



MD/EP 3341368 T2 2022.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3341368 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/519 (2006.01.01)
A61K 31/53 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0642 (22) Data de depozit: 2016.08.25 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16757233.8, 2016.08.25 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3341368, 2018.07.04 (31) Numărul cererii prioritare: 201562209941 P; 15184011; 201662306233 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.08.26; 2015.09.07; 2016.03.10 (33) Țara cererii prioritare: US; EP; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2022, 2022.02.28 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 40/2021, 2021.10.06 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2018, 2018.08.31
(71) Solicitant: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (72) Inventatori: WU Tongfei, BE; BREHMER Dirk, BE; BEKE Ljjs, BE; BOECKX An, BE; DIELS Gaston Stanislas Marcella, BE; GILISSEN Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph, BE; LAWSON Edward Charles, US; PANDE Vineet, BE; PARADE Marcus Cornelis Bernardus Catharina, BE; SCHEPENS Wim Bert Griet, BE; THURING Johannes Wilhelmus John F, BE; VIELLEVOYE Marcel, BE; SUN Weimei, US; MEERPOEL Lieven, BE (73) Titular: JANSSEN PHARMACEUTICA NV, BE (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Noi analogi nucleozidici substituiți cu un inel aromatic biciclic 6-6 pentru utilizare ca inhibitori ai PRMT5

(57) Rezumat:

1

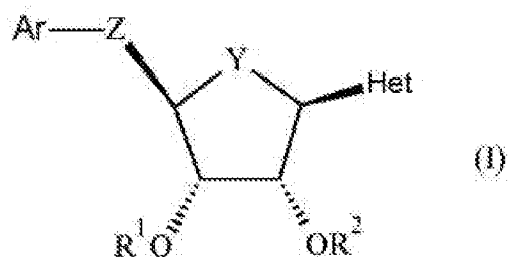
Prezenta invenție se referă la noi analogi nucleozidici substituiți cu ciclu aromatic biciclic 6-6 cu Formula (I) în care variabilele au semnificația definită în revendicări. Compușii conform prezentei

2

invenții sunt utili ca inhibitori de PRMT5. Invenția se mai referă la compoziții farmaceutice care cuprind compușii menționați ca ingredient activ, precum și la utilizarea compușilor menționați ca medicament.

MD/EP 3341368 T2 2022.02.28

Revendicări: 34

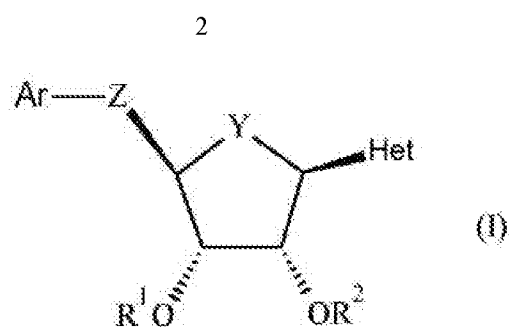


(54) Novel 6-6 bicyclic aromatic ring substituted nucleoside analogues for use as PRMT5 inhibitors

(57) Abstract:

1
 The present invention relates novel 6-6 bicyclic aromatic ring substituted nucleoside analogues of Formula (I) wherein the variables have the meaning defined in the claims. The compounds according to the present invention are useful as PRMT5 inhibitors. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds as an active ingredient as well as the use of said compounds as a medicament.

Claims: 34



Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Domeniul invenției**

Prezenta invenție se referă la noi analogi nucleozidici substituiți cu inel aromatic biciclic 6-6 utili ca inhibitori de PRMT5. Invenția se referă, în plus, la compoziții farmaceutice care cuprind compuși menționați ca ingredient activ, precum și la utilizarea ca medicament a compuşilor menționați.

Contextul invenției

PRMT5, descris, de asemenea, ca Hsl7, Jbp1, Skb1, Capsuleen sau Dart5, este una dintre metiltransferazele principale responsabile pentru dimetilarea mono și simetrică a argininelor. Metilarea post-translațională a argininei pe proteine histone și non-histone pare a fi crucială pentru o varietate de procese biologice, cum ar fi organizarea genomului, transcripția, diferențierea, funcția spliceosomului, transducția semnalului și reglarea progresiei ciclului celular, soarta celulelor stem și a celulelor T. [Stopa, N. și colab., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59] [Geoghegan, V. și colab., Nat Commun, 2015. 6: p. 6758]. Metazoanul PRMT5 formează un complex funcțional cu proteina metilosom 50 (MEP50) denumită și Wdr77, coactivatorul receptorului de androgeni p44 și Valois. Atât nivelul crescut al proteinei PRMT5-MEP50, cât și acumularea citoplasmatică sunt implicate în tumorigeneza cancerului, și au fost recent corelate cu un rezultat clinic nesatisfăcător [Shilo, K. și colab., Diagn Pathol, 2013. 8: p. 201]. Experimente de salvare celulară care au abordat, atât funcția catalitică, cât și funcția de schelă a complexului PRMT5-MEP50, pe lângă studii enzimologice cuprinzătoare, au fundamentat legătura oncogenă dintre nivelul, localizarea și funcția enzimatică a proteinei [Gu, Z. și colab., Biochem J, 2012. 446(2): p. 235-41] [Di Lorenzo, A. și colab., FEBS Lett, 2011. 585(13): p. 2024-31] [Chan-Penebre, E. și colab., Nat Chem Biol, 2015. 11(6): p. 432-7]. Această corelare transformă PRMT5 într-o țintă principală pentru medicament cu moleculă mică anticancer și a altor boli [Stopa, N. și colab., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59].

PRMT5 este un membru al subfamiliei PRMT de tip II care utilizează S-adenosilmetionina (SAM) pentru a genera arginină dimetilată simetrică pe substraturi de proteine histone și non-histone și S-adenosilhomocisteină (SAH). Structura cristalină a complexului hetero-octameric uman (PRMT5)₄(MEP50)₄ co-cristalizat cu SAH și un substrat peptidic histonă H4 a ilustrat mecanismul de metilare și recunoaștere a substratului [Antonyamy, S. și colab., Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. 109(44): p. 17960-5]. Reglarea activității PRMT5 are loc printr-un număr mare de parteneri diferiți de legare, prin intermediul unei modificări post-translaționale, prin miARN-uri și prin localizare subcelulară.

Metilarea histonelor H2A și H4 pe Arg3 și a histonei H3 pe Arg8 reglează organizarea cromatinei pentru reprimarea specifică a transcripțelor genelor care sunt implicate în diferențiere, transformare, progresia ciclului celular și suprimarea tumorii [Karkhanis, V. și colab., Trends Biochem Sci, 2011. 36(12): p. 633-41]. În plus, metilarea mediată de PRMT5 a histonei H4 pe Arg3 ar putea recruta ADN-metiltransferaza DNMT3A pentru a cupla histona și ar putea metila ADN-ul pentru liniștirea genelor pe termen lung [Zhao, Q. și colab., Nat Struct Mol Biol, 2009. 16(3): p. 304-11].

Metilarea non-histonei poate avea loc, fie în citoplasmă, fie în nucleu, în funcție de localizarea celulară a PRMT5. Metilarea proteinelor Sm D1 și D3, care sunt necesare pentru asamblarea spliceosomului nuclear, are loc în citoplasmă ca parte a PRMT5 care conține "metilosom" [Friesen, W.J. și colab., Mol Cell Biol, 2001. 21(24): p. 8289-300]. Alte dovezi pentru PRMT5 implicată în îmbinare au fost furnizate prin inactivarea condiționată a PRMT5 în celule stem neuronale de șoarece. Celulele cărora le lipsește PRMT5 au prezentat o reținere selectivă a intronilor și o sărire peste exoni cu situsuri donatoare 5' slabe [Bezzi, M. și colab., Genes Dev, 2013. 27(17): p. 1903-16].

În plus față de rolul în îmbinare, PRMT5 influențează căile cheie implicate în soarta celulelor și în homeostazie prin metilarea directă a nodurilor cheie de semnalizare, cum ar fi p53 [Jansson, M. și colab., Nat Cell Biol, 2008. 10(12): p. 1431-9], EGFR [Hsu, J.M. și colab., Nat Cell Biol, 2011. 13(2): p. 174-81], CRAF [Andreu-Perez, P. și colab., Sci Signal, 2011. 4(190): p. ra58], PI3K/AKT [Wei, T.Y. și colab., Cell Signal, 2014. 26(12): p. 2940-50], NFκB [Wei, H. și colab., Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. 110(33): p. 13516-21].

Deoarece PRMT5 este una dintre principalele metiltransferaze sym-Arg și este implicată într-o multitudine de procese celulare, o exprimare crescută a proteinei pare a fi un factor important în tumorigenitatea sa. Interesant este că traducerea PRMT5 în limfomul cu celule de manta (MCL) pare să fie reglementată de miARN-uri. Deși celulele MCL prezintă mai puțin ARNm și o rată de transcripție mai lentă a PRMT5 decât limfocitele B normale, nivelul PRMT5 și metilarea H3R8 și H4R3 sunt semnificativ crescute [Pal, S. și colab., EMBO J, 2007. 26(15): p. 3558-69]. Re-exprimarea miARN-urilor care leagă regiunea 3'UTR a PRMT5 scade nivelul de proteină PRMT5 [Wang, L. și colab., Mol Cell Biol, 2008. 28(20): p. 6262-77]. În mod surprinzător, a fost găsit un ARN antisens prmt5 în gena

umană prmt5 care susține ipoteza unei reglementări de traducere specifice, mai degrabă decât un nivel crescut de expresie a ARNm [Stopa, N. și colab., Cell Mol Life Sci, 2015. 72(11): p. 2041-59].

Deși PRMT5 este considerată o țintă relevantă clinic, foarte puțini inhibitori selectivi de PRMT5 au fost publicați până acum. Foarte recent, un nou inhibitor sub-nanomolar puternic al PRMT5 (EPZ015666) cu activitate antitumorală în mai multe modele de xenogrefă MCL a fost descris ca fiind prima sondă chimică adecvată pentru validarea suplimentară a biologiei PRMT5's și a rolului în cancer [Chan-Penebre, E. și colab., Nat Chem Biol, 2015. 11(6): p. 432-7].

Dezvoltarea în continuare a inhibitorilor specifici cu molecule mici ai PRMT5 poate conduce la noi abordări chimioterapeutice pentru cancer.

WO2014100695A1 dezvăluie compuși utili pentru inhibarea activității PRMT5; sunt descrise, de asemenea, metode de utilizare a compușilor pentru tratarea tulburărilor mediate de PRMT5.

WO2014100730A1 dezvăluie inhibitori de PRMT5 care conțin o dihidro- sau tetrahydroizochinolină și utilizări ale acestora.

Devkota, K. și colab., ACS Med Chem Lett, 2014. 5: p. 293-297, descrie sinteza unei serii de analogi ai produsului natural sinefungin și capacitatea acestor analogi de a inhiba EHMT1 și EHMT2.

WO2003070739 dezvăluie agoniști parțiali și compleși ai receptorilor de A1 adenozină, prepararea lor și utilizarea lor terapeutică.

WO2012082436 dezvăluie compuși și compoziții ca modulatori ai histonelor metiltransferaze și pentru tratarea bolilor influențate de modularea activității histonei metiltransferază.

WO2014100719 dezvăluie inhibitori de PRMT5 și utilizări ale acestora.

WO03074083 dezvăluie terapii combinate careucid selectiv celule cu deficit de metiltioadenozin fosforilază. Analogi de MTA sunt descriși aici ca agenți împotriva toxicității.

Kung, P.-P. și colab., Bioorg Med Chem Lett, 2005. 15: p. 2829-2833, descrie proiectarea, sinteza și evaluarea biologică a substraturilor noi de 5'-deoxi-5'-metiltioadenozin fosforilază umană (MTAP).

WO2012075500 dezvăluie modulatori 7-deazapurină ai histonei metiltransferază. WO2014035140 dezvăluie compuși și compoziții pentru modularea activității histonei metiltransferază.

WO2015200680 descrie inhibitori de PRMT5 și utilizări ale acestora.

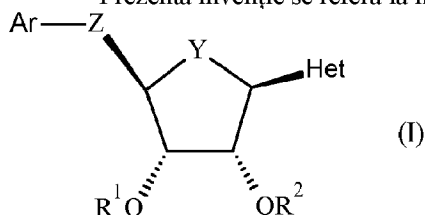
Există astfel o nevoie puternică de noi inhibitori de PRMT5, pentru a se deschide astfel noi căi pentru tratamentul sau prevenirea cancerului, cum ar fi, de ex., limfom cu celule de manta. Prin urmare, un obiectiv al prezentei invenții este acela de a furniza astfel de compuși.

Compușii din prezenta invenție sunt diferiți din punct de vedere structural, și pot avea proprietăți îmbunătățite, cum ar fi, de exemplu, putere îmbunătățită, sau farmacocinetică (PK) și biodisponibilitate orală îmbunătățite, în comparație cu compușii dezvăluiți în stadiul tehnicii.

Rezumatul invenției

S-a descoperit că compușii din prezenta invenție sunt utili ca inhibitori de PRMT5. Compușii conform invenției și compozițiile acestora pot fi utile pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul bolilor, cum ar fi o tulburare a sângelui, tulburări metabolice, tulburări autoimune, cancer, boli inflamatorii, boli cardiovasculare, boli neurodegenerative, pancreatită, insuficiență multiorganică, boli de rinichi, agregare plachetară, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei, leziuni pulmonare, și altele asemenea.

Prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I):



în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

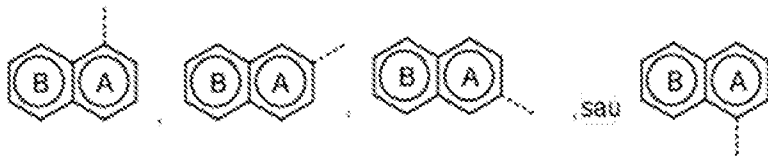
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchi)₂;

R^{12} reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, -O-C₃₋₆cicloalchil, -NH-C₃₋₆cicloalchil, -N(C₃₋₆cicloalchil)₂, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b}; R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; R¹³, R¹⁴, C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cicloalchil, R¹³ și R¹⁴;

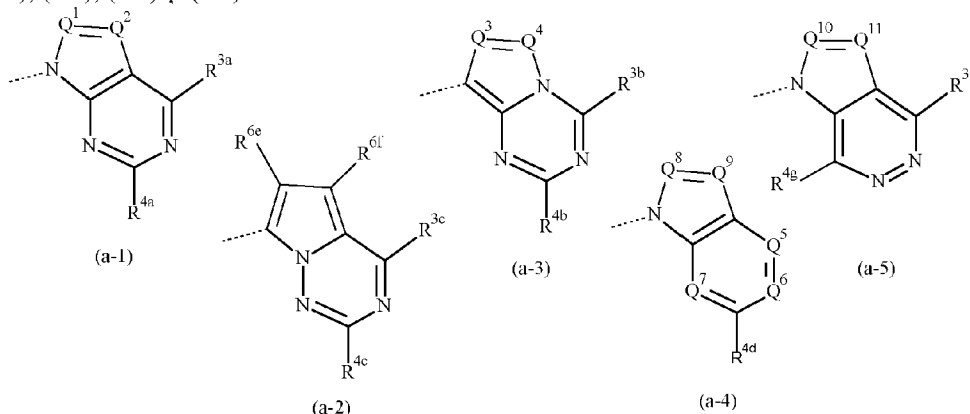
R¹³ reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; sau un inel aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensati, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N;

inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensati menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din C₁₋₄alchil;

p reprezintă 1 sau 2;

R¹⁴ reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) și (a-5):



R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil, C₂₋₄alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} și R^{4g} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q^4 reprezintă N sau CR^{6d} ;
cu condiția ca maximum unul dintre Q^3 și Q^4 reprezintă N;

Q^8 reprezintă N sau CR^{6g} ;

Q^9 reprezintă N sau CR^{6h} ;

5 Q^{10} reprezintă N sau CR^{6i} ;

Q^{11} reprezintă N sau CR^{6j} ;

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă N; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

10 Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă N; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă N;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} , R^{6f} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} și R^{6j} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, $-NR^{9a}R^{9b}$, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

15 R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la metode de preparare a compușilor din prezenta invenție și la compoziții farmaceutice care îi cuprind.

20 S-a constatat că compușii din prezenta invenție ca atare inhibă PRMT5, sau pot fi supuse metabolismului într-o formă (mai) activă in vivo (promedicamente) și, prin urmare, pot fi utili pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul bolilor, cum ar fi tulburare a sângelui, tulburări metabolice, tulburări autoimune, cancer, boli inflamatorii, boli cardiovasculare, boli neurodegenerative, pancreatită, insuficiență multiorganică, boli de rinichi, agregare plachetară, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei, leziuni pulmonare, și altele asemenea.

25 Având în vedere farmacologia menționată mai sus a compușilor cu Formula (I) și a sărurilor de adiție acceptabile farmaceutic, și a solvaților acestora, rezultă că acestea pot fi adecvate pentru utilizare ca medicament.

În special, compușii cu Formula (I) și sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și solvații acestora pot fi adecvate pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul oricăreia dintre bolile sau afecțiunile menționate mai sus sau în continuare, în special, cancer.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor cu Formula (I) și a sărurilor de adiție acceptabile farmaceutic și a solvaților acestora, pentru fabricarea unui medicament pentru inhibarea PRMT5, pentru tratamentul sau prevenirea oricăreia dintre bolile sau afecțiunile menționate mai sus sau în continuare, în special, cancer.

35 Prezenta invenție va fi acum descrisă în continuare. În următoarele pasaje, diferite aspecte ale invenției sunt definite mai detaliat. Fiecare aspect astfel definit poate fi combinat cu orice alt aspect sau aspecte, cu excepția cazului în care se indică în mod clar contrariul. În special, orice caracteristică indicată ca fiind preferată sau avantajoasă poate fi combinată cu orice altă caracteristică sau caracteristici indicate ca fiind preferate sau avantajoase.

40 **Descriere detaliată**

Atunci când se descriu compușii din invenție, termenii utilizați trebuie interpretați în conformitate cu următoarele definiții, cu excepția cazului în care un context dictează altfel.

Atunci când orice variabilă apare de mai multe ori în orice constituent sau în orice formulă (de ex., Formula (I)), definiția sa în fiecare apariție este independentă de definiția sa la fiecare altă apariție.

45 Ori de câte ori termenul "substituit" este utilizat în prezenta invenție, se înțelege, cu excepția cazului în care se indică altfel sau în care este clar din context, că indică faptul că unu sau mai mulți hidrogeni, în special, de la 1 până la 3 hidrogeni, preferabil, 1 sau 2 hidrogeni, mai preferabil, 1 hidrogen, de pe atomul sau radicalul indicat în expresie folosind "substituit" este înlocuit cu o selecție din grupul indicat, cu condiția ca valența normală să nu fie depășită și ca substituția să aibă ca rezultat un compus stabil chimic, adică un compus care este suficient de robust pentru a supraviețui izolării la un grad util de puritate dintr-un amestec de reacție, și formulării într-un agent terapeutic.

50 Atunci când doi sau mai mulți substituenți sunt prezenți pe un fragment, ei pot, cu excepția cazului în care se indică altfel sau în care este clar din context, să înlocuiască hidrogeni de pe același atom sau pot să înlocuiască atomi de hidrogen de pe diferiți atomi din fragment.

55 Prefixul " C_{x-y} " (în care x și y sunt numere întregi), așa cum este utilizat aici, se referă la numărul de atomi de carbon dintr-o grupare dată. Astfel, o grupare C_{1-4} alchil conține de la 1 până la 4 atomi de carbon, o grupare C_{1-3} alchil conține de la 1 până la 3 atomi de carbon, și așa mai departe.

Termenul "halo", ca grupare sau parte a unei grupări, este generic pentru fluor, clor, brom, iod, cu excepția cazului în care se indică altfel sau în care este clar din context.

60 Termenul " C_{1-4} alchil" ca grupare sau parte a unei grupări se referă la un radical hidrocarbil cu Formula C_nH_{2n+1} , în care n este un număr care variază de la 1 până la 4. Grupările C_{1-4} alchil cuprind de la

1 până la 4 atomi de carbon, preferabil, de la 1 până la 3 atomi de carbon, mai preferabil, 1 până la 2 atomi de carbon. Grupările C_{1-4} alchil pot fi liniare sau ramificate și pot fi substituite așa cum este indicat aici. Atunci când un indice este utilizat aici după un atom de carbon, indicele se referă la numărul de atomi de carbon pe care gruparea menționată îl poate conține. C_{1-4} alchil include toate grupările alchil liniare sau ramificate cu între 1 și 4 atomi de carbon și, prin urmare, include metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, 2-metil-etil, butil și izomerii săi (de ex., *n*-butil, izobutil și *terț*-butil), și altele asemenea.

Persoana de specialitate își va da seama că termenul " C_{1-4} alcoxi" sau " C_{1-4} alchiloxi", ca grupare sau parte a unei grupări, se referă la un radical care are formula $-OR^c$, în care R^c este C_{1-4} alchil. Exemple nelimitative de C_{1-4} alchiloxi includ metiloxi (de asemenea, metoxi), etiloxi (de asemenea, etoxi), propiloxi, izopropiloxi, butiloxi, izobutiloxi, sec-butiloxi și *terț*-butiloxi.

Termenul " C_{2-4} alchenil", așa cum este utilizat aici, ca grupare sau parte a unei grupări, reprezintă o grupare de hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată care conține de la 2 până la 4 atomi de carbon și care conține o legătură dublă carbon carbon, cum ar fi, dar fără limitare la, etenil, propenil, butenil, 1-propen-2-il, și altele asemenea.

Termenul " C_{2-6} alchenil", așa cum este utilizat aici, ca o grupare sau parte a unei grupări, reprezintă o grupare de hidrocarbură cu catenă liniară sau ramificată care conține de la 2 până la 6 atomi de carbon și care conține o legătură dublă carbon carbon, cum ar fi, dar fără limitare la, etenil, propenil, butenil, pentenil, 1-propen-2-il, hexenil, și altele asemenea.

Termenul " C_{3-6} cicloalchil", așa cum este utilizat aici, ca grupare sau parte a unei grupări, reprezintă radicali de hidrocarbură saturată ciclică care au de la 3 până la 6 atomi de carbon, cum ar fi ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil.

În cazul în care Z este $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, se intenționează ca X să fie atașat de Ar.

În cazul în care Z este $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, se intenționează ca atomul de C cu substituent R^{5c} să fie atașat de Ar.

În cazul în care Z este $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, se intenționează ca atomul C cu substituenți R^{5e} și R^{5g} să fie atașat de Ar.

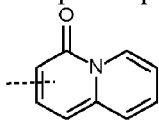
În cazul în care Z este $-CR^{5a}R^{5b}-X-$, se intenționează ca atomul C cu substituenți R^{5a} și R^{5b} să fie atașat de Ar.

Persoana de specialitate își va da seama că inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care este atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel (în definiția lui R^{12}), în special, este un ciclu saturat. Exemple nelimitative de R^{12} sunt 1-piperidinel, 1-pirolidinel, 1-morfolinel, 1-azetidinel, și altele asemenea.

Va fi clar pentru persoana de specialitate că, cu excepția cazului în care se indică altfel sau în care este clar din context, un substituent de pe un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi (ca în definiția lui R^{13}) (exemplele nelimitative sunt pirolil, piridinil, furanil și altele asemenea), poate înlocui orice atom de hidrogen de pe un atom de carbon din inel sau, acolo unde este posibil, de pe un atom de azot din inel (caz în care un hidrogen de pe un atom de azot poate fi înlocuit cu un substituent). Va fi clar pentru o persoană de specialitate că același lucru este aplicabil și inelului aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați, care conține unu, doi sau trei heteroatomi (ca în definiția lui R^{13}) (exemple nelimitative sunt indolil, chinolinil și altele asemenea).

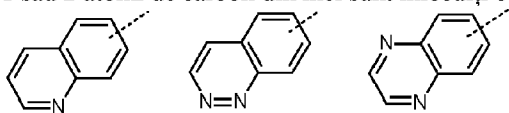
Un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi (ca în definiția lui R^{13}), poate fi atașat la restul moleculei cu Formula (I) prin orice atom de carbon sau azot disponibil din inel, după caz, dacă nu se specifică altfel. Va fi clar pentru o persoană de specialitate că același lucru este aplicabil și inelului aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați, care conține unu, doi sau trei heteroatomi (ca în definiția lui R^{13}).

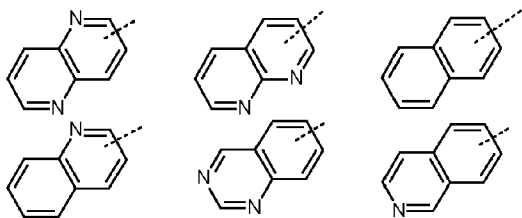
În cazul în care un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați din gruparea Ar, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic, așa cum este exemplificat prin structura prezentată mai jos:



care este opțional substituită conform oricăreia dintre variantele de realizare. Va fi clar că acest exemplu este nelimitativ.

Sunt prezentate mai jos alte exemple nelimitative de grupare Ar care este un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensați, în care, în mod opțional, 1 sau 2 atomi de carbon din inel sunt înlocuiți cu un atom de azot:



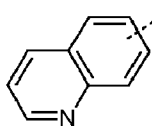


fiecare dintre acestea fiind opțional substituită în conformitate cu oricare dintre variantele de realizare.

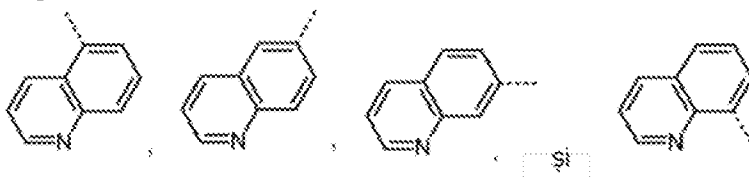
- 5 Persoana de specialitate va înțelege că cei 10 membri ai grupării Ar cu 10 membri (sistemul de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensați, în care, în mod opțional, 1 sau 2 atomi de carbon din inel sunt înlocuiți cu un atom de azot), sunt 10 atomi de carbon, 9 atomi de carbon și 1 atom de azot sau 8 atomi de carbon și 2 atomi de azot. Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre variantele de realizare.

- 10 Ori de câte ori substituenții sunt reprezentați prin structură chimică, "---" reprezintă legătura de atașare la restul moleculei cu Formula (I). Liniile trasate de la substituenți din sistemele ciclice indică faptul că legătura poate fi atașată la oricare dintre atomii adecvați din inel.

De exemplu



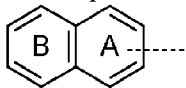
acoperă oricare dintre următoarele sisteme de inele:



15



este o reprezentare alternativă pentru



20

Termenul "subiect", așa cum este utilizat aici, se referă la un animal, preferabil, un mamifer (de ex., pisică, câine, primat sau om), mai preferabil, un om, care este sau a fost obiectul unui tratament, observație sau experiment.

25

Termenul "cantitate eficientă terapeutică", așa cum este utilizat aici, înseamnă acea cantitate de compus activ sau agent farmaceutic care provoacă răspunsul biologic sau medicinal într-un sistem de țesut, într-un animal sau om, care este căutat de către un cercetător, medic veterinar, medic de medicină sau alt clinician, care include atenuarea sau inversarea simptomelor bolii sau tulburării tratate.

Termenul "compoziție" se intenționează să cuprindă un produs care cuprinde ingredientele specificate în cantitățile specificate, precum și orice produs care rezultă, direct sau indirect, din combinații ale ingredientelor specificate în cantitățile specificate.

30

Termenul "tratament", așa cum este utilizat aici, se intenționează să se refere la toate procesele în care poate exista o încetinire, întrerupere, oprire sau încetare a progresiei unei boli, dar nu indică neapărat o eliminare totală a tuturor simptomelor.

Termenul "compuși din (prezenta) invenție", așa cum este utilizat aici, înseamnă că sunt incluși compușii cu Formula (I) și sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și solvații acestora.

35

Unii dintre compușii cu Formula (I) pot exista, de asemenea, în forma lor tautomerică. Termenul "tautomer" sau "formă tautomerică" se referă la izomerii structurali de diferite energii care sunt interconvertibili *prin intermediul* unei bariere energetice scăzute. De exemplu, tautomerii de protoni (cunoscuți, de asemenea, ca tautomeri prototropici) includ interconversii *prin intermediul* migrării unui proton, cum ar fi izomerizările ceto-enol și imină-enamină. Tautomerii de valență includ interconversii prin reorganizarea unora dintre electronii de legătură.

40

Astfel de forme, în măsura în care pot exista, deși nu sunt indicate în mod explicit în formula (I) de mai sus, se intenționează să fie incluse în sfera de întindere a prezentei invenții.

Așa cum este utilizat aici, orice formulă chimică cu legături arătate numai ca linii continue și nu ca legături sub formă de pană plină sau pană hașurată, sau indicate în alt mod ca având o anumită

configurație (de ex. *R*, *S*) în jurul unuia sau mai multor atomi, are în vedere fiecare stereoisomer posibil, sau amestec de doi sau mai mulți stereoisomeri. Dacă stereochemia oricărui atom chiral particular nu este specificată în structurile arătate aici, atunci toți stereoisomerii sunt incluși în vedere și sunt incluși ca compuși ai invenției, fie sub forma unui stereoisomer pur, fie sub forma unui amestec de doi sau mai mulți stereoisomeri.

Mai sus și în continuare, termenul "compus cu Formula (I)" se înțelege că include stereoisomerii acestuia și formele tautomerice ale acestuia. Totuși, dacă stereochemia, așa cum a fost menționat în paragraful anterior, este specificată prin legături sub formă de pană plină sau pană hașurată, sau indicate în alt mod ca având o anumită configurație (de ex. *R*, *S*), atunci acel stereoisomer este astfel specificat și definit. Va fi clar că acest lucru se aplică și subgrupărilor cu Formula (I).

Rezultă că un singur compus poate exista, acolo unde este posibil, atât în formă stereoisomerică, cât și în formă tautomerică.

Termenii "stereoisomeri", "forme stereoisomerice" sau "forme stereochemice izomerice" de mai sus sau din continuare sunt utilizați interschimbabil.

Enantiomerii sunt stereoisomeri care sunt imagini în oglindă nesuperpozabile una cu cealaltă. 1: Un amestec 1:1 de o pereche de enantiomeri este un racemat sau amestec racemic.

Atropizomerii (sau atropoizomerii) sunt stereoisomeri care au o anumită configurație spațială rezultată dintr-o rotație restricționată în jurul unei singure legături, din cauza împiedicării sterice mari. Toate formele atropizomere ale compușilor cu Formula (I) se intenționează să fie incluse în sfera de întindere a prezentei invenții.

Diastereomerii (sau diastereoizomerii) sunt stereoisomeri care nu sunt enantiomeri, adică nu sunt asociați ca imagini în oglindă. Dacă un compus conține o legătură dublă, substituenții pot fi în configurația *E* sau *Z*. Substituenții de pe radicalii bivalenți ciclici (parțial) saturați pot avea fie configurația *cis*, fie configurația *trans*; de exemplu, dacă un compus conține o grupare cicloalchil disubstituită, substituenții pot fi în configurația *cis* sau *trans*. Prin urmare, invenția include enantiomeri, atropizomeri, diastereomeri, racemați, izomeri *E*, izomeri *Z*, izomeri *cis*, izomeri *trans* și amestecuri ale acestora, ori de câte ori este posibil din punct de vedere chimic.

Semnificația tuturor acestor termeni, adică enantiomeri, atropizomeri, diastereomeri, racemați, izomeri *E*, izomeri *Z*, izomeri *cis*, izomeri *trans* și amestecuri ale acestora sunt cunoscute persoanei de specialitate.

Configurația absolută este specificată conform sistemului Cahn-Ingold-Prelog. Configurația la un atom asimetric este specificată fie prin *R*, fie prin *S*. Stereoizomerii rezolvați a căror configurație absolută nu este cunoscută pot fi denumiți prin (+) sau (-) în funcție de direcția în care ei rotesc lumina polarizată plană. De exemplu, enantiomerii rezolvați a căror configurație absolută nu este cunoscută pot fi denumiți prin (+) sau (-) în funcție de direcția în care ei rotesc lumina polarizată plană.

Atunci când este identificat un anumit stereoisomer, aceasta înseamnă că stereoisomerul menționat este în mod substanțial liber, adică este asociat cu mai puțin decât 50%, preferabil, mai puțin decât 20%, mai preferabil, mai puțin decât 10%, chiar mai preferabil, mai puțin decât 5%, în special, mai puțin decât 2 % și, cel mai preferabil, mai puțin decât 1% din ceilalți stereoisomeri. Astfel, atunci când un compus cu Formula (I) este, de exemplu, specificat ca (*R*), aceasta înseamnă că compusul este în mod substanțial lipsit de izomerul (*S*); atunci când un compus cu Formula (I) este, de exemplu, specificat ca *E*, aceasta înseamnă că compusul este substanțial lipsit de izomerul *Z*; atunci când un compus cu Formula (I) este, de exemplu, specificat ca *cis*, aceasta înseamnă că compusul este substanțial lipsit de izomerul *trans*.

Pentru utilizare terapeutică, sărurile compușilor cu Formula (I) și solvații acestora sunt acelea în care contraionul este acceptabil farmaceutic. Totuși, sărurile acizilor și bazelor care sunt neacceptabile farmaceutic pot găsi, de asemenea, utilizare, de exemplu, în prepararea sau purificarea unui compus acceptabil farmaceutic. Toate sărurile, indiferent dacă sunt acceptabile farmaceutic sau nu, sunt incluse în sfera de întindere a prezentei invenții.

Sărurile acceptabile farmaceutic includ săruri de adiție acidă și săruri de adiție bazică. Astfel de săruri pot fi formate prin mijloace convenționale, de exemplu, prin reacția unui acid liber sau a unei forme de bază liberă cu unu sau mai mulți echivalenți ai unui acid sau ai unei baze adecvate, opțional, într-un solvent sau într-un mediu în care sarea este insolubilă, urmată de îndepărtarea solventului menționat sau a mediului menționat, folosind tehnici standard (de ex. *in vid*, prin liofilizare sau prin filtrare). Sărurile pot fi preparate, de asemenea, prin schimbul unui contraion al unui compus din invenției sub forma unei sare cu un alt contraion, de exemplu, folosind o rășină schimbătoare de ioni adecvată.

Sărurile de adiție acceptabile farmaceutic, așa cum este menționat mai sus sau în continuare, se înțelege că cuprind formele de sare de adiție acidă și bazică netoxice terapeutic active pe care compușii cu Formula (I) și solvații acestora sunt capabili să le formeze.

Acizii adecvați cuprind, de exemplu, acizi anorganici, cum ar fi acizi hidrohalici, de ex. acid clorhidric sau bromhidric, acizi sulfuric, azotic, fosforic, și altele asemenea; sau acizi organici, cum ar fi, de ex. acid acetic, propanoic, hidroxiacetic, lactic, piruvic, oxalic (adică etandioic), malonic, succinic

(adică acid butandioic), maleic, fumaric, malic, tartric, citric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, ciclamic, salicilic, p-aminosalicilic, pamoic, și altele asemenea. În schimb, formele de sare menționate pot fi transformate prin tratare cu o bază adecvată în forma de bază liberă.

5 Compușii cu Formula (I) și solvații acestora care conțin un proton acid pot fi, de asemenea, transformați în formele lor netoxice de sare de aditie cu metale sau amine prin tratare cu baze organice și anorganice adecvate.

Formele de sare bazică adecvată cuprind, de exemplu, sărurile de amoniu, sărurile de metale alcaline și alcalino pământoase, de ex., sărurile de litiu, sodiu, potasiu, magneziu, calciu și altele asemenea, săruri cu baze organice, de ex., amine alifaticе și aromatice primare, secundare și terțiare, cum
10 ar fi metilamină, etilamină, propilamină, izopropilamină, cei patru izomeri de butilamină, dimetilamină, dietilamină, dietanolamină, dipropilamină, diizopropilamină, di-n-butilamină, pirolidină, piperidină, morfolină, trimetilamină, trietilamină, tripropilamină, chinuclidină, piridină, chinolină și izochinolină; sărurile de benzatină, N-metil-D-glucamină, hidrabamină, și săruri cu aminoacizi, cum ar fi, de exemplu, arginină, lizină și altele asemenea. În schimb, forma de sare poate fi transformată prin tratare cu acid în
15 forma de acid liber.

Pentru a evita orice dubiu, termenul administrare "parenterală" include toate formele de administrare, altele decât administrarea orală, în special, injecția intravenoasă (IV), intramusculară (IM) și subcutanată (SC).

20 Termenul solvat cuprinde hidrații și formele de aditie cu solvent pe care compușii cu Formula (I) sunt capabili să le formeze, precum și sărurile de aditie acceptabile farmaceutic ale acestora. Exemple de astfel de forme sunt de ex. hidrați, alcoolăți și altele asemenea.

Compușii din invenție, așa cum sunt preparați prin procedeele descrise mai jos, pot fi sintetizați în formă de amestecuri de enantiomeri, în special, amestecuri racemice de enantiomeri, care pot fi separați unul de altul urmând proceduri de rezoluție cunoscute în domeniu. O modalitate de separare a
25 formelor enantiomerice ale compușilor cu Formula (I) și ale sărurilor de aditie acceptabile farmaceutic și ale solvațiilor acestora implică cromatografia de lichid utilizând o fază staționară chirală. Formele stereochemice izomerice pure menționate pot fi derivate, de asemenea, din formele stereochemice izomerice pure corespunzătoare ale materiilor prime adecvate, cu condiția ca reacția să aibă loc stereospecific. Preferabil, dacă se dorește un anumit stereoisomer, compusul menționat ar fi sintetizat
30 prin metode stereospecifice de preparare. Aceste metode vor folosi în mod avantajos materii prime pure enantiomerice.

Prezența invenție cuprinde, de asemenea, compuși din prezența invenție marcați izotopic, care sunt identici cu cei menționați aici, dar diferă prin faptul că unu sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom care are o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau de numărul de masă care
35 se găsește de obicei în natură (sau cel mai abundent găsit în natură).

Toți izotopii și amestecurile izotopice de oricare atom sau element particular, așa cum este specificat aici, sunt avute în vedere în cadrul sferei de întindere a compușilor din invenție, fie cei existenți în mod natural sau produși sintetic, fie cei cu abundență naturală, fie cei într-o formă îmbogățită izotopic. Exemple de izotopi care pot fi încorporați în compușii din invenție includ izotopi de hidrogen, carbon,
40 azot, oxigen, fosfor, sulf, fluor, clor și iod, cum ar fi ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br și ^{82}Br . Preferabil, izotopul radioactiv este selectat din grupul ^2H , ^3H , ^{11}C și ^{18}F . Mai preferabil, izotopul radioactiv este ^2H . În special, compușii deuterați se intenționează să fie incluși în sfera de întindere a prezentei invenții.

Anumiți compuși marcați izotopic din prezența invenție (de ex., cei marcați cu ^3H și ^{14}C) sunt
45 utili în compuși și pentru testele de distribuție a substratului în țesut. Izotopii tritiat (^3H) și carbon-14 (^{14}C) sunt utili pentru ușurința de preparare și detectabilitatea lor. În plus, înlocuirea cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu (adică, ^2H) poate asigura anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare (de ex., timpul de înjumătățire crescut *in vivo* sau cerințe de dozare redusă) și, prin urmare, pot fi preferate în anumite circumstanțe. Izotopii care emit pozitroni, cum ar fi ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C și
50 ^{18}F , sunt utili pentru studii de tomografie cu emisie de pozitroni (PET) pentru examinarea ocupării receptorilor de substrat.

Într-o variantă de realizare, prezența invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen sau $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$;

55 Y reprezintă $-\text{CH}_2-$ sau $-\text{CF}_2-$;

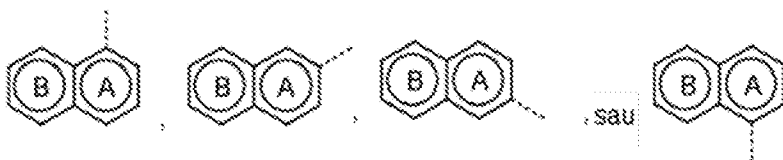
Z reprezintă $-\text{CH}_2-$, $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5c}=\text{CR}^{5d}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, or $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$;

X reprezintă $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ sau $-\text{NR}^{11}-$;

R^{11} reprezintă hidrogen sau $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

60 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensați,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

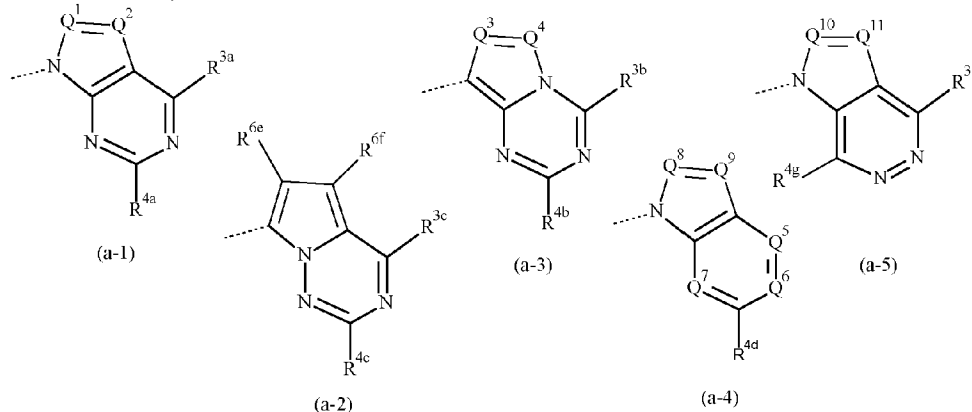
Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, -O-C₃₋₆cicloalchil, -NH-C₃₋₆cicloalchil, -N(C₃₋₆cicloalchil)₂, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; R¹⁴; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cicloalchil și R¹⁴;

R¹⁴ reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) și (a-5):



R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil, C₂₋₄alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} și R^{4g} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

Q⁸ reprezintă N sau CR^{6g};

Q⁹ reprezintă N sau CR^{6h};

Q¹⁰ reprezintă N sau CR⁶ⁱ;

Q¹¹ reprezintă N sau CR^{6j};

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

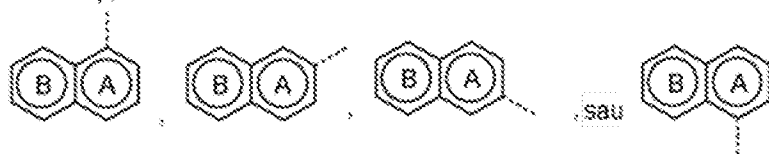
Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

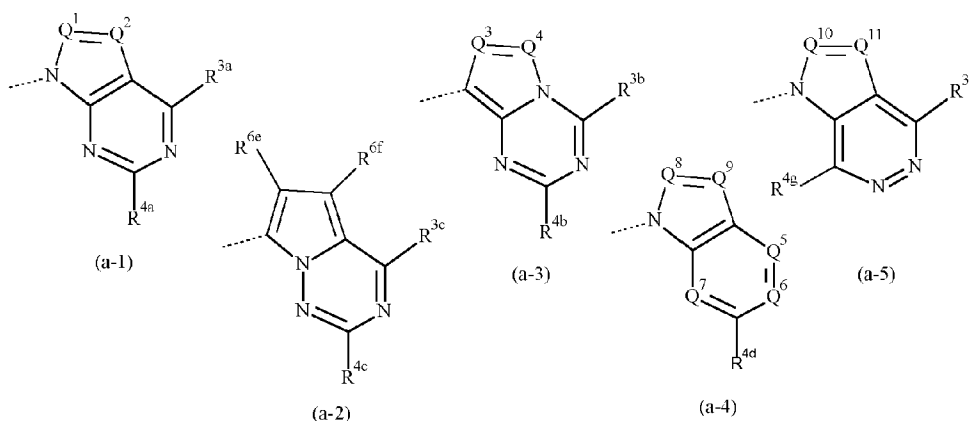
Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă N;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} , R^{6f} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} și R^{6j} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, $-NR^{9a}R^{9b}$, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;
 R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

- 5 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care
 R^1 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;
 R^2 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;
 Y reprezintă $-CH_2-$ sau $-CF_2-$;
 Z reprezintă $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, or $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;
10 R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
 X reprezintă $-O-$, $-S-$ sau $-NR^{11}-$;
 R^{11} reprezintă hidrogen C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din $-OH$, $-O-C_{1-4}$ alchil, R^{12} , $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, și $-N(C_{1-4}alchi)_2$;
 R^{12} reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un
15 atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;
 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



- 20 în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;
în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;
 Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din
25 grupul constând din halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}alchil)_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, ciano, $-CF_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ alchil, $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil, C_{1-4} alchiloxi, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alchil, C_{3-6} cicloalchil, $-O-C_{3-6}$ cicloalchil, $-NH-C_{3-6}$ cicloalchil, $-N(C_{3-6}cicloalchil)_2$, C_{2-6} alchenil, C_{1-4} alchil substituit cu un C_{1-4} alchiloxi, și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un $-NR^{10a}R^{10b}$;
 R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
30 R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C_{3-6} cicloalchil; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-OH$ și $-O-C_{1-4}$ alchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-OH$ și $-O-C_{1-4}$ alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C_{3-6} cicloalchil, R^{13} și R^{14} ;
35 R^{13} reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, $S(=O)_p$ și N; sau un inel aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensati, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, $S(=O)_p$ și N;
inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri
40 condensati menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din C_{1-4} alchil;
 p reprezintă 1 sau 2;
 R^{14} reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;
45 Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) și (a-5):



R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil, C₂₋₄alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

5 R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} și R^{4g} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă CR^{6a};

10 Q² reprezintă CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

Q⁸ reprezintă N sau CR^{6g};

15 Q⁹ reprezintă N sau CR^{6h};

Q¹⁰ reprezintă N sau CR⁶ⁱ;

Q¹¹ reprezintă N sau CR^{6j};

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

20 Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă N;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ și R^{6j} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen,

25 C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

30 R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

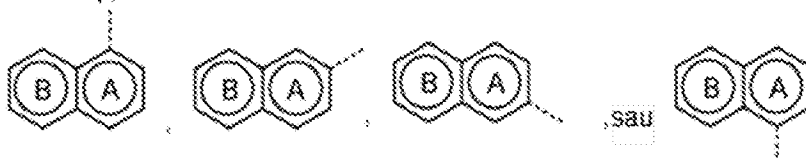
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

35 R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchi)₂;

R¹² reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

40 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu unul -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cycloalkyl, R¹³ și R¹⁴;

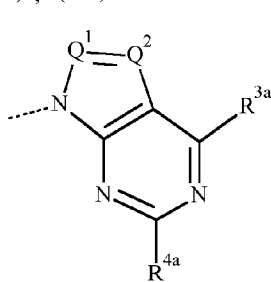
R¹³ reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; sau un inel aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N;

inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din C₁₋₄alchil;

