC) como la concentración más baja de compuesto que inhibía el crecimiento visible. Se utilizó un lector de espejo para ayudar a determinar el punto final de la MIC.

Cada uno de los Ejemplos 1-61, según se identifican en la presente solicitud, que se ensayaron en al menos una forma ejemplificada de sal, tuvieron una MIC de ≤2ug/ml contra una cepa de al menos uno de los organismos enumerados anteriormente. El Ejemplo 62 tuvo una MIC de ≤4ug/ml contra una cepa de al menos uno de los organismos enumerados anteriormente.

701

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables:



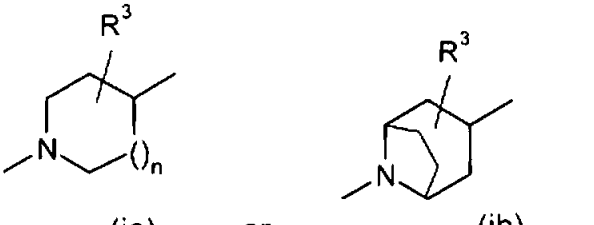
(I)

en donde:

R^{1a} y R^{1b} se seleccionan independientemente de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo (C_{1-6}); alquil(C_{1-6})tio; trifluorometilo; trifluorometoxi; carboxi; hydroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}) o alcoxi (C_{1-6}) substituido alquilo (C_{1-6}); alcoxi (C_{1-6}) substituido alquilo (C_{1-6}); hidroxialquilo (C_{1-6}); un grupo amino opcionalmente N-sustituido con uno o dos grupos alquilo (C_{1-6}), formilo, alquil (C_{1-6}) carbonilo o alquil (C_{1-6}) sulfonilo; o aminocarbonilo en donde el grupo amino está opcionalmente sustituido por alquilo (C1-4);

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_{1-4}), o junto con R^6 forma Y según se define a continuación;

A es un grupo (ia) o (ib):

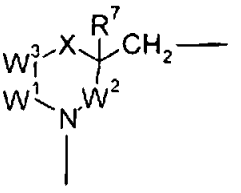


(I)

en el que: R^3 es según se define para R^{1a} o R^{1b} o es oxo y n es 1 o 2:

202

o A es un grupo (ii)



(ii)

W^1, W^2 y W^3 son CR^4R^8

o W^2 y W^3 son CR^4R^8 y W^1 representa un enlace entre W^3 y N.

X es O, CR^4R^8, o NR^6;

un R^4 es según se define para R^{1a} y R^{1b} y los restantes y R^8 son hidrógeno o un R^4 y R^8 son conjuntamente oxo y los restantes son hidrógeno;

R^6 es hidrógeno o alquilo (C_{1-6}); o junto con R^2 forma Y;

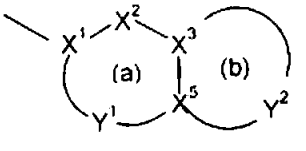
R^7 es hidrógeno; halógeno; hidroxi opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}); o alquilo (C_{1-6});

Y es $CR^4R^8CH_2$; $CH_2CR^4R^8$; (C=O); CR^4R^8; $CR^4R^8(C=O)$; o $(C=O)CR^4R^8$;

o cuando X es CR^4R^8, R^8 y R^7 representan juntos un enlace;

U se selecciona de CO, y CH_2 y

R^5 es un sistema de anillo biciclico, carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido (B):



(B)

que contiene hasta cuatro heteroátomos en cada anillo en el que

al menos uno de los anillos (a) y (b) es aromático;

X^1 es C o N cuando forma parte de un anillo

203

aromático, o CR^{14} cuando forma parte de un anillo no aromático;

X^2 es N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO o CR^{14} cuando es parte de un anillo aromático o no aromático, o puede ser además $CR^{14}R^{15}$ cuando es parte de un anillo no aromático;

X^3 y X^5 son independientemente N o C;

Y^1 es un grupo enlazador de 0 a 4 átomos en el que cada átomo está seleccionado de N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO y CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o puede ser adicionalmente $CR^{14}R^{15}$ cuando forma parte de un anillo no aromático;