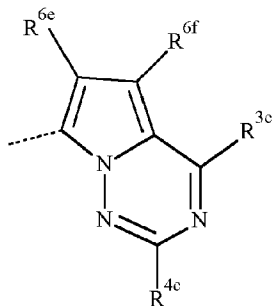
p reprezintă 1 sau 2;

R¹⁴ reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

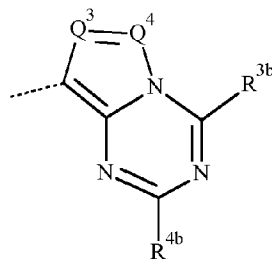
Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3):



(a-1)



(a-2)



(a-3)

R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil; R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

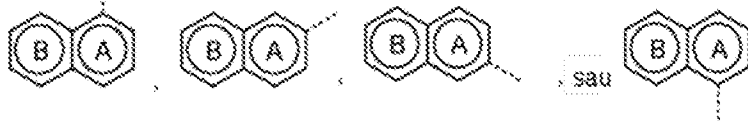
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchil)₂;

R^{12} reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



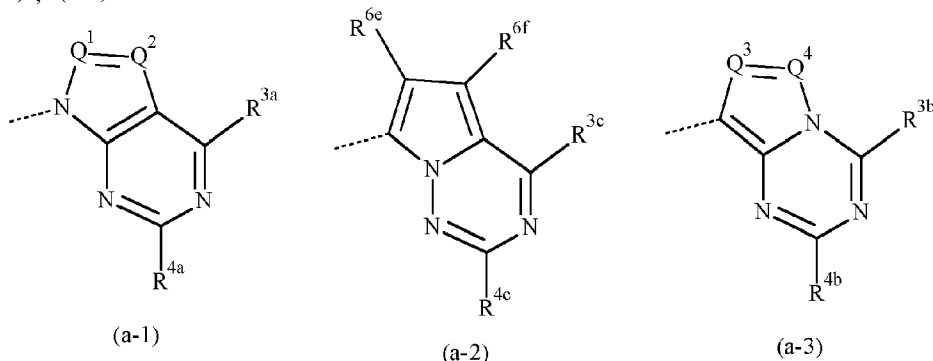
în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3):



R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil; R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

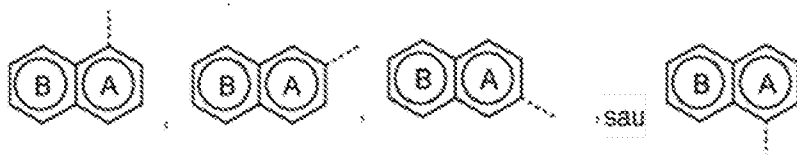
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchil)₂;

R¹² reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon

5 condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, -O-C₃₋₆cicloalchil, -NH-C₃₋₆cicloalchil, -N(C₃₋₆cicloalchil)₂, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋

10 4alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; R¹³; R¹⁴; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din

15 grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cicloalchil, R¹³ și R¹⁴;

R¹³ reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; sau un inel aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensati, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod

20 independent, dintre O, S, S(=O)_p și N;

inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri

condensati menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din

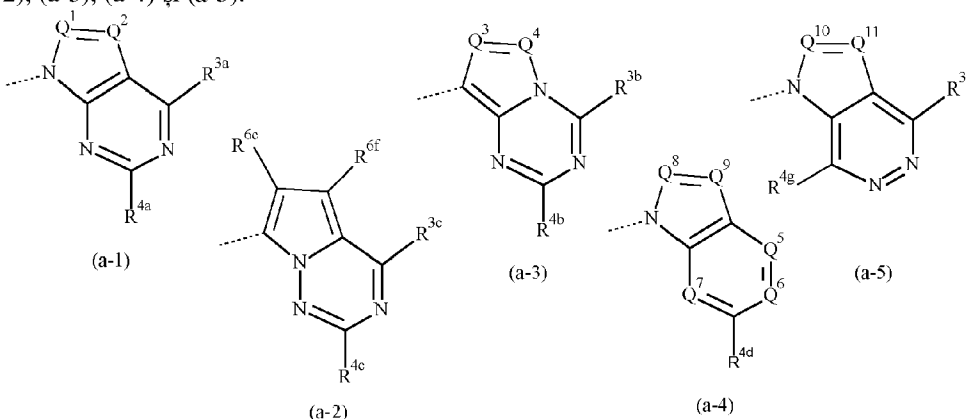
25 C₁₋₄alchil;

p reprezintă 1 sau 2;

R¹⁴ reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod

independent, din grupul constând din halo;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) și (a-5):



30 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil, C₂₋

4alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} și R^{4g} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋

35 4alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

40 Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

Q⁸ reprezintă N sau CR^{6g};

Q⁹ reprezintă N sau CR^{6h};

Q¹⁰ reprezintă N sau CR⁶ⁱ;

Q^{11} reprezintă N sau CR^{6j} ;

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă N; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

5 Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă N; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă N;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} , R^{6f} , R^{6g} , R^{6h} , R^{6i} și R^{6j} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, $-NR^{9a}R^{9b}$, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

10 R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

15 Y reprezintă $-CH_2-$ sau $-CF_2-$;

Z reprezintă $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, or $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

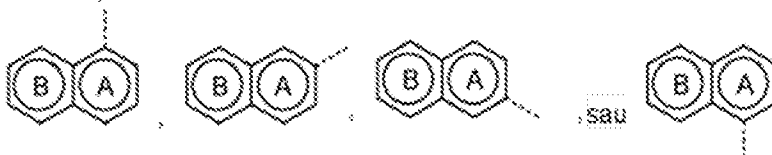
X reprezintă $-O-$, $-S-$ sau $-NR^{11}-$;

R^{11} reprezintă hidrogen C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând

20 din $-OH$, $-O-C_{1-4}$ alchil, R^{12} , $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, și $-N(C_{1-4}alchi)_2$;

R^{12} reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

25 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon

30 condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}alchil)_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, ciano, $-CF_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ alchil, $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil, C_{1-4} alchiloxi, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alchil, C_{3-6} cicloalchil, $-O-C_{3-6}$ cicloalchil, $-NH-C_{3-6}$ cicloalchil, $-N(C_{3-6}cicloalchil)_2$, C_{2-6} alchenil, C_{1-4} alchil substituit cu un C_{1-4} alchiloxi, și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un $-NR^{10a}R^{10b}$;

35 R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C_{3-6} cicloalchil; R^{13} ; R^{14} ; C_{3-6} cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-OH$ și $-O-C_{1-4}$ alchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din

40 grupul constând din halo, $-OH$ și $-O-C_{1-4}$ alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C_{3-6} cicloalchil, R^{13} și R^{14} ;

R^{13} reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, $S(=O)_p$ și N; sau un inel aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensati, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod

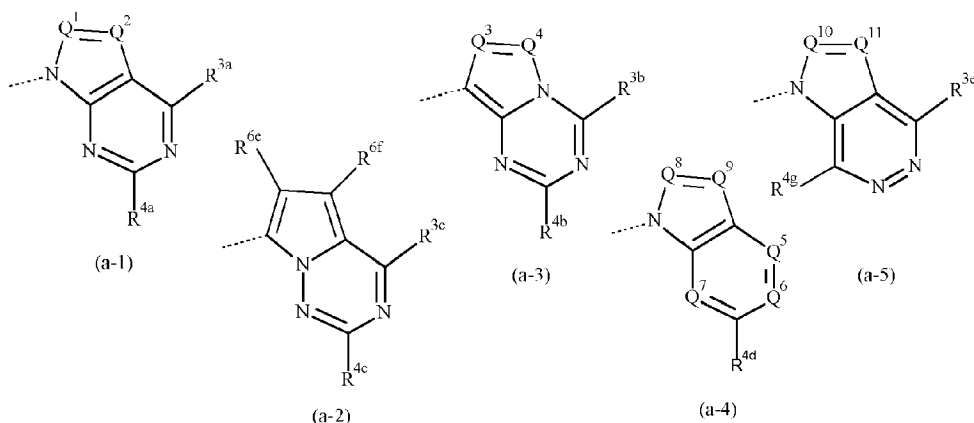
45 independent, dintre O, S, $S(=O)_p$ și N;

inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensati menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din C_{1-4} alchil;

p reprezintă 1 sau 2;

50 R^{14} reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) și (a-5):



R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil, C₂₋₄alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

5 R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} și R^{4g} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

10 Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

Q⁸ reprezintă N sau CR^{6g};

15 Q⁹ reprezintă N sau CR^{6h};

Q¹⁰ reprezintă N sau CR⁶ⁱ;

Q¹¹ reprezintă N sau CR^{6j};

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

20 Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă N;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ și R^{6j} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen,

25 C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen;

30 R² reprezintă hidrogen;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

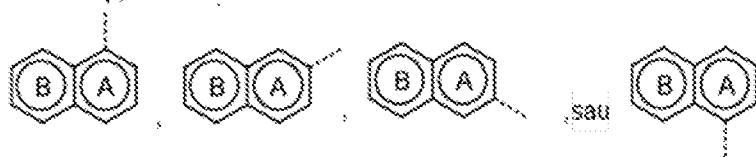
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

35 R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchi)₂;

R¹² reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

40 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensate,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

- 5 Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3);

- 10 R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil; R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

- 15 Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

- 20 R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

- 25 R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

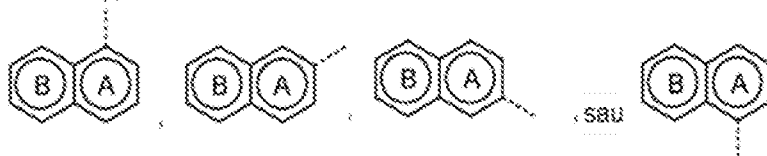
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

- 30 X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchil)₂;

R¹² reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

- 35 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensați,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

- 40 în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, -O-C₃₋₆cicloalchil, -NH-C₃₋₆cicloalchil, -N(C₃₋₆cicloalchil)₂, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; R¹³; R¹⁴; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cicloalchil, R¹³ și R¹⁴;

- 55 R¹³ reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; sau un inel aromatic biciclic

cu 6 până la 11 membri condensați, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N;

inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din

5 C₁₋₄alchil;

p reprezintă 1 sau 2;

R¹⁴ reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

10 R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil, C₂₋₄alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

15 Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

în special Q¹ și Q² reprezintă CH;

R^{6a} și R^{6b}, reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

20 R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

25 Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

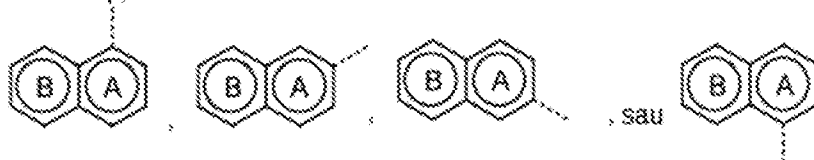
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

30 R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchi)₂;

R¹² reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

35 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensați,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

40 Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

45 Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

50 R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

în special Q¹ și Q² reprezintă CH;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

55 R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

5 Y reprezintă -CH₂-;

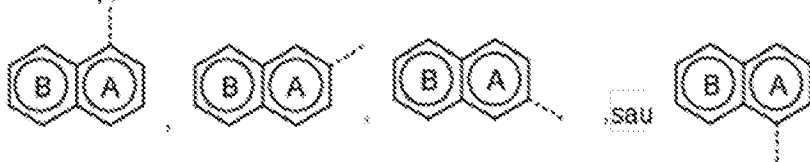
Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C- sau -CR^{5a}R^{5b}-X-;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alkyl;

10 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

15 Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

20 R^{10a} și R^{10b} reprezintă C₁₋₄alchil;

R^{10d} reprezintă C₃₋₆cicloalchil; R¹⁴, C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cicloalchil și R¹⁴;

25 R¹⁴ reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-4);

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} și R^{3d} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₂₋₄alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH, sau -O-C₁₋₄alchil;

30 R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e} și R^{4f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alkyl;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen;

35 Q¹ reprezintă CR^{6a};

Q² reprezintă CR^{6b};

Q⁸ reprezintă CR^{6g};

Q⁹ reprezintă CR^{6h};

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

40 Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g} și R^{6h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen sau C₁₋₄alchil;

45 și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂-;

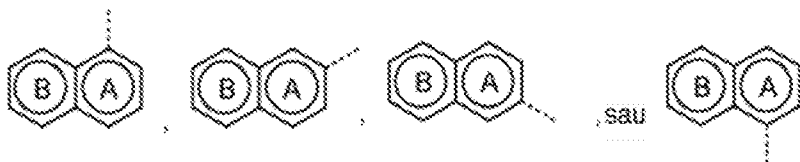
50 Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, sau -CR^{5a}R^{5b}-X-;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alkyl;

55 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3);

R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil; R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă CR^{6a};

Q² reprezintă CR^{6b};

Q³ reprezintă CR^{6c};

Q⁴ reprezintă CR^{6d};

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂-;

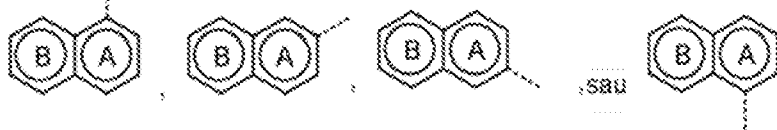
Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g} și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alkyl;

Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensați,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu unul -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3);

R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă -NR^{7a}k^{7b};

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a}, R^{4b} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil; R^{8a} și R^{8b}

reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă CR^{6a};

Q² reprezintă CR^{6b};

Q^3 reprezintă CR^{6c} ;

Q^4 reprezintă CR^{6d} ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, - $NR^{9a}R^{9b}$, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

- 5 R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil; și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil; în special, R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

- 10 Y reprezintă $-CH_2-$;

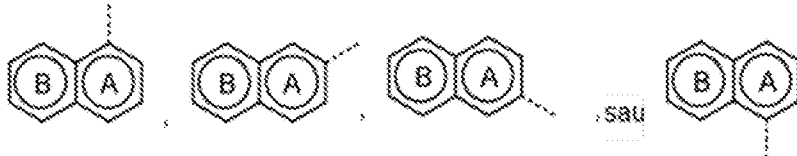
Z reprezintă $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-C\equiv C-$ sau $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

X reprezintă $-O-$, $-S-$ sau $-NR^{11}-$;

R^{11} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alkyl;

- 15 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

- 20 Ar este opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, ciano, $-CF_3-C(=O)-NH-C_{1-4}$ alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil;

- 25 Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1) și (a-2);

R^{3a} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-O-C_{1-4}$ alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

- 30 R^{4a} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo sau C_{1-4} alchil;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen sau C_{1-4} alchil; și săruri de adiție acceptabile farmaceutic și solvați ai acestora.

- 35 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil; în special, R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-CH_2-$;

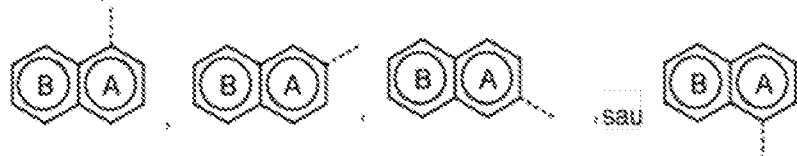
Z reprezintă $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, $-C\equiv C-$ sau $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

- 40 R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

X reprezintă $-O-$, $-S-$ sau $-NR^{11}-$;

R^{11} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alkyl;

Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



- 45 în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

- 50 Ar este opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, $-NHR^{10d}$, ciano, $-CF_3-C(=O)-NH-C_{1-4}$ alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil;

R^{10d} reprezintă C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un C_{3-6} cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1) și (a-2);

5 R^{3a} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-O-C_{1-4}$ alchil; R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} , și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo sau C_{1-4} alchil;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

10 Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen sau C_{1-4} alchil; și săruri de adiție acceptabile farmaceutic și solvați ai acestora.

O altă variantă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I) și la sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și la solvații acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricții:

(i) R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

(ii) Y reprezintă $-CH_2-$;

(iii) Z reprezintă $-CH_2-$, $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5c}=CR^{5d}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, - sau $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

20 (iv) R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

(v) X reprezintă $-O-$;

(vi) R^{11} reprezintă hidrogen or C_{1-4} alchil;

(vii) Ar este opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți, în special, cu un substituent, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, ciano, $-CF_3-C(=O)-NH-C_{1-4}$ alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil;

25 (viii) Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1) și (a-2);

(ix) R^{3a} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-O-C_{1-4}$ alchil;

(x) R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen;

30 (xi) R^{4a} , și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo sau C_{1-4} alchil;

(xii) Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

(xiii) Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

(xiv) R^{6a} , R^{6b} , R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen sau C_{1-4} alchil.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

35 R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

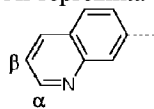
Y reprezintă $-CH_2-$;

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, sau $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

40 X reprezintă $-O-$;

Ar reprezintă



în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil și $-NHR^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

45 cu condiția, totuși, ca Ar să fie substituit în cel puțin una dintre pozițiile indicate prin α sau β ;

R^{10d} reprezintă C_{3-6} cicloalchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1) și (a-4);

50 R^{3a} și R^{3d} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} alchil sau $-O-C_{1-4}$ alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} , R^{4d} și R^{4f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau halo;

55 Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

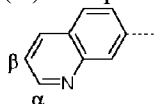
Q^8 reprezintă CR^{6g} ;

Q^9 reprezintă CR^{6h} ;

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ;
 R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , și R^{6h} reprezintă hidrogen;
 și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

- 5 O altă variantă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I) și la sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și la solvații acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricții:

- (i) R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;
 (ii) Y reprezintă $-CH_2-$;
 10 (iii) Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, sau $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;
 (iv) R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;
 (v) X reprezintă $-O-$;
 (vi) Ar reprezintă



- 15 în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}alchil$ și $-NHR^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

- cu condiția, totuși, ca Ar să fie substituit în cel puțin una dintre pozițiile indicate prin α sau β ;
 (vii) R^{10d} reprezintă $C_{3-6}cicloalchil$; $C_{1-4}alchil$ substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau $C_{1-4}alchil$ substituit cu un substituent $C_{3-6}cicloalchil$;

- 20 (viii) Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1) și (a-4);

- (ix) R^{3a} și R^{3d} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, $C_{1-4}alchil$ sau $-O-C_{1-4}alchil$;

- 25 (x) R^{7a} reprezintă hidrogen;

(xi) R^{7b} reprezintă hidrogen sau $C_{1-4}alchil$;

(xii) R^{4a} , R^{4d} și R^{4f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau halo;

(xiii) Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

(xiv) Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

- 30 (xv) Q^8 reprezintă CR^{6g} ;

(xvi) Q^9 reprezintă CR^{6h} ;

(xvii) Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ;

(xviii) R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , și R^{6h} reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

- 35 R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

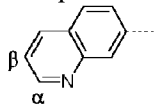
Y reprezintă $-CH_2-$;

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, sau $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

- 40 X reprezintă $-O-$;

Ar reprezintă



în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}alchil$ și $-NHR^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

- 45 cu condiția, totuși, ca Ar să fie substituit în cel puțin una dintre pozițiile indicate prin α sau β ;

R^{10d} reprezintă $C_{3-6}cicloalchil$; $C_{1-4}alchil$ substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau $C_{1-4}alchil$ substituit cu un substituent $C_{3-6}cicloalchil$;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

- 50 R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, $C_{1-4}alchil$, sau $-O-C_{1-4}alchil$;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau $C_{1-4}alchil$;

R^{4a} reprezintă hidrogen sau halo;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

- 55 Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

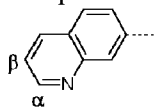
5 Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

Z reprezintă $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ sau $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-\text{O}-$;

Ar reprezintă



10

în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ și $-\text{NHR}^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

cu condiția, totuși, ca Ar să fie substituit în cel puțin una dintre pozițiile indicate prin α sau β ;

15 R^{10d} reprezintă C_{3-6} cicloalchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, C_{1-4} alchil, sau $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil; R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

20 R^{4a} reprezintă hidrogen sau halo;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

25 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

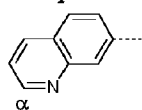
Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

Z reprezintă $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, sau $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;

30 R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-\text{O}-$;

Ar reprezintă



35

în care Ar este substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ și $-\text{NHR}^{10d}$;

R^{10d} reprezintă C_{3-6} cicloalchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C_{3-6} cicloalchil și R^{14} ;

R^{14} reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

40 Het reprezintă sistemul de inele heterociclic aromatic (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, sau C_{1-4} alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

45 Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

50 R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

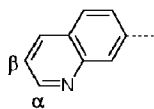
Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

Z reprezintă $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, sau $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

55 X reprezintă $-\text{O}-$;

Ar reprezintă



în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu $-\text{NH}_2$; și în care Ar este substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

Het reprezintă sistemul de inele heterociclic aromatic (a-1);

5 R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, sau C_{1-4} alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

10 Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen;

15 R^2 reprezintă hidrogen;

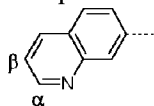
Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

Z reprezintă $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, sau $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-\text{O}-$;

20 Ar reprezintă



în care Ar este substituit în poziția indicată prin α cu $-\text{NH}_2$; și

în care Ar este substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halo și CF_3 ;

25 Het reprezintă sistemul de inele heterociclic aromatic (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, sau C_{1-4} alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

30 Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

35 R^1 reprezintă hidrogen;

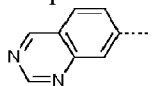
R^2 reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

Z reprezintă $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$, $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$, sau $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{X}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

40 X reprezintă $-\text{O}-$; Ar reprezintă



Het reprezintă sistemul de inele heterociclic aromatic (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, sau C_{1-4} alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

45 R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

50 și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen sau $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alchil;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alchil;

în special, R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;

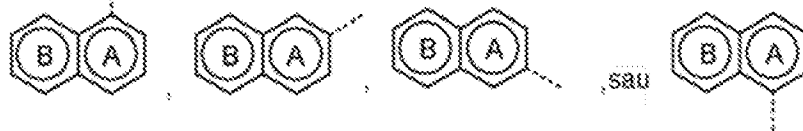
Z reprezintă $-\text{X}-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

X reprezintă $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ sau $-\text{NR}^{11}-$;

5 R^{11} reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

10 în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat; Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alchil) $_2$, ciano, $-\text{CF}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$;

15 R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, sau $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

20 R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, $-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$, sau C_{1-4} alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

25 R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

30 R^1 reprezintă hidrogen;

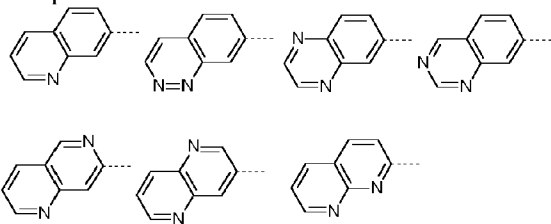
R^2 reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

Z reprezintă $-\text{CR}^{5e}\text{R}^{5g}-\text{CR}^{5f}\text{R}^{5h}-$;

R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

35 Ar reprezintă oricare dintre următoarele sisteme de inele aromatice biciclice cu 10 membri:



Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ alchil) $_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$,

40 R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C_{3-6} cicloalchil; C_{3-6} cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-\text{OH}$ și $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-\text{OH}$ și $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, sau $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil;

45 R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

50 R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen;

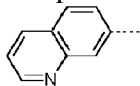
R² reprezintă hidrogen;

5 Y reprezintă -CH₂-;

Z reprezintă -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



10 Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d};

R^{10d} reprezintă C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent C₃₋₆cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

15 R^{3a} reprezintă hidrogen, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q¹ reprezintă CR^{6a};

20 Q² reprezintă CR^{6b};

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

O altă variantă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I) și la sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și la solvații acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricții:

(i) R¹ reprezintă hidrogen;

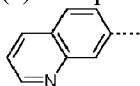
R² reprezintă hidrogen;

(ii) Y reprezintă -CH₂-;

30 (iii) Z reprezintă -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

(iv) R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă hidrogen;

(v) Ar reprezintă



35 Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d};

(vi) R^{10d} reprezintă C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent C₃₋₆cicloalchil;

(vii) Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

(viii) R^{3a} reprezintă hidrogen, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

40 (ix) R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

(x) R^{4a} reprezintă hidrogen;

(xi) Q¹ reprezintă CR^{6a};

Q² reprezintă CR^{6b};

45 (xii) R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen.

O altă variantă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I) și la sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și la solvații acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricții:

50 (i) R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;

(ii) Y reprezintă -CH₂- or -O-;

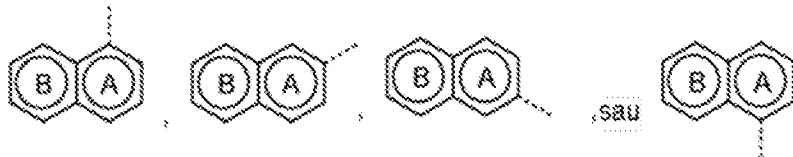
(iii) Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}- sau -CH₂CH₂-;

55 (iv) R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

(v) X reprezintă -O-, -S-, or -NR¹¹-;

(vi) R¹¹ reprezintă hidrogen;

- (vii) Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};
- (viii) R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;
- 5 (ix) Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);
- (x) R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;
- (xi) R^{7a} reprezintă hidrogen;
- R^{7b} reprezintă hidrogen;
- (xii) R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;
- 10 (xiii) R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;
- (xiv) Q¹ reprezintă CR^{6a};
- (xv) Q² reprezintă CR^{6b};
- (xvi) R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;
- 15 (xvii) R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil.
- Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care
- R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;
- R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;
- în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;
- 20 Y reprezintă -O-;
- Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b};
- R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;
- X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹;
- R¹¹ reprezintă hidrogen;
- 25 Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensati,

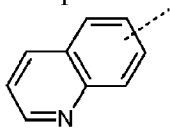


- în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;
- în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de
- 30 azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat; Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};
- 35 R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;
- Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);
- R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;
- R^{7a} reprezintă hidrogen;
- R^{7b} reprezintă hidrogen;
- 40 R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;
- R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;
- Q¹ reprezintă CR^{6a};
- Q² reprezintă CR^{6b};
- R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil
- 45 substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;
- R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;
- și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.
- O altă variantă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I) și la
- 50 sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și la solvații acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricții:
- (i) R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;
- R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;
- în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;
- 55 (ii) Y reprezintă -O-;
- (iii) Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b};

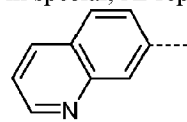
- (iv) R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
 (v) X reprezintă -O-, -S-, or -NR¹¹-;
 (vi) R¹¹ reprezintă hidrogen;
 (vii) Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH- C_{1-4} alchil, -N(C_{1-4} alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH- C_{1-4} alchil, -C(=O)- C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};
 (viii) R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
 (ix) Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);
 (x) R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O- C_{1-4} alchil;
 (xi) R^{7a} reprezintă hidrogen;
 R^{7b} reprezintă hidrogen;
 (xii) R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C_{1-4} alchil;
 (xiii) R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
 (xiv) Q¹ reprezintă CR^{6a};
 (xv) Q² reprezintă CR^{6b};
 (xvi) R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;
 (xvii) R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

- R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)- C_{1-4} alchil;
 R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)- C_{1-4} alchil;
 în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;
 Y reprezintă -CH₂- or -O-;
 Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}- or -CH₂CH₂-
 R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
 X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;
 R¹¹ reprezintă hidrogen;
 Ar reprezintă



- în special, Ar reprezintă



- Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH- C_{1-4} alchil, -N(C_{1-4} alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH- C_{1-4} alchil, -C(=O)- C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};
 R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
 Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);
 R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O- C_{1-4} alchil;
 R^{7a} reprezintă hidrogen;
 R^{7b} reprezintă hidrogen;
 R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C_{1-4} alchil;
 R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;
 Q¹ reprezintă CR^{6a};
 Q² reprezintă CR^{6b};
 R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;
 R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil; și săruri de adiție acceptabile farmaceutic și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

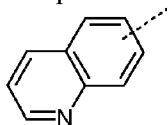
- R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)- C_{1-4} alchil;
 R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)- C_{1-4} alchil;
 în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;
 Y reprezintă -O-;
 Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}-;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

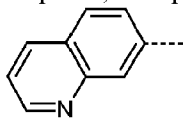
R¹¹ reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



5

în special, Ar reprezintă



Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH- C_{1-4} alchil, -N(C_{1-4} alchil)₂, cian, -CF₃-C(=O)-NH- C_{1-4} alchil, -C(=O)- C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

10

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O- C_{1-4} alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

15

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C_{1-4} alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

Q¹ reprezintă CR^{6a};

Q² reprezintă CR^{6b};

20

R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

25

O altă variantă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I) și la sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și la solvații acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricții:

(i) R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)- C_{1-4} alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)- C_{1-4} alchil;

30

în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;

(ii) Y reprezintă -O-;

(iii) Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}-;

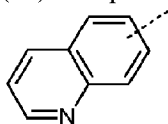
(iv) R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

(v) X reprezintă -O-, -S-, or -NR¹¹-;

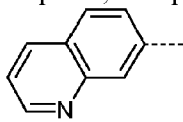
35

(vi) R¹¹ reprezintă hidrogen;

(vii) Ar reprezintă



în special, Ar reprezintă



40

(viii) Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH- C_{1-4} alchil, -N(C_{1-4} alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH- C_{1-4} alchil, -C(=O)- C_{1-4} alchil, C_{1-4} alchiloxi și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

(ix) R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

(x) Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

45

(xi) R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O- C_{1-4} alchil;

(xii) R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

(xiii) R^{4a} reprezintă hidrogen, halo, $-NR^{8a}R^{8b}$, sau C_{1-4} alchil;

(xiv) R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil;

(xv) Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

5 (xvi) Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

(xvii) R^{6a} și R^{6b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, $-NR^{9a}R^{9b}$, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

(xviii) R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C_{1-4} alchil.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

10 R^1 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

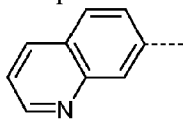
în special, R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-CH_2-$; Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă $-O-$;

15 R^{11} reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, ciano și $-CF_3$;

20 Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

25 Q^1 reprezintă CR^{6a} ; Q^2 reprezintă CR^{6b} ; R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

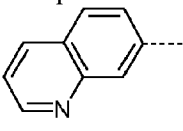
30 în special, R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-CH_2-$; Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă $-O-$;

R^{11} reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



35 ;

Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, ciano și $-CF_3$;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}$;

40 R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ; Q^2 reprezintă CR^{6b} ; R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

45 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R^1 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil;

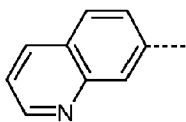
în special, R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-O-$; Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$;

50 R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă $-O-$;

R^{11} reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano și -CF₃;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

5 R^{3a} reprezintă -NR^{7a}R^{7b};

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q¹ reprezintă CR^{6a}; Q² reprezintă CR^{6b}; R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

10 și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

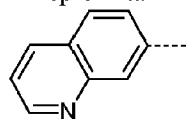
în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;

15 Y reprezintă -O-; Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}-;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă -O-;

R¹¹ reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



20 Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano și -CF₃;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă -NR^{7a}R^{7b};

R^{7a} reprezintă hidrogen;

25 R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q¹ reprezintă CR^{6a}; Q² reprezintă CR^{6b}; R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

30 R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

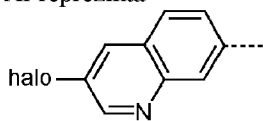
în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;

Y reprezintă -CH₂-; Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}- sau -CH₂CH₂-;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă -O-;

35 R¹¹ reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă -NR^{7a}R^{7b};

40 R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q¹ reprezintă CR^{6a}; Q² reprezintă CR^{6b}; R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

45 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

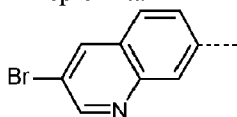
în special, R¹ și R² reprezintă hidrogen;

Y reprezintă -O-; Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}-;

50 R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă -O-;

R^{11} reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

5 R^{3a} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ; Q^2 reprezintă CR^{6b} ; R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen;

10 și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

O altă variantă de realizare a prezentei invenții se referă la acei compuși cu Formula (I) și la sărurile de adiție acceptabile farmaceutic și la solvații acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care se aplică una sau mai multe dintre următoarele restricții:

15 (i) R^1 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}alchil$;

R^2 reprezintă hidrogen sau $-C(=O)-C_{1-4}alchil$;

în special, R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

(ii) Y reprezintă $-O-$;

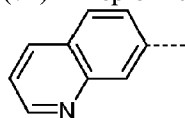
(iii) Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$;

20 (iv) R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen;

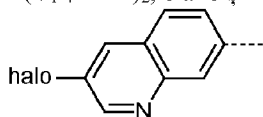
(v) X reprezintă $-O-$;

(vi) R^{11} reprezintă hidrogen;

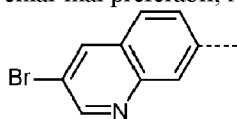
(vii) Ar reprezintă



25 Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}alchil$, $-N(C_{1-4}alchil)_2$, ciano și $-CF_3$; în special, Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}alchil$, $-N(C_{1-4}alchil)_2$, ciano și $-CF_3$; mai ales, Ar reprezintă



30 chiar mai preferabil, Ar reprezintă



(ix) Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

(x) R^{3a} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}$;

(xi) R^{7a} reprezintă hidrogen;

35 R^{7b} reprezintă hidrogen;

(xii) R^{4a} reprezintă hidrogen;

(xiii) Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

(xiv) Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

(xv) R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen.

40 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^1 și R^2 reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^1 reprezintă $-C(=O)-C_{1-4}alchil$; R^2 reprezintă $-C(=O)-C_{1-4}alchil$.

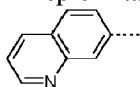
45

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

Het reprezintă (a-1);

Q^1 reprezintă CH; Q^2 reprezintă CH; și

Ar reprezintă



opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

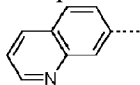
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

Het reprezintă (a-1);

Q^1 reprezintă CH; Q^2 reprezintă CH; și

Ar reprezintă



în care Ar este substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}alchil$, $-N(C_{1-4}alchil)_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10e}R^{10d}$,

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, $C_{1-4}alchil$ substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau $C_{1-4}alchil$ substituit cu un substituent $C_{3-6}cicloalchil$.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Y reprezintă -O-.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Y reprezintă $-CH_2-$ sau $-CF_2-$; în special, în care Y reprezintă $-CH_2-$.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care maxim unul dintre Q^1 și Q^2 reprezintă N.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Q^1 reprezintă CR^{6a} , și Q^2 reprezintă CR^{6b} ; în special, în care Q^1 reprezintă CH; și Q^2 reprezintă CH.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă (a-1); Q^1 reprezintă CR^{6a} ; și Q^2 reprezintă CR^{6b} ; în special, în care Q^1 reprezintă CH; și Q^2 reprezintă CH.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă N; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ; sau

Q^5 reprezintă N; Q^6 reprezintă CR^{4e} ; și Q^7 reprezintă N.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat dintre grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-4).

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^1 și R^2 reprezintă hidrogen; iar Y reprezintă -O-.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat dintre grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3).

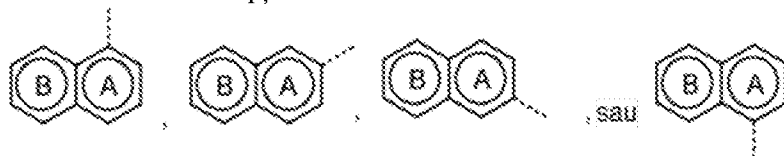
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat dintre grupul constând din (a-1) și (a-2).

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat dintre grupul constând din (a-1) și (a-4).

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic cu Formula (a-1).

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^1 și R^2 reprezintă hidrogen; Y reprezintă -O-; și Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic cu Formula (a-1).

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri opțional substituit constând din două inele cu 6 membri condensati,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atomul de azot să nu înlocuiască unul dintre cei doi atomi de carbon condensati.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este opțional substituit cu un substituent în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} reprezintă hidrogen; și R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} reprezintă hidrogen, halo sau C_{1-4} alchil; în special, R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} reprezintă halo sau C_{1-4} alchil.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} , R^{3d} și R^{3e} reprezintă hidrogen; și R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} și R^{4g} reprezintă hidrogen, halo, sau C_{1-4} alchil; în special R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} și R^{4g} reprezintă halo, sau C_{1-4} alchil.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} reprezintă hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-O-C_{1-4}$ alchil; în special R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} reprezintă halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-O-C_{1-4}$ alchil;

R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} , R^{3d} și R^{3e} reprezintă hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-O-C_{1-4}$ alchil; în special R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} , R^{3d} și R^{3e} reprezintă halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-O-C_{1-4}$ alchil;

R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} și R^{4g} reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} reprezintă hidrogen, atunci când R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} nu sunt hidrogen.

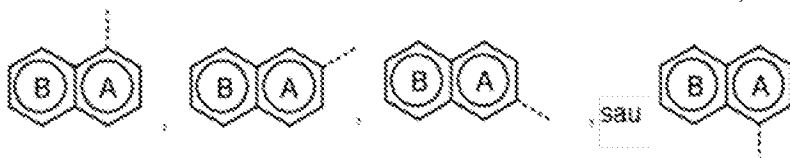
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} , R^{3d} , R^{3e} reprezintă hidrogen, atunci când R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4g} nu sunt hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} reprezintă hidrogen, atunci când R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} nu sunt hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{4a} , R^{4c} , R^{4b} , R^{4d} , R^{4e} , R^{4f} , R^{4g} reprezintă hidrogen, atunci când R^{3a} , R^{3c} , R^{3b} , R^{3d} , R^{3e} nu sunt hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensati,

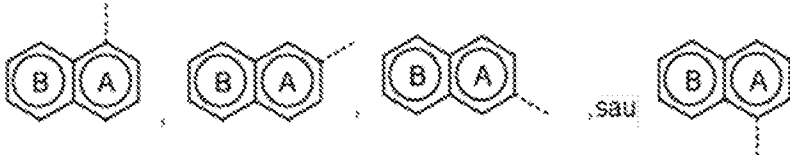


în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensati,



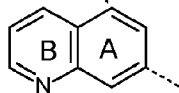
în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat; Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10c}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

în special, Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

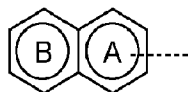
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

Ar reprezintă un sistem de inele aromatice biciclice cu 10 membri care constă din două inele cu 6 membri condensati cu următoarea structură:

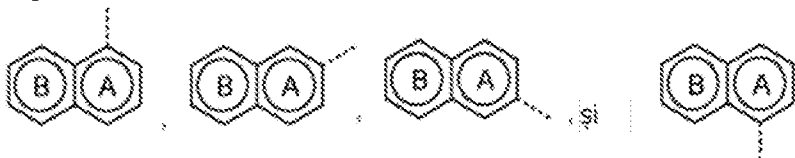


în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat; Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

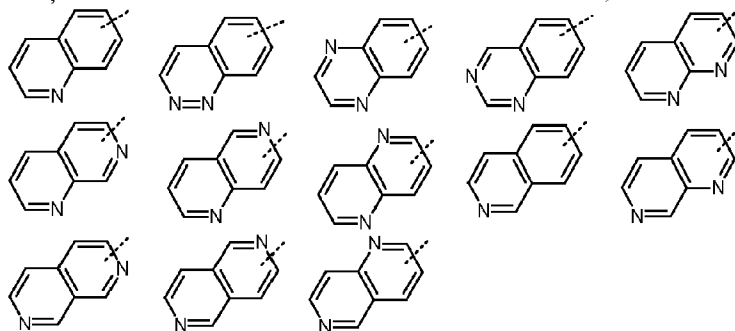
5 Va fi clar că



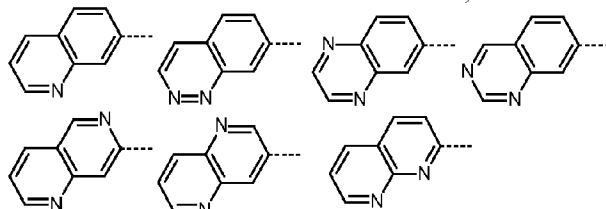
acoperă oricare dintre următoarele sisteme de inele:



10 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:

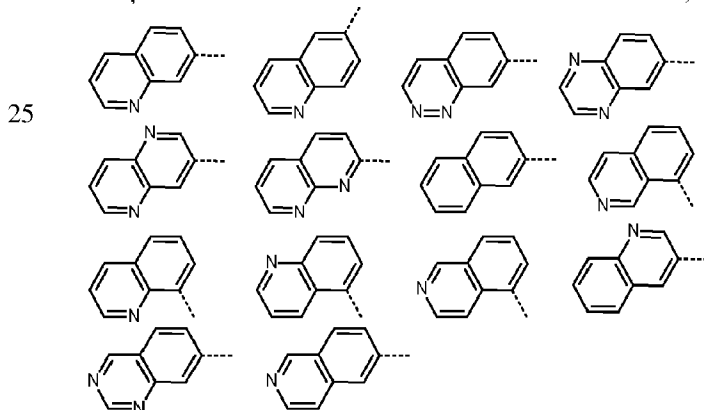


15 în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare. Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



20 în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

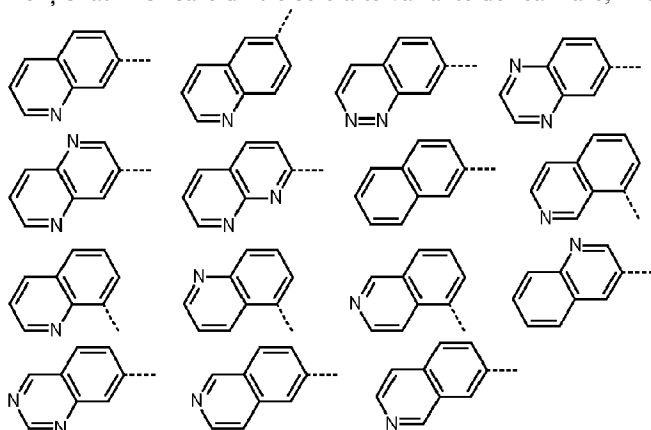
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:

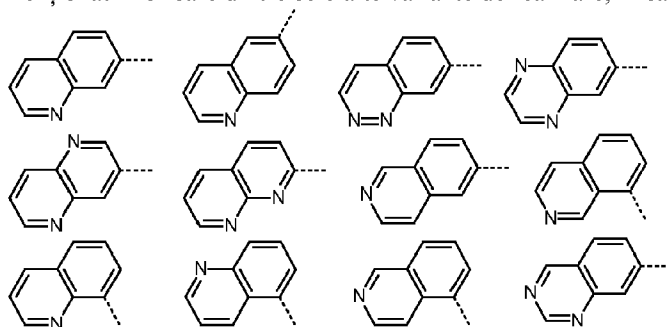
5



în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

10

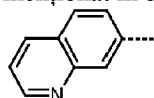
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



15

în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

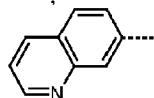
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este



20

în care Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

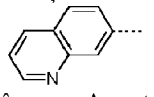
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este altul decât



25

în care Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

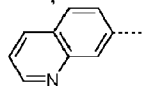
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



30

în care Ar este substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$.

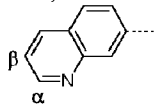
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



35

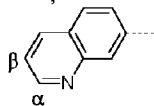
în care Ar este substituit cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$, și opțional substituit cu un substituent halo;
 R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu un substituent $\text{C}_{3-6}\text{cicloalchil}$.

- 5 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



- 10 în care Ar este substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$, și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo.

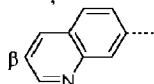
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



- 15 în care Ar este substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$, și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo;

- 20 R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu un substituent $\text{C}_{3-6}\text{cicloalchil}$.

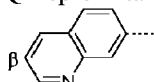
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



- 25 în care Ar este substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo; în special clor sau brom; mai ales, brom.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă (a-1); Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

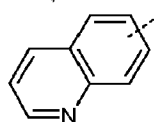
- 30 Q^2 reprezintă CR^{6b} ; și Ar reprezintă



în care Ar este substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo; în special clor sau brom; mai ales, brom.

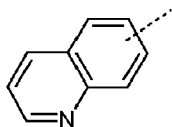
- 35 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este substituit cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})_2$, $-\text{NHR}^{10d}$, $-\text{NR}^{10c}\text{R}^{10d}$, și în care Ar este opțional substituit cu un alt substituent selectat din lista de substituenți pe Ar din oricare dintre celelalte variante de realizare.

- 40 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

- 45 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă

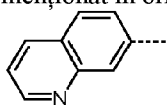


opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil;

- 5 în special, opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, ciano, -CF₃, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil;
mai ales, opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo sau -CF₃;
mai ales, opțional substituit cu unu sau doi substituenți halo;
- 10 mai ales, substituit cu unu sau doi substituenți halo;
chiar mai ales, substituit cu un substituent halo;
cel mai ales, substituit cu un substituent clor.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă

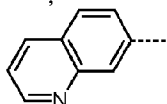
15



opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă

20



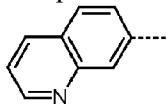
opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil;

- 25 în special, opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, ciano, -CF₃, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil;
mai ales, opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo sau -CF₃;
mai ales, opțional substituit cu unu sau doi substituenți halo;
- 30 mai ales, substituit cu unu sau doi substituenți halo;
chiar mai ales, substituit cu un substituent halo;
cel mai ales, substituit cu un substituent clor.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă (a-1); și

35

Ar reprezintă



opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil;

40

în special, opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, ciano, -CF₃, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil;
mai ales, opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo sau -CF₃;

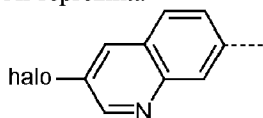
45

mai ales, opțional substituit cu unu sau doi substituenți halo;
mai ales, substituit cu unu sau doi substituenți halo;
chiar mai ales, substituit cu un substituent halo;
cel mai ales, substituit cu un substituent clor.

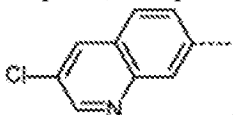
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

Het reprezintă (a-1); și

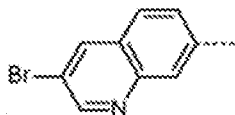
5 Ar reprezintă



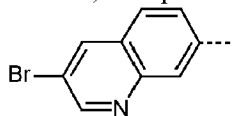
în special, Ar reprezintă



sau

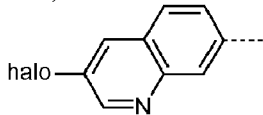


mai ales, Ar reprezintă



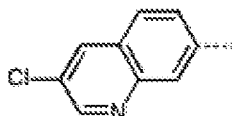
10

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă

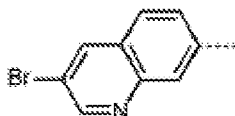


15

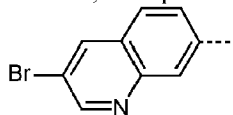
în special, Ar reprezintă



sau



mai ales, Ar reprezintă



20

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{5b} , R^{5g} și R^{5h} reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Q^1 reprezintă CR^{6a} , și Q^2 reprezintă CR^{6b} .

25

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care X reprezintă -O-; Q^1 reprezintă CR^{6a} , și Q^2 reprezintă CR^{6b} .

30

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care X reprezintă -O-; Q^1 reprezintă CH; și Q^2 reprezintă CR^H .

35

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{5b} , R^{5g} și R^{5h} reprezintă hidrogen;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-; în special, Y reprezintă -CH₂-; și Het reprezintă (a-1);

Q^1 reprezintă CR^{6a} ; și Q^2 reprezintă CR^{6b} ; în special, în care Q^1 reprezintă CH; și Q^2 reprezintă CH.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{5b} , R^{5g} și R^{5h} reprezintă hidrogen; Y reprezintă -O-; și

5 Het reprezintă (a-1);

Q^1 reprezintă CR^{6a} ; și Q^2 reprezintă CR^{6b} ; în special, în care Q^1 reprezintă CH; și Q^2 reprezintă CH.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Q^2 reprezintă CR^{6b} .

10 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$.

15 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Z reprezintă $-O-CH_2-$.

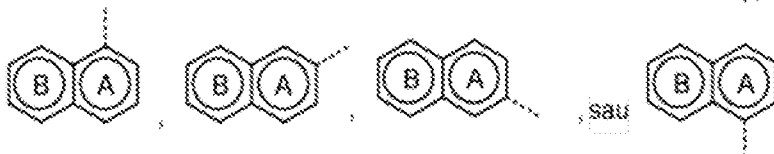
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$; X reprezintă -O-; și R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen.

20 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care X reprezintă -O- sau $-NR^{11}-$; în special, X reprezintă -O-.

25 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Het reprezintă (a-1); R^{3a} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}-$; și R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

30 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensati,

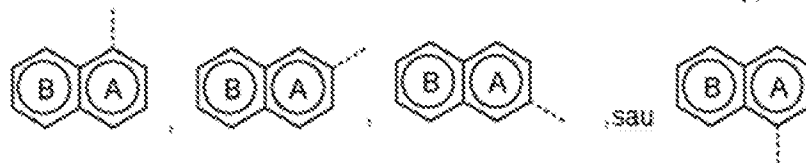


35 în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

40 Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}alchil$, $-N(C_{1-4}alchil)_2$, ciano, $-CF_3-C(=O)-NH-C_{1-4}alchil$, $-C(=O)-C_{1-4}alchil$, $C_{1-4}alchiloxi$ și $C_{1-4}alchil$ opțional substituit cu un $-NR^{10a}R^{10b}$;

R^{3a} , R^{3b} și R^{3c} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}-$; și R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

45 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensati,



50 în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{3a}, R^{3c}, R^{3b}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă -NR^{7a}R^{7b}, și R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

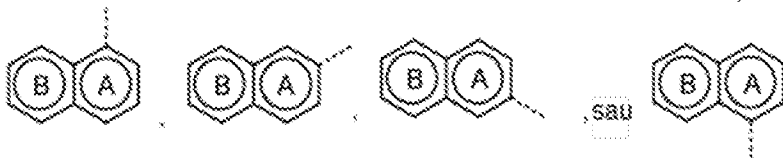
5 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă altceva decât halo.

10 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a}, R^{3c}, R^{3b}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă altceva decât halo.

15 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă -NR^{7a}R^{7b}, R^{7a} reprezintă hidrogen; R^{7b} reprezintă hidrogen.

20 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă -NH₂.

25 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensati,

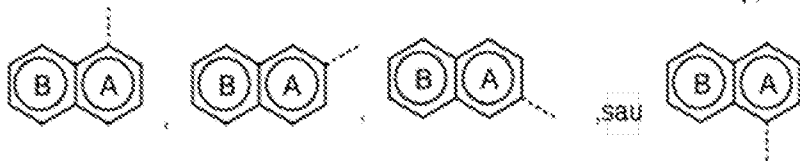


în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca, atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat; Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

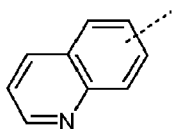
Het reprezintă (a-1); R^{3a} reprezintă -NR^{7a}R^{7b}, și R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

35 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensati,



40 în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca, atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensati, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic; Ar este substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b}; Het reprezintă (a-1); R^{3a} reprezintă -NR^{7a}R^{7b}, și R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

45 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃-C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil;

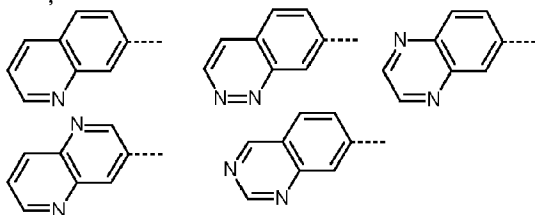
- 5 în special, opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, ciano, -CF₃, C₁₋₄alchiloxi și C₁₋₄alchil; mai ales, opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și -CF₃;

mai ales, opțional substituit cu un substituent halo;

mai ales, substituit cu un substituent halo;

chiar mai ales, substituit cu un substituent clor.

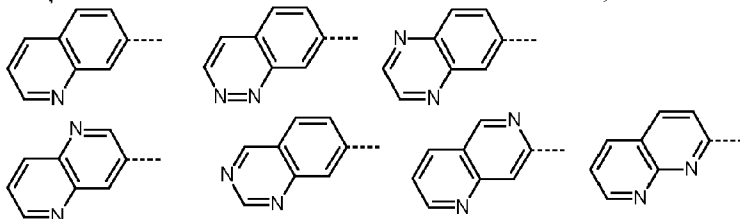
- 10 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



- 15 în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare; în special, în care Ar este opțional substituit cu un substituent, așa cum este definit în oricare dintre celelalte variante de realizare.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:

- 20 menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:

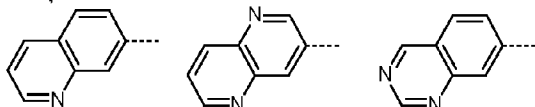


în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare;

în special, în care Ar este opțional substituit cu un substituent, așa cum este definit în oricare dintre

- 25 celelalte variante de realizare.

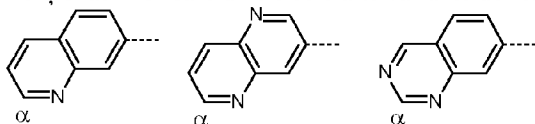
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



- 30 în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare; în special, în care Ar este opțional substituit cu un substituent, așa cum este definit în oricare dintre celelalte variante de realizare.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:

- 35 menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



în care fiecare Ar este opțional substituit în poziția α cu un substituent selectat din grupul constând din -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, și -NR^{10c}R^{10d}; R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cicloalchil, R¹³ și R¹⁴;

- 40

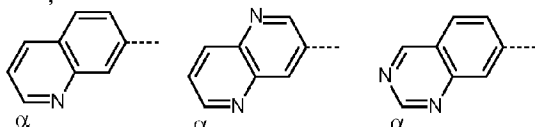
R^{13} reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, $S(=O)_p$ și N; sau un inel aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, $S(=O)_p$ și N;

5 inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din C_{1-4} alchil;

p reprezintă 1 sau 2;

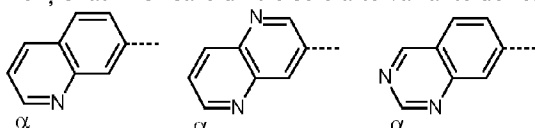
10 R^{14} reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



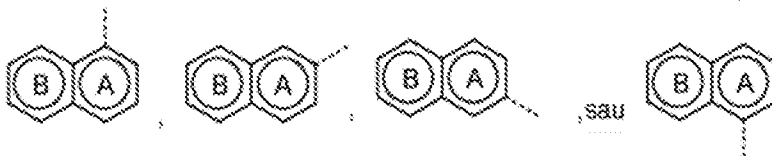
15 în care fiecare Ar este opțional substituit în poziția α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, $-NHR^{10d}$, și $-NR^{10c}R^{10d}$, și în care Ar este opțional substituit într-o altă poziție cu un substituent halo.

20 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este selectat din grupul constând din:



în care fiecare Ar este substituit în poziția α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, $-NHR^{10d}$, și $-NR^{10c}R^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit într-o altă poziție cu un substituent halo.

25 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri constând din două inele cu 6 membri condensați,

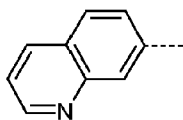


30 în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat; în care fiecare Ar este opțional substituit în conformitate cu oricare dintre celelalte variante de realizare; în special, în care Ar este opțional substituit cu un substituent, așa cum este definit în oricare dintre celelalte variante de realizare.

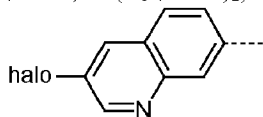
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este opțional substituit cu un substituent, așa cum este definit în oricare dintre celelalte variante de realizare.

40 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți fiecare selectați în mod independent din grupul constând din halo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, ciano, $-CF_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}$ alchil, $-C(=O)-C_{1-4}$ alchil, C_{1-4} alchiloxi, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alchil, C_{2-6} alchenil, C_{1-4} alchil substituit cu un C_{1-4} alchiloxi, și C_{1-4} alchil opțional substituit cu un $-NR^{10a}R^{10b}$.

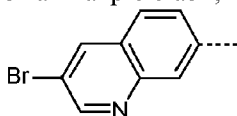
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă



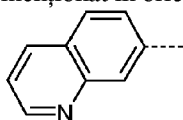
Ar este opțional substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano și -CF₃; mai ales, Ar reprezintă



5 chiar mai preferabil, Ar reprezintă

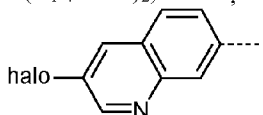


Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Ar reprezintă

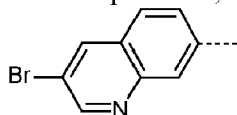


10

Ar este substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano și -CF₃; mai ales, Ar reprezintă



chiar mai preferabil, Ar reprezintă

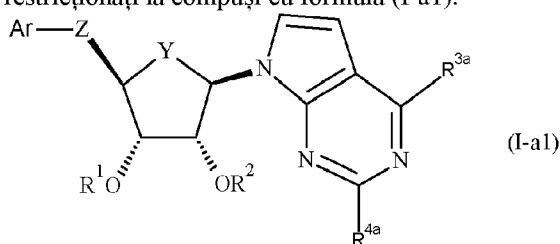


15

Het reprezintă (a-1); R^{3a} reprezintă -NR^{7a}R^{7b}, și R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup a acestora așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care compușii cu Formula (I) sunt restricționați la compuși cu formula (I-a1):

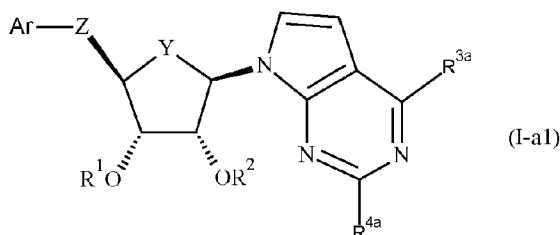
20



Va fi clar că toate variabilele din structura Formulei (I-a1) pot fi definite așa cum au fost definite pentru compușii cu Formula (I) sau orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare.

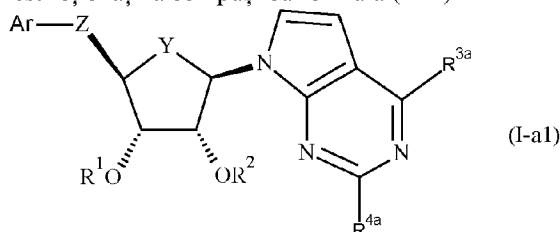
25

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup a acestora așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care compușii cu Formula (I) sunt restricționați la compuși cu formula (I-a1):

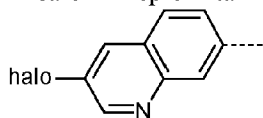


în care R^{3a} reprezintă $-NH_2$; și R^{4a} reprezintă hidrogen.

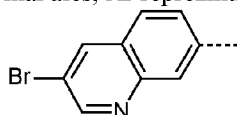
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup a acestora așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care compușii cu Formula (I) sunt restricționați la compuși cu formula (I-a1):



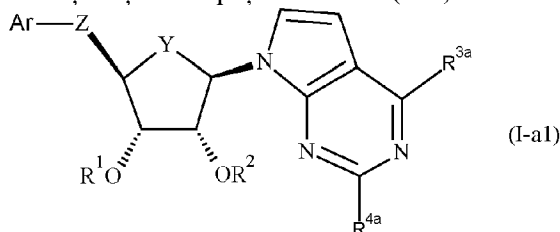
în care R^{3a} reprezintă $-NH_2$; R^{4a} reprezintă hidrogen; și Ar reprezintă



mai ales, Ar reprezintă



Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup a acestora așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care compușii cu Formula (I) sunt restricționați la compuși cu formula (I-a1):



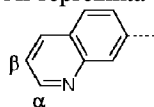
în care

R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

R^{3a} reprezintă hidrogen, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-OC_{1-4}$ alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen; și

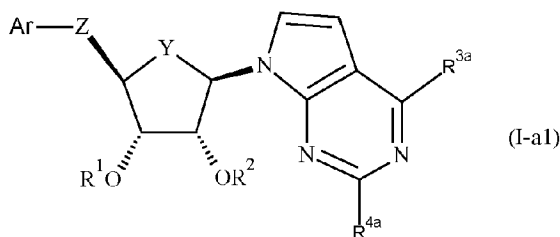
Ar reprezintă



în care Ar este substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I-a1)



în care

R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

R^{3a} reprezintă hidrogen, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-OC_{1-4}$ alchil;

5 R^{7a} reprezintă hidrogen;

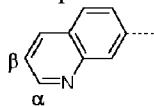
R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

Z reprezintă $-CH_2CH_2-$;

Y reprezintă $-CH_2-$ sau $-CF_2-$; în special $-CH_2-$;

R^{4a} reprezintă hidrogen; și

10 Ar reprezintă

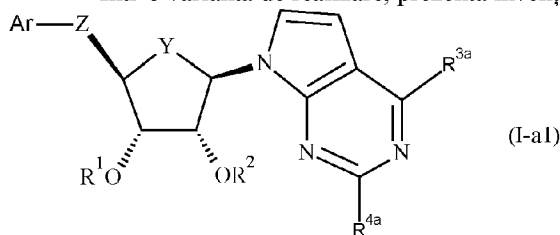


în care Ar este substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo;

15 R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil;

și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I-a1)



în care

R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

R^{3a} reprezintă hidrogen, $-NR^{7a}R^{7b}$, sau $-OC_{1-4}$ alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

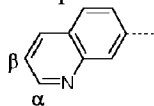
25 Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă $-O-$;

Y reprezintă $-CH_2-$ sau $-CF_2-$; în special $-CH_2-$;

R^{4a} reprezintă hidrogen; și

Ar reprezintă



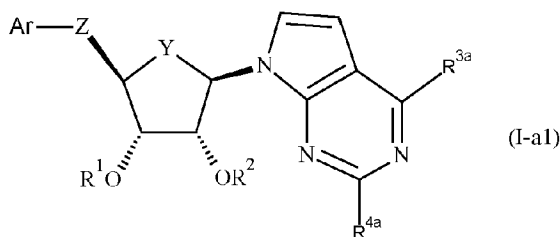
30 în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil, $-N(C_{1-4}$ alchil) $_2$, $-NHR^{10d}$, $-NR^{10c}R^{10d}$, și

în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo;

35 R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil;

și săruri de adădire acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I-a1)



în care

R^1 și R^2 reprezintă hidrogen;

R^{3a} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}$;

5 R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

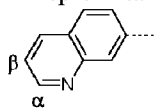
Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă $-O-$;

Y reprezintă $-CH_2-$;

10 R^{4a} reprezintă hidrogen; și

Ar reprezintă



în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu $-NH_2$; și în care Ar este substituit în poziția indicată prin β cu un substituent halo, în special Br;

15 și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$.

20 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen;

25 X reprezintă $-O-$.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

30 R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-O-$;

Het reprezintă (a-1).

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

35 Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-O-$;

Het reprezintă (a-1);

40 R^{3a} reprezintă $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen.

Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care X reprezintă $-O-$.

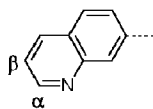
Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CH_2CH_2-$;

50 R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-O-$;

Ar reprezintă



în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ și $-\text{NHR}^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

- 5 cu condiția, totuși, ca Ar să fie substituit în cel puțin una dintre pozițiile indicate prin α sau β ;
 Het reprezintă (a-1);
 R^{3a} reprezintă $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;
 R^{7a} reprezintă hidrogen;
 R^{7b} reprezintă hidrogen.
- 10 Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care
 Het reprezintă (a-1);
 R^{3a} reprezintă $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;
- 15 R^{7a} reprezintă hidrogen;
 R^{7b} reprezintă hidrogen.
- Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care
- 20 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} și R^{3e} reprezintă $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;
 R^{7a} reprezintă hidrogen;
 R^{7b} reprezintă hidrogen, C_{3-6} cicloalchil sau C_{1-4} alchil.
- Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care
- 25 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} și R^{3e} reprezintă $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;
 R^{7a} reprezintă hidrogen;
 R^{7b} reprezintă hidrogen.
- Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție acceptabile farmaceutic și la solvați ai acestora, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care R^{11} reprezintă hidrogen, C_{1-4} alchil sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil și $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alchil})_2$; și
- 30 R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C_{3-6} cicloalchil; R^{14} ; C_{3-6} cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-\text{OH}$ și $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, $-\text{OH}$ și $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C_{3-6} cicloalchil și R^{14} .
- Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrup al acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante de realizare, în care Y reprezintă $-\text{CH}_2-$; și Z reprezintă $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.
- Într-o variantă de realizare, prezenta invenție se referă la un subgrup cu Formula (I) așa cum este definit în schemele generale de reacție.
- 45 Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 2 și 58.
- Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 2 și 80.
- Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 și 81.
- 50 Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 2, 58, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 154, 159, 235, 240 și 247.
- Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 2 și 58,
- 55 și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.
- Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 2 și 80,
- și săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 și 81, și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 2, 58, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 154, 159, 235, 240 și 247 și săruri de aditie acceptabile farmaceutic, și solvați ai acestora.

Într-o variantă de realizare, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din oricare dintre compușii exemplificați, și bazele libere, sărurile de aditie acceptabile farmaceutic și solvații acestora.

Toate combinațiile posibile ale variantelor de realizare indicate mai sus sunt considerate a fi cuprinse în sfera de întindere a acestei invenții.

Metode de preparare

În această secțiune, ca și în toate celelalte secțiuni, cu excepția cazului în care contextul indică altfel, referirile la Formula (I) includ, de asemenea, toate celelalte subgrupuri și exemple ale acestora, așa cum este definit aici.

Prepararea generală a unor exemple tipice de compuși cu Formula (I) este descrisă mai jos și în exemplele specifice, și sunt preparate, în general, din materii prime care sunt, fie disponibile comercial, fie preparate prin procedee standard de sinteză utilizate în mod obișnuit de către specialiștii în domeniu. Următoarele scheme sunt menite doar să reprezinte exemple ale invenției, și nu sunt în niciun caz menite să fie o limitare a invenției.

În mod alternativ, compușii din prezenta invenție pot fi preparați, de asemenea, prin protocoale de reacție analoge, așa cum este descris în schemele generale de mai jos, combinate cu procedee standard de sinteză utilizate în mod obișnuit de către specialiștii în domeniul chimiei organice.

Persoana de specialitate își va da seama că în reacțiile descrise în Scheme, poate fi necesar să se protejeze grupările funcționale reactive, de exemplu, grupările hidroxi, amino sau carboxi, acolo unde acestea sunt dorite în produsul final, pentru a evita participarea lor nedorită la reacții. Grupările protectoare convenționale pot fi utilizate în conformitate cu practica standard. Acest lucru este ilustrat în exemplele specifice.

Persoana de specialitate își va da seama că în reacțiile descrise în Scheme, poate fi recomandabil sau necesar să se efectueze reacția în atmosferă inertă, cum ar fi, de exemplu, în atmosferă de N₂ gazos, de exemplu, atunci când NaH este folosit în reacție.

Va fi evident pentru persoana de specialitate că poate fi necesar să se răcească amestecul de reacție înainte de desfășurarea reacției (se referă la seria de manipulări necesare pentru a izola și purifica produsul (produsele) unei reacții chimice, cum ar fi, de exemplu, stingere, cromatografie pe coloană, extracție).

Persoana de specialitate își va da seama că încălzirea amestecului de reacție sub agitare poate îmbunătăți rezultatul reacției. În unele reacții, încălzirea cu microunde poate fi utilizată în locul încălzirii convenționale pentru a scurta timpul total de reacție.

Persoana de specialitate își va da seama că o altă secvență a reacțiilor chimice prezentate în Schemele de mai jos poate conduce, de asemenea, la compusul dorit cu Formula (I).

Persoana de specialitate își va da seama că intermediarii și compușii prezentați în schemele de mai jos pot fi funcționalizați suplimentar conform metodelor bine cunoscute de către persoana de specialitate în domeniu.

Persoana de specialitate își va da seama că mai mulți compuși cu formula (I) pot fi preparați utilizând protocoale de sinteză similare descrise în schemele de mai jos.

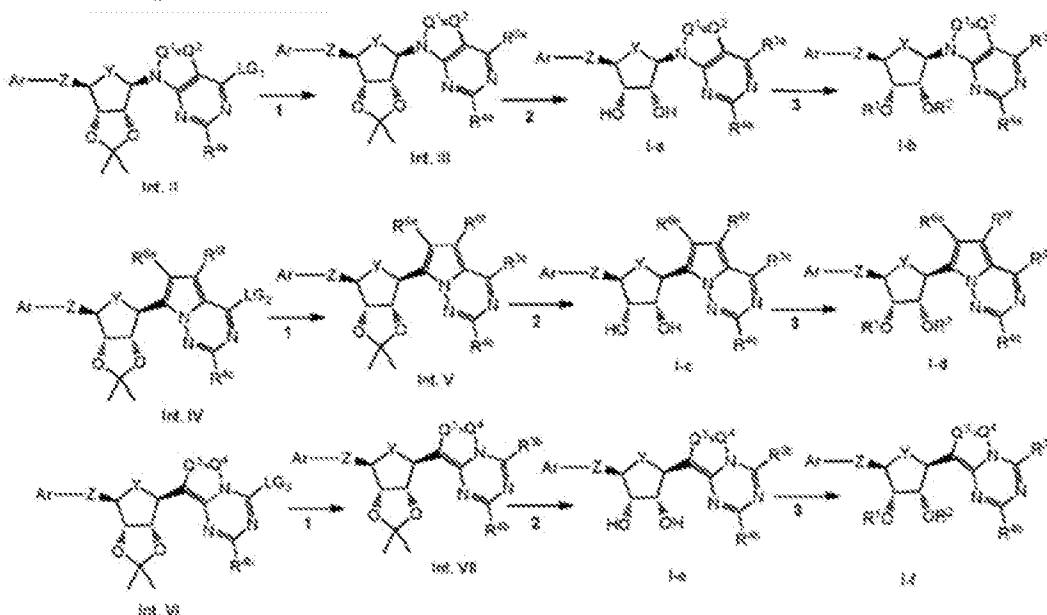
În cazul în care una dintre materiile prime este disponibilă sub formă de sare, persoana de specialitate își va da seama că poate fi necesar să se trateze mai întâi sarea cu o bază, cum ar fi, de exemplu, N,N-diizopropiletilamină (DIPEA).

Toate variabilele sunt definite așa cum este menționat mai sus, cu excepția cazului în care se indică altfel sau în care este clar din context.

Persoana de specialitate va înțelege că reacțiile chimice analoge, așa cum este descris în Schemele 1 până la 9, pot fi aplicate, de asemenea, pentru a se obține compuși cu Formula (I), în care Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic (a-4) sau (a-5). Câteva exemple tipice sunt ilustrate în exemplele specifice. În plus, această informație poate fi combinată cu procedee standard de sinteză utilizate în mod obișnuit de către specialiștii în domeniul chimiei organice pentru a obține mai mulți compuși cu Formula (I) în care Het reprezintă (a-4) sau (a-5).

În general, compușii cu Formula (I) pot fi preparați în conformitate cu Schema 1:

Schema generală 1



În schema 1, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă adecvată, cum ar fi, de exemplu, halogen; 'LG₂' este definit ca o grupare scindabilă adecvată, cum ar fi, de exemplu, halogen sau -SCH₃. 'LG₃' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi halogen și -SCH₃. Toate celelalte variabile din Schema 1 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.

În schema 1, se aplică, de obicei, următoarele condiții de reacție:

1: Seturi diferite de condiții de reacție în funcție de definiția lui R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c}:

1a: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este halogen, etapa 1 poate fi omisă.

1b: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este NR^{7a}R^{7b}, în prezența unei amine adecvate cu formula HNR^{7a}R^{7b}, cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, H₂O, MeOH sau EtOH, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100-130 °C, de obicei, în condiții de microunde sau folosind un vas de autoclavă pentru încălzire.

1c: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este -O-C₁₋₄alchil, în prezența unui HO-C₁₋₄alchil adecvat, cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, NaH, terț-butoxid de potasiu (tBuOK) într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran (THF) la o temperatură adecvată.

În mod alternativ, în prezența HO-C₁₋₄alchil adecvat ca solvent, cu un acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, HCl

1d: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este hidrogen, în condiții de hidrogenare: atmosferă în atmosferă de H₂ gazos, în prezența unui catalizator, cum ar fi, de exemplu, Raney Ni, Pd/C (de exemplu, 5 % în greutate sau 10 % în greutate) sau Pt/C (de exemplu, 5 % în greutate) într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol (MeOH), etanol (EtOH) sau THF;

1e: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este C₁₋₄alchil, în prezența unui acid sau ester boronic adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid metilboronic, cu un catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen și cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, K₃PO₄ într-un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi, de exemplu, raport dioxan/H₂O de 5 la 1, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C;

2: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, HCl 4M în dioxan sau HCl 4M în MeOH, cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, MeOH, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei; sau, în mod alternativ, în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid trifluoracetic (TFA) în diclormetan (DCM) la o temperatură adecvată, sau acid acetic în THF și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei.

3: în prezența unei anhidride acide adecvate cu formula (C₁₋₄alchil C=O)₂O cu un solvent adecvat, cum ar fi piridină, la o temperatură adecvată. Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este NH₂, (C₁₋₄alchil C=O)₂O poate reacționa cu NH₂ pentru a se obține intermediar N(C₁₋₄alchil C=O)₂. Un astfel de intermediar poate fi transformat în produsul vizat într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, MeOH, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100-130°C, în condiții de cuptor cu microunde sau folosind un vas de autoclavă pentru încălzire. Reacția poate beneficia de prezența unui acid, cum ar fi HCl sau C₁₋₄alchilCO₂H.

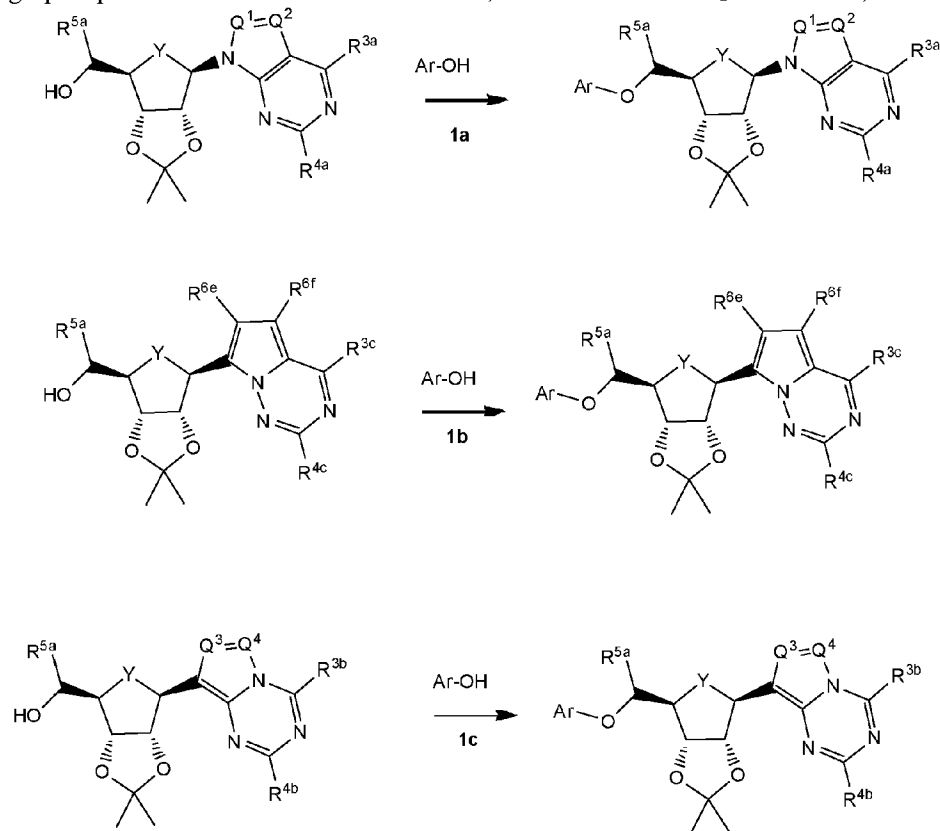
Materiile prime din schema 1 sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în schemele generale următoare.

Schema generală 2a

În general, intermediari cu Formula III, V și VII, în care Z reprezintă $-O-CHR^{5a}$ - pot fi preparați în conformitate cu Schema 2a. Toate celelalte variabile din Schema 2a sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții. Persoana de specialitate își va da seama că este nevoie de o

5

grupare protectoare adecvată atunci când R^{3a} , R^{3b} sau R^{3c} este $-NH_2$ sau $-NHR^{7b}$;



În schema 2a, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: Reacția Mitsunobu:

1a: În prezența PPh_3 , azodicarboxilat de diizopropil (DIAD) sau azodicarboxilat de dietil (DEAD) sau bis(1,1-dimetiletil)-azodicarboxilat (DBAD) pe suport de polimer, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF anhidru, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei.

10

1b: În prezența trifenilfosfinei (PPh_3), DIAD sau DEAD într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF anhidru la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei.

1c: În prezența cianometiltrimetilfosforanului (CMBP) sau a cianometiltrimetilfosforanului (CMMP), într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, toluen anhidru, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, $80^\circ C$.

15

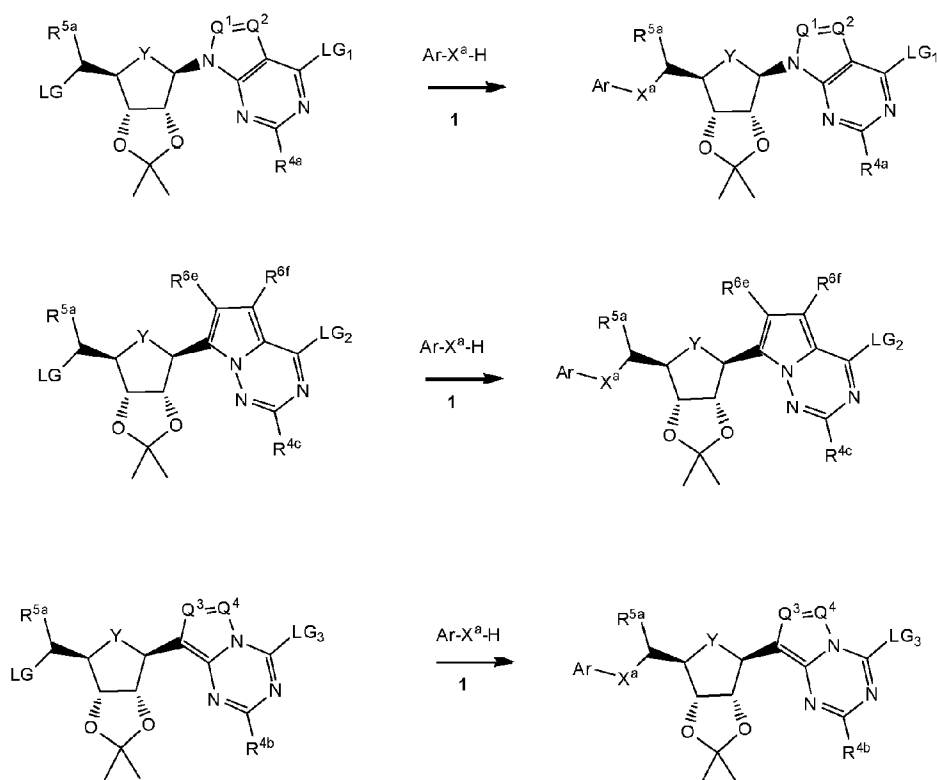
Materiile prime din schema 2a sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în schemele generale următoare. Persoana de specialitate își va da seama că atunci când R^{5a} este C_{1-4} alchil, diferiții izomeri pot fi separați unul de celălalt utilizând cromatografie de lichid de înaltă performanță în fază inversă (RP-HPLC) sau cromatografie de fluid supercritic (SFC).

20

Schema generală 2b

Intermediari cu Formula II, IV și VI, în care Z reprezintă $-X^a-CHR^{5a}-$, pot fi preparați în conformitate cu Schema 2b. În schema 2b, ' X^a ' este definit ca O sau S; ' LG ' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen, mesilat (MsO) și tosilat ($TosO$), preferabil, $TosO$. ' LG_1 ' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen; ' LG_2 ' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-SCH_3$. ' LG_3 ' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-SCH_3$. Toate celelalte variabile din Schema 2b sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.

25



Int. VI

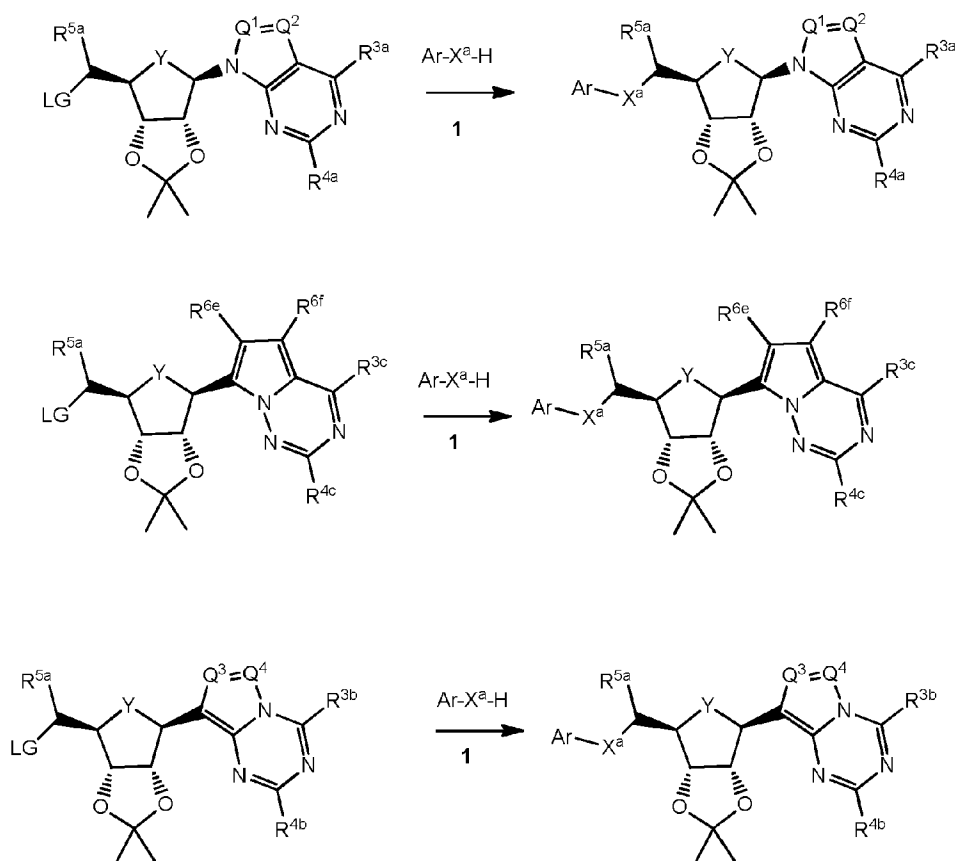
În schema 2b, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unei baze, cum ar fi, de exemplu, K₂CO₃, trietilamină (Et₃N) sau DIPEA, într-un solvent adecvat, cum ar fi CH₃CN, DCM sau N,N-dimetilacetamidă (DMA).

5 Materiile prime din schema 2b sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în următoarele scheme generale. Persoana de specialitate își va da seama că atunci când R^{5a} este C₁₋₄alchil, diferiții izomeri pot fi separați unul de celălalt utilizând cromatografie de lichid de înaltă performanță în fază inversă (RP-HPLC) sau cromatografie de fluid supercritic (SFC).

10 Schema generală 2c

Intermediari III, V și VII, în care Z reprezintă -X^a-CHR^{5a}-, pot fi preparați în conformitate cu Schema 2c. În schema 2c, 'X^a' este definit ca O sau S. 'LG' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen, MsO sau TosO, preferabil, TosO. Toate celelalte variabile din Schema 2c sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții. Persoana de specialitate își va da seama că este nevoie de o grupare protectoare adecvată atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este -NH₂ sau -NHR^{7b}.



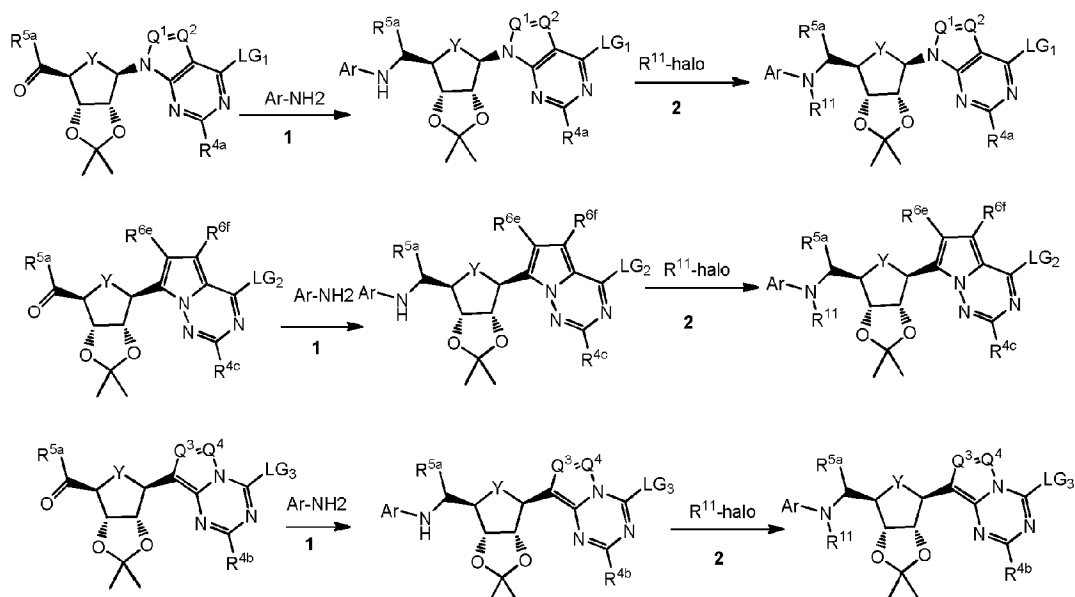
În schema 2c, se aplică următoarele condiții de reacție:

1. 1: în prezența unei baze, cum ar fi, de exemplu, K_2CO_3 , Et_3N sau DIPEA, într-un solvent adecvat, cum ar fi CH_3CN , DCM sau N,N-dimetilacetamidă (DMA).

5 Materiile prime din schema 2c sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în următoarele scheme generale. Persoana de specialitate își va da seama că atunci când R^{5a} este C_{1-4} alchil, diferiții izomeri pot fi separați unul de celălalt utilizând cromatografie de lichid de înaltă performanță în fază inversă (RP-HPLC) sau cromatografie de fluid supercritic (SFC).

10 Schema generală 3

În general, intermediari, în care Z reprezintă $-\text{X-CHR}^{5a}-$; și în care X reprezintă $-\text{NH}-$ sau $-\text{NR}^{11}-$, pot fi preparați în conformitate cu Schema 3. În schema 3, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen; 'LG₂' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. 'LG₃' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. Toate celelalte variabile din Schema 3 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.



În schema 3, se aplică următoarele condiții de reacție:

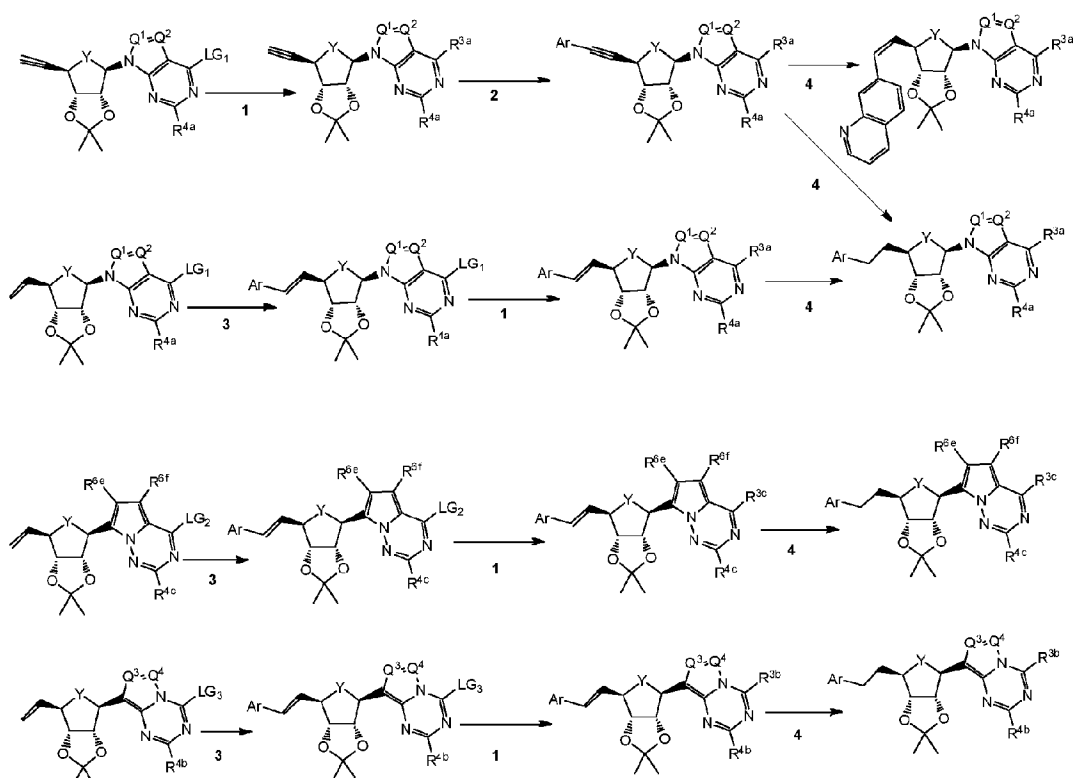
1. 1: în prezența unui reactiv de reducere adecvat, cum ar fi, de exemplu, triacetoxiborohidru de sodiu ($\text{NaBH}(\text{AcO})_3$) împreună cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DCM, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei; sau, în mod alternativ, NaBH_3CN împreună cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, MeOH, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între temperatura camerei și 50°C .

2. 2: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, NaH împreună cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF anhidru, *N,N*-dimetilformamidă (DMF), DMA la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între temperatura camerei și 50°C .

Materiile prime din schema 3 sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în partea experimentală specifică. Persoana de specialitate își va da seama că atunci când R^{5a} este C_{1-4} alchil, diferiții izomeri pot fi separați unul de celălalt utilizând cromatografie de lichid de înaltă performanță în fază inversă (RP-HPLC) sau cromatografie de fluid supercritic (SFC).

Schema generală 4

În general, intermediari, în care Z reprezintă $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ sau $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, pot fi preparați în conformitate cu Schema 4. În schema 4, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen; 'LG₂' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. 'LG₃' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. Toate celelalte variabile din Schema 4 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.



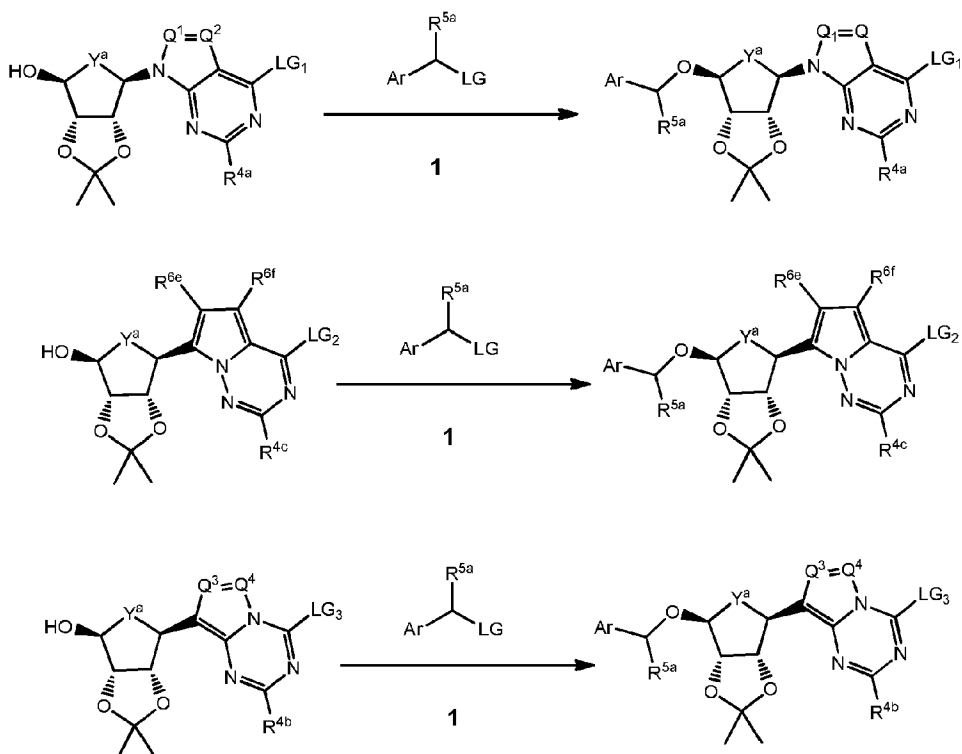
În schema 4, se aplică următoarele condiții de reacție:

1. 1: În prezența unei amine adecvate, cum ar fi HNR'R'' sau NaOR', cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, H₂O, MeOH sau EtOH, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100-130°C în condiții de microunde sau folosind un vas de autoclavă pentru încălzire.
 2. 2: În prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) și iodură de cupru (I) într-un solvent adecvat, cum ar fi, 2-metiltetrahidrofuran cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, trietilamină la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 80°C.
 3. 3: În prezența unei sări adecvate, cum ar fi, de exemplu, clorură de tetraetilamoniu (Et₄NCl), într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu DMF, cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, DIPEA, și un catalizator de paladiu, cum ar fi, de exemplu, Pd(OAc)₂ (acetat de paladiu(II)) la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C.
 4. 4: În prezența unei atmosfere gazoase de H₂ și a unui catalizator, cum ar fi, de exemplu, Pd/C (de exemplu, 5 % în greutate sau 10 % în greutate) într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, MeOH.
- Materiile prime din schema 4 sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în partea experimentală specifică.