Y^2 es un grupo enlazador de 2 a 6 átomos, en el que cada átomo de Y^2 se selecciona independientemente de N, NR^{13}, O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} cuando forma parte de un anillo aromático o no aromático o puede ser adicionalmente $CR^{14}R^{15}$ cuando forma parte de un anillo no aromático;

cada uno de R^{14} y R^{15} se selecciona independientemente de: H; alquil(C_{1-4})tio; halo; alquil(C_{1-4})carboxi; alquilo (C_{1-4}); alcoxi(C_{1-4})carbonil; alquil(C_{1-4})carbonil; alcoxi (C_{1-4}) alquilo (C_{1-4}); hidroxi; hidroxialquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); nitro; ciano; carboxi ; amina o aminocarbonilo opcionalmente mono o disustituido por alquilo (C_{1-4}); o

R^{14} y R^{15} pueden representar conjuntamente oxo;

cada R^{13} es independientemente H; trifluorometilo; alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido por hidroxi, alcoxi (C_{1-6}), alquil(C_{1-6})tio, halo o trifluorometilo; alquenilo (C_{2-4}); alcoxi(C_{1-4})carbonilo; alquil(C_{1-4})carbonilo; alquil(C_{1-6})sulfonilo; aminocarbonilo en el

209

cual el grupo amino está opcionalmente mono o disustituido por alquilo (C_{1-4});

cada x es independientemente 0, 1 o 2; y

R^9 es hidrógeno o hidroxi.

2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 en el que R^{1a} es metoxi, fluoro o ciano y R^{1b} es hidrógeno.

3. Un compuesto conforme a cualquier reivindicación precedente en el que R^2 es hidrógeno.

4. Un compuesto conforme a cualquier reivindicación precedente en el que R^9 es hidrógeno.

5. Un compuesto conforme a cualquier reivindicación precedente en el que A es un grupo (ia) en el que n es 1 y R^3 es hidrógeno o hidroxi.

6. Un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que A es (ii), W^1 es un enlace, X, W^2 y W^3 son cada uno CH_2 y R^7 es H.

7. Un compuesto conforme a cualquier reivindicación precedente en el que U es CH_2.

8. Un compuesto conforme a cualquier reivindicación precedente en el que R^5 es un anillo heterocíclico aromático (B) que tiene 8-11 átomos de anillo incluyendo 2-4 heteroátomos de los cuales al menos uno es N o NR^{13} en el que Y^2 contiene 2-3 heteroátomos, uno de los cuales es S y 1-2 son N, con un N enlazado a X^3, o el anillo heterocíclico (B) tiene un anillo (a) aromático seleccionado de benzo, pirido y piridazino opcionalmente sustituidos y el anillo (b) no aromático e Y^2 tiene 3-5 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, con O, S, CH_2 o NR^{13} enlazado a X^5 donde R^{13} es distinto a

205

hidrógeno, y o bien NHCO está enlazado por medio de N a X^3, ó O, S, CH_2 o NH están enlazados a X^3.

9. Un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que R^5 se selecciona de:

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

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

6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilo ;

6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-c]piridazin-3-ilo ;

6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-c]piridazin-3-ilo ;

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilo; y

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

10. Un compuesto seleccionado entre:

Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil)metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

Diastereómero 1 de 1-(((3*R*,4*S*)-4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-3-hidroxi-1-piperidinil)metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Diastereómero 2 de 1-(((3*R*,4*S*)-4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-3-hidroxi-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-(((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-[([1,3]oxatiolo[5,4-c]piridin-6-ilmetil)amino]-1-

206

piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-{[(6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]tiazin-3-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-(((3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilmetil)amino]-3-hidroxi-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-(((3*R*,4*S*)-4-[(2,3-Dihidrofuro[2,3-*c*]piridin-5-ilmetil)amino}-3-hidroxi-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-[((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-{[(7-oxo-1,5,6,7-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil}amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona

Enantiómero E1 de 9-Fluoro-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]piperidin-1-il}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-hidroxi-1-[(4-{[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona; Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(2,3-Dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]oxazin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-