Schema generală 5

În general, intermediari în care Y reprezintă CH₂ sau CF₂, denumit aici Y^a, și în care Z reprezintă -CH₂O-, pot fi preparați în conformitate cu Schema 5.

În schema 5, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen; 'LG₂' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau -SCH₃. 'LG₃' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, halogen sau -SCH₃. Toate celelalte variabile din Schema 5 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.

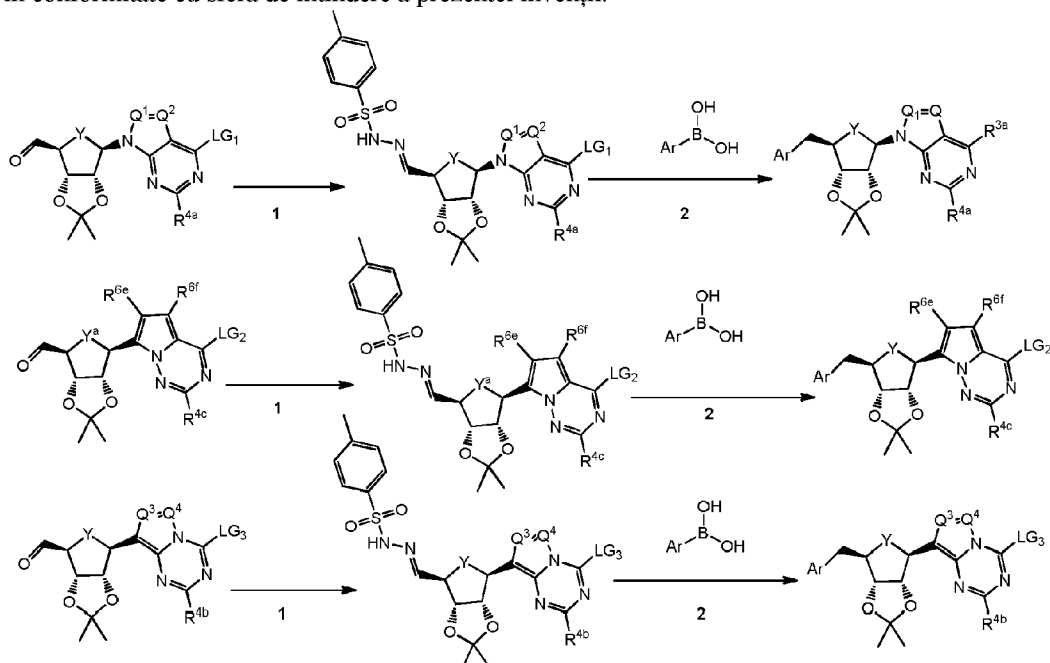


În schema 5, se aplică următoarele condiții de reacție:

1. 1: în prezența unei baze, cum ar fi, de exemplu, K_2CO_3 , Et_3N sau $DIPEA$, într-un solvent adecvat, cum ar fi, CH_3CN , DCM sau N,N -dimetilacetamidă (DMA).

5 Schema generală 6

În general, intermediari în care Z reprezintă $-CH_2-$ pot fi preparați în conformitate cu Schema 6. În schema 6, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen; 'LG₂' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-SCH_3$. 'LG₃' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-SCH_3$. Toate celelalte variabile din Schema 6 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.



În schema 6, se aplică următoarele condiții de reacție:

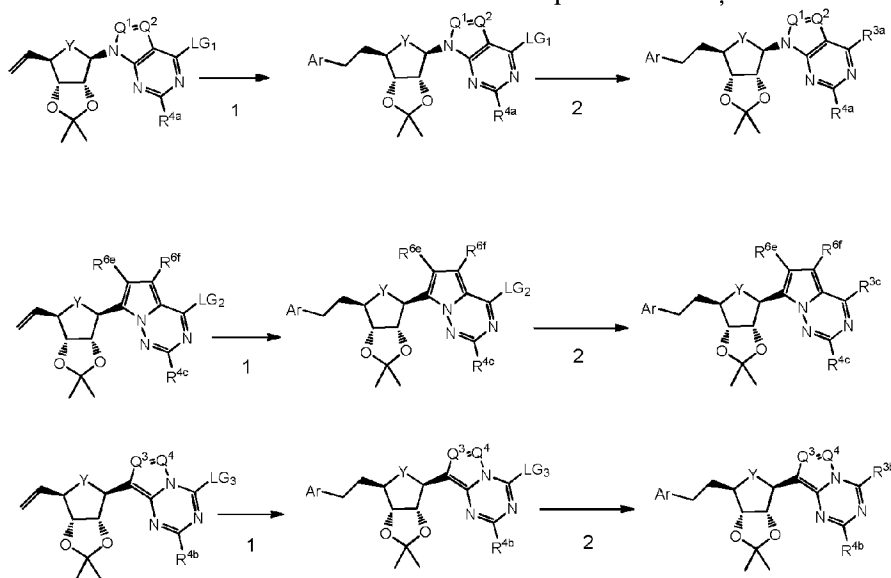
1. 1: în prezența tosilhidrazidei, cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, $MeOH$, $EtOH$ sau DCM , la o temperatură adecvată, cum ar fi, temperatura camerei.

15 2. 2: în prezența acizilor boronici, cu o bază adecvată, cum ar fi K_2CO_3 , Na_2CO_3 , CS_2CO_3 , cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1,4-dioxan la o temperatură adecvată, cum ar fi $90^\circ C$.

Materiile prime din schema 6 sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în partea experimentală specifică.

Schema generală 7

- 5 În general, intermediari în care Z reprezintă $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pot fi preparați în conformitate cu Schema 7. În schema 7, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen; 'LG₂' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. 'LG₃' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. Toate celelalte variabile din Schema 7 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.



În schema 7, se aplică, de obicei, următoarele condiții de reacție:

1: Într-o primă etapă, în prezența unui precursor de alchenă și a unei soluții de 9-borabicyclo(3.3.1)nonan (9-BBN) 0,5 M în THF în atmosferă de azot, la o temperatură între temperatura camerei și cea de reflux, și un timp de reacție între 1 până la 3 ore. Într-o a doua etapă, în prezența, de exemplu, a unei Ar-bromură sau Ar-iodură adecvată și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalladiu(II) și în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu fosfat de potasiu tribazic într-un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF și apă, la o temperatură adecvată între 50°C și cea de reflux, și un timp de reacție adecvat, între 1 și 3 ore.

2: Seturi diferite de condiții de reacție în funcție de definiția lui R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c}:

2a: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este halogen, etapa 1 poate fi omisă.

2b: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este NR^{7a}R^{7b}, în prezența unei amine adecvate cu formula HNR^{7a}R^{7b}, cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, H₂O, MeOH sau EtOH, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100-130 °C, de obicei, în condiții de microunde sau folosind un vas de autoclavă pentru încălzire.

2c: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este -O-C₁₋₄alchil, în prezența unui HO-C₁₋₄alchil adecvat, cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, NaH, tert-butoxid de potasiu (tBuOK) într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran (THF) la o temperatură adecvată. În mod alternativ, în prezența HO-C₁₋₄alchil adecvat ca solvent, cu un acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, HCl

2d: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este hidrogen, în condiții de hidrogenare: atmosferă în atmosferă de H₂ gazos, în prezența unui catalizator, cum ar fi, de exemplu, Raney Ni, Pd/C (de exemplu, 5 % în greutate sau 10 % în greutate) sau Pt/C (de exemplu, 5 % în greutate) într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol (MeOH), etanol (EtOH) sau THF;

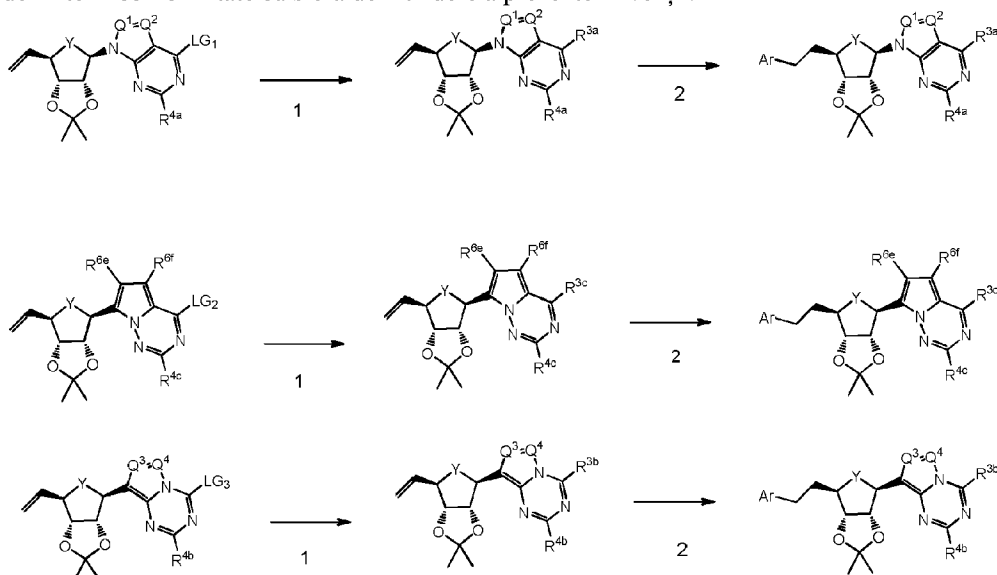
2e: Atunci când R^{3a}, R^{3b} sau R^{3c} este C₁₋₄alchil, în prezența unui acid sau ester boronic adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid metilboronic, cu un catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen, și cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, K₃PO₄ într-un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi, de exemplu, raport dioxan/H₂O de 5 la 1, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C.

Materiile prime din schema 7 sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în partea experimentală specifică.

Schema generală 8

În general, intermediari în care Z reprezintă $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pot fi preparați în conformitate cu Schema 8. În schema 8, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen; 'LG₂'

este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. 'LG₃' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen sau $-\text{SCH}_3$. Toate celelalte variabile din Schema 8 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.



În schema 8, se aplică, de obicei, următoarele condiții de reacție:

1: Seturi diferite de condiții de reacție în funcție de definiția lui R^{3a} , R^{3b} sau R^{3c} :

1a: Atunci când R^{3a} , R^{3b} sau R^{3c} este halogen, etapa 1 poate fi omis.

1b: Atunci când R^{3a} , R^{3b} sau R^{3c} este $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$, în prezența unei amine adecvate cu formula $\text{HNR}^{7a}\text{R}^{7b}$, cu un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, H_2O , MeOH sau EtOH , la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între $100\text{--}130^\circ\text{C}$, de obicei, în condiții de microunde sau folosind un vas de autoclavă pentru încălzire.

1c: Atunci când R^{3a} , R^{3b} sau R^{3c} este $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$, în prezența unui $\text{HO}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ adecvat, cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, NaH , terț-butoxid de potasiu (tBuOK) într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran (THF) la o temperatură adecvată. În mod alternativ, în prezența $\text{HO}-\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ adecvat ca solvent, cu un acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, HCl .

1d: Atunci când R^{3a} , R^{3b} sau R^{3c} este hidrogen, în condiții de hidrogenare: atmosferă în atmosferă de H_2 gazos, în prezența unui catalizator, cum ar fi, de exemplu, Raney Ni , Pd/C (de exemplu, 5 % în greutate sau 10 % în greutate) sau Pt/C (de exemplu, 5 % în greutate) într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol (MeOH), etanol (EtOH) sau THF ;

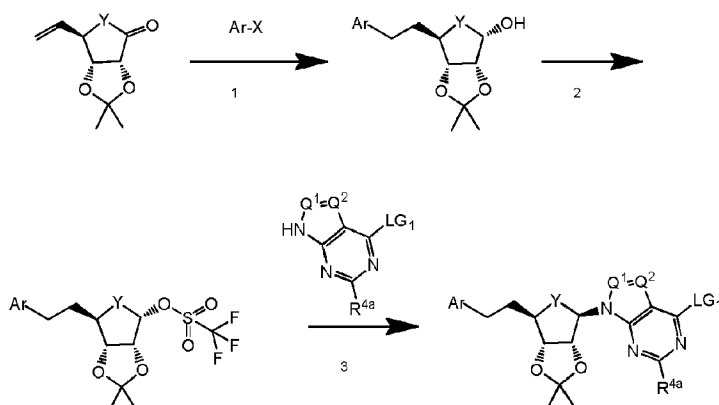
1e: Atunci când R^{3a} , R^{3b} sau R^{3c} este $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$, în prezența unui acid sau ester boronic adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid metilboronic, cu un catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen și cu o bază adecvată, cum ar fi, de exemplu, K_3PO_4 într-un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi, de exemplu, raport dioxan/ H_2O de 5 la 1, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C ;

2: Într-o primă etapă, în prezența unui precursor de alchenă și a unei soluții de 9-BBN 0,5 M în THF în atmosferă de azot la o temperatură între temperatura camerei și cea de reflux, și un timp de reacție între 1 până la 3 ore. Într-o a doua etapă, în prezența unei (het)arilbromură sau (het)ariliodură adecvată și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) și în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu tribazic într-un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF și apă, la o temperatură adecvată între 50°C și cea de reflux, și un timp de reacție adecvat între 1 și 3 ore.

Materiile prime din schema 8 sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în partea experimentală specifică.

Schema generală 9

În general, intermediari, așa cum este arătat în Schema 9, în care Z reprezintă $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, pot fi preparați în conformitate cu Schema 9. În schema 9, 'LG₁' este definit ca o grupare scindabilă, cum ar fi, de exemplu, halogen. Toate celelalte variabile din Schema 9 sunt definite în conformitate cu sfera de întindere a prezentei invenții.



1. 1: Într-o primă etapă, în prezența unui precursor de alchenă și a unei soluții de 9-BBN 0,5 M în THF în atmosferă de azot la o temperatură între temperatura camerei și cea de reflux, și un timp de reacție între 1 până la 3 ore. Într-o a doua etapă, în prezența, de exemplu, a unei Ar-bromură sau Ar-iodură adecvată (X fiind Br sau, respectiv, I) și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalladiu(II), și în prezența unei baze adecvate, cum ar fi de exemplu fosfat de potasiu tribazic, într-un amestec de solvenți adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF și apă, la o temperatură adecvată între 50°C și cea de reflux, și un timp de reacție adecvat între 1 și 3 ore.

2. 2: În prezența anhidridei triflice și a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, piridină, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DCM, la o temperatură adecvată, de exemplu, 0°C, într-o atmosferă inertă de N₂ gazos.

3. 3: În prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu Cs₂CO₃ într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DMF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, într-o atmosferă inertă de N₂ gazos.

Materiile prime din schema 9 sunt disponibile comercial sau pot fi preparate prin mijloace standard evidente pentru specialiștii în domeniu, sau așa cum este descris în partea experimentală specifică.

În toate aceste preparate, produșii de reacție pot fi izolați din mediul de reacție și, dacă este necesar, pot fi purificați suplimentar conform metodologiilor cunoscute în general în domeniu, cum ar fi, de exemplu, extracție, cristalizare, triturare și cromatografie.

Formele chirale pure ale compușilor cu Formula (I) formează un grup preferat de compuși. Prin urmare, formele chirale pure ale intermediarilor și formele lor de sare sunt deosebit de utile pentru prepararea compușilor chirali puri cu Formula (I). De asemenea, amestecurile enantiomerice ale intermediarilor sunt utile pentru prepararea compușilor cu Formula (I) cu configurația corespunzătoare.

Farmacologie

S-a descoperit că compușii din prezenta invenție inhibă activitatea PRMT5.

În special, compușii din prezenta invenție se leagă la enzima PRMT5, și concurează cu substratul natural SAM (S-adenosil-L-metionină) pentru a inhiba o astfel de enzimă.

Prin urmare, se anticipează că compușii conform prezentei invenții sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utile pentru tratarea sau prevenirea, în special, tratarea, unor boli, cum ar fi o tulburare a sângelui, tulburări metabolice, tulburări autoimune, cancer, boli inflamatorii, boli cardiovasculare, boli neurodegenerative, pancreatită, insuficiență multiorganică, boli de rinichi, agregare plachetară, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei, leziuni pulmonare, și altele asemenea.

În special, compușii conform prezentei invenții sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utile pentru tratarea sau prevenirea, în special, tratarea bolilor, cum ar fi, alergii, astm, cancer hematopoietic, cancer pulmonar, cancer de prostată, melanom, tulburări metabolice, diabet, obezitate, tulburări ale sângelui, siclemie, și altele asemenea.

Compușii conform prezentei invenții sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utile pentru tratarea sau prevenirea, în special, tratarea unor boli, cum ar fi o tulburare proliferativă, cum ar fi o boală autoimună, cancer, un neoplasm benign sau o boală inflamatorie.

Compușii conform prezentei invenții sau compozițiile farmaceutice ale acestora pot fi utile pentru tratarea sau prevenirea, în special, tratarea, unor boli, cum ar fi, o tulburare metabolică care cuprinde diabet, obezitate; o tulburare proliferativă care cuprinde cancer, cancer hematopoietic, cancer pulmonar, cancer de prostată, melanom sau cancer pancreatic; boală de sânge; hemoglobinopatie; siclemie; β-talesemie, o boală inflamatorie și boală autoimună, de ex., artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren, diareea, boală de reflux gastroesofagian, și altele asemenea.

În unele variante de realizare, inhibarea PRMT5 de către un compus administrat poate fi utilă în tratarea sau prevenirea, în special, tratarea următoarei liste nelimitative de cancere: cancer de sân, cancer pulmonar, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer hematopoietic, limfom, meduloblastom, adenocarcinom de rect, adenocarcinom de colon, cancer gastric, cancer pancreatic, cancer hepatic, carcinom adenoid chistic, adenocarcinom pulmonar, carcinom de cap și gât cu celule scuamoase, tumori cerebrale, carcinom hepatocelular, carcinom cu celule renale, melanom, oligodendrogliom, carcinom ovarian cu celule clare, și chistadenom seros ovarian.

Exemple de tulburări metabolice care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, diabet sau obezitate.

Exemple de tulburări ale sângelui care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, hemoglobinopatie, cum ar fi siclemie sau p-talasemie.

Exemple de cancere care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, neurom acustic, adenocarcinom, cancer al glandei suprarenale, cancer anal, angiosarcom (de ex., sarcom limfangio, sarcom limfangioendotelio, sarcom hemangio), cancer de apendice, gammapatie monoclonală benignă, cancer biliar (de ex., colangiocarcinom), cancer de vezică urinară, cancer de sân (de ex., adenocarcinom mamar, carcinom papilar al sânului, cancer de sân, carcinom medular al sânului), cancer cerebral (de ex., meningiom; gliom, de ex., astrocitom, oligodendrogliom; meduloblastom), cancer de bronhie, tumoare carcinoidă, cancer de col uterin (de ex., adenocarcinom de col uterin), cordon, coriocarcinom, craniofaringiom, cancer colorectal (de ex., cancer de colon, cancer rectal, adenocarcinom colorectal), carcinom epitelial, endomiom, sarcom endotelio (de ex., sarcom Kaposi, sarcom hemoragic idiopatic multiplu), cancer endometrial (de ex., cancer uterin, sarcom uterin), cancer esofagian (de ex., adenocarcinom esofagian, adenocarcinom Barrett), sarcom Ewing, cancer ocular (de ex., melanom intraocular, retinoblastom), hipereozinofilie familială, cancer al vezicii biliare, cancer gastric (de ex., adenocarcinom stomacal), tumoare stromală gastrointestinală (GIST), cancer de cap și gât (de ex., carcinom de cap și gât cu celule scuamoase, cancer oral (de ex., carcinom bucal cu celule scuamoase (OSCC), cancer de gât (de ex., cancer faringian, cancer laringian, cancer nazofaringian, cancer orofaringian)), cancere hematopoietice (de ex., leucemie, cum ar fi leucemia limfocitară acută (ALL) (de ex., ALL cu celule B, ALL cu celule T), leucemie mielocitară acută (AML) (de ex., AML cu celule B, AML cu celule T), leucemie mielocitară cronică (CML) (de ex., CML cu celule B, CML cu celule T) și leucemie limfocitară cronică (CLL) (de ex., CLL cu celule B, CLL cu celule T); limfom, cum ar fi limfomul Hodgkin (HL) (de ex., HL cu celule B, HL cu celule T) și limfom non-Hodgkin (NHL) (de ex., NHL cu celule B, cum ar fi limfom difuz cu celule mari (DLCL) (de ex., limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)), limfom folicular, leucemie limfocitară cronică/limfom limfocitar mic (CLL/SLL), limfom cu celule de manta (MCL), limfoame cu celule B din zona marginală (de ex., limfoame de țesut limfoid asociat mucoasei (MALT), limfom cu celule B din zona marginală ganglionară, limfom cu celule B din zona marginală splenică), limfom cu celule B mediastinal primar, limfom Burkitt, limfom limfoplasmocitar (adică, "macroglobulinemie Waldenstrom"), limfom imunoblastic cu celule mari, leucemie cu celule păroase (HCL), limfom limfoblastic B precursor și limfom primar al sistemului nervos central (CSN); și NHL cu celule T, cum ar fi limfom/leucemie limfoblastică precursor T, limfomul cu celule T periferic (PTCL) (de ex., limfom cutanat cu celule T (CTCL) (de ex., fungioide de micoză, sindrom Sezary), limfom angioimunoblastic cu celule T, limfom extranodal cu celule T ucigașe natural, limfom cu celule T de tip enteropatie, limfom cu celule T de tip paniculită subcutanată, limfom anaplastic cu celule mari); un amestec de una sau mai multe leucemii/limfoame așa cum este descris mai sus; și mielom multiplu (MM)), boala lanțului greu (de ex., boala lanțului alfa, boala lanțului gama, boala lanțului mu), hemangioblastom, tumori miofibroblastice inflamatorii, amiloidoză imunocitară, cancer renal (de ex., nefroblastom alias tumora Wilms, carcinom cu celule renale), cancer hepatic (de ex., cancer hepatocelular (HCC), hepatom malign), cancer pulmonar (de ex., carcinom bronhogen, cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), cancer pulmonar scuamos (SLC), adenocarcinom pulmonar, carcinom pulmonar Lewis, tumori neuroendocrine pulmonare: carcinoid tipic, carcinoid atipic, cancer pulmonar cu celule mici (SCLC), și carcinom neuroendocrin cu celule mari), leiomiosarcom (LMS), mastocitoză (de ex., mastocitoză sistemică), sindroame mielodisplazice (MDS), mezoteliom, tulburare mieloproliferativă (MPD) (de ex., policitemie vera (PV), trombocitoză esențială (ET), metaplazie mieloidă agnogenă (AMM) alias mielofibroză (MF), mielofibroză cronică idiopatică, leucemie mielocitară cronică (CML), eucemie neutrofilică cronică (CNL), sindrom hipereozinofilică (HES)), neuroblastom, neurofibrom (de ex., neurofibromatoză (NF) tip 1 sau tip 2, schwannomatoză), cancer neuroendocrin (de ex., tumoare neuroendocrină gastroenteropancreatică (GEP-NET), tumoare carcinoidă), osteosarcom, cancer ovarian (de ex., cistadenocarcinom, carcinom ovarian embrionar, adenocarcinom ovarian), adenocarcinom papilar, cancer pancreatic (de ex., adenocarcinom pancreatic, neoplasm mucinos papilar intraductal (IPMN), tumori cu celule de tip insulă), cancer de penis (de ex., boala Paget a penisului și a scrotului), pinealom, tumoare neuroectodermală primitivă (PNT), cancer de prostată (de ex., adenocarcinom de prostată), cancer rectal, rhabdomyosarcom, cancer al glandei salivare, cancer de piele (de ex., carcinom cu

celule scuamoase (SCC), keratoacantom (KA), melanom, carcinom bazocelular (BCC)), cancer de intestin subțire (de ex., cancer de apendice), sarcom de țesut moale (de ex., histiocitom fibros malign (MFH), liposarcom, tumoare malignă a tecii nervoase periferice (MPNST), condrosarcom, fibrosarcom, mixosarcom), carcinom al glandei sebacee, carcinom al glandei sudoripare, sinoviom, cancer testicular (de ex., seminom, carcinom testicular embrionar), cancer tiroidian (de ex., carcinom papilar al tiroidei, carcinom papilar tiroidian (PTC), cancer medular tiroidian), cancer uretral, cancer vaginal și cancer vulvar (de ex., boala Paget a vulvei).

Exemple de boli neurodegenerative care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, boala neuronului motor, paralizia supranucleară progresivă, degenerescența corticobazală, boala Pick, boala Alzheimer, demența legată de SIDA, boala Parkinson, scleroza laterală amiotropă, retinită pigmentară, atrofie musculară spinală, și degenerescență cerebeloasă.

Exemple de boli cardiovasculare care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, hipertrofie cardiacă, restenoză, ateroscleroză și glomerulonefrită.

Exemple de boli inflamatorii care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, inflamație asociată cu acnee, anemie (de ex., anemie aplazică, anemie hemolitică autoimună), rinită, astm, arterită (de ex., poliarterită, arterită temporală, periarterită nodosă, arterită Takayasu), artrită (de ex., artrită cristalină, osteoartrită, artrită psoriazică, artrită gutoasă, artrită reactivă, artrită reumatoidă și artrită Reiter), boala a căii respiratorii superioare, spondilită anchilozantă, amiloză, scleroză laterală amiotrofică, boli autoimune, alergii sau reacții alergice, ateroscleroză, bronșită, bursită, prostatită cronică, conjunctivită, boală Chagas, boală pulmonară obstructivă cronică, diverticulită, dermatomiozită, diabet (de ex., diabet zaharat tip I, diabet zaharat tip 2), o afecțiune a pielii (de ex., psoriazis, eczeme, reacții de hipersensibilitate la eczeme, arsuri, dermatită, prurit (mâncărime)), endometrioză, sindrom Guillain-Barre, infecție, boală cardiacă ischemică, boala Kawasaki, glomerulonefrită, gingivită, hipersensibilitate, dureri de cap (de ex., migrene, cefalee tensională), ileus (de ex., ileus postoperator și ileus în timpul sepsisului), purpură trombocitopenică idiopatică, cistită interstițială (sindrom al vezicii urinare dureroase), tulburare gastrointestinală (de ex., selectată dintre ulcere peptice, enterită regională, diverticulită, sângerare gastrointestinală, tulburări gastrointestinale eozinofile (de ex., esofagită eozinofilă, gastrită eozinofilă, gastroenterită eozinofilă, colită eozinofilă), gastrită, diaree, boală de reflux gastroesofagian (GORD, sau sinonimul său GERD), boală inflamatorie intestinală (IBD) (de ex., boala Crohn, colită ulceroasă, colită colagenoasă, colită limfocitară, colită ischemică, colită de deviere, sindrom Behcet, colită nedeterminată), și sindrom inflamator intestinal (IBS)), lupus, morfee, miastenie gravis, ischemie miocardică, scleroză multiplă, sindrom nefrotic, pemfigus vulgaris, anemie pernicioasă, ulcere peptice, polimiozită, ciroză biliară primară, neuroinflamatie asociată cu tulburări cerebrale (de ex., boala Parkinson, boala Huntington și boala Alzheimer), prostatită, inflamație cronică asociată cu leziuni craniene de radiații, boală inflamatorie pelvină, leziuni de reperfuzie, enterită regională, febră reumatică, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, scleroderm, sarcoidoză, spondiloartropatii, sindrom Sjogren, tiroidită, respingerea transplantului, tendinită, traumatisme sau leziuni (de ex., degerături, iritații de la substanțe chimice, toxine, cicatrici, arsuri, leziuni fizice), vasculită, vitiligo, și granulomatoză Wegener.

În special, boala inflamatorie este o boală inflamatorie acută (de ex., inflamație rezultată din infecție). În special, boala inflamatorie este o boală inflamatorie cronică (de ex., afecțiuni care rezultă din astm, artrită și boala inflamatorie intestinală). Compușii pot fi, de asemenea, utili în tratarea inflamației asociate cu traume și mialgii neinflamatorii. Compușii pot fi utili, de asemenea, pentru tratarea inflamației asociate cu cancerul.

Exemple de boli autoimune care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, artrită (incluzând artrită reumatoidă, spondiloartropatii, artrită gutoasă, boli degenerative ale articulațiilor, cum ar fi osteoartrită, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjogren, spondilită anchilozantă, spondilită nediferențiată, boala Behcet, anemii hemolitice autoimune, scleroză laterală amiotrofică, amiloză, scleroză multiplă, umăr dureros acut, artrită psoriazică și juvenilă), astm, ateroscleroză, osteoporoză, bronșită, tendonită, bursită tulburări ale pielii (de ex., psoriazis, eczeme, reacții de hipersensibilitate la eczeme, arsuri, dermatită, prurit (mâncărime)), enurezis, boală eozinofilă, tulburare gastro-intestinală (de ex., selectată dintre ulcer peptic, enterită regională, diverticulită, sângerare gastrointestinală, tulburări gastrointestinale eozinofile (de ex., esofagită eozinofilă, gastrită eozinofilă, gastroenterită eozinofilă, colită eozinofilă), gastrită, diaree, boală de reflux gastroesofagian (GORD, sau sinonimul său GERD), boală inflamatorie intestinală (IBD) (de ex., boala Crohn, colită ulceroasă, colită colagenoasă, colită limfocitară, colită ischemică, colită de deviere, sindrom Behcet, colită nedeterminată) și sindrom inflamator intestinal (IBS)), și tulburări ameliorate cu un agent gastroprocinetice (de ex., ileus, ileus postoperator și ileus în timpul sepsisului; boală de reflux gastroesofagian (GORD, sau sinonimul său GERD); esofagită eozinofilă, gastropareză, cum ar fi gastropareză diabetică; intoleranțe alimentare și alergii alimentare, și alte tulburări funcționale ale intestinului, cum ar fi dispepsia non-ulcerativă (NUD) și durerea toracică non-cardiacă (NCCP, incluzând costo-condrita)).

Într-o variantă de realizare particulară, un compus furnizat poate fi util pentru reprogramarea celulelor somatice, cum ar fi reprogramarea celulelor somatice în celule stem. Într-o variantă de realizare particulară, un compus furnizat poate fi util pentru dezvoltarea celulelor germinative și, prin urmare, este considerat util în domeniile tehnologiei reproductive și medicinei regenerative.

Alte boli care pot fi tratate sau prevenite, în special, tratate, includ, dar nu se limitează la, leziuni ischemice asociate infarctului miocardic, boli imunologice, accident vascular cerebral, aritmie, boli hepatice induse de toxine sau legate de alcool, rinosinuzită sensibilă la aspirină, fibroză chistică, durere de cancer, și boli hematologice, de exemplu, anemia cronică și anemia aplazică.

Compușii din prezenta invenție pot avea, de asemenea, aplicații terapeutice în sensibilizarea celulelor tumorale pentru radioterapie și chimioterapie.

Prin urmare, compușii din prezenta invenție pot fi utilizați ca "radiosensibilizator" și/sau "chemosensibilizator" sau pot fi administrați în combinație cu un alt "radiosensibilizator" și/sau "chemosensibilizator".

Termenul "radiosensibilizator", așa cum este utilizat aici, este definit ca o moleculă, preferabil, o moleculă cu greutate moleculară mică, administrată animalelor în cantități eficiente terapeutic pentru a crește sensibilitatea celulelor la radiațiile ionizante și/sau pentru a promova tratamentul bolilor care sunt tratabile cu radiații ionizante.

Termenul "chemosensibilizator", așa cum este utilizat aici, este definit ca o moleculă, preferabil, o moleculă cu greutate moleculară mică, administrată animalelor în cantități eficiente terapeutic pentru a crește sensibilitatea celulelor la chimioterapie și/sau pentru a promova tratamentul bolilor care sunt tratabile cu substanțe chimioterapeutice.

Mai multe mecanisme pentru modul de acțiune al radiosensibilizatorilor au fost sugerate în literatură, incluzând: radiosensibilizatori de celule hipoxice (de ex., compuși de 2-nitroimidazol și compuși de dioxid de benzotriazină) care imită oxigenul sau, în mod alternativ, se comportă ca agenți bioreductori în caz de hipoxie; radiosensibilizatori de celule non-hipoxice (de ex., pirimidinele halogenate) pot fi analogi ai bazelor ADN și pot fi încorporați, preferabil, în ADN-ul celulelor canceroase și, astfel, promovează ruperea indusă de radiații a moleculelor de ADN și/sau împiedică mecanismele normale de reparare a ADN-ului; și diferite alte mecanisme posibile de acțiune au fost emise ca ipoteză pentru radiosensibilizatori pentru tratamentul bolii.

Multe protocoale de tratament al cancerului folosesc în prezent radiosensibilizatori în combinație cu radiație de raze X. Exemple de radiosensibilizatori activați cu raze X includ, dar nu se limitează la, următoarele: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicină C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

RB 6145, nicotinamidă, 5-bromodeoxiuridină (BUdR), 5-iododeoxiuridină (IUdR), bromodeoxicitidină, fluorodeoxiuridină (FudR), hidroxiuree, cisplatină, și analogi și derivați eficiente terapeutic ai acestora.

Terapia fotodinamică (PDT) a cancerelor folosește lumina vizibilă ca activator de radiație a agentului de sensibilizare. Exemple de radiosensibilizatori fotodinamici includ următoarele, dar nu sunt limitate la: derivați de hematoporfirina, Photofrin, derivați de benzoporfirină, etioporfirină de staniu, feoborbid-a, bacterioclorofil-a, naftalocianine, ftalocianine, ftalocianine de zinc, și analogi și derivați eficiente terapeutic ai acestora.

Radiosensibilizatorii pot fi administrați împreună cu o cantitate eficientă terapeutic de unu sau mai mulți alți compuși, incluzând, dar fără limitare la: compuși care promovează încorporarea radiosensibilizatorilor în celulele țintă; compuși care controlează fluxul de substanțe terapeutice, nutrienți și/sau oxigen către celulele țintă; agenți chimioterapeutici care acționează asupra tumorii cu sau fără radiații suplimentare; sau alți compuși eficienți terapeutic pentru tratarea cancerului sau a altor boli.

Chemosensibilizatorii pot fi administrați împreună cu o cantitate eficientă terapeutic de unu sau mai mulți alți compuși, incluzând, dar fără limitare la: compuși care promovează încorporarea chemosensibilizatorilor în celulele țintă; compuși care controlează fluxul de substanțe terapeutice, nutrienți și/sau oxigen către celulele țintă; agenți chimioterapeutici care acționează asupra tumorii, sau alți compuși eficienți terapeutic pentru tratarea cancerului sau a altor boli. Antagoniștii de calciu, de exemplu, verapamil, își găsesc utilitatea în combinație cu agenți antineoplazici pentru a stabili chemosensibilitatea în celulele tumorale rezistente la agenți chimioterapeutici acceptați, și pentru a potența eficacitatea unor astfel de compuși în afecțiunile maligne sensibile la medicamente.

Compușii din prezenta invenție pot reduce, de asemenea, riscul de reapariție a cancerului.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru utilizare ca un medicament.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru utilizare pentru inhibarea activității PRMT5.

Compușii din prezenta invenție pot fi "agenți anticancer", termen care include, de asemenea, "agenți împotriva creșterii celulelor tumorale" și "agenți anti-neoplazici".

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru utilizare pentru tratamentul bolilor menționate mai sus.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul, bolilor menționate.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul, bolilor sau afecțiunilor mediate de PRMT5.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru inhibarea PRMT5.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul, oricăreia dintre afecțiunile de boală menționate mai sus.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul oricăreia dintre afecțiunile de boală menționate mai sus.

Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic, care pot fi administrate la mamifere, preferabil, la oameni, pentru tratamentul sau prevenirea oricăreia dintre bolile menționate mai sus.

În vederea utilizării compușilor cu Formula (I) și a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, este furnizată o metodă de tratare a animalelor cu sânge cald, incluzând oameni, care suferă de oricare dintre bolile menționate mai sus, sau o metodă de prevenire ca animalele cu sânge cald, incluzând oameni, să sufere de oricare dintre bolile menționate mai sus.

Metodele menționate cuprind administrarea, adică administrarea sistemică sau topică, preferabil, administrarea orală, a unei cantități eficiente de un compus cu Formula (I) sau de o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, la animale cu sânge cald, incluzând oameni.

Persoana de specialitate în tratamentul unor astfel de boli ar putea determina cantitatea zilnică terapeutică eficientă din rezultatele testelor prezentate în continuare. O cantitate terapeutică zilnică eficientă ar fi de la aproximativ 0,005 mg/kg până la 50 mg/kg, în special, 0,01 mg/kg până la 50 mg/kg de greutate corporală, mai ales, de la 0,01 mg/kg până la 25 mg/kg de greutate corporală, preferabil, de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 15 mg/kg, mai preferabil, de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg, chiar mai preferabil, de la aproximativ 0,01 mg/kg la aproximativ 1 mg/kg, cel mai preferabil, de la aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg de greutate corporală. O cantitate zilnică eficientă terapeutică particulară poate fi de la aproximativ 0,01 până la 1,00 g de două ori pe zi (BID), mai ales, 0,30 până la 0,85 g BID; chiar mai ales, 0,40 g BID. Cantitatea de compus conform prezentei invenții, denumită aici și ingredientul activ, care este necesară pentru a se obține un efect terapeutic, va varia, desigur, de la caz la caz, de exemplu, cu compusul particular, calea de administrare, vârsta și afecțiunea beneficiarului, și tulburarea sau boala particulară care este tratată.

O metodă de tratament poate include, de asemenea, administrarea ingredientului activ într-un regim de între una și patru prize în fiecare zi. În aceste metode de tratament, compușii conform invenției sunt formulați, preferabil, înainte de administrare. Așa cum este descris aici mai jos, formulările farmaceutice adecvate sunt preparate prin procedee cunoscute utilizând ingrediente bine cunoscute și ușor disponibile.

Compușii din prezenta invenție, care pot fi adecvați pentru tratarea sau prevenirea cancerului sau afecțiunilor legate de cancer, pot fi administrați singuri sau în combinație cu unu sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Terapia combinată include administrarea unei singure formulări de dozare farmaceutică care conține un compus cu Formula (I), o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, și unu sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, precum și administrarea compusului cu Formula (I), a unei sări de adiție sau a unui solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, și a fiecăreia dintre agenții terapeutici suplimentari în propria lor formulare de dozare farmaceutică separată. De exemplu, un compus cu Formula (I), o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, și un agent terapeutic pot fi administrate pacientului împreună într-o singură compoziție de dozare orală, cum ar fi o tabletă sau o capsulă, sau fiecare agent poate să fie administrat în formulări de dozare orale separate.

Deși este posibil ca ingredientul activ să fie administrat singur, este de preferat să fie prezentat sub forma unei compoziții farmaceutice.

În consecință, prezenta invenție furnizează în plus o compoziție farmaceutică și, ca ingredient activ, o cantitate eficientă terapeutică de un compus cu Formula (I), o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic.

În consecință, prezenta invenție furnizează, în plus, o compoziție farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și, ca ingredient activ, o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu Formula (I), o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic.

Purtătorul sau diluantul trebuie să fie "acceptabil" în sensul de a fi compatibil cu celelalte ingrediente ale compoziției și să nu fie dăunător pentru beneficiarii acestuia.

Pentru ușurința administrării, compușii aflați în discuție pot fi formulați în diferite forme farmaceutice în scopuri de administrare. Compușii conform invenției, în special, compușii cu Formula (I) și sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau orice subgrup sau combinație a acestora, pot fi formulate în diferite forme farmaceutice în scopuri de administrare. Ca compoziții adecvate pot fi citate toate compozițiile utilizate de obicei pentru administrarea sistemică a medicamentelor.

Pentru a prepara compozițiile farmaceutice din această invenție, o cantitate eficientă de compusul particular ca ingredient activ este combinată într-un amestec intim cu un purtător acceptabil farmaceutic, purtător care poate lua o mare varietate de forme în funcție de forma de preparat dorită pentru administrare. Aceste compoziții farmaceutice sunt de dorit în formă de dozare unitară adecvată, în special, pentru administrare orală, rectală, percutanată, prin injectare parenterală sau prin inhalare. De exemplu, la prepararea compozițiilor sub formă de dozare orală, poate fi folosit oricare dintre mediile farmaceutice uzuale, cum ar fi, de exemplu, apă, glicoli, uleiuri, alcoolii, și altele asemenea, în cazul preparatelor lichide orale, cum ar fi suspensii, siropuri, elixiruri, emulsii și soluții; sau purtători solizi, cum ar fi amidon, zaharuri, caolin, diluanți, lubrifianți, lianți, agenți de dezintegrare, și altele asemenea în cazul pulberilor, pilulelor, capsulelor și tabletelor. Datorită ușurinței lor de administrare, tabletele și capsulele reprezintă cele mai avantajoase forme de unitate de dozare orală, caz în care sunt utilizați, în mod evident, purtători farmaceutici solizi. Pentru compozițiile parenterale, purtătorul va cuprinde, de obicei, apă sterilă, cel puțin în mare parte, deși pot fi incluse și alte ingrediente, de exemplu, pentru a ajuta solubilitatea. De exemplu, pot fi preparate soluții injectabile, în care purtătorul cuprinde soluție salină, soluție de glucoză sau un amestec de soluție salină și soluție de glucoză. Soluțiile injectabile care conțin un compus cu Formula (I), o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, pot fi formulate într-un ulei pentru acțiune prelungită. Uleiurile adecvate pentru acest scop sunt, de exemplu, ulei de arahide, ulei de susan, ulei de semințe de bumbac, ulei de porumb, ulei de soia, esterii sintetici de glicerol ai acizilor grași cu lanț lung, și amestecuri ale acestora, și ale altor uleiuri. De asemenea, pot fi preparate suspensii injectabile, caz în care pot fi folosiți purtători lichizi adecvați, agenți de suspendare, și altele asemenea. Sunt incluse, de asemenea, preparatele sub formă solidă care se intenționează a fi transformate, cu puțin timp înainte de utilizare, în preparate sub formă lichidă. În compozițiile adecvate pentru administrare percutanată, purtătorul cuprinde opțional un agent de intensificare a penetrării și/sau un agent de umectare adecvat, opțional combinat cu aditivi adecvați de orice natură în proporții minore, aditivi care nu introduc un efect dăunător semnificativ asupra pielii. Aditivi menționați pot facilita administrarea pe piele și/sau pot fi de ajutor pentru prepararea compozițiilor dorite. Aceste compoziții pot fi administrate în diferite moduri, de exemplu, ca platură transdermic, ca un spot-on, ca un unguent. Sărurile de adiție de acid sau bază ale compușilor cu Formula (I), datorită solubilității lor crescute în apă față de forma de bază sau acidă corespunzătoare, sunt mai adecvate pentru prepararea compozițiilor apoase.

Este deosebit de avantajos să se formuleze compozițiile farmaceutice menționate mai sus în formă de dozare unitară pentru ușurința administrării și uniformitatea dozării. Forma de dozare unitară, așa cum este utilizat aici, se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu purtătorul farmaceutic necesar. Exemple de astfel de forme de dozare unitară sunt tablete (incluzând tablete marcate sau acoperite), capsule, pilule, pachete cu pulbere, plachete, supozitoare, soluții sau suspensii injectabile, și altele asemenea, și multipli segregati ai acestora.

Pentru a îmbunătăți solubilitatea și/sau stabilitatea compușilor cu Formula (I) și a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, în compozițiile farmaceutice, poate fi avantajos să se utilizeze α -, β - sau γ -ciclodextrine sau derivați ai acestora, în special, ciclodextrine substituite cu hidroxialchil, de ex., 2-hidroxipropil- β -ciclodextrină sau sulfobutil- β -ciclodextrină. De asemenea, co-solvenții, cum ar fi alcoolii, pot îmbunătăți solubilitatea și/sau stabilitatea compușilor conform invenției în compozițiile farmaceutice.

În funcție de modul de administrare, compoziția farmaceutică va cuprinde, preferabil, de la 0,05 până la 99 % în greutate, mai preferabil, de la 0,1 până la 70 % în greutate, chiar mai preferabil, de la 0,1 până la 50 % în greutate de compus cu Formula (I), o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabilă farmaceutic, și de la 1 până la 99,95 % în greutate, mai preferabil, de la 30 până la 99,9 % în greutate, chiar mai preferabil, de la 50 până la 99,9 % în greutate de un purtător acceptabil farmaceutic, toate procente fiind în raport cu greutatea totală a compoziției.

Ca un alt aspect al prezentei invenții, este avută în vedere o combinație a unui compus din prezenta invenție cu un alt agent anticancer, în special, pentru utilizare ca medicament, mai precis, pentru utilizare pentru tratamentul cancerului sau bolilor înrudite.

Pentru tratamentul afecțiunilor de mai sus, compușii din invenție pot fi utilizați în mod avantajos în combinație cu redirectionarea celulelor imune pe bază de anticorpi, de exemplu, redirectionarea celulelor T/neutrofilelor. Acest lucru poate fi realizat, de exemplu, prin utilizarea anticorpilor monoclonali bispecfici sau a receptorilor artificiali de celule T.

Pentru tratamentul afecțiunilor de mai sus, compușii din invenție pot fi utilizați în terapia cancerului, în mod avantajos, în combinație cu unu sau mai mulți alți agenți medicamentoși, mai precis, cu alți agenți anticancer sau adjuvanți. Exemple de agenți anticancer sau adjuvanți (agenți de susținere în terapie) includ, dar nu se limitează la:

- compuși de coordonare a platinei, de exemplu, cisplatină combinată opțional cu amifostină, carboplatină sau oxaliplatină;

- compuși taxani, de exemplu, paclitaxel, particule legate de proteina paclitaxel (Abraxane™) sau docetaxel;

- inhibitori ai topoizomerazei I, cum ar fi compușii camptotecină, de exemplu, irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;

- inhibitori ai topoizomerazei II, cum ar fi epipodofilotoxine antitumorale sau derivați de podofilotoxină, de exemplu, etoposid, etoposid fosfat sau teniposid;

- alcaloizi vinca antitumorali, de exemplu, vinblastină, vincristină sau vinorelbina;

- derivați nucleozidici anti-tumorali, de exemplu 5-fluorouracil, leucovorin, gemcitabină, gemcitabină hcl, capecitabină, cladribină, fludarabină, nelarabină;

- agenți de alchilare, cum ar fi azot iperită sau nitrozouree, de exemplu, ciclofosfamidă, clorambucil, carmustină, tiotepa, melfalan (melfalan), lomustină, altretamină, busulfan, dacarbazină, estramustină, ifosfamidă opțional în combinație cu mesna, pipobroman, procarbazină, streptozocină, temozomidă, uracil;

- derivați de antraciclină antitumorală, de exemplu, daunorubicină, doxorubicină, opțional în combinație cu dexrazoxan, doxil, idarubicină, mitoxantronă, epirubicină, epirubicin hcl, valrubicină;

- molecule care ținesc receptorul de IGF-1, de exemplu, picropodofilină;

- derivați de tetrocarcină, de exemplu, tetrocarcină A;

- glucocorticoizi, de exemplu, prednison;

- anticorpi, de exemplu, trastuzumab (anticorp de HER2), rituximab (anticorp de CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicină, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

- antagoniști ai receptorului de estrogen sau modulatori selectivi ai receptorului de estrogen sau inhibitori ai sintezei estrogenului, de exemplu, tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen sau letrozol;

- inhibitori de aromatază, cum ar fi exemestan, anastrozol, letrozol, testolactonă și vorozol;

- agenți de diferențiere, cum ar fi retinoizi, vitamina D sau acid retinoic, și agenți de blocare a metabolismului acidului retinoic (RAMBA), de exemplu, accutan;

- inhibitori ai ADN-metil transferazei, de exemplu, azacitidină sau decitabină;

- antifolați, de exemplu, premetrexed disodic;

- antibiotice, de exemplu, antinomycină D, bleomicină, mitomicină C, dactinomycină, carminomicină, daunomicină, levamisol, plicamicină, mitramycină;

- antimetaboliți, de exemplu, clofarabină, aminopterină, citozin arabinozidă sau metotrexat, azacitidină, citarabină, floxuridină, pentostatin, tioguanină;

- agenți de inducere a apoptozei și agenți antiangiogeni, cum ar fi inhibitori de Bcl-2, de exemplu, YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 sau acid decanoic;

- agenți de legare a tubulinei, de exemplu, combrestatină, colchicine sau nocodazol;

- inhibitori ai kinazei (de exemplu, inhibitori de EGFR (receptor al factorului de creștere epitelial), MTKI (inhibitori de mai multe ținte kinază), inhibitori de mTOR), de exemplu, flavoperidol, mesilat de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, ditosilat de lapatinib, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolimus;

- inhibitori de farnesiltransferază, de exemplu, tipifarnib;

- inhibitori de histonă deacetilază (HDAC), de exemplu, butirat de sodiu, acid suberoilanolid hidroxamic (SAHA), depsipeptidă (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, tricoștatina A, vorinostat;

- Inhibitori ai căii ubiquitin-proteazom, de exemplu, PS-341, MLN .41 sau bortezomib;

- Yondelis;

- Inhibitori de telomerază, de exemplu, telomestină;

- Inhibitori de metaloproteinază matriceală, de exemplu, batimastat, marimastat, prinostat sau metastat.

- Interleukine recombinante, de exemplu, aldesleukină, denileukină difitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b
- Inhibitori de MAPK
- Retinoizi, de exemplu, alitretinoin, bexaroten, tretinoin
- 5 - Trioxid de arsen
- Asparaginază
- Steroizi, de exemplu, propionat de dromostanolon, acetat de megestrol, nandrolon (decanoat, fenpropionat), dexametazonă
- Agoniști sau antagoniști ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei, de exemplu, abarelix, acetat de goserelină, acetat de histrelină, acetat de leuprolidă
- 10 - Talidomidă, lenalidomidă
- Mercaptopurină, mitotan, pamidronat, pegademază, pegaspargază, rasburicază
- Mimetice de BH3, de exemplu, ABT-737
- inhibitori de MEK, de exemplu, PD98059, AZD6244, CI-1040
- 15 - analogi ai factorilor de stimulare a coloniilor, de exemplu, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoetină sau analogi ai acesteia (de exemplu, darbepoetină alfa); interleukină 11; oprelvekin; zoledronat, acid zoledronic; fentanil; bifosfonat; palifermin
- un inhibitor al citocromului steroidal P450 17 α -hidroxilază-17,20-lază (CYP17), de ex., abirateronă, acetat de abirateronă
- 20 - inhibitori de glicoliză, cum ar fi 2-deoxiglucroză
- inhibitori de mTOR, cum ar fi rapamicină și rapalogi și inhibitori de mTOR kinază
- inhibitori de PI3K și inhibitori duali de mTOR/PI3K
- inhibitori de autofagie, cum ar fi, clorochina și hidroxi-clorochina
- anticorpi care reactivează răspunsul imun la tumori, de exemplu, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4) și MPDL3280A (anti-PD-L1).
- 25

Prezenta invenție se referă, în plus, la un produs care conține ca prim ingredient activ un compus conform invenției și ca ingredient activ suplimentar unu sau mai mulți agenți anticancer, sub forma unui preparat combinat pentru utilizare simultană, separată sau succesivă pentru tratamentul pacienților care suferă de cancer.

- 30 Unu sau mai mulți alți agenți medicamentoși și compusul conform prezentei invenții pot fi administrați simultan (de ex., în compoziții separate sau unitare) sau succesiv în oricare ordine. În ultimul caz, cei doi sau mai mulți compuși vor fi administrați pe parcursul unei perioade și într-o cantitate și o manieră care sunt suficiente pentru a asigura obținerea unui efect avantajos sau sinergic. Se va aprecia că metoda preferată și ordinea de administrare și cantitățile și regimurile de dozare respective pentru fiecare
- 35 componentă a combinației vor depinde de celălalt agent medicamentos și compus din prezenta invenție care este administrat, calea de administrare a acestora, tumoarea particulară care este tratată, și gazda particulară care este tratată. Metoda optimă și ordinea de administrare și cantitățile de dozare și regimul pot fi determinate cu ușurință de către specialiștii în domeniu utilizând metode convenționale, și are în vedere informațiile prezentate aici.

- 40 Raportul în greutate dintre compusul conform prezentei invenții și unu sau mai mulți alți agenți anticancer, atunci când sunt administrați sub forma unei combinații, poate fi determinat de către persoana de specialitate în domeniu. Raportul menționat și doza exactă și frecvența de administrare depind de compusul particular conform invenției și de celălalt (cei alți) agent (agenți) anticancer utilizat (utilizații), de afecțiunea particulară care este tratată, de severitatea afecțiunii care este tratată, de vârstă, greutatea,
- 45 sexul, alimentația, timpul de administrare și starea fizică generală a pacientului particular, modul de administrare, precum și de alte medicamente pe care individul le poate lua, așa cum este bine cunoscut persoanelor de specialitate în domeniu. Mai mult, este evident că cantitatea zilnică eficientă poate fi scăzută sau crescută în funcție de răspunsul subiectului tratat și/sau în funcție de evaluarea medicului care prescrie compușii din prezenta invenție. Un raport de greutate particular pentru prezentul compus cu
- 50 Formula (I) și un alt agent anticancer poate varia de la 1/10 până la 10/1, mai ales, de la 1/5 până la 5/1, chiar mai ales, de la 1/3 până la 3/1.

- Compusul de coordonare a platinei este administrat în mod avantajos într-o doză de 1 până la 500 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, de exemplu, 50 până la 400 mg/m², în special, pentru cisplatină într-o doză de aproximativ 75 mg/m², și pentru carboplatină în aproximativ 300 mg/m²
- 55 pentru fiecare curs al tratamentului.

- Compusul taxan este administrat în mod avantajos într-o doză de 50 până la 400 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, de exemplu, 75 până la 250 mg/m², în special, pentru paclitaxel într-o doză de aproximativ 175 până la 250 mg/m², și pentru docetaxel în aproximativ 75 până la 150 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

- 60 Compusul camptotecină este administrat în mod avantajos într-o doză de 0,1 până la 400 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, de exemplu 1 până la 300 mg/m², în special, pentru

irinotecan într-o doză de aproximativ 100 până la 350 mg/m², și pentru topotecan în aproximativ 1 până la 2 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

Derivatul de podofilotoxină antitumorală este administrat în mod avantajos într-o doză de 30 până la 300 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, de exemplu, 50 până la 250 mg/m², în special, pentru etoposidă într-o doză de aproximativ 35 până la 100 mg/m², și pentru tenipozidă în aproximativ 50 până la 250 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

] Alcaloidul vinca antitumoral este administrat în mod avantajos într-o doză de 2 până la 30 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, în special, pentru vinblastină într-o doză de aproximativ 3 până la 12 mg/m², pentru vincristină într-o doză de aproximativ 1 până la 2 mg/m², și pentru vinorelbina în doză de aproximativ 10 până la 30 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

Derivatul nucleozidic antitumoral este administrat în mod avantajos într-o doză de 200 până la 2500 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, de exemplu, 700 până la 1500 mg/m², în special, pentru 5-FU într-o doză de 200 până la 500 mg/m², pentru gemcitabină într-o doză de aproximativ 800 până la 1200 mg/m², și pentru capecitabină în aproximativ 1000 până la 2500 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

Agentii de alchilare, cum ar fi azot iperita sau nitrozourea, este administrat, în mod avantajos într-o doză de 100 până la 500 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, de exemplu, 120 până la 200 mg/m², în special, pentru ciclofosamidă într-o doză de aproximativ 100 până la 500 mg/m², pentru clorambucil într-o doză de aproximativ 0,1 până la 0,2 mg/kg, pentru carmustină într-o doză de aproximativ 150 până la 200 mg/m², și pentru lomustină într-o doză de aproximativ 100 până la 150 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

Derivatul de antraciclină antitumorală este administrat în mod avantajos într-o doză de 10 până la 75 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, de exemplu, 15 până la 60 mg/m², în special, pentru doxorubicină într-o doză de aproximativ 40 până la 75 mg/m², pentru daunorubicină într-o doză de aproximativ 25 până la 45 mg/m², și pentru idarubicină într-o doză de aproximativ 10 până la 15 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

Agentul antiestrogen este administrat, în mod avantajos, într-o doză de aproximativ 1 până la 100 mg pe zi, în funcție de agentul particular și de afecțiunea care este tratată. Tamoxifenul este administrat, în mod avantajos, pe cale orală într-o doză de 5 până la 50 mg, preferabil, 10 până la 20 mg, de două ori pe zi, continuând terapia timp suficient pentru a se obține și menține un efect terapeutic. Toremifenul este administrat, în mod avantajos, pe cale orală într-o doză de aproximativ 60 mg, o dată pe zi, continuând terapia timp suficient pentru a se obține și menține un efect terapeutic. Anastrozolul este administrat, în mod avantajos, pe cale orală într-o doză de aproximativ 1 mg, o dată pe zi. Droloxifenul este administrat, în mod avantajos, pe cale orală într-o doză de aproximativ 20-100 mg, o dată pe zi. Raloxifenul este administrat, în mod avantajos, pe cale orală într-o doză de aproximativ 60 mg, o dată pe zi. Exemestanul este administrat, în mod avantajos, pe cale orală într-o doză de aproximativ 25 mg, o dată pe zi.

Anticorpii sunt administrați în mod avantajos într-o doză de aproximativ 1 până la 5 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, sau așa cum este cunoscut în domeniu, dacă este diferit. Trastuzumab este administrat, în mod avantajos, într-o doză de 1 până la 5 mg pe metru pătrat (mg/m²) de suprafață a corpului, în special, 2 până la 4 mg/m² pentru fiecare curs al tratamentului.

Aceste doze pot fi administrate, de exemplu, o dată, de două ori sau de mai multe pentru fiecare curs al tratamentului, care poate fi repetat, de exemplu, la fiecare 7, 14, 21 sau 28 de zile.

Următoarele exemple ilustrează prezenta invenție. În cazul în care nu este indicată o anumită stereochimie pentru un stereocentru al unui compus, aceasta înseamnă că a fost obținut un amestec de enantiomeri R și S. În cazul în care, într-o structură este prezent mai mult decât 1 stereocentru, fiecare stereocentru pentru care nu este indicată o anumită stereochimie a fost obținut sub forma unui amestec de R și S.

Persoana de specialitate își va da seama că, de obicei, după o purificare pe coloană, fracțiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține compusul sau intermediarul dorit.

Exemple

În continuare, termenul "rt", "r.t." sau "RT" înseamnă temperatura camerei; "Me" înseamnă metil; "MeOH" înseamnă metanol; "Et" înseamnă etil; "EtOH" înseamnă etanol; "NaH" înseamnă hidruură de sodiu; "DEAD" înseamnă azodicarboxilat de dietil; "HMPT" înseamnă triamidă hexametilfosforică; "Boc₂O" înseamnă anhidrida terț-butoxicarbonilului; "Bu"ONO" înseamnă nitrit de terț-butil; "TosOH" înseamnă acid 4-metilbenzensulfonic; "TosCl" înseamnă clorură de 4-metilbenzensulfonil (de asemenea, clorură de p-toluensulfonil); "CMBP" înseamnă cianometiltributylfosforan; "DBAD" înseamnă azodicarboxilat de di-terț-butil; "LAH" înseamnă hidruură de litiu-aluminiu; "NaBH(AcO)₃" sau "NaBH(OAc)₃" înseamnă triacetoxiborohidruură de sodiu; "EtOAc" înseamnă acetat de etil; "TEA" sau "Et₃N" înseamnă trietilamină; "DCM" înseamnă diclorometan; "q.s." înseamnă atât cât este necesar; "Int." înseamnă intermediar; "MeCN" sau "ACN" înseamnă acetonitril; "DMF" înseamnă N,N-

dimetilformamidă; „DMA” înseamnă *N,N*-dimetilacetamidă; "DMF-DMA" înseamnă *N,N*-Dimetilformamidă dimetil acetal; "Pd(dppf)Cl₂" înseamnă [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II); "THF" înseamnă tetrahidrofuran; "C₃₄H₂₈FeP₂Cl₂Pd" înseamnă [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(ii); "i-PrOH" sau "iPrOH" înseamnă 2-propanol;

5 "LC" înseamnă cromatografie de lichid; "LCMS" înseamnă cromatografie de lichid/spectrometrie de masă "HPLC" înseamnă cromatografie de lichid de înaltă performanță; "int." înseamnă intermediar; "prep-HPLC" înseamnă cromatografie de lichid preparativă de înaltă performanță; "m-CPBA" înseamnă acid meta-clorperoxibenzoic; "TFA" înseamnă acid trifluoracetic; "m.p." înseamnă punct de topire; "RP" înseamnă fază inversă; "min" înseamnă minut (minute); "h" înseamnă oră (ore); "PE" înseamnă eter de

10 petrol; "v/v" înseamnă volum pe volum; "Celite®" înseamnă pământ de diatomee; "DMSO" înseamnă dimetil sulfoxid; "SFC" înseamnă cromatografie de fluide supercritice; "DIPE" înseamnă eter diizopropilic; "dppf" sau "DPPF" înseamnă 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen; "DIPEA" sau "DIEA" înseamnă *N,N*-diizopropiletilamină; "PPh₃" înseamnă trifenilfosfină; "Et₂O" înseamnă dietil eter; "Pd/C" înseamnă paladiu pe cărbune; "Pt/C" înseamnă platină pe carbon; "Pd(OH)₂/C" înseamnă hidroxid de

15 paladiu pe carbon; "CPME" înseamnă ciclopentil metil eter; "Pd₂(dba)₃" înseamnă Tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu; "DIAD" înseamnă azodicarboxilat de diizopropil; "TMSCF₃" înseamnă trimetil(trifluormetil)silan; "TBAF" înseamnă fluorură de tetrabutilamoniu; "psi" înseamnă pound forță pe inch pătrat; "Et₄NCI" înseamnă clorură de tetraetilamoniu; "echivalent" înseamnă echivalent (echivalenți); "Pd(OAc)₂" înseamnă acetat de paladiu(II); "AcOH" înseamnă acid acetic;

20 "DMAP" înseamnă 4-(dimetilamino)piridină; "t-BuOK", "tBuOK" sau "KOtBu" înseamnă terț-butoxid de potasiu; "Periodinan Dess-Martin" înseamnă 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-onă; "TBDMSCI" înseamnă clorură de terțbutildimetilsilil; "PPh₃-polimer" sau "PPh₃-pol" înseamnă polimerul trifenilfosfin legat; "Ph₃PCH₃Br" înseamnă bromură de metiltrifenilfosfoniu; "Bn" înseamnă benzil; "Bz" înseamnă benzoil; "p-TSA" înseamnă acid 4-metilbenzensulfonic; "BF₃.Et₂O" înseamnă complex

25 trifluorură de bor – etil eter; "9-BBN" înseamnă 9-borabicyclo[3.3.1]nonan; "Pd-118" înseamnă dicloro[1,1'-bis(di-terț-butilfosfino)ferocen]paladiu(II) și "TLC" înseamnă cromatografie în strat subțire; "prep-TLC" înseamnă TLC preparativă;

"p-MeC₆H₄SO₃H.H₂O" înseamnă hidrat de acid paratoluensulfonic; "PMB" înseamnă para metoxibenzil; "KOAc" înseamnă acetat de potasiu; "PTSA" acid para toluensulfonic; "MTBE" înseamnă metil terț-butil

30 eter; "Rh(acac)(eth)₂" înseamnă Acetilacetatobis(etilen)rodii(I); "(S)-MonoPhos" înseamnă (S)-*N,N*-dimetildinafto[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]dioxafosfepin-4-amină; "Tf₂O" înseamnă anhidridă triflică; "MeI" înseamnă iodură de metil; "Me₂NH" înseamnă dimetilamină; "Me₂NH.HCl" înseamnă acid clorhidric dimetilamină; "Me₄NCI" înseamnă clorură de tetrametilamoniu; "MeONa" înseamnă metoxid de sodiu; "Ts" înseamnă tosil; "MsCl" înseamnă clorură de mesil; "DIBAH" înseamnă hidrură de

35 diizobutilaluminii; "TBDMS" înseamnă terțbutil dimetilsilil; "Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂" înseamnă [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II), complex cu diclormetan; "PPA" înseamnă acid polifosforic; "NH₂Bn" înseamnă benzilamină; "Pd(PPh₃)₂Cl₂" înseamnă Diclorobis(trifenilfosfină)paladiu(II).

Intermediarii, care conțin o legătură dublă cu substituenți care pot fi în configurația E sau Z, sunt prezentați într-o configurație particulară în partea experimentală de mai jos. Cu toate acestea, dacă nu este indicat în mod explicit prin (E) sau (Z), nu se știe dacă acești intermediari au fost obținuți în

40 configurația E sau Z sau sub forma unui amestec de ambele configurații. De exemplu, intermediarii 24-26, 29-31, 72-76 și intermediarii 79-88 pot fi în configurația E sau Z, sau pot fi amestecuri ale acestora.

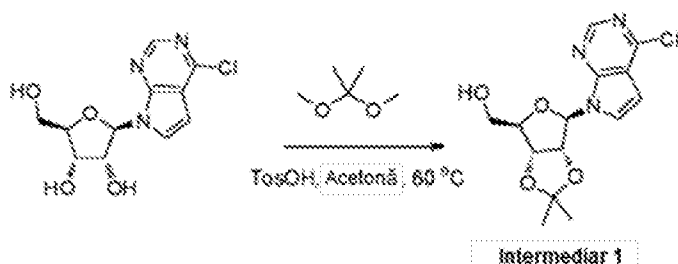
De exemplu, intermediarii 44, 97-100, 136-138, 150 și compușii 55, 57, 57a și 61 au fost obținuți în configurația E și sunt indicați în mod explicit ca atare (E) în partea experimentală de mai jos.

Pentru intermediarii care au fost utilizați într-o etapă de reacție următoare sub forma unui intermediar brut sau parțial purificat, cantitățile molare estimate (în unele cazuri indicate prin ≈) sunt indicate în protocoalele de reacție descrise mai jos sau, în mod alternativ, sunt indicate cantitățile molare teoretice.

A. Prepararea intermediarilor

Exemplul A1

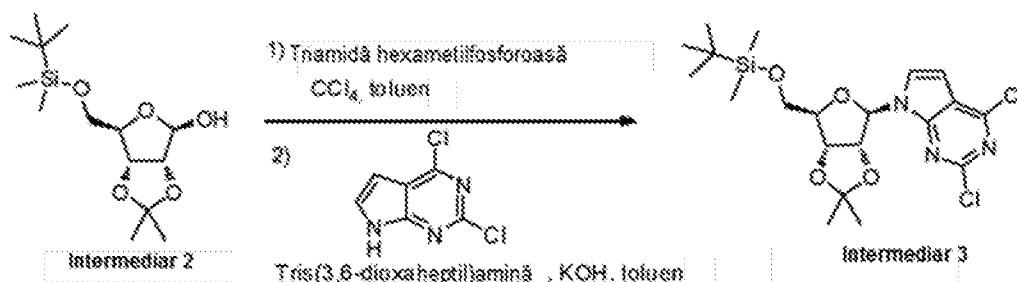
Prepararea intermediarului 1



La un amestec de 6-clor-7-deazapurinbeta-d-ribozidă (25,0 g, 87,5 mmoli) în acetonă (330 mL), au fost adăugate 2,2-dimetoxipropan (18,2 g, 175 mmoli) și acid 4-metilbenzensulfonic (TosOH) (1,51 g, 8,75 mmoli) într-o porție la 25°C în N₂. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la 25°C. Reacția a fost stinsă prin adăugare lentă de NaHCO₃ saturată (100 ml), și apoi a fost extras cu acetat de etil (125 ml x 5). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură saturată (120 ml), a fost uscată cu MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de eluare: DCM/acetat de etil de la 1:0 până la 2:1) pentru a se obține **intermediar 1** brut (38,0 g) sub formă de gumă galben deschis.

Exemplul A2

Prepararea intermediarului 3



La o soluție de 5-O-terț-butildimetilsilil-2,3-o-izopropiliden-D-ribofuranoză (**intermediar 2**) (24,3 g, 79,8 mmoli) în CCl₄ (12,8 mL, 133 mmoli) și toluen (200 ml), a fost adăugat prin picurare HMPT la -50°C timp de 30 minute. După ce amestecul a fost agitat la -50°C timp de 2 ore, amestecul de reacție a fost spălat rapid cu saramură rece cu gheață (30 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost adăugat imediat la un amestec puternic agitat de pulbere de KOH (6,5 g, 117 mmoli), 2,4-diclor-7H-piropirimidină (10,0 g, 53 mmoli), tris(3,6-dioxaheptil)amină (8,27 mL, 26,6 mmoli) și toluen (200 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 48 de ore. Apoi solventul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost tratat cu 250 ml de soluție de NH₄Cl, și a fost extras cu acetat de etil (300 ml x 2). Straturile organice au fost combinate și uscate cu Na₂SO₄, au fost filtrate și filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (gradient de eluare: eter de petrol/acetat de etil de la 25:1 până la 15:1). Frațiunile de produs au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține produsul dorit **intermediar 3** (6,50 g, brut).

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 3** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 1).

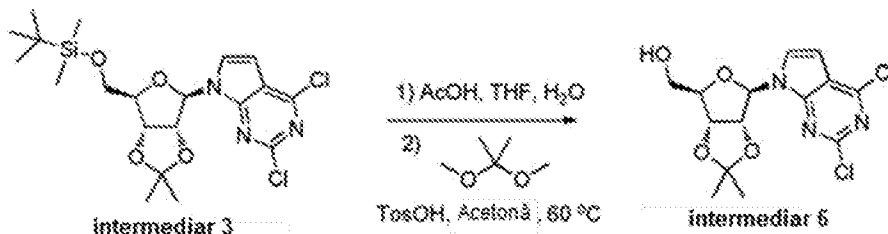
Tabelul 1:

Int.	Structură	Materii prime
4		Intermediar 2 și 4-clor-2-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină
5		Intermediar 2 și 4-clor-5-fluor-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină
185		Intermediar 2 și 4-clor-5-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină

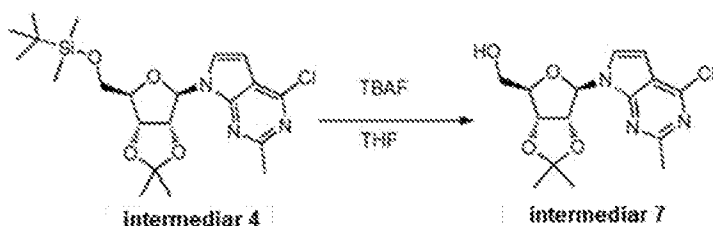
Int.	Structură	Materii prime
189		Intermediar 2 și 4-clor-6-metil-7H-pirololo[2,3-d]-pirimidină
282		Intermediar 2 și 4-clor-6-iodo-7H-pirololo[2,3-d]-pirimidină

Exemplul A3

Prepararea intermediarului 6



Intermediar 3 (7,00 g, 14,8 mmoli) a fost dizolvat în amestecul de solvenți de acid acetic, apă și THF cu un raport de 13:7:3 (100 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă la 60 °C, obținându-se 6,8 g de **intermediar 6 brut împreună cu produs secundar**. La soluția de produs brut de mai sus în acetonă (50 mL) au fost adăugate 2,2-dimetoxipropan (5 mL, 42 mmoli) și acid 4-metilbenzensulfonic monohidrat (13 mg, 0,07 mmoli) la temperatura camerei în N₂. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, la mai puțin decât 30°C. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient de eluare: EtOAc/eter de petrol de la 1/10 până la 1/3) de silicagel pentru a se obține produsul dorit **intermediar 6** (3,02 g, randament 34%).

Exemplul A4**Prepararea intermediarului 7**

5 La o soluție de **intermediar 4** (9,50 g, 20,9 mmoli) în THF (82 mL) a fost adăugat soluție de 1 M TBAF în THF (41,8 mL, 41,8 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost preluat în apă și a fost extras cu DCM (150 ml x 2). Straturile organice au fost uscate (Na₂SO₄), au fost filtrate și filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (gradient de eluare: eter de petrol/acetat de etil de la 10/1 până la 4/1) pentru a se obține **intermediar 7**

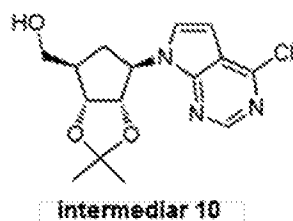
10 (3,68 g, 88% randament) dorit.

Intermediarul de mai jos a fost preparat printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediarului 7** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 2).

Tabelul 2:

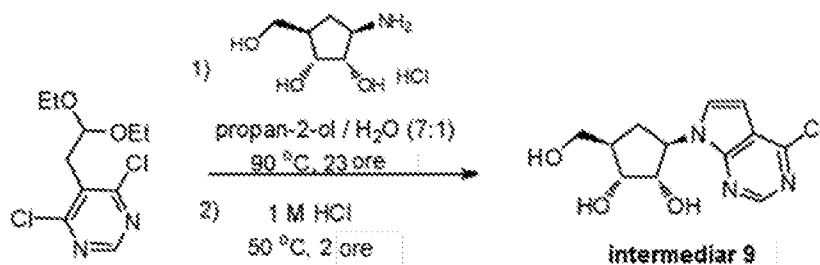
Int.	Structură	Materie primă
8		<i>Intermediar 5</i>
186		<i>Intermediar 185</i>
190		<i>Intermediar 189</i>

15

Exemplul A5**Prepararea intermediarului 10**

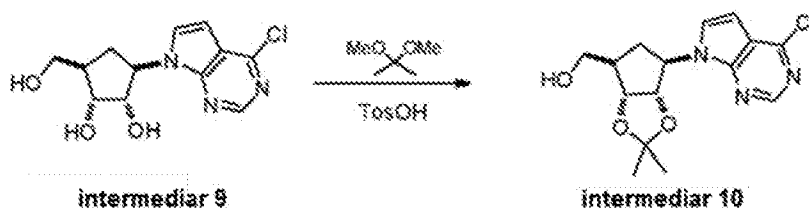
20

Etapa a)



La un amestec de 4,6-diclor-5-(2,2-dietoxietil)pirimidină (14,0 g, 52,8 mmoli) și clorhidrat de (1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentan-1,2-diol (10,7 g, 58,1 mmoli) în propan-2-ol/H₂O (208 ml, 7:1), a fost adăugat Et₃N (13,4 g, 132 mmoli) într-o porție la 25°C în N₂. Amestecul a fost agitat la 90°C timp de 23 ore. Amestecul a fost răcit la 50°C și a fost adăugat lent HCl 4M (24 ml, 106 mmoli). Reziduul a fost apoi agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 25°C și NaHCO₃ (14 g, 100 mmoli) a fost adăugat încet. A fost adăugat acetat de etil (230 ml), urmat de adăugarea unei soluții semisaturate de NaHCO₃ (q.s.). Faza organică a fost izolată și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (230 ml x 2). Faza organică combinată a fost uscată cu MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține **intermediar 9** sub formă de solid galben (17,4 g, randament cantitativ în 2 etape). Produsul brut a fost utilizat direct ca atare în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

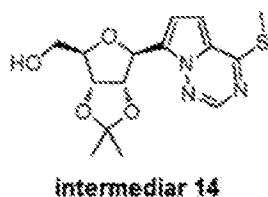
Etapa b)



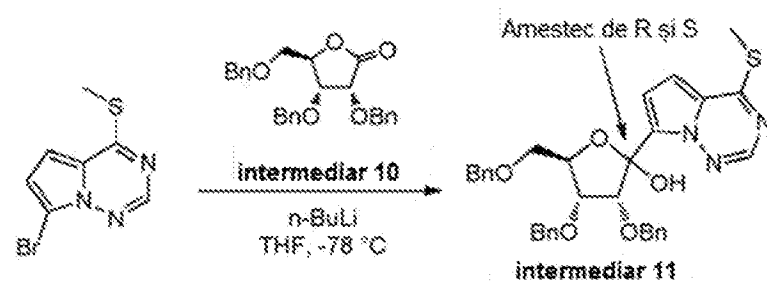
La un amestec de **intermediar 9** (17,4 g, ≈52,7 mmoli) în acetonă (250 mL), au fost adăugate 2,2-dimetoxipropan (11,0 g, 105 mmoli) și TsOH.H₂O (908 mg, 5,27 mmoli) într-o porție la 25°C în N₂. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la 25°C și soluția a fost concentrată în vid, a fost stinsă lent cu NaHCO₃ saturat (100 mL) și apoi a fost extrasă cu acetat de etil (100 mL x 3). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură saturată (100 mL), a fost uscată cu MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (gradient de eluare: DCM/acetat de etil de la 1/0 până la 2/1) pentru a se obține **intermediar 10** sub formă de gumă galben deschis (15,5 g, randament 89 %).

Exemplul A6

Prepararea intermediarului 14

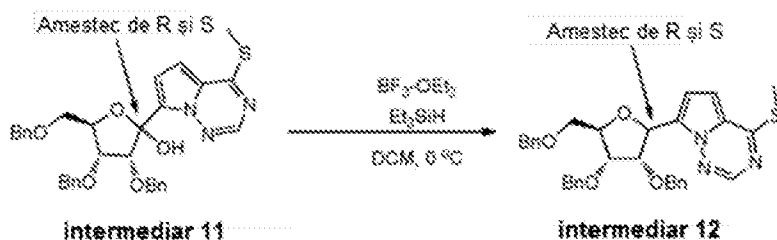


Etapa a)



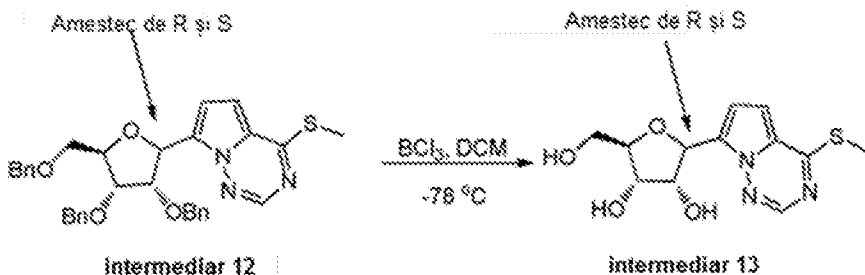
Un balon uscat în cuptor a fost încărcat cu 7-brom-4-(metiltio)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazină (45,0 g, 184 mmoli) și THF anhidru (1,20 L) în N₂. Soluția galbenă a fost răcită la -78°C și s-a format o suspensie galbenă. n-BuLi (2,5 M, 79,6 ml) a fost adăugat prin picurare la amestecul de reacție timp de 25 minute la -78°C. Amestecul de reacție a fost agitat la -78 °C timp de 1 oră și s-a format o soluție galben-marou. O soluție răcită în prealabil de **intermediar 10** (84,0 g, 201 mmoli) în THF anhidru (800 mL) dintr-un alt balon (-78 °C) au fost adăugate la soluție în N₂. Soluția roșu-marou rezultată a fost agitată la -78°C timp de 1,5 ore. Au fost realizate 2 loturi în paralel. Reacția a fost stinsă prin adăugarea unei soluții apoase saturate de NH₄Cl (300 mL) la -78°C și, ulterior, amestecul a fost încălzit la 10°C. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (500 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost încărcat pe silicagel, apoi a fost purificat prin cromatografie pe coloană (SiO₂, gradient de eluare: eter de petrol/acetat de etil de la 10/1 până la 3:1) pentru a se obține **intermediar 11** (149 g, randament 56 %) sub formă de gumă portocalie.

Etapa b)



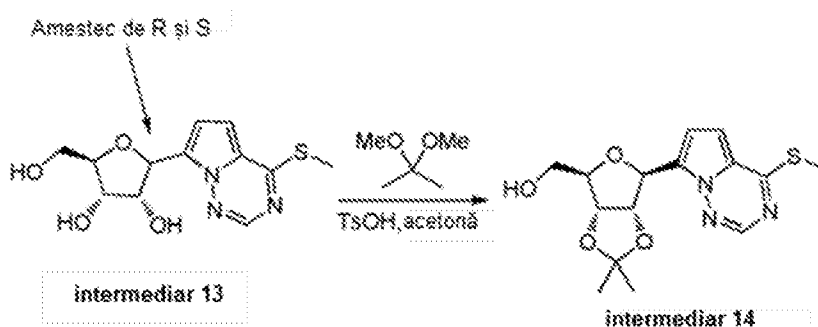
La o soluție agitată de **intermediar 11** (74,0 g, 127 mmoli) și trietilsilan (59,9 g, 515 mmoli) în DCM (1,80 L) a fost adăugat BF₃·Et₂O (90,9 g, 640 mmoli) prin picurare la -30~-20°C. Au fost realizate 2 loturi în paralel. Soluția portocalie rezultată a fost agitată între -30 și -20°C timp de 4,5 ore. Amestecul de reacție a fost turnat cu grijă într-o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (2,5 L) cu agitare puternică (degajare de gaz). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore. Stratul organic a fost separat, și faza apoasă a fost extrasă cu DCM (200 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (500 ml x 2), au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, gradient de eluare: eter de petrol: acetat de etil: de la 12:1 până la 8:1), obținându-se **intermediar 12** sub forma unei gume galben deschis (125,7 g, randament 83%).

Etapa c)



1M BCl₃ în CH₂Cl₂ (860 mL, 860 mmoli) a fost adăugat prin picurare la -78°C la o soluție agitată de **intermediar 12** (75,0 g, 132 mmoli) în DCM (1,20 L) pe parcursul unei perioade de 2,5 ore în N₂. Amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost încălzit lent la -40°C. Amestecul de reacție a fost turnat în MeOH (2,5 L, 20 °C) cu agitare. Soluția roșie rezultată a fost agitată timp de 3 ore. A fost adăugată apă (250 ml) în amestec, și au fost lăsate la 20°C timp de 16 ore. Soluția a fost turnată cu grijă în porții în NaHCO₃ solid (500 g), cu agitare puternică (degajare de gaz, culoarea amestecului s-a schimbat de la portocaliu-roșu la galben). Suspensia rezultată a fost filtrată și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost distribuit în iPrOH/CH₂Cl₂ (1:3, 1 L) apoi a fost filtrat (pentru a îndepărta o parte din sarea anorganică), și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost triturat cu eter de petrol (500 mL x 3) pentru a se obține **intermediar 13** brut (40,2 g, brut) sub forma unui solid portocaliu, care a fost utilizat în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

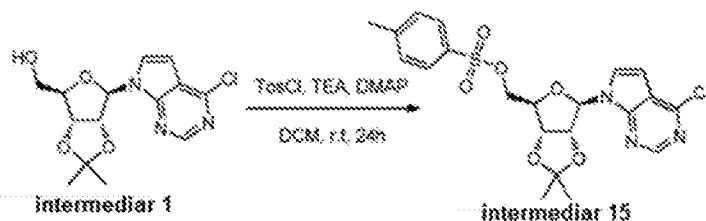
Etapa d)



La o suspensie de *intermediar 13* (40,2 g, brut) și 2,2-dimetoxipropan (34 mL, 277 mmoli) în acetonă (600 mL) a fost adăugat TsOH.H₂O (5,92 g, 31,10 mmol, 0,23 echiv.) la 25°C (pH = 2). Amestecul rezultat a fost încălzit la 60°C timp de 2 ore. După ce a fost răcit la 25°C, amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost împărțit între acetat de etil (500 ml) și soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (500 ml). Straturile au fost separate, și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (200 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, gradient de eluare: CH₂Cl₂/Acetat de etil de la 10/1 până la 6/1). Frațiunile care conțin *intermediar 14* dorit au fost combinate și concentrate la presiune redusă. Reziduul (28 g, aproximativ 80% puritate) a fost purificat din nou prin cromatografie pe coloană (silicagel, gradient de eluare: eter de petrol/acetat de etil: de la 20/1 până la 4/1). Frațiunile dorite au fost combinate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu CH₂Cl₂ (15 mL), apoi a fost adăugat eter de petrol/acetat de etil (4:1, 200 mL). Amestecul a fost concentrat la aproximativ 150 ml, și solidele au precipitat. Suspensia a fost diluată cu eter de petrol la aproximativ 400 ml, și a fost agitată timp de 16 ore la 20°C. Amestecul a fost filtrat și solidul a fost clătit cu eter de petrol/acetat de etil (20/1, 100 ml). Solidele au fost colectate și uscate în vid înalt pentru a se obține intermediar 14 pur sub forma unui solid alb (18,6 g, randament 42 % în 2 etape).

Exemplul A7

Prepararea intermediarului 15

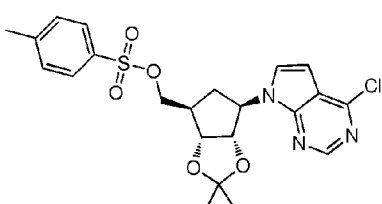


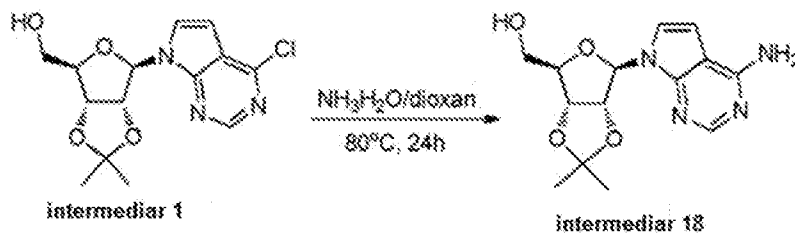
Intermediarul 1 (10,0 g, ≈28,6 mmoli), TEA (12 mL, 85,7 mmoli) și DMAP (0,70 g, 5,71 mmoli) au fost dizolvate în CH₂Cl₂ (100 ml). A fost adăugată clorură de p-toluensulfonil (10,9 g, 57,1 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. A fost adăugată apă (100 ml) la soluția de mai sus. Stratul apos a fost extras cu DCM (100 mL x 3). Stratul organic combinat a fost uscat pe Na₂SO₄ și a fost concentrat până la uscare. Reziduul a fost purificat pe coloană rapidă (gradient de eluare: eter de petrol/EtOAc de la 1/0 până la 3/1). Frațiunile de produs au fost colectate și solventul a fost evaporat pentru a se obține *intermediar 15* sub formă de ulei galben (14,5 g, randament 97 %).

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 15* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 3).

Tabelul 3:

Int.	structură	Materie primă
16		<i>Intermediar 8</i>

Int.	structură	Materie primă
17		Intermediar 10

Exemplul A8**Prepararea intermediarului 18**

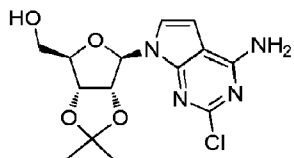
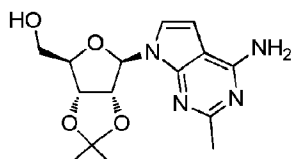
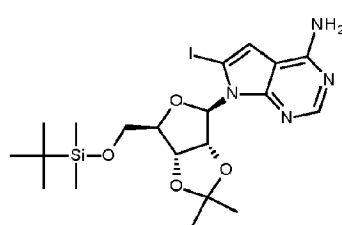
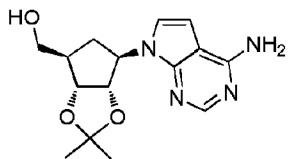
5

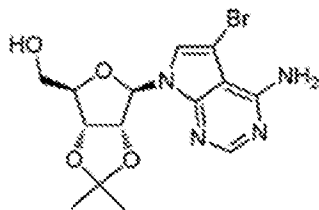
10

Intermediar 1 (100,0 g, teoretic 307 mmoli) a fost dizolvat în 400 mL de 1,4-dioxan. Apoi au fost adăugați 400 ml de apă cu amoniac (28-30% bază de NH_3). Amestecul a fost agitat într-un tub sigilat la 100°C timp de 20 de ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost evaporat în vid pentru a îndepărta jumătate din solvent. A fost adăugată apă (200 mL) și a fost extras cu EtOAc (500 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (200 ml x 2), au fost uscate și concentrate pentru a se obține **Intermediar 18** sub forma unui solid alb (93 g, randament 93%).

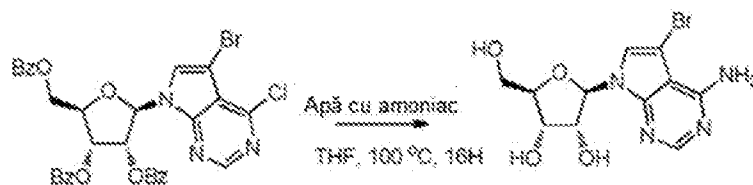
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 18** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 4).

Tabelul 4:

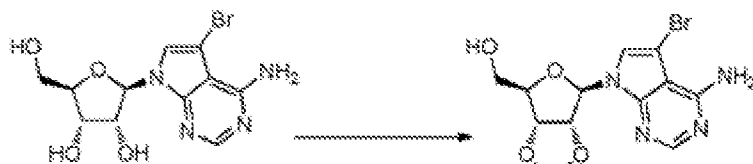
Intermediari	structură	Materie primă
19		Intermediar 6
20		Intermediar 7
283		Intermediar 282
502		Intermediar 10

Exemplul A9**Prepararea intermediarului 23**

5

intermediar 23**Etapă a:****intermediar 21****intermediar 22**

La o soluție de *intermediar 21* (6,6 g, 9,75 mmoli) în THF (130 mL) a fost adăugat amoniac (28% în H₂O, 65 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C (folosind o autoclavă) timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost evaporat până la uscare la presiune redusă. Reziduul a fost preluat în apă (100 mL) și DCM (100 mL) și a fost agitat timp de 1 oră. Straturile au fost separate, și stratul de apă a fost spălat din nou cu DCM (100 mL) pentru a îndepărta impuritățile. Stratul de apă a fost filtrat, și filtratul a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe silice (gradient de eluare: DCM/MeOH de la 95:5 până la 90:10). Frațiunile dorite au fost colectate și solventul a fost evaporat, obținându-se *intermediar 22* (3,4 g, brut). Produsul brut a fost utilizat direct în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

Etapă b:**intermediar 22****intermediar 23**

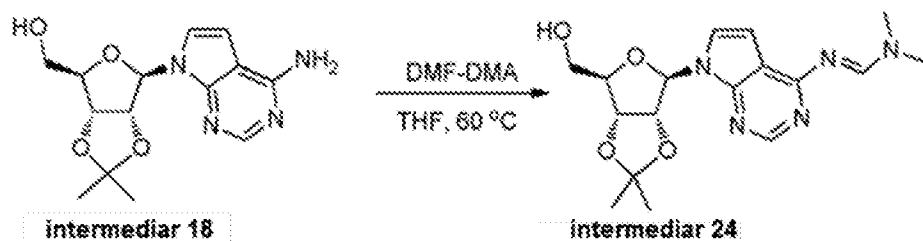
20

La un amestec de intermediar 22 (1,0 g, brut) în acetonă (32 mL) au fost adăugate 2,2-dimetoxipropan (1,78 mL g, 14,5 mmoli) și acid 4-metilbenzensulfonic (0,61 g, 3,19 mmoli) într-o singură porție la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 3 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și a fost stins prin adăugare lentă de NaHCO₃ saturat (10 ml), și apoi a fost extras cu acetat de etil (50 ml x 5). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură saturată (120 mL), a fost uscată cu MgSO₄, a fost filtrată și concentrată în vid, obținându-se intermediar 23 (0,80 g, brut). Produsul brut a fost utilizat direct în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

25

Exemplul A10**Prepararea intermediarului 24**

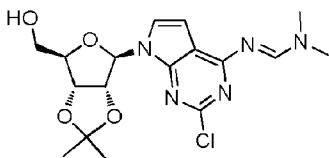
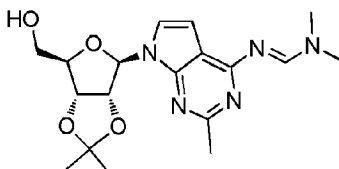
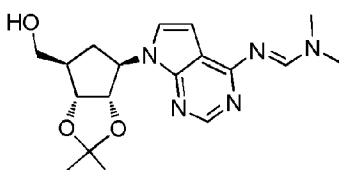
30

**intermediar 18****intermediar 24**

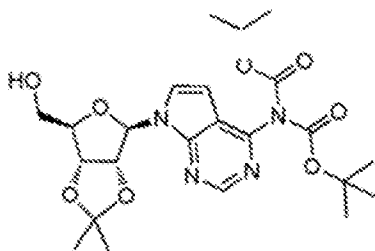
Intermediar 18 (10,0 g, 32,6 mmoli) a fost dizolvat în THF (200 ml). Apoi a fost adăugat dimetilformamidă dimetilacetal (DMF-DMA) (5,84 g, 49,0 mmoli). Amestecul a fost agitat la 60°C timp de 24 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și solventul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost triturat cu EtOAc (200 mL) și apă (100 mL). Stratul organic a fost separat, stratul apos a fost extras cu EtOAc (200 ml x 1), stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (50 ml), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat pentru a se obține **intermediarul 24** dorit sub formă de solid galben (10,5 g, randament 85%)

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 24** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 5).