4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(1,2,3-Benzotiadiazol-5-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-[(4-{[(5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizinil)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[3,2-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-

209

fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-[((3*R*)-3-{[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-{[(3*R*)-3-({[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-{[(3*R*)-3-({[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-{[(3*R*)-3-({[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-[((3*R*)-3-{[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-[(3-{[([1,3]oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-{[3-({[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Isómero 1, 2, 3 o 4 de 1-{[3-({[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona ;

1-[(4-{[(3-Oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

210

1-({4-[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[([1,3]Oxatiolo[5,4-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-[(4-{[(7-Cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(3,4-Dihidro-2*H*-pirano[2,3-*c*]piridin-6-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-[(3-{[(2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]metil}-1-pirrolidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]oxatiino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

9-Fluoro-1-{[3-({[(3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]tiazin-6-il)metil]amino}metil)-1-pirrolidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-({4-[(6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo (enantiómero E1);

1-({4-[(6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo (enantiómero E2);

1-(R/S)-[(4-{[(3*S*)-2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]amino}-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-

212

1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 9-Fluoro-1-[(4-{[(6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-piridazino[3,4-*b*][1,4]tiazin-3-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-1-hidroxi-4-oxo-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-9-carbonitrilo;

Enantiómero E1 de 1-[(4-{[(7-cloro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil]amino}-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

Enantiómero E2 de 1-({4-[(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-

212

dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Diastereómero D1 de 9-Fluoro-1-{[4-({[(7*R/S*)-7-(hidroximetil)-6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-il]metil}amino)-1-piperidinil]metil}-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Enantiómero E1 de 1-({4-[(5,6-dihidrofuro[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona; y i

(1*R/S*)-1-[(4-{[(7*S*)-6,7-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-7-ilmetil]amino}-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

o una de sus sales y/o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto seleccionado entre:

Sal de monosulfonato de 4-metilbenceno del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Sal de mono (2E)-2-butenodiato del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

Anhidrato I de sal de mono (2E)-2-butenodiotato del enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

y

213

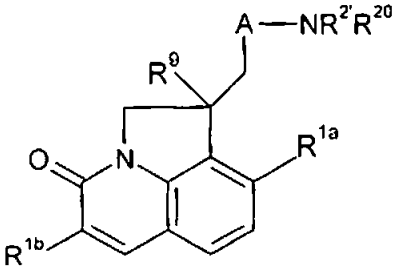
Trihidrato de sal de mono (2E)-2-butenodioato del Enantiómero E1 de 1-({4-[(6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-ilmetil)amino]-1-piperidinil}metil)-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

12. Un método de tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente en seres humanos, en el que el método comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la reivindicación 1 a un mamífero que necesita dicho tratamiento.

13. El uso de un compuesto conforme a la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto conforme a la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de fórmula (IIB):



(IIB)

en el que R^{20} es hidrógeno.

16. Un compuesto conforme a la reivindicación 15 seleccionado de:

Enantiómero E1 de 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona ;

Enantiómero E2 de 1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

1-{[(3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-1-piperidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

214

1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-fluoro-1-hidroxi-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-{[(3*R*)-3-(Aminometil)-1-pirrolidinil]metil}-9-fluoro-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona;

1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-1,2-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona;

1-(4-Amino-1-piperidinil)metil]-4-oxo-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-9-carbonitrilo; y

1-[(4-Amino-1-piperidinil)metil]-9-(metiloxi)-1,2-dihidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-4-ona.

17. 6,7-dihidro[1,4]dioxino[2,3-c]piridazin-3-carbaldehído.

215

Resumen

Compuestos

Compuestos que contienen nitrógeno tricíclico y sus usos como antibacterianos

210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-040841 - -00000-0000

Fecha: 2008-04-22 16:09:21 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE(VII Eve: 373 PASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 215

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [IX]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 22 ABR. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 62 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

217

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 40841
	Solicitud internacional	PCT/US2006/060023
	Fecha inicio fase nacional	21/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6766

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 MAYO 2008
adpall