Tabelul 5:

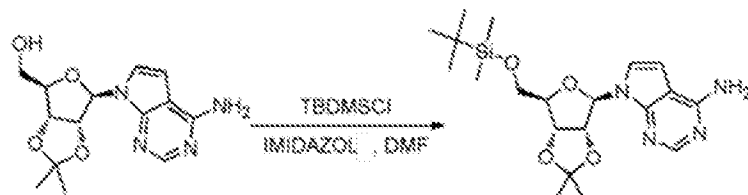
Intermediari	structură	Materie primă
25		Intermediar 19
26		Intermediar 20
503		Intermediar 502

Exemplul A 11



intermediar 28

Etapa a:

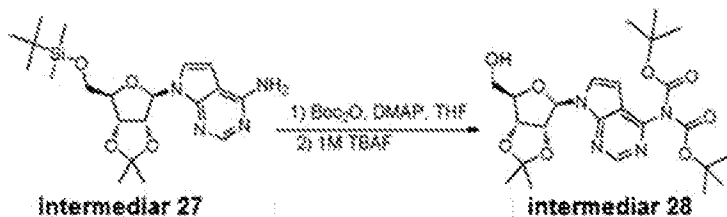


intermediar 18

intermediar 27

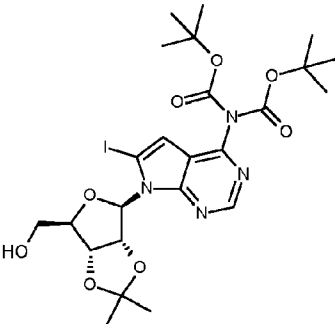
La amestecul de intermediar 18 (88,0 g, 287 mmoli) și imidazol (39,1 g, 575 mmoli) în DMF (300,0 mL) a fost adăugat TBDMSCl (52,0 g, 345 mmoli) într-o singură porție la 0°C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Ulterior, a fost adăugată apă (500 ml), și amestecul a fost extras cu EtOAc (800 ml x 3). Stratul organic a fost spălat cu saramură (500 ml). Apoi faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și faza organică a fost concentrată în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel

Etapas b:



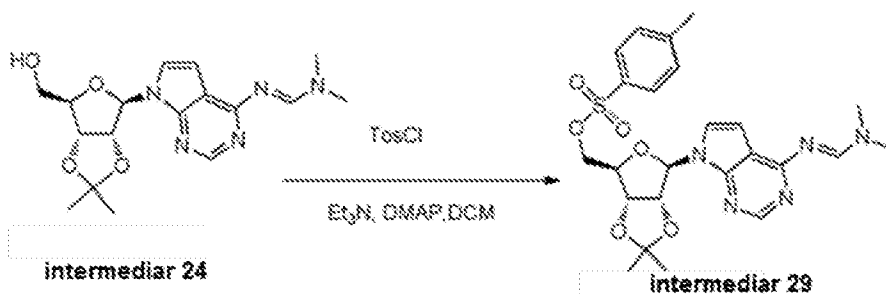
La soluția de **intermediar 27** (12,4 g, ≈24,4 mmoli) și DMAP (0,30 g, 2,44 mmoli) în THF (50 mL) a fost adăugat (BOC)₂O (13,3 g, 61,0 mmoli) prin picurare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Apoi a fost adăugată prin picurare soluție de 1M TBAF în THF (24,4 mL, 24,4 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în 250 ml apă și a fost extras cu acetat de etil (250 ml x 2). Stratul organic a fost spălat (apă) și saramură, a fost uscat pe Na₂SO₄ și a fost concentrat pentru a deveni uscat. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie rapidă (eluare: acetat de etil/heptan = 50/50). Frațiunea dorită a fost colectată și reziduuul a fost agitat în heptan. Produsul solid este filtrat și uscat la temperatura camerei la presiune redusă, obținându-se **intermediar 28** (10,2 g, 83% randament) sub forma unui produs solid.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 28** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 23).

Intermediari	structură	Materie primă
284		Intermediar 283

Exemplul A12

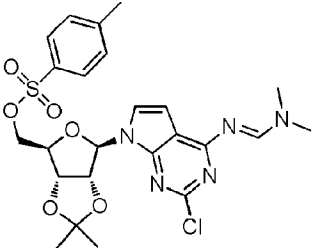
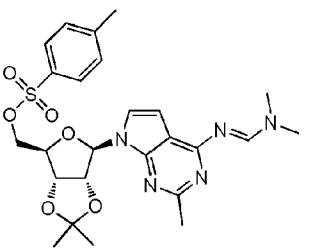
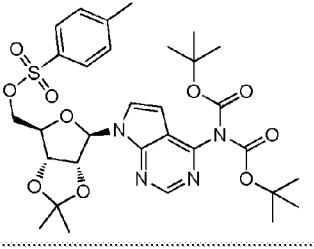
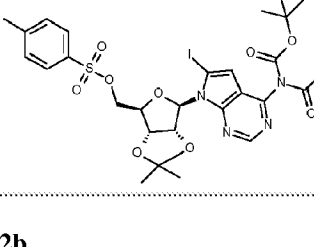
Prepararea *intermediarului 29*



La un amestec de reacție de *intermediar 24* (15,0 g, 41,7 mmoli), Et₃N (11,6 mL, 83,3 mmoli) și DMAP (509 mg, 4,17 mmoli) în DCM (200 mL), a fost adăugată clorură de p-toluensulfonil (8,74 g, 45,9 mmoli) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. A fost adăugată apă (100 ml) în amestecul de reacție, stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu EtOAc (100 ml x 2). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține *intermediarul 29* brut sub forma unui solid maro, care a fost utilizat în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar* **29** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 6)

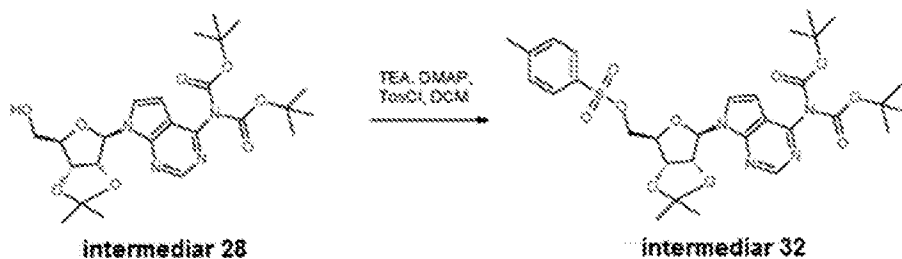
Tabelul 6:

Int.	structură	Materie primă
30		Intermediar 25
31		Intermediar 26
32		Intermediar 28
285		Intermediar 284

Exemplul A12b

Prepararea intermediarului 32

5

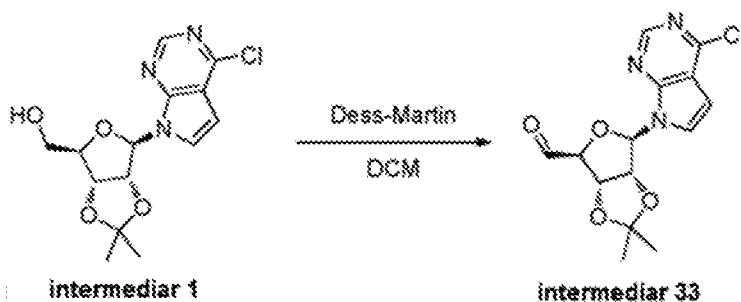


Intermediar 28 (4,5 g, 8,89 mmoli), TEA (2,70 g, 26,6 mmoli), DMAP (0,54 g, 4,4 mmoli) și DCM (40 ml) au fost agitate pe o baie cu gheață. A fost adăugată prin picurare clorură de p-toluensulfonil (3,39 g, 17,8 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 de ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost evaporat și purificat prin cromatografie rapidă pe silice (eluent: DCM 98% MeOH 2%) pentru a se obține **intermediar 32** (5,6 g, randament 95%).

10

15

Exemplul A13

Prepararea *intermediarului 33*

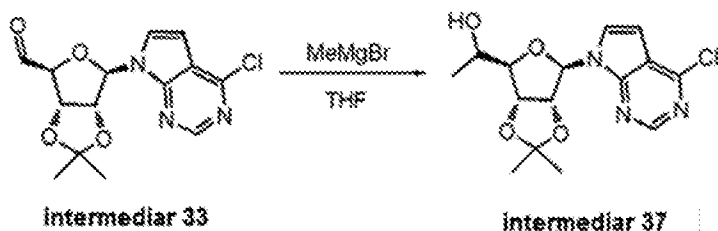
5 La un amestec de *intermediar 1* (2,00 g, teoretic 6,18 mmoli) în DCM (40 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (5,24 g, 12,36 mmoli) într-o singură porție la 0°C în N₂. Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 3 ore. La amestec a fost adăugat Na₂S₂O₃ (4 g) în NaHCO₃ saturat (20 ml), și au fost agitate timp de 10 min. Faza apoasă a fost extrasă cu DCM (20 ml x 3). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură saturată (20 ml x 2), a fost uscată cu MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține *intermediar 33* (1,80 g, brut) sub formă de gumă galben deschis. Produsul brut a

10 fost utilizat direct în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

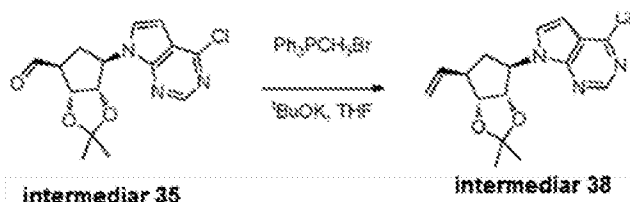
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 33* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 7).

Table7:

Int.	structură	Materie primă
34		<i>intermediar 7</i>
35		<i>intermediar 10</i>
36		<i>intermediar 14</i>
512		<i>intermediar 28</i>

Exemplul A14**Prepararea intermediarului 37**

La o soluție de *intermediar 33* (6,5 g, brut, ≈15,46 mmoli) în THF (200 mL) a fost adăugat prin picurare MeMgBr (1M, 18,55 ml, 18,55 mmoli) la -78°C în N₂. Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei în N₂. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid pentru a se obține produsul brut sub formă de solid galben. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient de eluare: eter de petrol/EtOAc de la 40:1 la 10:1). Frațiunile dorite au fost colectate și solventul a fost evaporat pentru a se obține *Intermediar 37* sub formă de ulei galben deschis (700 mg brut și 3 g brut cu mai multe impurități).

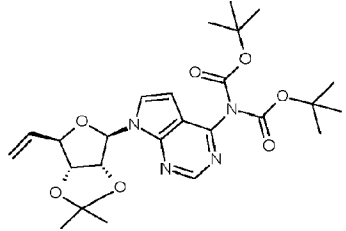
Exemplul A15**Prepararea intermediarului 38****Metoda 1**

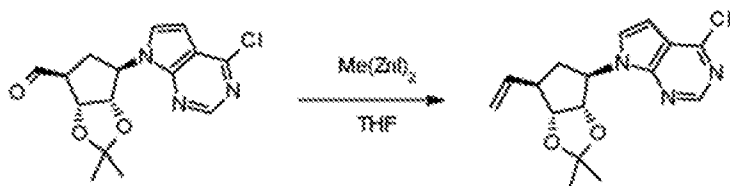
La un amestec de bromură de metiltrifenilfosfoniu (4,87 g, 13,62 mmoli) în THF (500 mL) a fost adăugat prin picurare t-BuOK (11,4 mL, 1 M în THF, 1,27 g, 11,35 mmoli) la 0°C în N₂. Suspensia s-a schimbat în galben strălucitor, și a fost agitată la 0°C timp de 0,5 ore și apoi a fost încălzită la 25°C timp de 0,5 ore. Amestecul a fost răcit la -40°C. Soluția de *Intermediar 35* (1,46 g, teoretic 4,54 mmoli) în THF (130,0 mL) a fost adăugată prin picurare, și apoi a fost agitată la -20°C timp de 1 oră, după aceasta, amestecul a fost încălzit la 25°C timp de 2 ore. La amestec a fost adăugat NH₄Cl saturat (300 ml) și a fost agitat timp de 10 min. Straturile au fost separate, și faza apoasă a fost extrasă cu DCM (300 mL x 2). Faza organică combinată a fost spălată cu saramură saturată (500 ml), a fost uscată cu MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie de silicagel (ISCO®; 80 g SepaFlash® Silica Flash Column, Gradient de eluare: de la 0 până la 15% acetat de etil/eter de petrol). Frațiunile dorite au fost colectate și solventul a fost evaporat. *Intermediar 38* a fost obținut sub forma unui solid alb murdar (530 mg, randament 36%).

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediarului 38* (*Metoda 1*) folosind materiile prime adecvate (Tabelul 8).

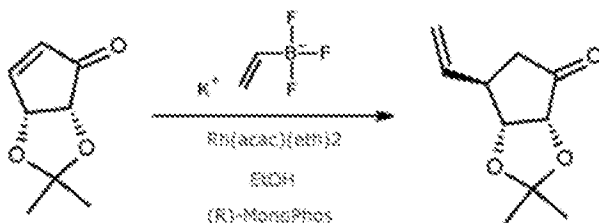
Tabelul 8:

Int.	structură	Materie primă
39		<i>Intermediar 33</i>
40		<i>Intermediar 36</i>
513		<i>Intermediar 512</i>

Int.	structură	Materie primă
		

Metoda 2**intermediar 35****intermediar 38**

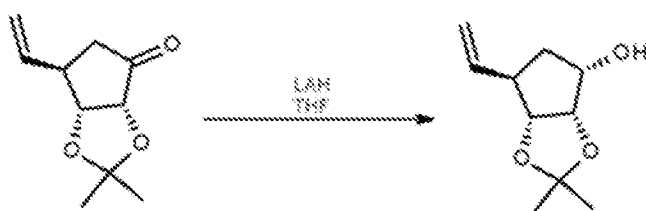
- 5 O soluție de **Intermediar 35** (10,0 g, teoretic 31,1 mmoli) în THF (100 mL) în N₂, a fost adăugată prin picurare pe parcursul unei perioade de 30 de minute la o soluție de bis(iodozincio)metan în THF (180 mL, 0,31 M, 55,9 mmol, preparată conform procedurii descrise în Tetrahedron 2002, 58, 8255-8262), agitarea a fost continuată până la transformarea completă (aproximativ 2 ore). Amestecul de reacție a fost stins prin adăugare lentă a unei soluții apoase saturate de NH₄Cl, în timpul căreia s-a
- 10 observat formarea de sare. Înainte de extracție (EtOAc, 2 x 200 mL), sărurile au fost dizolvate din nou prin adăugarea unei soluții apoase de amoniac (25%). Fazele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă de bisulfid de sodiu și saramură, au fost uscate cu MgSO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: diclormetan/EtOAc 95/5) pentru a furniza **Intermediar 38** sub formă de solid alb murdar (6,9 g, 66%).

Metoda 3**Etapa 1****Prepararea intermediarului 408****intermediar 408**

- 20 Acetilacetonatobis(etilen)rodium(I) (0,837 g, 3,24 mmoli) și (R)-N,N-dimetildinafto[2,1-D:1',2'-F][1,3,2]dioxafosfepin-4-amină (2,91 g, 8,11 mmoli) au fost dizolvate în EtOH (625 mL) în atmosferă de azot. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei și a fost spălat cu azot gazos timp de 15 minute. Apoi au fost adăugate (-)-(3AR,6AR)-3A,6A-dihidro-2,2-dimetil-4H-ciclopenta-1,3-dioxol-4-onă (25 g, 162,16 mmoli) și viniltrifluoroborat de potasiu (45,73 g, 324,33 mmoli), și apoi amestecul de reacție a
- 25 fost agitat și refluxat timp de 4 ore. Amestecul de reacție (suspensia) a fost răcit la temperatura camerei. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare pe un strat de celite și a fost spălat cu etanol. Solvenții filtratului au fost evaporati. La reziduu a fost adăugat 1L de heptan. Suspensia rezultată a fost îndepărtată prin filtrare pe un strat de Celite și a fost spălată cu heptani, rezultând un reziduu solid maro închis. Filtratul a fost spălat de trei ori cu 300 mL de NH₄OH, a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat, și solvenții filtratului au fost evaporati obținându-se **intermediar 408** (16,18 g, randament 51%).

30

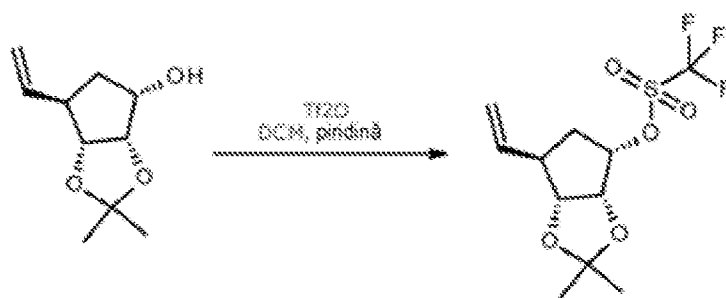
Etapa 2**Prepararea intermediarului 409**



intermediar 408

intermediar 409

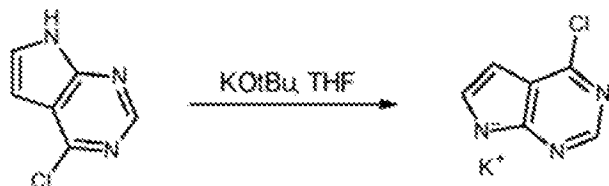
O soluție de *intermediar 408* (16,18 g, 82,58 mmoli) în THF (200 mL) a fost adăugată prin picurare la o soluție agitată de hidruură de litiu aluminiiu 1M în THF (24,78 mL, 1 M, 24,78 mmoli) în THF (400 mL) la -78°C în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C în atmosferă de azot timp de 30 minute. Reacția a fost stinsă prin adăugare de acetonă (6,1 ml) prin picurare, urmată de 50 ml de apă la -78°C. După adăugare, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și apoi au fost adăugați 400 mL de EtOAc. Amestecul a fost agitat energic. Stratul organic a fost separat, a fost spălat de trei ori cu apă, a fost spălat cu saramură, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat, și solvenții filtratului au fost evaporați. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil, și a fost purificat pe coloană de SiO₂, tip Grace Reveleris SRC, 80 g, Si 40, pe un sistem de purificare Armen Spot II Ultimate folosind acetat de etil și heptan ca eluent într-un gradient care începe de la 100% heptan și se termină cu 50% heptan și 50% acetat de etil. Frațiunile care conțin produsul au fost combinate, și solvenții au fost evaporați obținându-se *intermediar 409* (10,77 g, randament 71%).

Etapă 3**Prepararea intermediarului 410**

intermediar 409

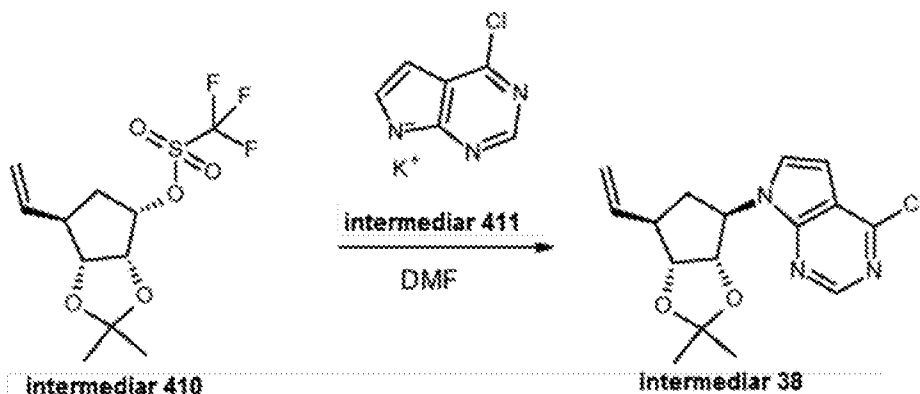
intermediar 410

O soluție de Tf₂O (13,31 mL, 1,71 g/mL, 80,93 mmoli) în DCM anhidru (60 ml) a fost adăugată prin picurare la un amestec de *intermediar 409* (9,94 g, 53,95 mmoli) și piridină anhidră (85 mL) în DCM anhidru (140 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 de minute și apoi au fost adăugați 75 ml de apă rece. Straturile au fost separate, și stratul organic a fost spălat de trei ori cu 75 ml de apă, au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și solvenții au fost evaporați și co-evaporați cu 200 mL de toluen. Reziduul a fost dizolvat în heptan și acetat de etil, și a fost purificat pe coloană de SiO₂, tip Grace Reveleris SRC, 40 g, Si 40, pe un sistem de purificare Armen Spot II Ultimate folosind acetat de etil și heptan ca eluent într-un gradient începând de la 100% heptan și terminând cu 50% heptan și 50% acetat de etil. Frațiunile care conțin produsul au fost combinate, și solvenții au fost evaporați obținându-se *intermediar 410* (13,0 g, randament 67%).

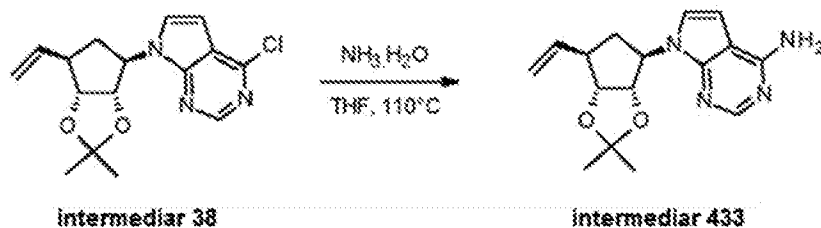
Etapă 4**Prepararea intermediarului 411**

intermediar 411

Un amestec de 4-clor-7H-pirol[2,3-D]pirimidină (100 g, 651 mmoli) și KOtBu (73,07 g, 651 mmoli) în THF (1 L) a fost agitat la temperatura camerei timp de 45 de minute, până când a fost obținută o soluție limpede. Solvenții au fost evaporați. Reziduul a fost triturat în DIPE. Solidele albe au fost filtrate și uscate în vid la 30°C obținându-se *intermediar 411* (112,6 g, randament 90%).

Etapă 5**Prepararea intermediarului 38**

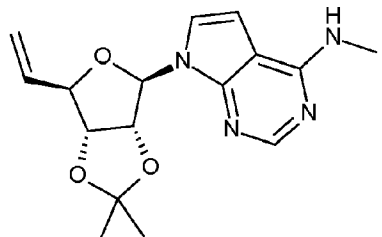
O soluție de *intermediar 410* (13 g, 41,1 mmoli) în DMF (50 mL) a fost adăugată prin picurare la o soluție agitată de *intermediar 411* (7,88 g, 41,1 mmoli) în DMF (150 mL) la 0°C. După adăugare, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și apoi a fost agitat timp de 18 ore. A fost adăugată o altă cantitate de *intermediar 411* (1,57 g, 8,22 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost turnat într-un pahar cu gheață și apă (~0,5 L). Suspensia rezultată a fost agitată timp de 2 ore și apoi a fost filtrată. Reziduul a fost spălat de trei ori cu apă și apoi a fost uscat în vid la 50°C, obținându-se *intermediar 38* sub forma unui solid alb (8,75 g, randament 65%).

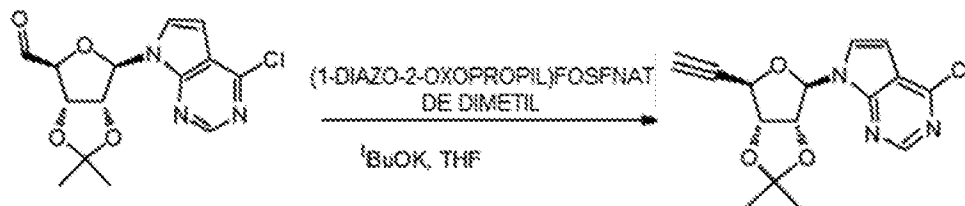
Exemplul A 54**Prepararea intermediarului 433**

O soluție de *intermediar 38* (18,3 g, 57,22 mmoli) într-un amestec de amoniac apos (25%, 100 ml) și THF (100 ml) a fost încălzită într-un vas metalic etanș aflat sub presiune la 110 °C, până la transformare completă (~16 ore). Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei, după care au fost adăugate acetat de etil și saramură. Ambele straturi au fost separate, stratul de apă a fost extras o dată cu acetat de etil. Fazele organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate cu MgSO_4 anhidru, au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține *Intermediar 433* sub forma unui solid galben deschis (17,2 g, 100%), care a fost utilizat în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

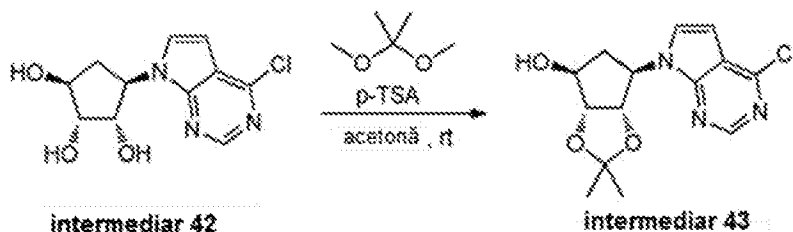
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediarului 433* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 24
Tabelul 24:

Int.	structură	Materii prime
487		<i>Intermediar 38 metilamină</i>
490		<i>Intermediar 39 metilamină</i>

Int.	structură	Materii prime
		

Exemplul A16**Prepararea intermediarului 41****intermediar 33****intermediar 41**

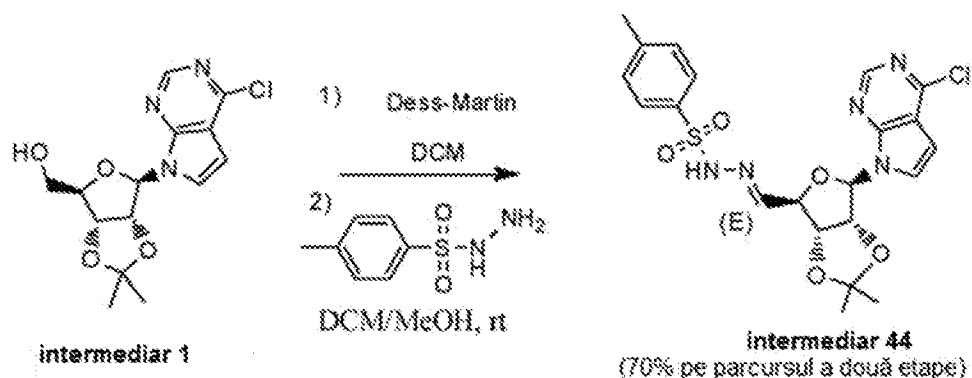
La o soluție de terț-butoxid de potasiu (1,28 g; 11,4 mmoli) în THF (30 mL) la -78°C a fost adăugată o soluție de (1-diazo-2-oxopropil)fosfonat de dimetil (1,72 g; 11,4 mmoli) în THF (5 mL). Soluția a fost agitată timp de 5 min și apoi a fost adăugată soluția de **intermediar 33** (1,90 g; teoretic 5,87 mmoli) în THF (20 mL). Soluția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 minute. Au fost adăugate apă și EtOAc, stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat în vid. Reziduurile au fost purificate prin LC preparativă (SiOH neregulat 15-40 μm , 80 g Grace, încărcătură DCM, eluare cu gradient de fază mobilă: heptan: 10% MeOH în EtOAc de la 90:10 până la 70:30). Frațiunile dorite au fost colectate și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 41** sub formă de ulei incolor (1,08 g, randament 58%).

Exemplul A17**Prepararea intermediarului 43****intermediar 42****intermediar 43**

La o soluție de **intermediar 42** (9,2 g, 34,114 mmoli) în acetonă (100 mL) au fost adăugate 2,2-dimetoxipropan (7,1 g, 68,118 mmoli) și p-TSA (1,8 g, 10,184 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost tratat cu NaHCO_3 apos (PH la 7-8), apoi a fost concentrat la presiune redusă. Reziduu rezultat a fost diluat cu apă (100 mL) și a fost extras cu acetat de etil (100 mL x 3). Stratul organic a fost uscat și concentrat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient de eluare: eter de petrol/acetat de etil de la 8/1 până la 2/1). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 43** sub forma unui solid galben pal (9,5 g, randament 90%).

Exemplul A18

Prepararea intermediarului 44



O soluție de intermediar 1 (2,00 g, teoretic 6,18 mmoli) în DCM (30,00 mL) a fost adăugată prin picurare la o suspensie de periodinan Dess-Martin (3,14 g, 7,41 mmoli) în DCM (30,00 mL) la 0°C în N₂. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitat până când oxidarea a fost terminată (2 ore). Ulterior, au fost adăugate MeOH (60 mL) și tosilhidrazidă (1,50 g, 8,03 mmoli), și agitarea a fost continuată timp de 3 ore. La amestecul de reacție au fost adăugate apă și acetat de etil, faza organică a fost separată și spălată cu Na₂CO₃ saturat, a fost uscată pe MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (gradient de eluare: diclormetan/metanol de la 100:0 până la 98,5:1,5). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține *intermediar 44* sub forma unei pulberi albe (2,60 g, randament 70%; (E)).

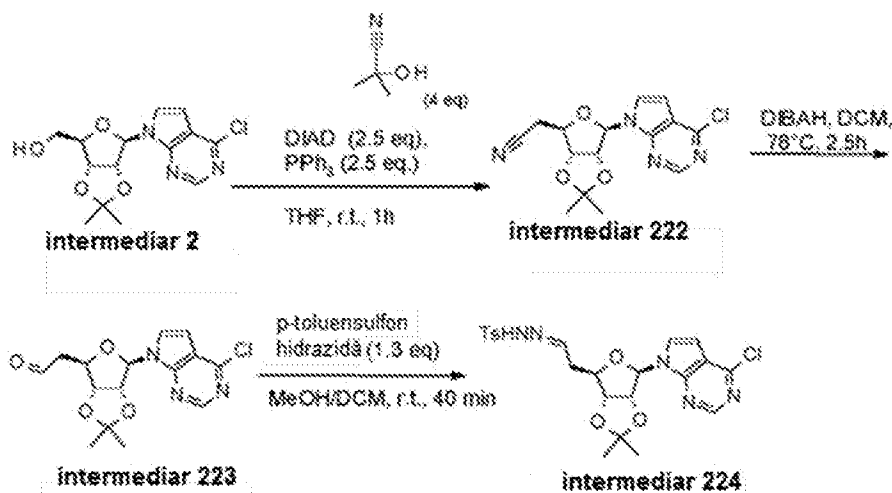
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediarului 44* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 25

Tabelul 25

Int.	Structură	Materii prime
207		<i>Intermediar 10</i>

Exemplul A 55

Prepararea intermediarului 224



5 Etapa 1:

Prepararea intermediarului 222

DIAD (7,6 mL, 38,4 mmol, 2,5 echiv.) a fost adăugat la o soluție de intermediar 2 (5,0 g, 15,3 mmol, 1,0 echiv.), trifenilfosfină (10,0 g, 38,4 mmol, 2,5 echiv.) și acetonă cianohidrină (5,6 mL, 61,4 mmol, 4,0 echiv.) în THF anhidru (75 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră și apoi a fost concentrat *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă în fază normală folosind heptan și DCM ca eluent (coloană de SiO₂, gradient: 50% până la 100% DCM, izocratic 100% DCM) și apoi a fost urmată de o cromatografie rapidă preparativă în fază inversă folosind acetonitril și apă cu 0,2% NH₄HCO₃ ca eluent, pentru a se obține **intermediar 222** sub forma unui produs solid alb (2,8 g, 8,5 mmol, randament 55%).

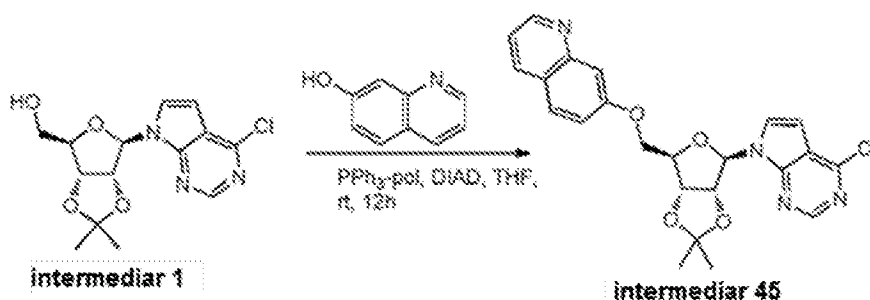
15 Etapa 2:

Prepararea intermediarului 223 și a intermediarului 224

O soluție de **intermediar 222** (1,54 g, 4,6 mmol, 1 echiv.) în DCM anhidru a fost uscată peste noapte pe site moleculare, și a fost filtrată. Filtratul a fost răcit la -78°C și apoi a fost adăugat prin picurare 1M DIBAL în DCM (4,6 mL, 4,6 mmol, 1 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la -78°C, apoi a fost adăugat 1M DIBAL suplimentar în DCM (0,46 mL, 0,46 mmol, 0,1 echiv.), și a fost agitat timp de încă 1,5 ore, apoi a fost stins cu acetat de sodiu (4,2 g, 51,2 mmol, 11,1 echiv.) și acid acetic (4,2 mL, 73,4 mL, 16,0 echiv.) într-un amestec de apă/THF (57 mL/12 mL). După stingere, baia de răcire a fost îndepărtată, și amestecul a fost agitat până când toată gheața a fost topită. Straturile au fost separate, și apoi faza apoasă a fost extrasă de două ori cu DCM (30 mL). Fazele organice au fost combinate, au fost spălate de două ori cu saramură, au fost uscate pe MgSO₄ și au fost filtrate. La filtratul obținut, care conține **intermediar 223**, a fost adăugat MeOH (50 mL), p-toluensulfonil hidrazidă (1,1 g, 6,0 mmol, 3 echiv.) și apoi au fost agitate la temperatura camerei timp de 40 minute. Amestecul de reacție a fost spălat de trei ori cu soluție saturată de NaHCO₃, de două ori cu saramură, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă în fază normală utilizând heptan și EtOAc ca eluent (gradient: 40% până la 60% EtOAc) pentru a se obține produsul brut. Amestecul a fost purificat suplimentar prin cromatografie rapidă în fază normală utilizând EtOAc și heptan ca eluent (coloană de SiO₂, gradient: 40% până la 60% EtOAc) pentru a se obține **intermediar 224** (0,5 g, 0,6 mmol, randament: 14%).

Exemplul A19

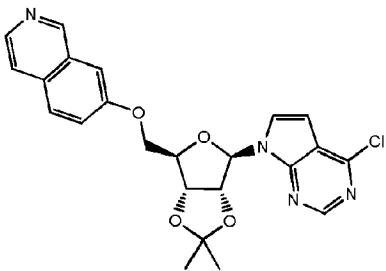
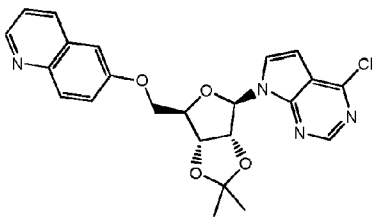
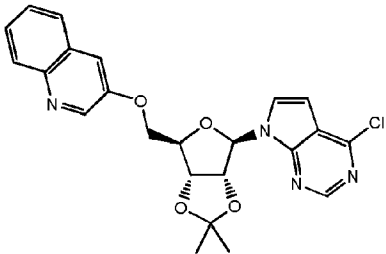
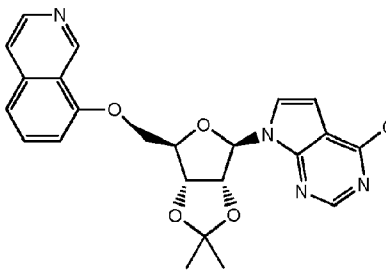
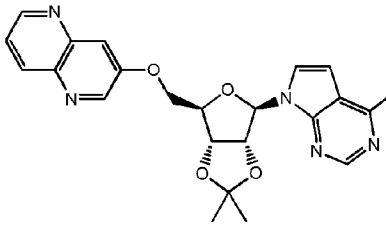
Prepararea intermediarului 45

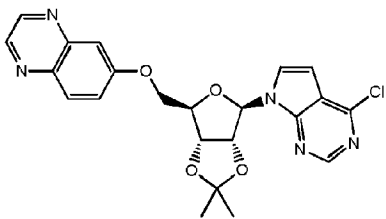
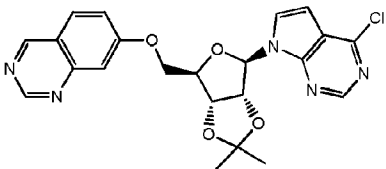
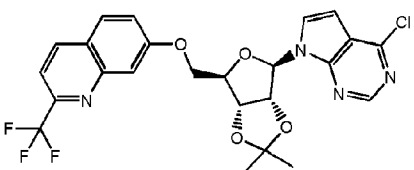
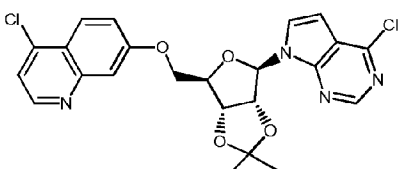
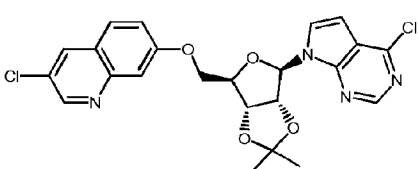
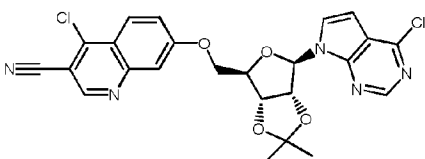
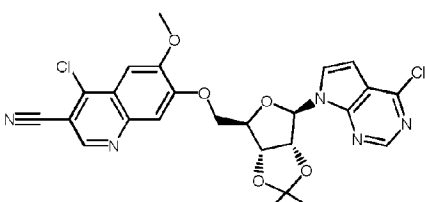


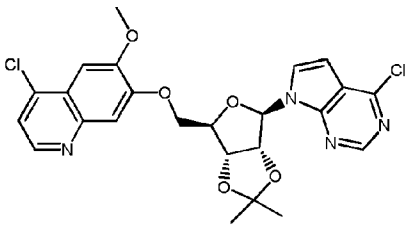
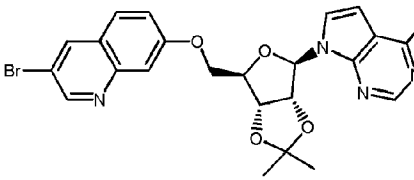
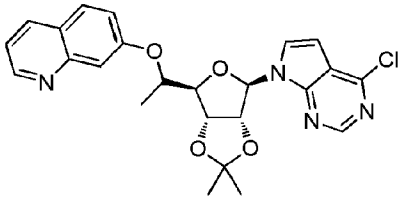
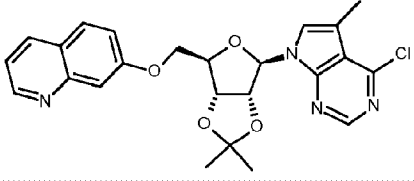
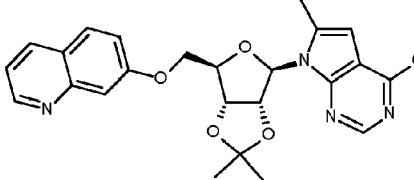
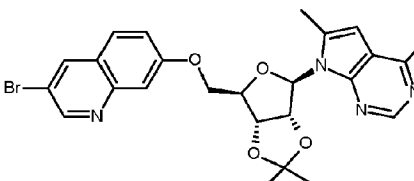
Intermediar 1 (300 mg, teoretic 0,921 mmoli), 7-chinolinol (160 mg, 1,11 mmoli) și trifenilfosfină legată de polimer (~3 mmoli/g încărcătură de trifenilfosfină, 0,8 g, 2,4 mmoli) au fost agitate în THF anhidru (12 mL) în N₂. Ulterior, DIAD (0,465 g, 2,30 mmoli) a fost adăugat prin picurare la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore în N₂. Amestecul de reacție a fost filtrat pe un strat de pământ de diatomee. Reziduul a fost spălat cu MeOH. Filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluent: eter de petrol/acetat de etil de la 10/1 până la 3/1). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 45** brut sub formă de ulei (342 mg).

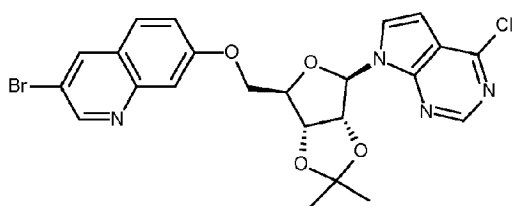
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 45** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 9).

Tabelul 9:

Int.	Structură	Materii prime
46		a) <i>Intermediar 1</i> b) 7-izochinolinol
47		a) <i>Intermediar 1</i> b) 6-hidroxicinolină
48		a) <i>Intermediar 1</i> b) 3-hidroxicinolină
49		a) <i>Intermediar 1</i> b) 8-hidroxiizochinolină
50		a) <i>Intermediar 1</i> b) 1,5-naftiridin-3-ol

Int.	Structură	Materii prime
51		a) Intermediar 1 b) 6-chinoxalinol
52		a) Intermediar 1 b) chinazolin-7-ol
53		a) Intermediar 1 b) 2-(trifluormetil)-chinolin-7-ol
54		a) Intermediar 1 b) 4-cloro-7-hidroxichinolină
55		a) Intermediar 1 b) 3-clorochinolin-7-ol
56		a) Intermediar 1 b) 4-clor-7-hidroxichinolin-3-carbonitril
57		a) Intermediar 1 b) 4-clor-7-hidroxi-6-metoxichinolin-3-carbonitril
58		a) Intermediar 1 b) 4-clor-6-metoxichinolin-7-ol

Int.	Structură	Materii prime
		
59		a) <i>Intermediar 1</i> b) 3-bromochinolin-7-ol
60		a) <i>Intermediar 34</i> b) 7-chinolinol
187		a) <i>Intermediar 186</i> b) 7-chinolinol
191		a) <i>Intermediar 190</i> b) 7-chinolinol
233		a) <i>Intermediar 190</i> b) 3-bromochinolin-7-ol

Exemplul A19b**Prepararea intermediarului 59**

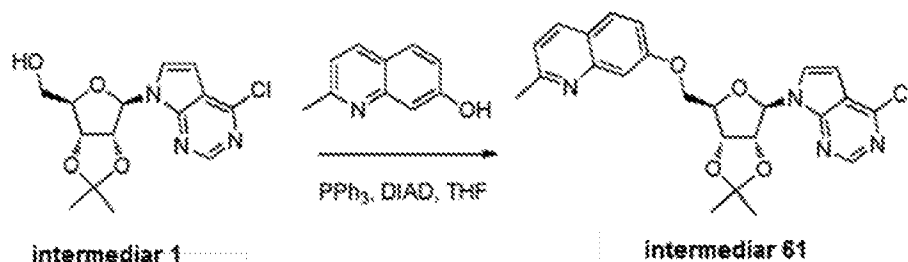
5

Azodicarboxilat de diizopropil (0,221 ml, 1,125 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o suspensie agitată de *intermediar 1* (0,27 g, 0,80 mmoli), 3-bromochinolin-7-ol (0,18 g, 0,80 mmoli) și rășină trifenilfosfină (0,375 g, 3 mmol/g, 1,125 mmoli) în THF (8 ml) la temperatura camerei. După

adăugare, amestecul de reacție a fost agitat timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe un strat de Dicalite®. Reziduul a fost spălat cu metanol. Solvenții filtratului au fost evaporați. Reziduul a fost utilizat ca atare în etapa următoare.

Exemplul A20

Prepararea intermediarului 61

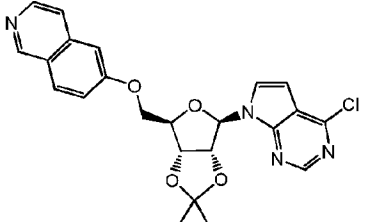
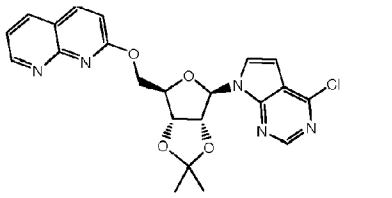
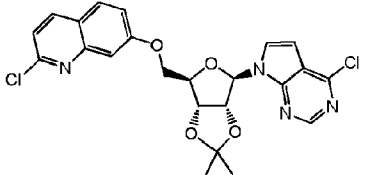
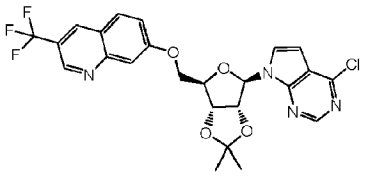
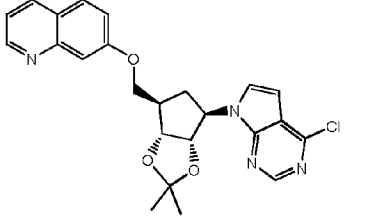
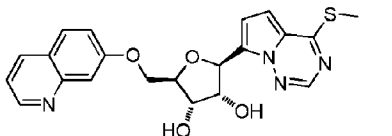
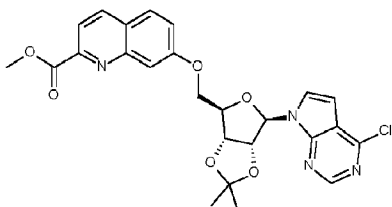


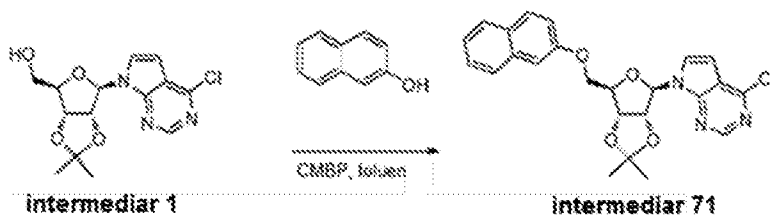
Amestecul de **intermediar 1** (2,46 g, teoretic 7,54 mmoli), 2-metilchinolin-7-ol (1,2 g, 7,54 mmoli) și PPh₃ (5,93 g, 22,6 mmoli) în THF anhidru (40 ml) a fost agitat la temperatura camerei în N₂. A fost adăugat prin picurare DIAD (4,57 g, 22,6 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. A fost adăugată apă (80 mL) la amestec, a fost extras cu EtOAc (100 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 ml), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient de eluare: EtOAc/eter de petrol de la 1:20 până la 1:1). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 61** (3,0 g, brut). **Intermediarul 61** brut a fost utilizat în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 61** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 10).

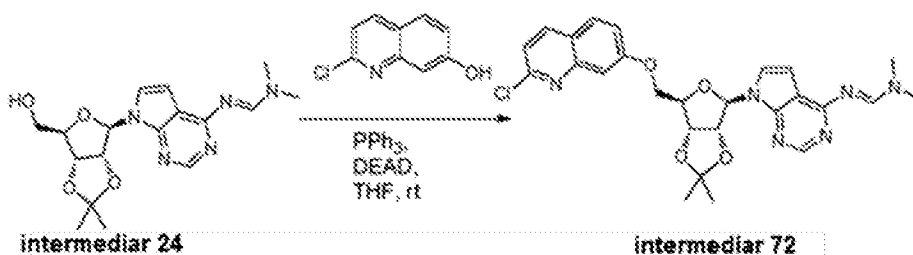
Tabelul 10:

Int.	Structură	Materii prime
62		a) Intermediar 1 b) 5-chinolinol
63		a) Intermediar 1 b) 5- izochinolinol
64		a) Intermediar 1 b) 8-chinolinol
65		a) Intermediar 1

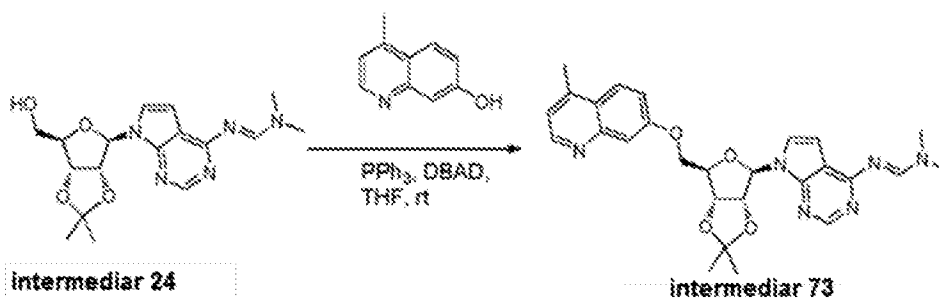
Int.	Structură	Materii prime
		a) Intermediar 1 b) 6- izochinolinol
66		a) Intermediar 1 b) 1,8-naftiridin-2-ol
67		a) Intermediar 1 b) 2-clorochinolin-7-ol
68		a) Intermediar 1 b) 3-(trifluormetil)chinolin-7-ol
69		a) Intermediar 10 b) 7-chinolinol
70		a) Intermediar 14 b) 7-chinolinol
51 5		a) Intermediar 1 b) acid 2-chinolinocarboxilic, 7-hidroxi-, ester metilic

Exemplul A21**Prepararea intermediarului 71**

La o soluție de **intermediar 1** (1,00 g, ~2,92 mmoli) și 2-naftol (463 mg, 3,21 mmoli) în toluen (30 mL) a fost adăugat CMBP (1,15 mL, 4,38 mmoli). Soluția a fost încălzită la 80°C timp de 18 ore, și apoi a fost răcită la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost evaporat în vid. Reziduurile au fost purificate prin LC preparativă (SiOH neregulat 15-40 μm, 120 g Grace, depozit DCM, gradient de fază mobilă: heptan/EtOAc de la 80/20 până la 70/30) pentru a se obține **intermediar 71** sub forma unei gume incolore (1,00 g, randament 76%).

Exemplul A22**Prepararea intermediarului 72**

Un amestec de PPh₃ (9,07 g, 34,6 mmoli) și DEAD (4,82 g, 27,7 mmoli) în THF (100 mL) a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 min. Atunci a fost adăugat **Intermediar 24** (5,0 g, teoretic 13,8 mmoli), urmat de 2-clorochinolin-7-ol (2,98 g, 16,6 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Ulterior, amestecul a fost diluat cu EtOAc (100 mL), a fost spălat cu apă și sare. Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (eluare: eter de petrol/EtOAc = 5/95). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține **Intermediar 72** sub forma unui solid (6,0 g, randament 83%).

Exemplul A23**Prepararea intermediarului 73**

La o soluție de **intermediar 24** (700 mg, teoretic 1,94 mmoli) și 4-metilchinolin-7-ol (370 mg, 2,32 mmoli) în THF (20 mL), au fost adăugate trifenilfosină (624 mg, 2,71 mmoli) și DBAD (711 mg, 2,71 mmoli). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei și apoi a fost evaporat în vid. Produsul brut a fost purificat prin LC preparativă (SiOH neregulat, 15-40 μm, 50 g, Merck, gradient de fază mobilă cu încărcătură uscată (Celite®): de la Heptan 80%, EtOAc 18%, MeOH 2% până la Heptan 10%, EtOAc 81 %, MeOH 9%) pentru a se obține **intermediar 73** sub forma unei spume alb murdar (697 mg, randament 67%).

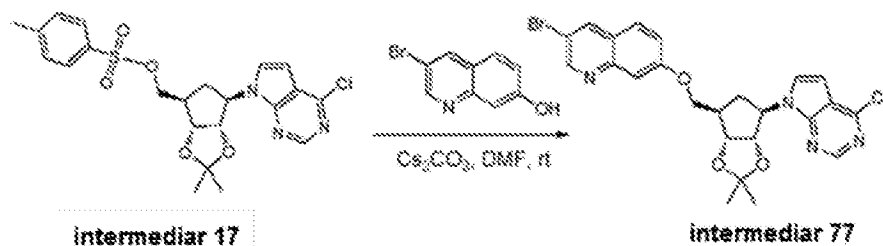
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 73** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 12).

Tabelul 12:

Int.	Structură	Materii prime
74		a) Intermediar 24 b) 6-iodochinolin-7-ol
75		a) Intermediar 24 b) 8-metilchinolin-7-ol
76		a) Intermediar 24 b) 8-iodochinolin-7-ol
50 4		a) Intermediar 503 b) 3-clorochinolin-7-ol
51 7		a) Intermediar 24 b) acid 2-chinolincarboxilic, 7-hidroxi-, ester metilic

Exemplul A24**Prepararea intermediarului 77**

5

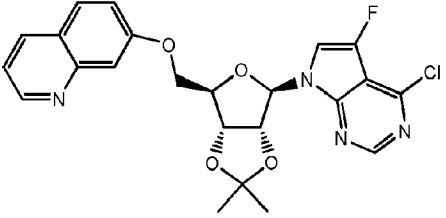
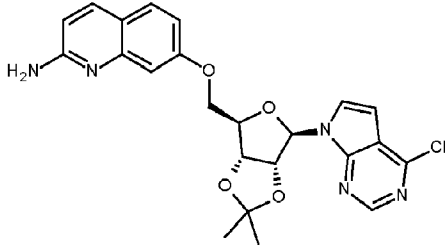
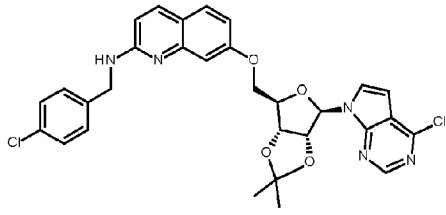
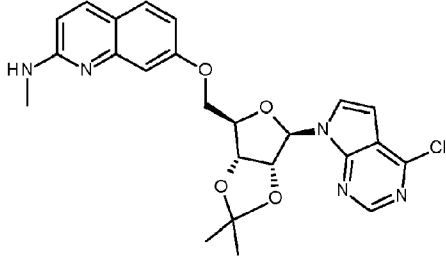
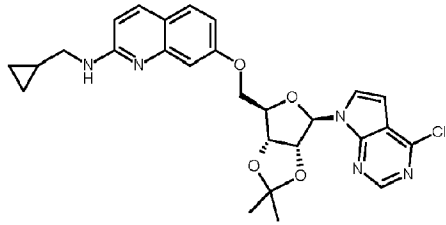


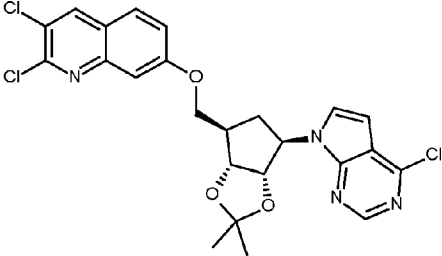
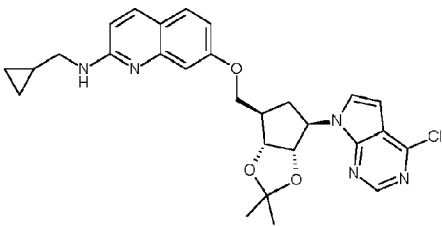
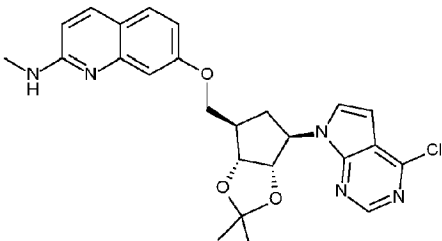
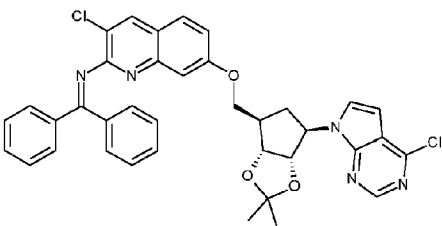
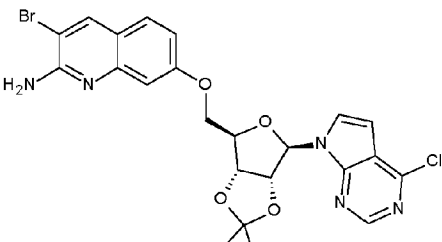
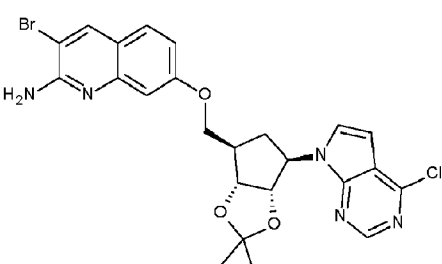
A fost adăugat carbonat de cesiu (2,18 g, 6,70 mmoli) la o soluție de *intermediar 17* (1,15 g, ~2,23 mmoli) și 3-bromochinolin-7-ol (0,5 g, 2,23 mmoli) în DMF (25 mL). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost tratat cu H₂O (100 ml) și a fost filtrat.

Reziduul rezultat a fost spălat cu H₂O (30 mL) și a fost uscat la presiune redusă pentru a se obține *intermediar 77* brut dorit sub forma unui solid galben pal (1,1 g).

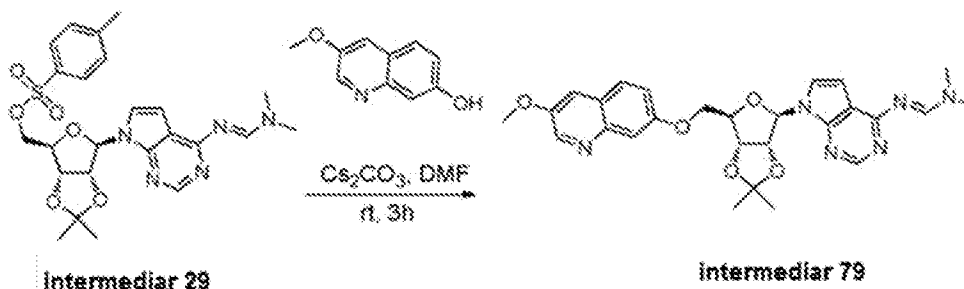
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 77* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 13).

5 Tabelul 13:

Int.	Structură	Materii prime
78		a) <i>Intermediar 16</i> b) 7-chinolinol
262		a) <i>Intermediar 15</i> b) 2-amino-7-hidroxi chinolină
264		a) <i>Intermediar 15</i> b) <i>Intermediar 263</i>
270		a) <i>Intermediar 15</i> b) 2-chinolinamină, 7-hidroxi-N-metil-
275		a) <i>Intermediar 15</i> b) <i>Intermediar 274</i>
461		a) <i>Intermediar 17</i> b) 7-chinolinol, 2,3-dicloro-

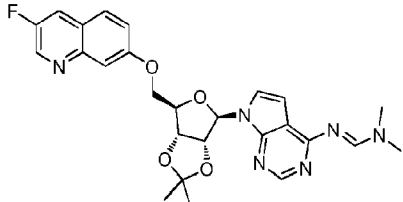
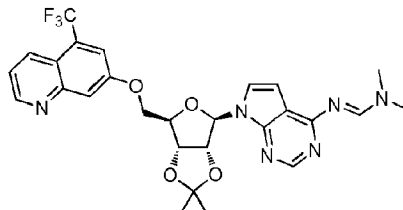
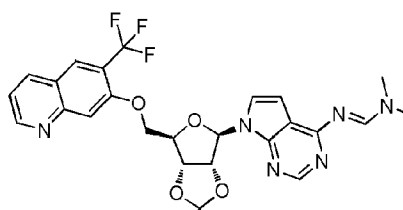
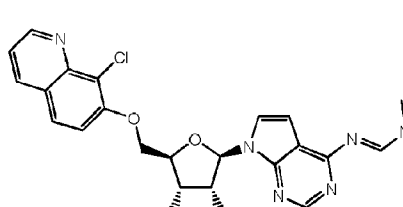
Int.	Structură	Materii prime
		
463		a) Intermediar 17 b) Intermediar 274
466		a) Intermediar 17 b) 2-chinolinamină, 7-hidroxi-N-metil-
469		a) Intermediar 17 b) Intermediar 468
478		a) Intermediar 15 b) Intermediar 477
484		a) Intermediar 17 b) Intermediar

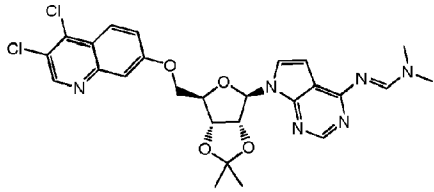
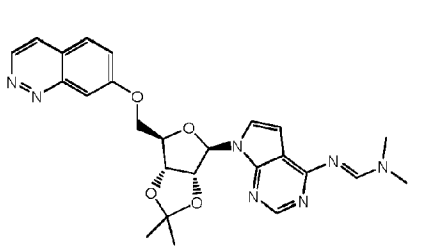
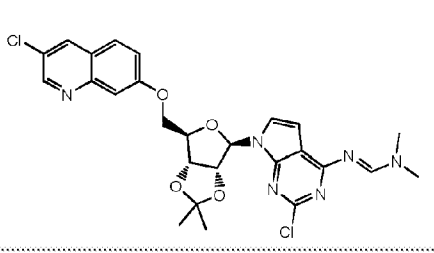
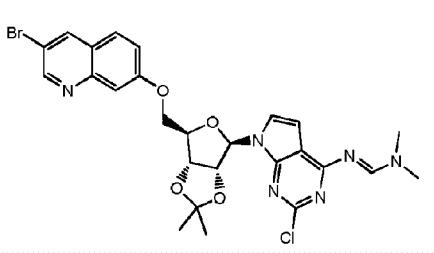
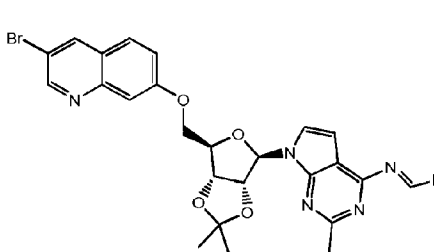
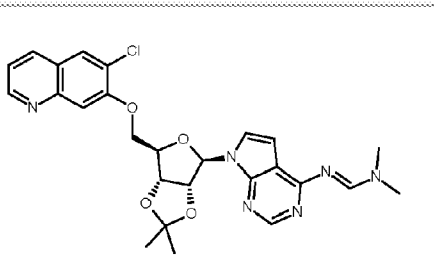
Prepararea intermediarului 79



Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 79** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 14).

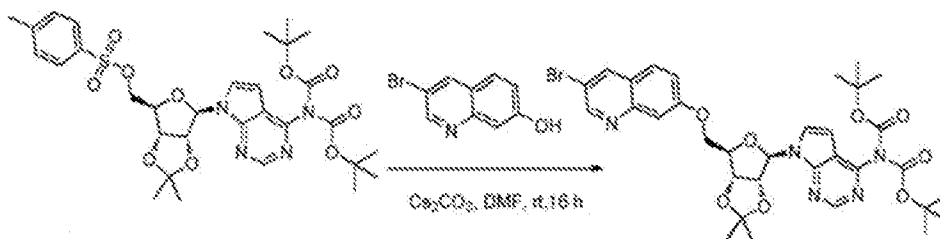
Tabelul 14:

Int.	structură	Materii prime
80		a) Intermediar 29 b) 3-fluorochinolin-7-ol
81		a) Intermediar 29 b) 5-(trifluorometil)chinolin-7-ol
82		a) Intermediar 29 b) 6-(trifluorometil)chinolin-7-ol
83		a) Intermediar 29 b) 8-clorochinolin-7-ol
84		a) Intermediar 29 b) 3,4-diclorochinolin-7-ol (care a fost

<i>Int.</i>	structură	Materii prime
		preparat din 3,4-dicloro-7-metoxichinolină)
85		a) Intermediar 29 b) 7-cinolinol
86		a) Intermediar 30 b) 3-cloroquinolin-7-ol
87		a) Intermediar 30 b) 3-bromoquinolin-7-ol
88		a) Intermediar 31 b) 3-bromoquinolin-7-ol
199		a) Intermediar 29 b) 7-Chinolinol, 6-cloro

Exemplul A26

Prepararea intermediarului 89



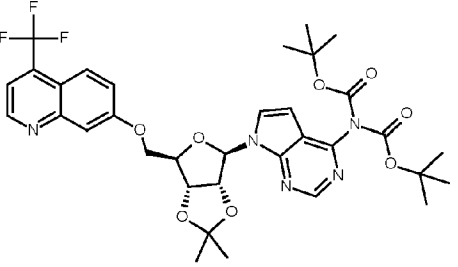
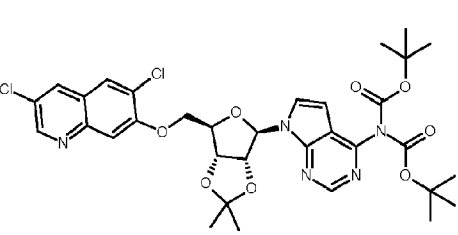
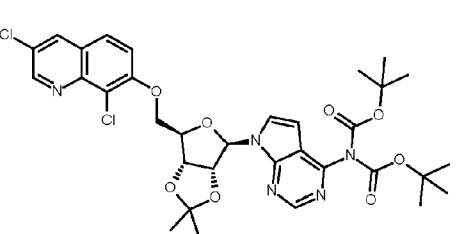
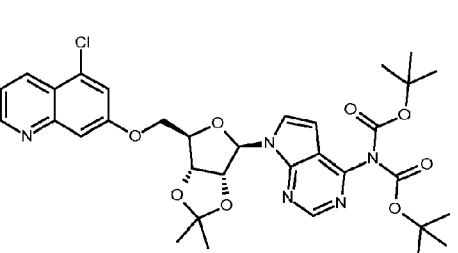
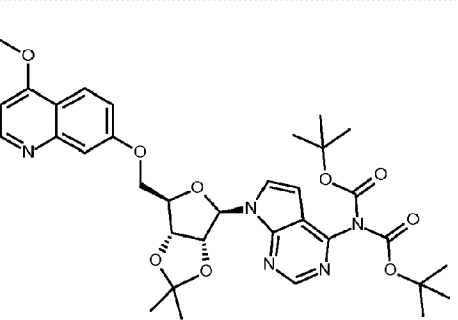
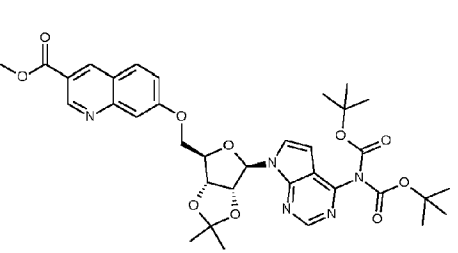
intermediar 32

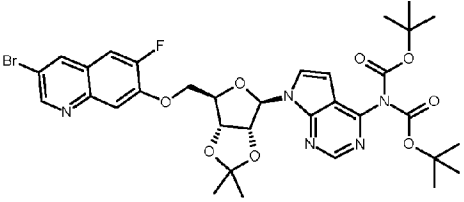
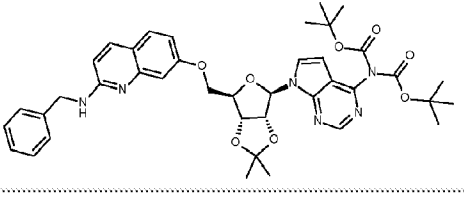
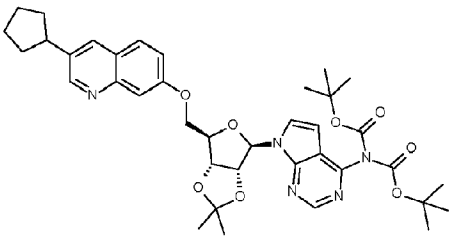
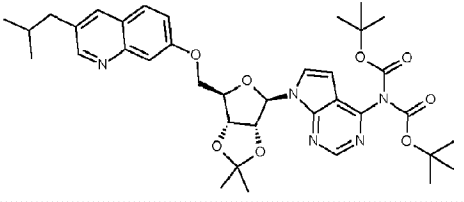
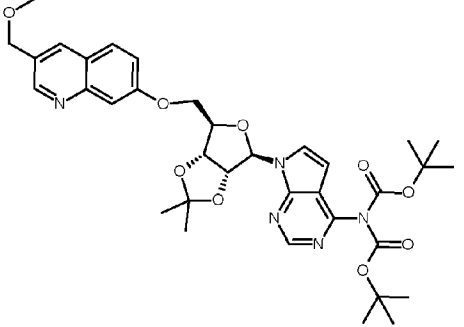
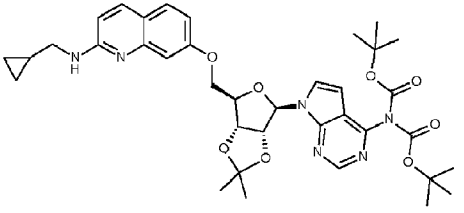
intermediar 89

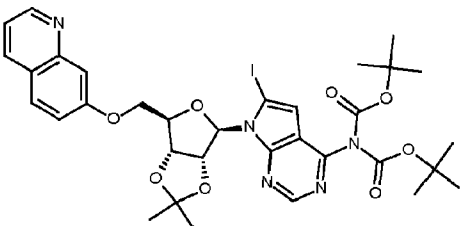
- 5 **Intermediar 32** (48,3 g, $\approx 67,99$ mmoli) a fost dizolvat în 400 ml de DMF. 7-Br-chinolin-7-ol (16,03 g, $\approx 67,98$ mmoli) și Cs_2CO_3 (44,33 g, 135,97 mmoli) au fost adăugate la amestecul de reacție, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în 1000 ml de apă rece și a fost extras cu EtOAc (2 x 600 ml). Stratul organic a fost spălat cu apă (300 ml x 2), a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru, a fost filtrat, și solventul a fost concentrat în vid pentru a se obține
- 10 **intermediarul 89** (52 g) brut sub forma unui ulei care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

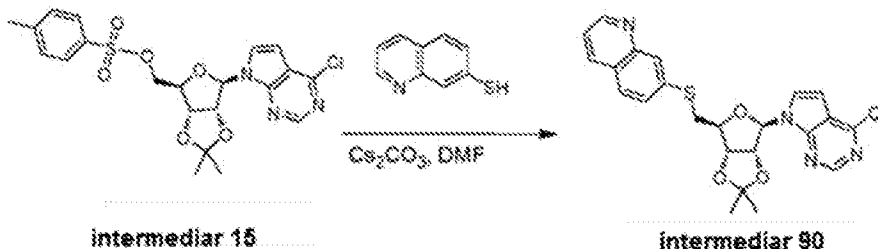
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediarului 89** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 26)

Int.	structură	Materii prime
201		a) Intermediar 32 b) Intermediar 200
206		a) Intermediar 32 b) Intermediar 205
211		a) Intermediar 32 b) Intermediar 210
213		a) Intermediar 32 b) Intermediar 212
215		a) Intermediar 32 b) 7-chinolinol, 4-(trifluorometil)-

Int.	structură	Materii prime
		
217		a) Intermediar 32
		b) Intermediar 216
219		a) Intermediar 32
		b) Intermediar 218
221		a) Intermediar 32
		b) Intermediar 220a
227		a) Intermediar 32
		b) 7-chinolinol, 4-metoxi-
228		a) Intermediar 32
		b) Ester metilic, 7-hidroxi-, acid 3-chinolincarboxilic
230		a) Intermediar 32
		b) Intermediar 229

Int.	structură	Materii prime
		
232		a) Intermediar 32 b) Intermediar 231
236		a) Intermediar 32 b) Intermediar 235
241		a) Intermediar 32 b) Intermediar 240
247		a) Intermediar 32 b) Intermediar 246
279		a) Intermediar 32 b) Intermediar 274
286		a) Intermediar 285 b) 7- hidroxi chinolină

Int.	structură	Materii prime
		

Exemplul A27**Prepararea intermediarului 90****intermediar 15****intermediar 90**

Un amestec de intermediar 15 (893 mg, $\approx 1,68$ mmoli), 7-chinolinetiol (1,6 g, 3,374 mmol, brut) și Cs_2CO_3 (1,21 g, 3,72 mmoli) în DMF (20 mL) a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu apă (100 mL). Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (200 ml x 2). Stratul organic combinat a fost spălat cu saramură (100 ml), a fost uscat pe Na_2SO_4 și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe coloană rapidă (gradient de eluare: eter de petrol/acetat de etil de la 100/0 până la 1/1) pentru a se obține compus dorit **intermediar 90** (170 mg, randament 20%) sub forma unui solid alb murdar.

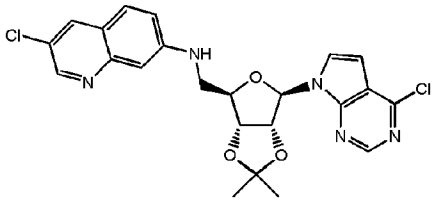
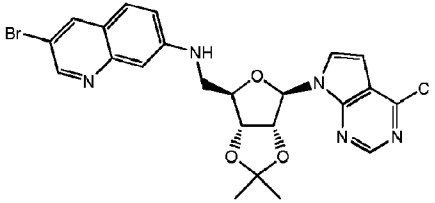
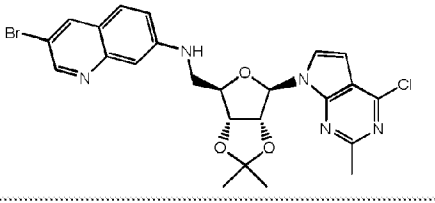
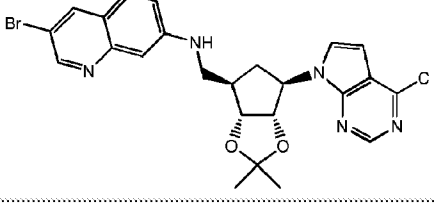
Exemplul A28**Prepararea intermediarului 91****intermediar 33****intermediar 91**

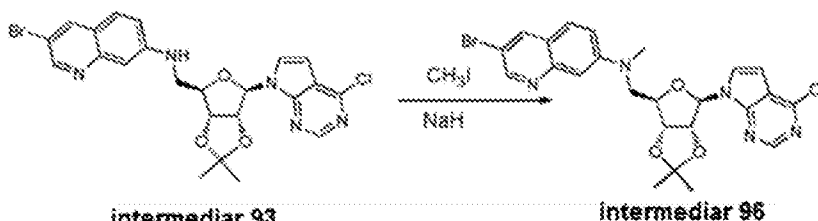
7-aminochinolină (Ar-NH_2 din schema de mai sus) (700 mg, 4,85 mmoli) a fost adăugată la o soluție de **intermediar 33** (2,20 g, teoretic 6,80 mmoli) în DCM (45 mL) și acid acetic (278 μL , 4,85 mmoli). Soluția a fost agitată timp de 10 minute, apoi a fost adăugată triacetoxiborohidru de sodiu (2,98 g; 14,1 mmoli), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. O soluție apoasă saturată de NaHCO_3 a fost adăugată, și amestecul a fost agitat timp de 30 de minute. Straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO_4 , au fost filtrate și evaporate in vid. Reziduurile au fost purificate prin LC preparativă (SiOH neregulat 15-40 μm , 80 g Grace, gradient de fază mobilă: de la DCM 100% până la DCM 95%, MeOH 5%) pentru a se obține **intermediar 91** sub forma unui ulei galben care a cristalizat la repaus (1,22 g, randament 56 %).

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 91** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 15).

Tabelul 15:

Int.	structură	Materii prime
92		a) Intermediar 33
		b) 3-bromochinolin-7-amină

Int.	structură	Materii prime
		
93		a) Intermediar 33 b) 3-bromochinolin-7-amină
94		a) Intermediar 34 b) 3-bromochinolin-7-amină
95		a) Intermediar 35 b) 3-bromochinolin-7-amină

Exemplul A29**Prepararea intermediarului 96**

5

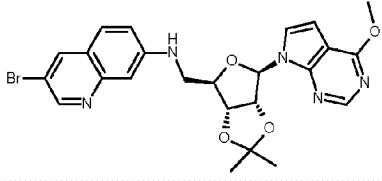
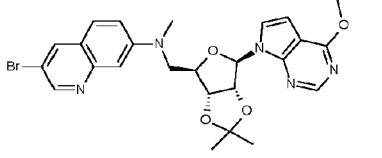
La o soluție agitată de *intermediar 93* (1,0 g, 1,88 mmoli) în DMF (20 mL) a fost adăugat NaH (60% dispersie în ulei mineral) (0,151 g, 3,77 mmoli) la 0°C în atmosferă de azot. Ulterior, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Apoi CH₃I (0,141 mL, 2,261 mmoli) a fost adăugat prin picurare. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore.

Amestecul de reacție a fost stins prin turnarea acestuia într-un pahar cu gheață și apă în atmosferă de azot. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare, obținându-se precipitatul int. 96. Produsul rămas a fost extras din stratul de apă cu acetat de etil. Stratul organic separat a fost combinat cu precipitatul int. 96 și apoi a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat, și solvenții filtratului au fost evaporati. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil și a fost purificat pe o coloană de SiO₂, tip Grace Reveleris SRC, 40 g, Si 40, pe un sistem de purificare Grace Reveleris X2 utilizând heptani și acetat de etil ca eluent într-un gradient începând de la 100% heptani până la 100% acetat de etil. Frațiunile care conțin produsul au fost combinate, și solvenții au fost evaporati obținându-se *intermediar 96* (0,51 g, brut). Acest intermediar a fost utilizat în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

Intermediarii de mai jos au fost formați, de asemenea, cu același protocol de reacție ca și pentru prepararea *intermediarului 96* (Tabelul 27).

20

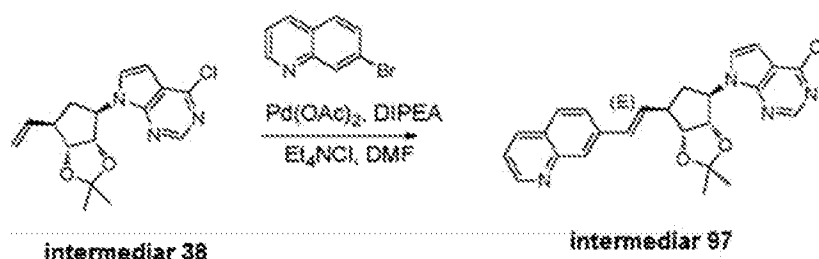
Tabelul 27:

Int.	structură	Materii prime
195		intermediar 93
196		intermediar 93

Exemplul A30

Prepararea intermediarului 97

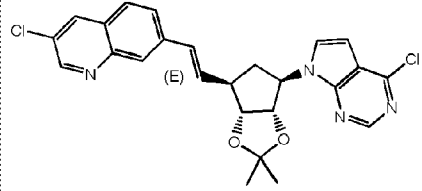
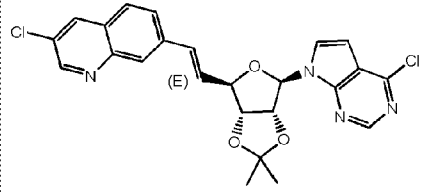
5

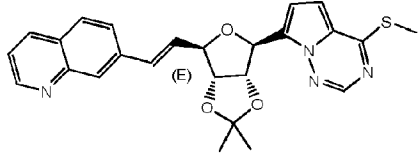


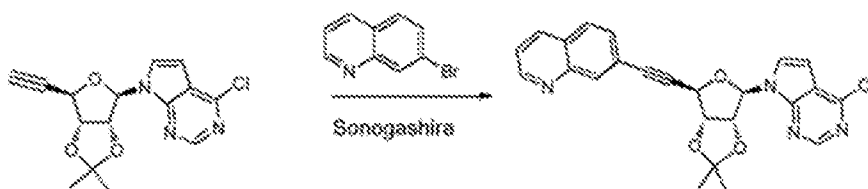
Un amestec de *intermediar 38* (520 mg, 1,60 mmoli), 7-bromochinolină (390 mg, 1,87 mmoli) și Et_4NCl (261 mg, 1,79 mmoli) în DMF (15,00 mL) a fost degazat în vid și a fost purjat cu N_2 de trei ori. DIEA (1,05 g, 8,15 mmoli) și $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (54,9 mg, 244 μmoli) au fost adăugate la amestecul de reacție. Amestecul a fost agitat la 100°C timp de 16 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 ml) și a fost extras cu acetat de etil (20 ml x 3). Faza organică combinată a fost uscată cu MgSO_4 anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (ISCO®; 12 g SepaFlash® Silica Flash Column, gradient de eluare L de la 100% DCM până la 25% acetat de etil în DCM), obținându-se *Intermediar 97* sub forma unui solid alb murdar. (670 mg, randament 91%; (E)).

Intermediarii din Tabelul 16 (toți în configurația E) au fost preparați printr-un protocol de reacție analog, așa cum a fost utilizat pentru prepararea *intermediarului 97*, folosind materiile prime adecvate (Tabelul 16).

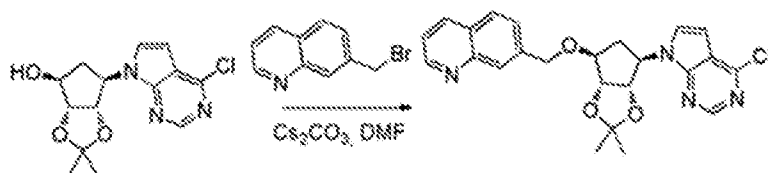
Tabelul 16:

Int.	Structură	Materii prime
98		a) <i>Intermediar 38</i>
		b) 7-bromo-3-clorochinolină
99		a) <i>Intermediar 39</i>
		b) 7-bromo-3-clorochinolină
100		a) <i>Intermediar 40</i>
		b) 7-bromochinolină

Int.	Structură	Materii prime
		

Exemplul A31**Prepararea intermediarului 101****intermediar 41****intermediar 101**

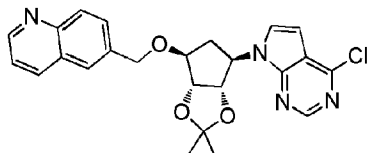
Într-un tub sigilat, au fost adăugate diclorură de bis(trifenilfosfină)paladiu(II) (79,0 mg; 113 μmoli) și iodură de cupru (I) (21,4 mg; 113 μmoli) la o soluție de 7-bromochinolină (468 mg; 2,25 mmoli) în 2-metiltetrahidrofuran (8 ml) degazat anterior cu N₂. Amestecul de reacție a fost degazat cu N₂ și a fost adăugat Et₃N (1,25 mL; 9,01 mmoli), urmat de adăugare de **intermediar 41** (1,08 g; 3,38 mmoli) în (4 mL). Amestecul de reacție a fost degazat cu N₂ apoi a fost refluxat (80°C) timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, produsul brut a fost împărțit între EtOAc și H₂O. Stratul apos a fost separat și a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate in vid. Reziduurile au fost purificate prin LC preparativă (SiOH neregulat 15-40 μm, 50 g Merck, încărcătură DCM, gradient de fază mobilă: de la heptan 80%, EtOAc 20% până la heptan 50%, EtOAc 50%) pentru a se obține **intermediar 101** sub forma unui ulei galben pal (304 mg, randament: 27%).

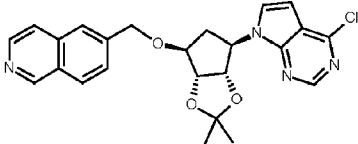
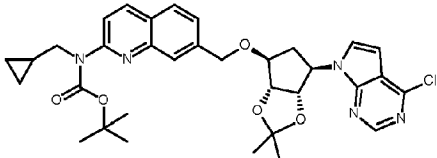
Exemplul A32**Prepararea intermediarului 102****intermediar 43****intermediar 102**

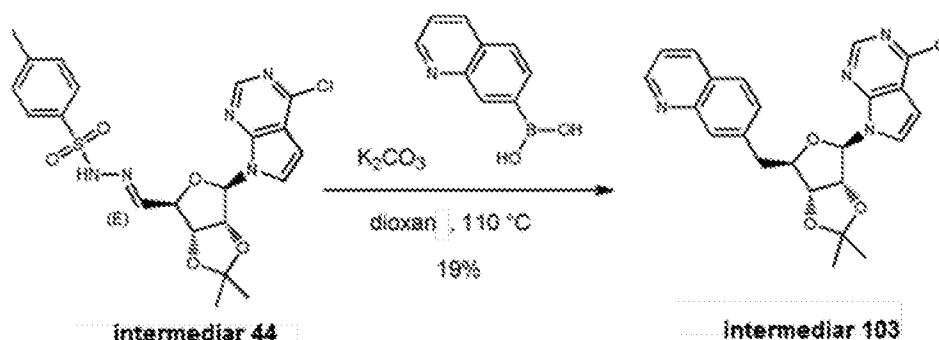
La o soluție de **intermediar 43** (100 mg, 0,323 mmoli) și 7-(bromometil)chinolină (117 mg, 0,387 mmoli) în DMF (3 mL) a fost adăugat NaH (117 mg, puritate 80% în ulei mineral, 1,615 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (10 ml) și a fost extras cu acetat de etil (50 ml x 3). Faza organică a fost spălată cu H₂O (25 ml x 3), a fost uscată pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrată la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin TLC preparativă (eter de petrol/acetat de etil = 3/2) pentru a se obține **intermediar 102** sub forma unui ulei incolor (50 mg, puritate 91 %, randament 35%).

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 102** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 17).

Tabelul 17:

Int.	Structură	Materii prime
102a		a) <i>Intermediar 43</i> b) 6-(bromometil)chinolină
102b		a) <i>Intermediar 43</i>

Int.	Structură	Materii prime
		<i>b) 6-(Bromometil)izochinolină</i>
333		<i>a) Intermediar 43</i> <i>b) intermediar 332</i>

Exemplul A33**Prepararea intermediarului 103****intermediar 44****intermediar 103**

5

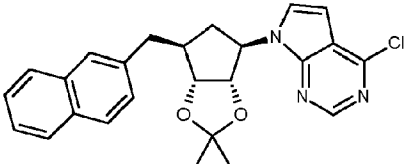
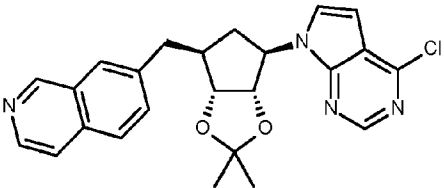
Carbonat de potasiu (507 mg, 3,67 mmoli) a fost adăugat într-o porție la o soluție de **intermediar 44** (600 mg, 1,23 mmoli) și acid chinolin-7-ilboronic (254 mg, 1,47 mmoli) în dioxan (15 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 90°C în N₂ timp de 2 ore, după care amestecul a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei. Ulterior, a fost adăugat acetat de etil, faza organică a fost spălată cu Na₂CO₃ saturat și saramură, a fost uscată cu MgSO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (gradient de eluare: heptan/acetat de etil de la 100/0 până la 40/60) pentru a se obține **intermediar 103** (100 mg, randament 19 %).

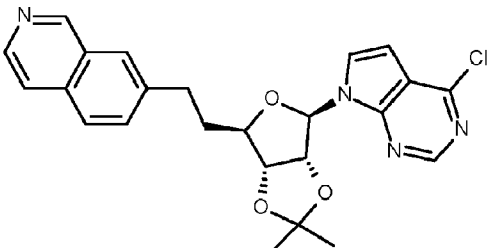
10

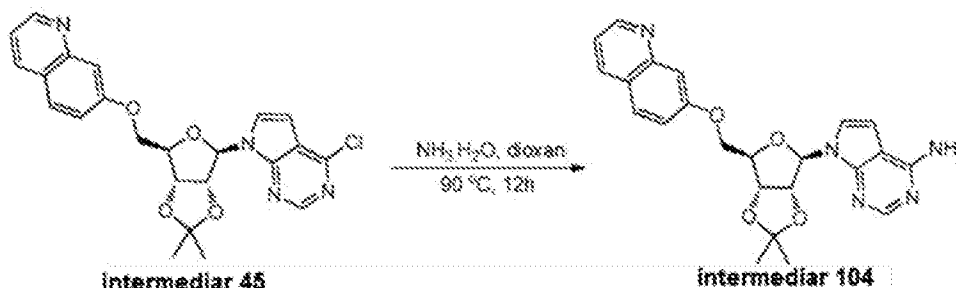
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 103** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 28).

15

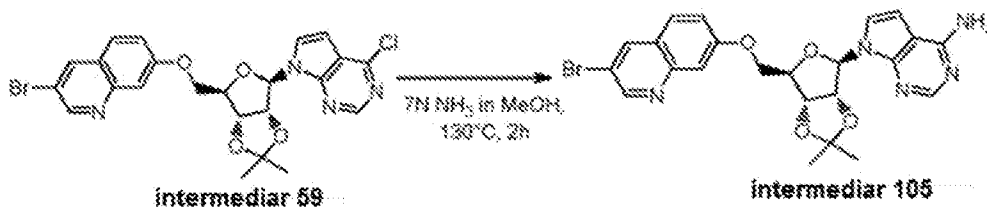
Tabelul 28:

Int.	structură	Materie primă
197		<i>Intermediar 207 și acid 2-naftalen boronic</i>
208		<i>Intermediar 207 și acid izochinolin-7-boronic</i>
225		<i>Intermediar 224 și acid izochinolin-7-boronic</i>

Int.	structură	Materie primă
		

Exemplul A34**Prepararea intermediarului 104**

Intermediar 45 (350 mg, brut, ≈0,626 mmoli) a fost dizolvat în 5 mL de dioxan. Apoi au fost adăugați 5 ml de $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Amestecul a fost încălzit într-un tub sigilat (autoclavă) la 90°C timp de 12 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei. Solventul a fost concentrat in vid pentru a se obține produsul brut **intermediar 104** (300 mg) sub forma unui ulei galben.

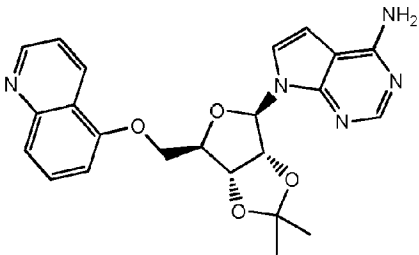
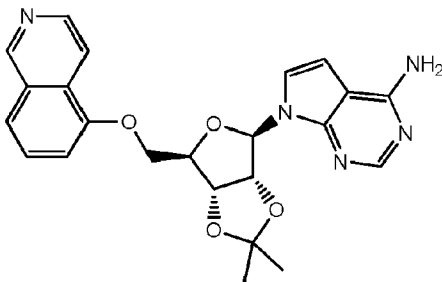
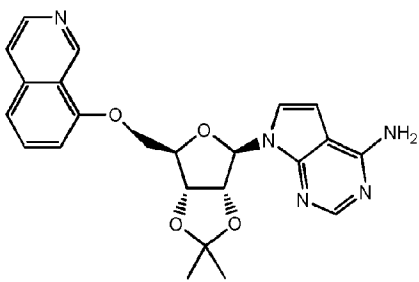
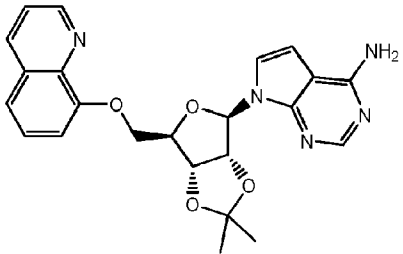
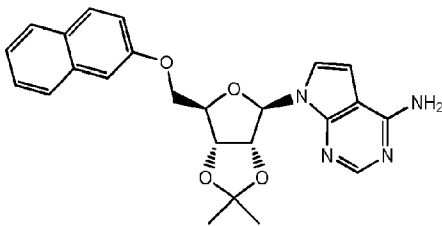
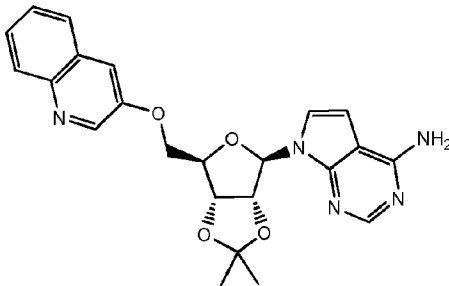
Exemplul A35**Prepararea intermediarului 105**

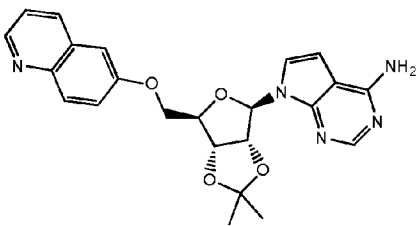
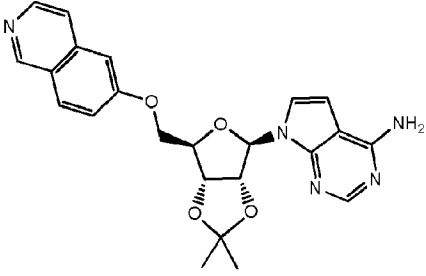
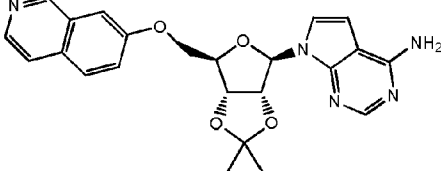
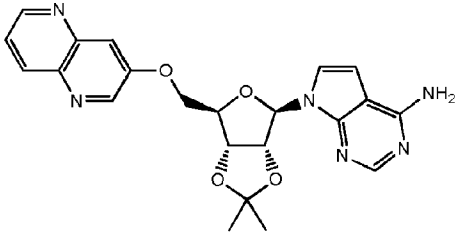
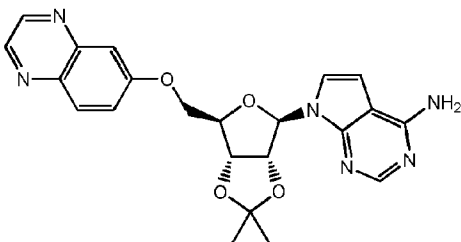
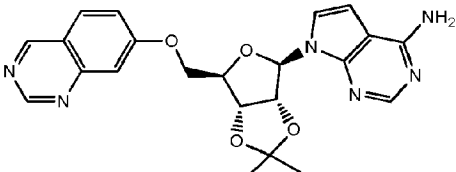
Intermediarul brut 59 (q.s., teoretic 0,83 mmoli) a fost dizolvat în 7M NH_3 în MeOH (20 mL, 7 M, 140 mmoli). Soluția rezultată a fost agitată și încălzită la 130°C utilizând iradiere cu microunde timp de 2 ore. Solvenții au fost evaporati. Reziduul a fost dizolvat în diclormetan și a fost purificat pe coloană de SiO_2 , tip Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40, pe un sistem de purificare Grace Reveleris X2 folosind diclormetan și metanol ca eluenți la un gradient începând de la 100% DCM pentru 20 de volume de coloană până la 20% MeOH și 80% DCM peste 20 de volume de coloană. Solvenții au fost evaporati. Frațiunile care conțin produsul au fost combinate, și solvenții au fost evaporati obținându-se **Intermediar 105** (175 mg) brut utilizat ca atare în următoarea etapă de reacție.

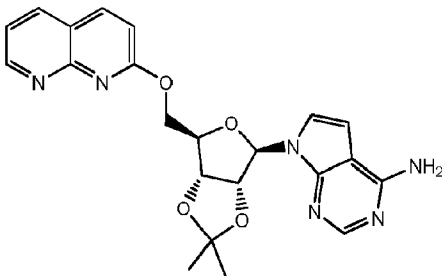
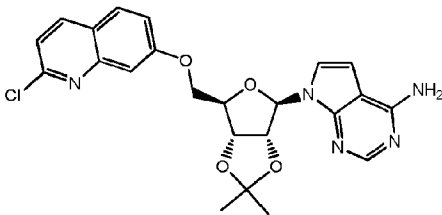
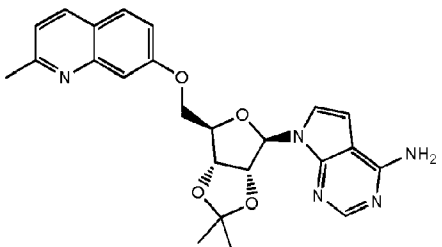
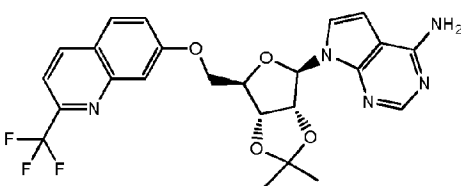
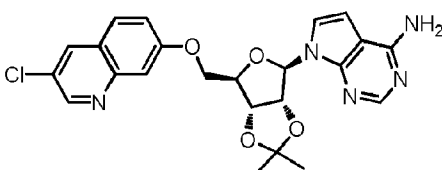
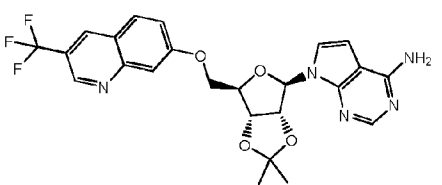
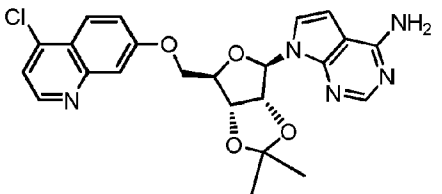
Intermediarii din Tabelul 18 au fost preparați printr-un protocol de reacție analog, așa cum este descris în A34 sau A35, folosind materiile prime adecvate (Tabelul 18). Intermediarii 136, 137 și 138 au fost obținuți în configurația E.

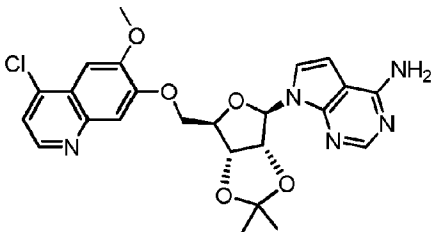
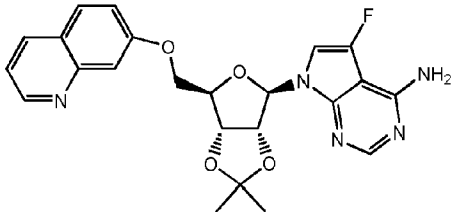
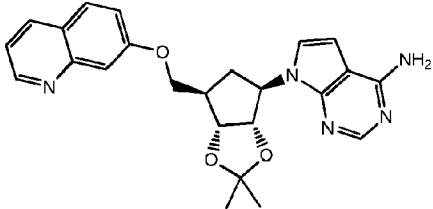
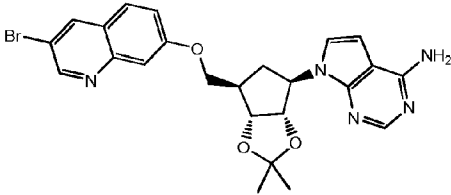
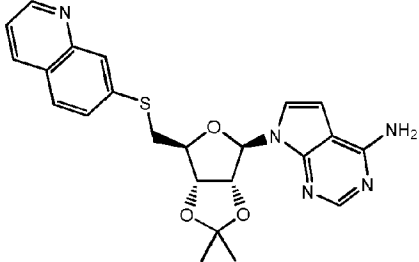
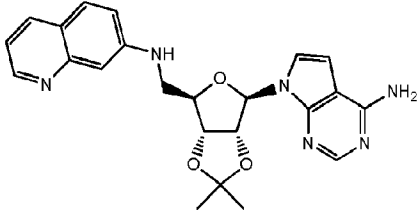
Tabelul 18

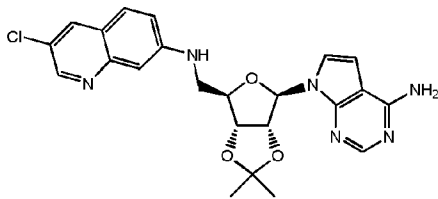
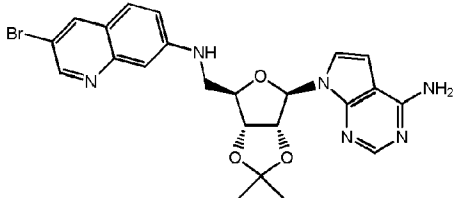
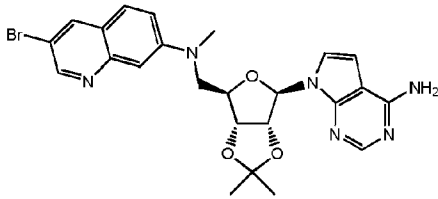
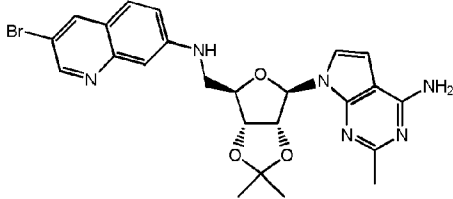
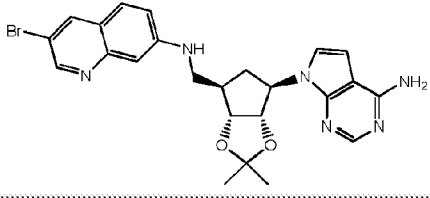
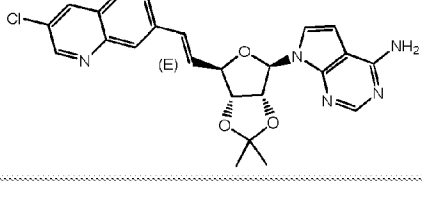
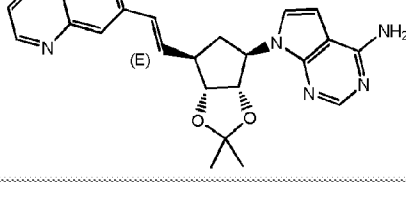
Int.	structură	Ref	Materie primă
106		A34	Intermediar 62

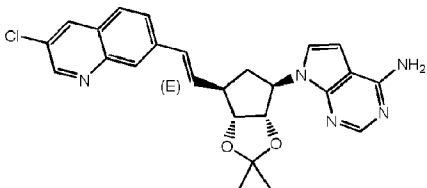
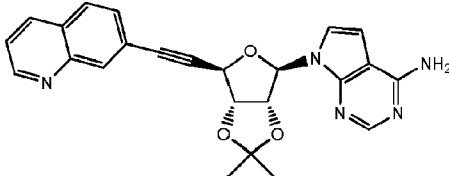
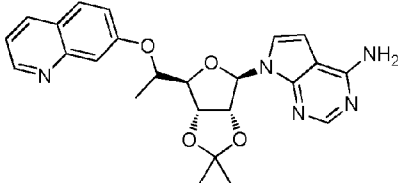
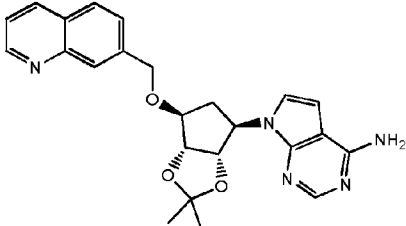
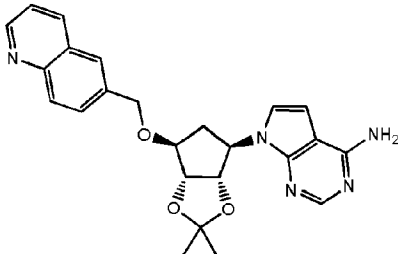
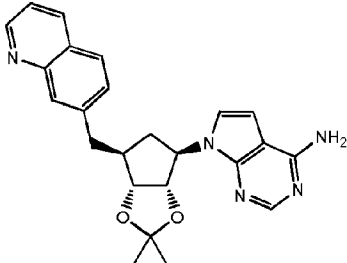
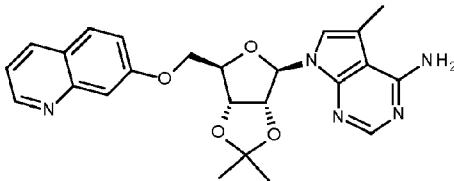
<i>Int.</i>	<i>structură</i>	<i>Ref</i>	<i>Materie primă</i>
			
107		A34	Intermediar 63
108		A34	Intermediar 49
109		A34	Intermediar 64
110		A34	Intermediar 71
111		A34	Intermediar 48

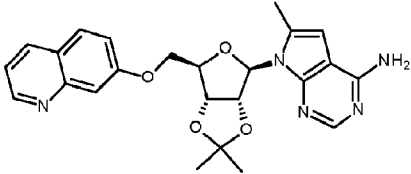
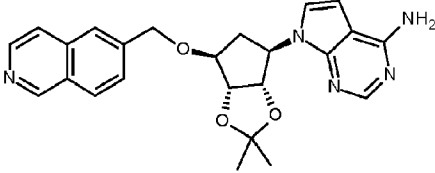
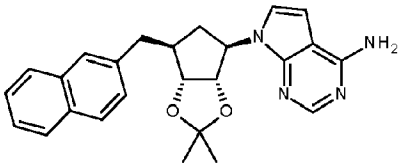
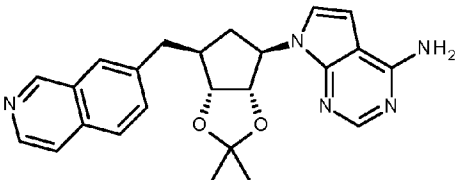
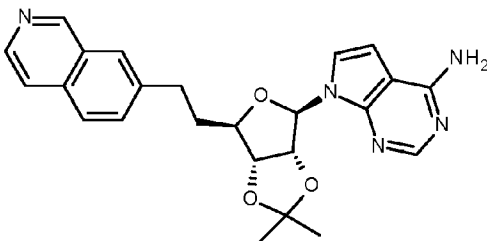
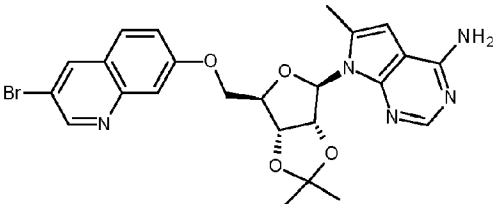
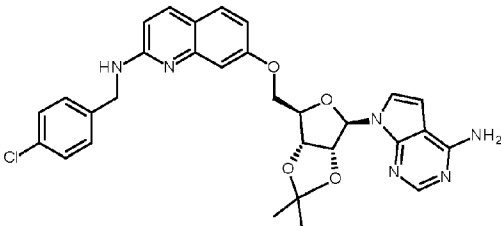
Int.	structură	Ref	Materie primă
112		A34	Intermediar 47
113		A34	Intermediar 65
114		A34	Intermediar 46
115		A34	Intermediar 50
116		A34	Intermediar 51
117		A35	Intermediar 52
118		A34	Intermediar 66

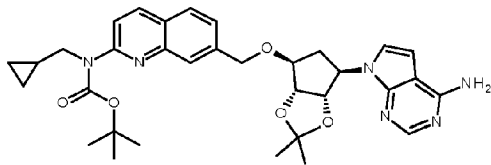
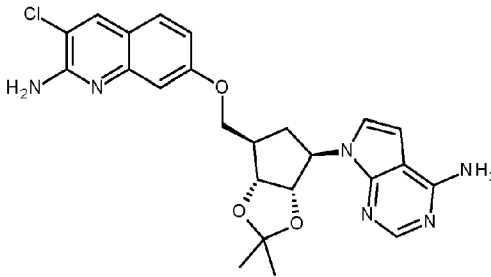
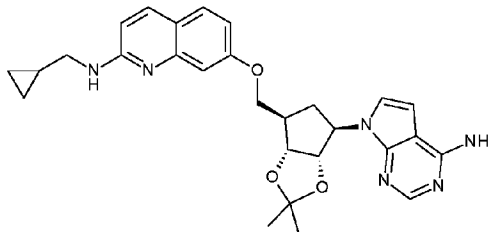
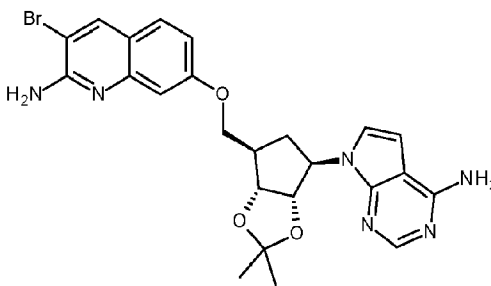
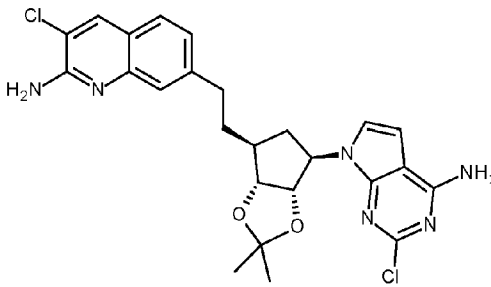
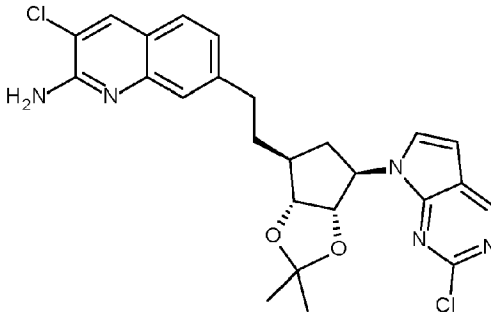
<i>Int.</i>	<i>structură</i>	<i>Ref</i>	<i>Materie primă</i>
			
119		A34	Intermediar 67
120		A34	Intermediar 61
121		A35	Intermediar 53
122		A35	Intermediar 55
123		A34	Intermediar 68
124		A35	Intermediar 54
125		A35	Intermediar 58

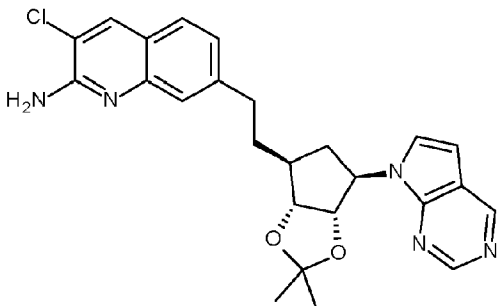
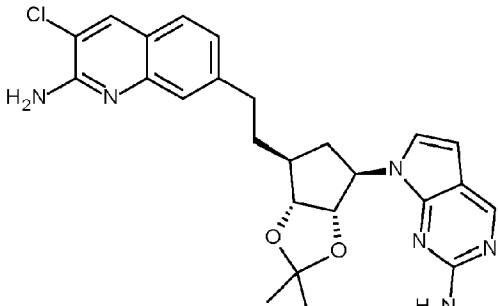
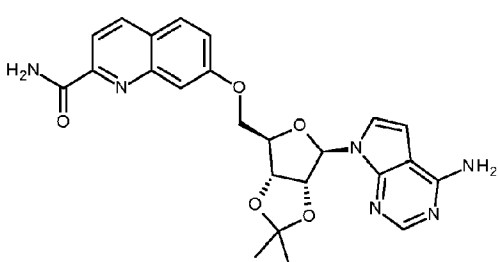
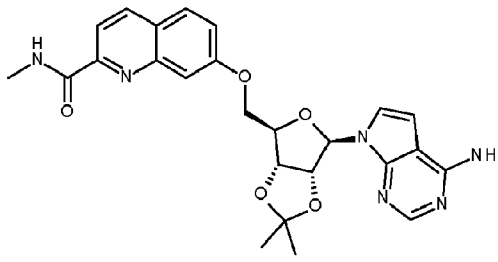
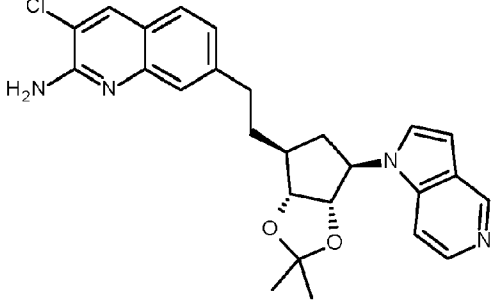
<i>Int.</i>	<i>structură</i>	<i>Ref</i>	<i>Materie primă</i>
			
126		A34	Intermediar 78
127		A34	Intermediar 69
128		A34	intermediar 77
129		A34	intermediar 90
130		A34	intermediar 91
131		A34	Intermediar 92

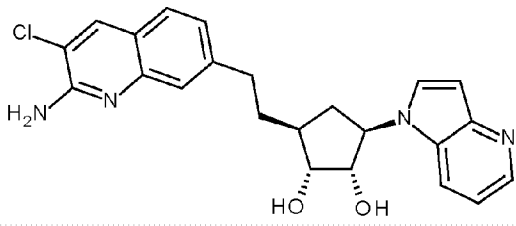
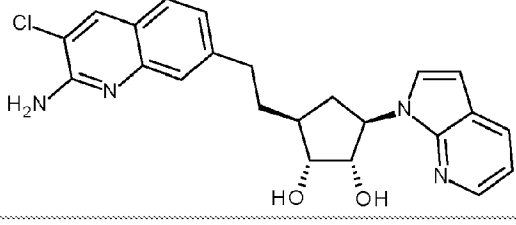
<i>Int.</i>	<i>structură</i>	<i>Ref</i>	<i>Materie primă</i>
			
132		A34	<i>Intermediar 93</i>
133		A35	<i>Intermediar 96</i>
134		A34	<i>Intermediar 94</i>
135		A34	<i>Intermediar 95</i>
136		A34	<i>Intermediar 99</i>
137		A34	<i>intermediar 97</i>
138		A34	<i>Intermediar 98</i>

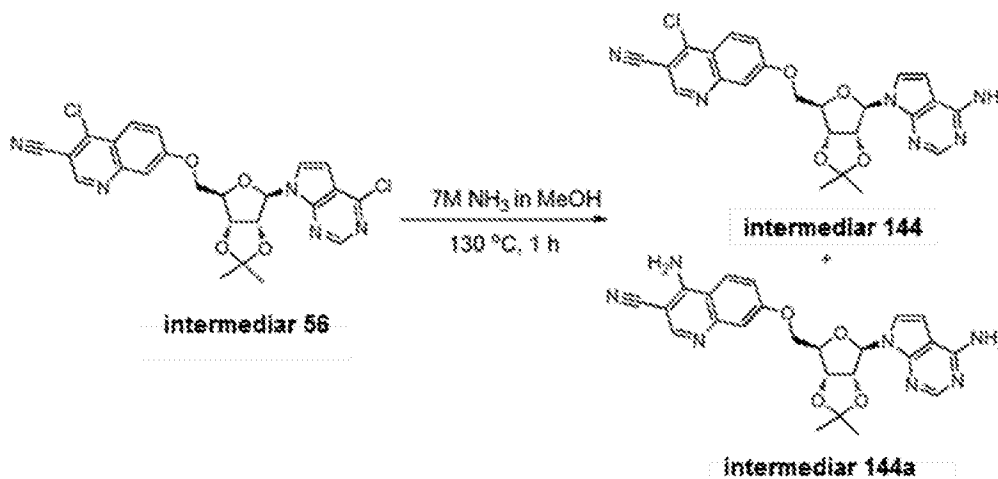
<i>Int.</i>	<i>structură</i>	<i>Ref</i>	<i>Materie primă</i>
			
139		A35	<i>Intermediar 101</i>
140		A34	<i>Intermediar 60</i>
141		A34	<i>Intermediar 102</i>
142		A34	<i>Intermediar 102a</i>
143		A35	<i>Intermediar 103</i>
188		A34	<i>Intermediar 187</i>

<i>Int.</i>	<i>structură</i>	<i>Ref</i>	<i>Materie primă</i>
192		A34	Intermediar 191
194		A34	Intermediar 102b
198		A35	Intermediar 197
209		A34	Intermediar 208
226		A34	Intermediar 225
234		A35	Intermediar 233
265		A34	Intermediar 264
334		A34	Intermediar 333

Int.	structură	Ref	Materie primă
			
462		A34	Intermediar 461
464		A34	Intermediar 463
485		A34	Intermediar 484
496		A34	Intermediar 495
498		A34	Intermediar 497

<i>Int.</i>	<i>structură</i>	<i>Ref</i>	<i>Materie primă</i>
500		A34	Intermediar 499
501		A34	Intermediar 497
516		A34	Intermediar 515
518		A34	Intermediar 517
520		A34	Intermediar 519
522		A34	Intermediar 521

Int.	structură	Ref	Materie primă
			
524		A34	Intermediar 523

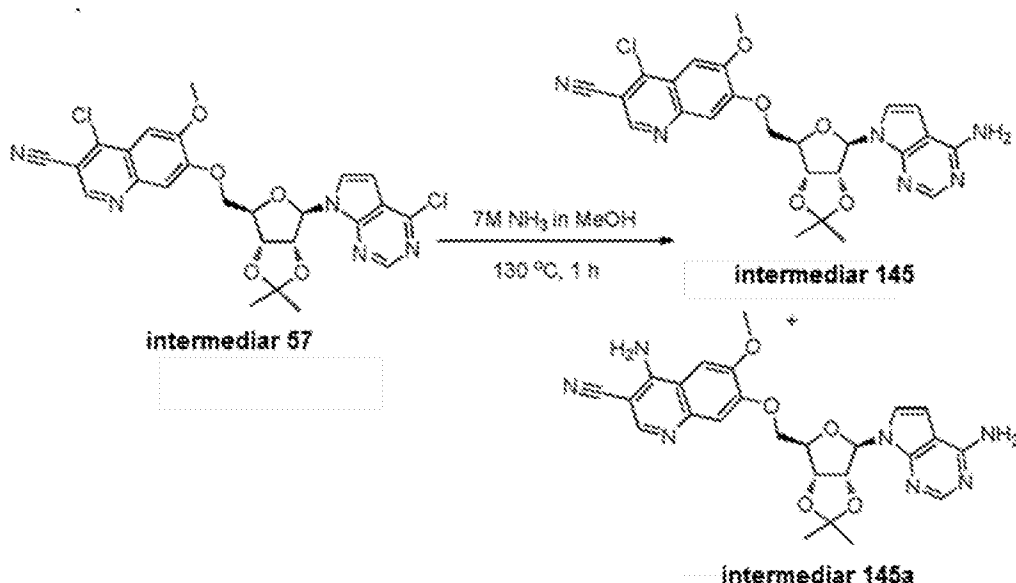
Exemplul A36**Prepararea intermediarului 144 și 144a**

5

O soluție de **Intermediar 56** (35,7 mg, ≈0,0662 mmoli) în 7M NH₃ în MeOH (1 mL, 7 mmoli) a fost agitată și încălzită la 130°C utilizând iradiere cu microunde timp de 1 oră. Solvenții au fost evaporați. Reziduurile au fost purificate prin Prep-HPLC (fază staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm, fază mobilă: 0,25% soluție de NH₄HCO₃ în apă, CH₃CN). Solvenții fracțiunilor purificate au fost evaporați și co-evaporați cu MeOH, obținându-se **Intermediar 144** (12,9 mg, randament 37%) și **Intermediar 144a** (26,5 mg, 73%).

10

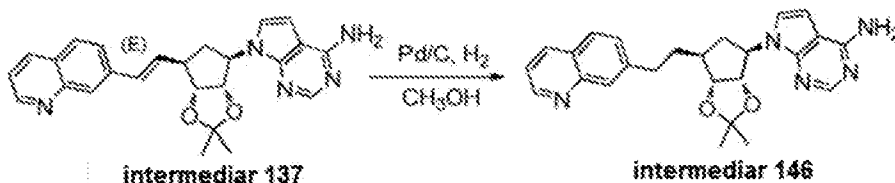
Exemplul A37**Prepararea intermediarului 145 și 145a**



O soluție de **Intermediar 57** (teoretic 2,36 mmoli) brut în 7M NH₃ în MeOH (20 mL, 7 mmoli) a fost agitată și încălzită la 130°C utilizând iradiere cu microunde timp de 2 ore. Solvenții au fost evaporați. Reziduul a fost dizolvat în DCM cu MeOH și a fost purificat pe coloană de SiO₂, tip Grace Reveleris SRC, 40 g, Si 40, pe un sistem de purificare Armen Spot II Ultimate (gradient de eluare: DCM:MeOH de la 100:0 până la 20:80). Frațiunile care conțin produsul au fost combinate, și solvenții au fost îndepărtați, obținându-se **Intermediar 145** (0,64 g) brut și **Intermediar 145a** (0,13 g) brut. Ambii intermediari bruți au fost utilizați în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

Exemplul A38

Prepararea intermediarului 146



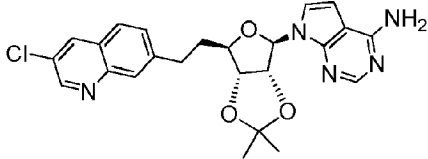
La un amestec de Intermediar 137 (340 mg, teoretic 795 μmoli) în MeOH (10,0 mL) a fost adăugat Pd/C (100 mg, 10%) la 25°C. Suspensia a fost degazată în vid și a fost purjată cu H₂ (de câteva ori). Amestecul a fost agitat în atmosferă de H₂ (15psi) la 25°C timp de 5 ore. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preoperativă (Coloană: Diamonsil 150*20mm, 5μm, fază mobilă: de la 15% MeCN în apă (0,225% acid formic) până la 45% MeCN în apă (0,225% acid formic)

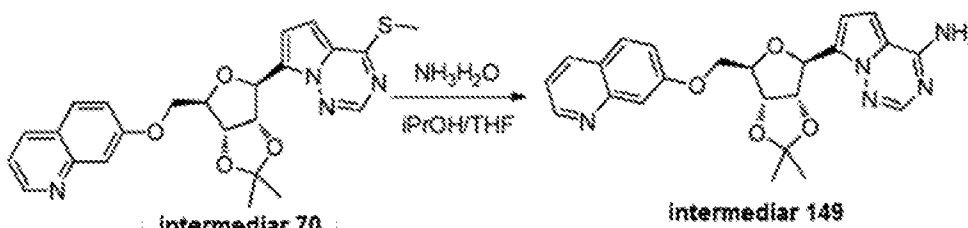
Debit (ml/min: 25 ml/min), fracțiunile care conțin produsul dorit au fost combinate și liofilizate. Reziduurile au fost purificate suplimentar prin SFC chirală (Coloană: OD (250mm*30mm, 10μm), Faza mobilă: CO₂ supercritic/EtOH + NH₃.H₂O (0,1%) = 50/50 Debit: 80 ml/min). **Intermediar 146** (130 mg, randament 38 %) a fost obținut sub forma unui solid alb.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog, așa cum este descris pentru prepararea intermediarului 146, utilizând materiile prime adecvate (Tabelul 19).

Tabelul 19:

Int.	structură	Materie primă
147		Intermediar 138
148		Intermediar 136

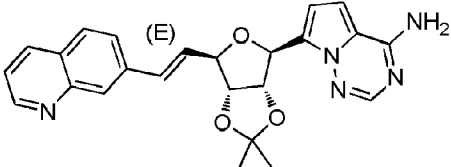
Int.	structură	Materie primă
		

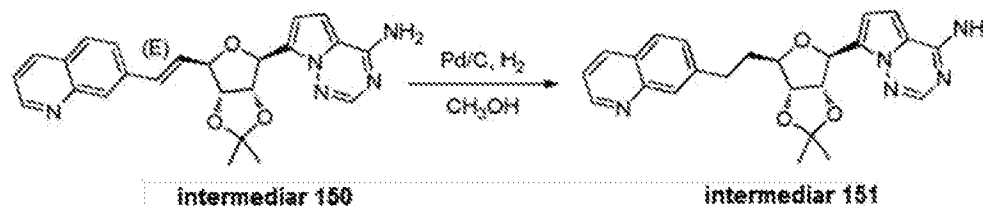
Exemplul A39**Prepararea intermediarului 149**

La o soluție de **Intermediar 70** (360 mg, $\approx 542 \mu\text{mol}$) în THF (3,00 mL) au fost adăugate iPrOH (3,00 mL) și amoniac (28 % în apă, 6,00 mL). Amestecul a fost agitat la 85°C timp de 72 de ore într-o autoclavă. Solventul a fost îndepărtat, și reziduul a fost purificat pe coloană rapidă de silicagel (gradient de eluare: MeOH/DCM de la 0/100 până la 4/96), obținându-se **Intermediar 149** sub forma unui solid alb. (230 mg, randament 65 %).

] Intermediarul din Tabelul 20 a fost preparat printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediarului 149** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 20). Intermediarul 150 a fost obținut în configurația E.

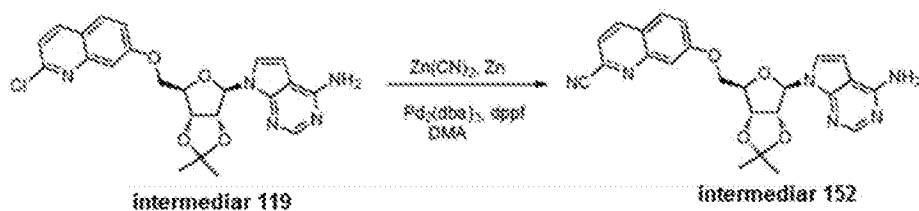
Tabelul 20:

Int.	structură	Materie primă
150		<i>Intermediar 100</i>

Exemplul A40**Prepararea intermediarului 151**

O suspensie de **intermediar 150** (150 mg, 349 μmol) și Pd/C (80 mg, 10%) a fost agitată într-o atmosferă de H_2 (15 Psi) timp de 7 ore la 15°C. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celite. Filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține **intermediar 151** sub forma unui solid galben (135 mg, randament 90 %).

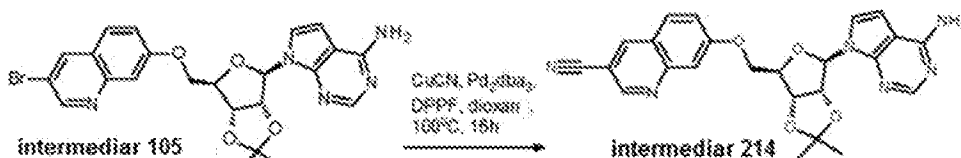
Exemplul A41**Prepararea intermediarului 152**



La soluția de **Intermediar 119** (550 mg, teoretic 1,18 mmoli) în DMA (20 mL) au fost adăugate cianură de zinc (410 mg, 3,49 mmoli), zinc (55 mg, 0,86 mmoli), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu (46 mg, 0,051 mmoli), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen (92 mg, 0,17 mmoli). Amestecul a fost agitat la 100°C timp de 12 ore în N₂. Catalizatorul a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (gradient de eluent: EtOAc/eter de petrol de la 1/20 până la 1/0). Solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 152** sub forma unui ulei (450 mg, randament 70%).

Exemplul A56

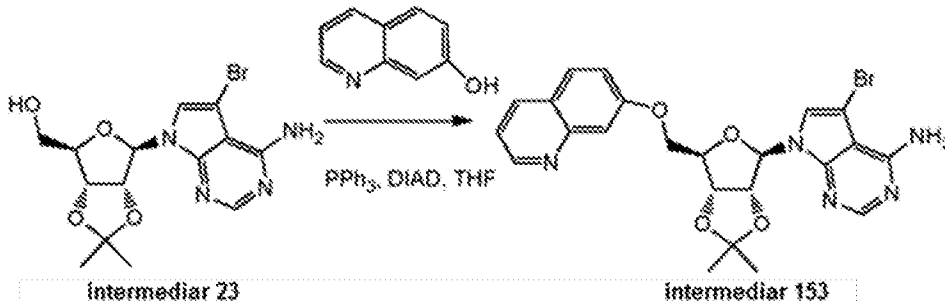
Prepararea intermediarului 214



Un amestec de **intermediar 105** (512. mg, 1 mmol), CuCN (358,2 mg, 4 mmoli), Pd₂dba₃ (92 mg, 0,1 mmoli) și DPPF (221,7 mg, 0,4 mmoli) în dioxan (6 ml) a fost agitat la 100°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit, a fost turnat în apă și a fost extras de trei ori cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat de două ori cu apă. Stratul organic a fost uscat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC (fază staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50x150 mm, fază mobilă: 0,25% soluție de NH₄HCO₃ în apă, CH₃CN), obținându-se **intermediar 214** (363 mg, randament 79%).

Exemplul A42

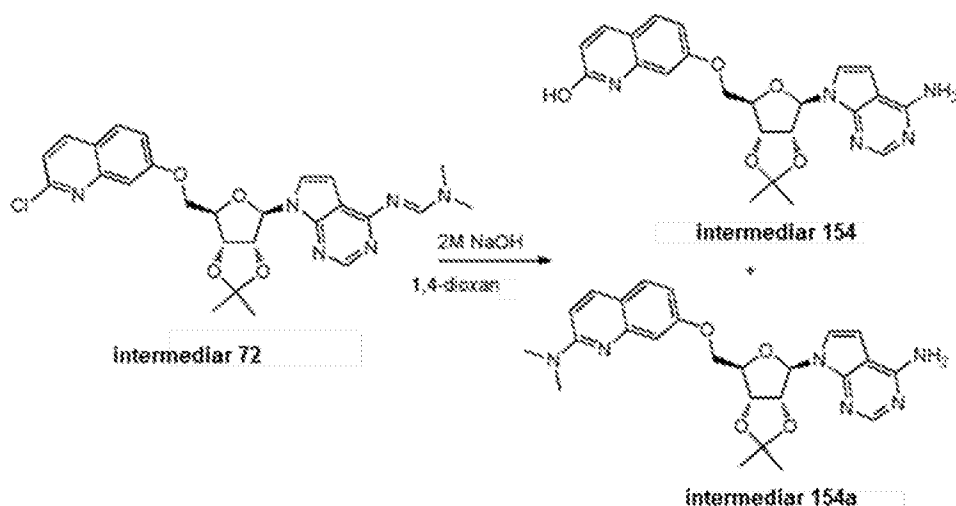
Prepararea intermediarului 153



Amestecul de intermediar 23 (50 mg, teoretic 0,13 mmoli), 7-hidroxichinolină (22 mg, 0,156 mmoli) și PPh₃ (53 mg, 0,26 mmoli) în THF anhidru (20 ml) a fost agitat la temperatura camerei în N₂. A fost adăugat prin picurare DIAD (6,47 g, 32,037 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat până la uscare, obținându-se **intermediar 153**.

Exemplul A43

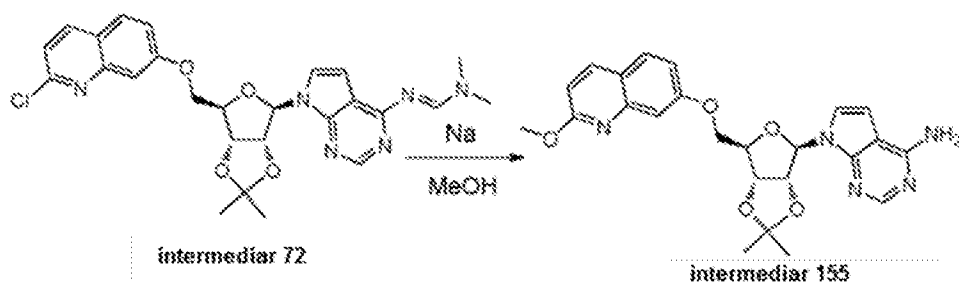
Prepararea intermediarului 154 și a intermediarului 154a



La o soluție de *intermediar 72* (1,0 g, 1,91 mmoli) în 1,4-dioxan (10 mL) a fost adăugat NaOH 2M (10 mL, 20 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 150°C timp de 1 oră în condiții de microunde. Amestecul a fost diluat cu apă (15 ml), a fost extras cu EtOAc (10 ml x 3). Faza organică a fost spălată cu saramură (15 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat pe coloană de cromatografie (eluare: EtOAc/MeOH 85/15). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține *intermediar 154* (359 mg de un solid alb, randament 41%) și *intermediar 154a* (300 mg, randament 32 %).

Exemplul A44

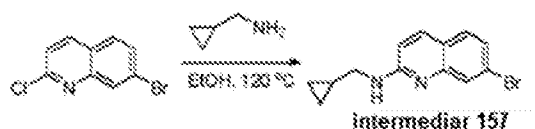
Prepararea intermediarului 155



Sodiu (440 mg, 19,1 mmoli) a fost agitat în MeOH (25 ml) la temperatura camerei până când sodiul a fost dizolvat complet. Atunci a fost adăugat *intermediar 72* (1,0 g, 1,91 mmoli) în amestecul de reacție, și amestecul de reacție a fost refluxat timp de 72 de ore. Amestecul a fost diluat cu DCM (100 ml), a fost spălat cu apă (10 ml), saramură (10 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține *intermediar 155* brut care a fost utilizat ca atare în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

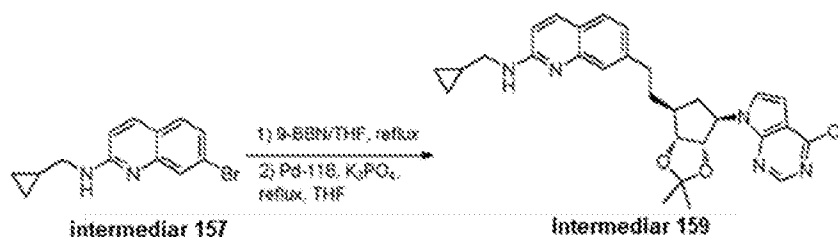
Exemplul A45

Prepararea intermediarului 157



7-bromo-2-cloro-chinolină (10,0 g, 41,2 mmoli) și ciclopropilmetilamină (18 ml) în EtOH (80 ml) au fost agitate într-un tub sigilat la 120°C peste noapte. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 157* (15 g; brut) sub forma unui solid maro care a fost utilizat ca atare în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

Prepararea intermediarului 159

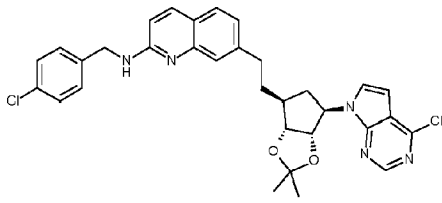
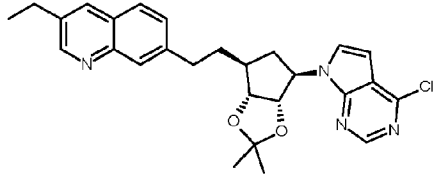
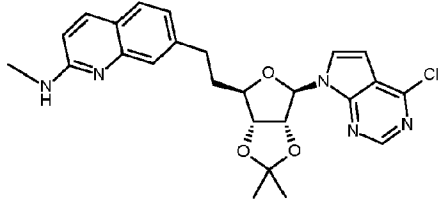
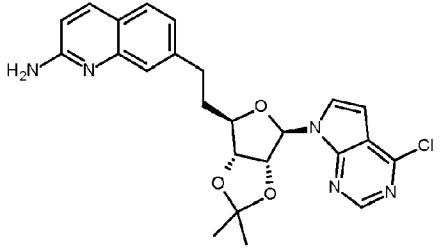
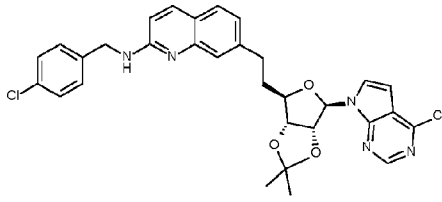
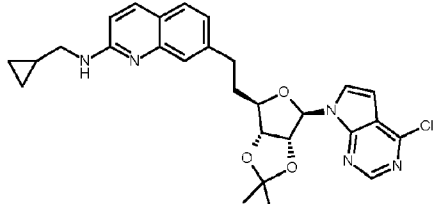
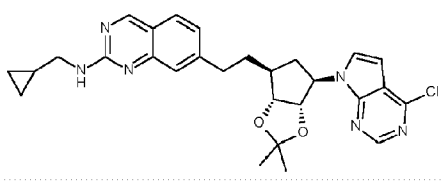


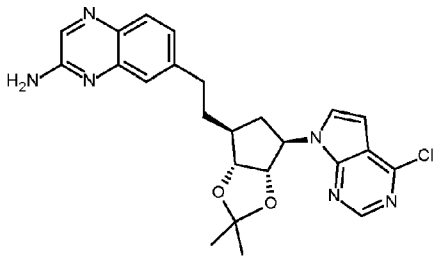
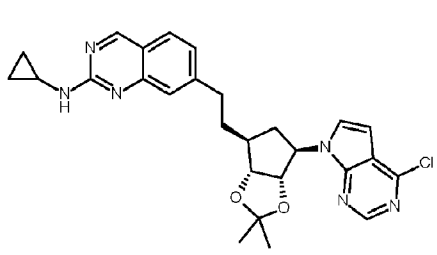
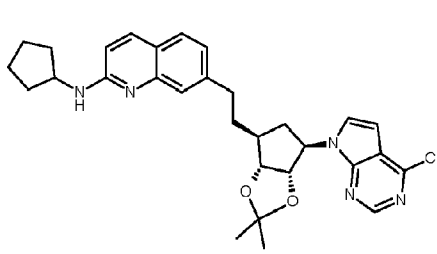
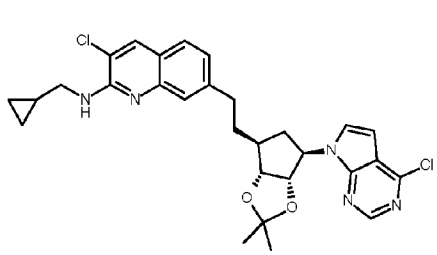
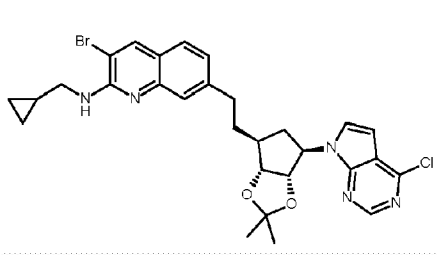
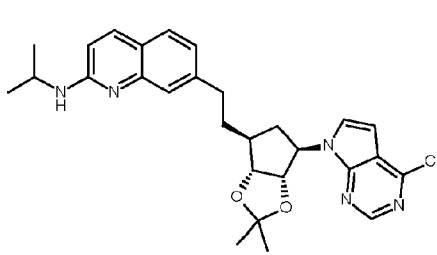
Intermediar 38 (3,8 g, 11,9 mmoli) în 9-BBN (0,5 M în THF, 95,1 mL, 47,5 mmoli) a fost refluxat timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (7,56 g, 35,6 mmoli) în H₂O (20 mL), urmat de THF (150 mL), **intermediar 157** (4,4 g, ≈13 mmoli) și Pd-118 (155 mg, 0,24 mmoli). Amestecul rezultat a fost refluxat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu H₂O (100 ml), a fost extras cu acetat de etil (150 ml), faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄, apoi a fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 1/3) pentru a se obține **intermediar 159** (3,1 g, randament: 42,8%) sub forma unui ulei galben.

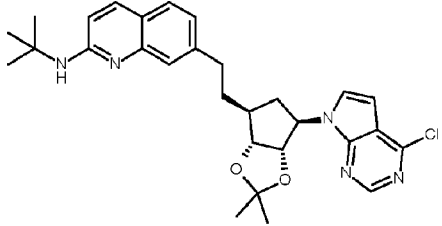
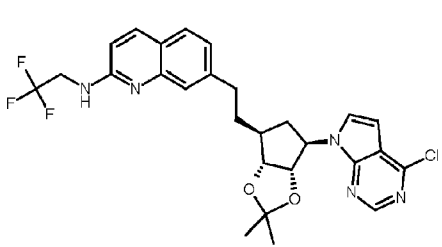
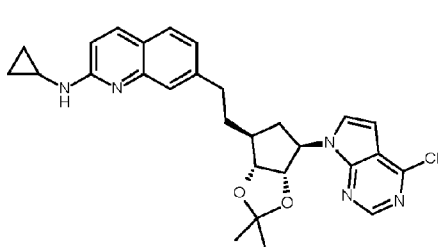
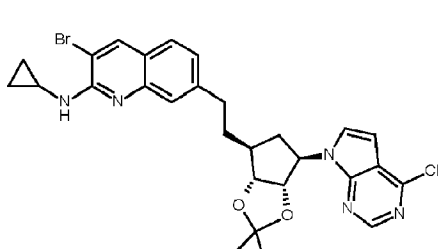
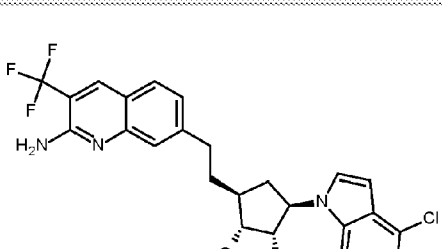
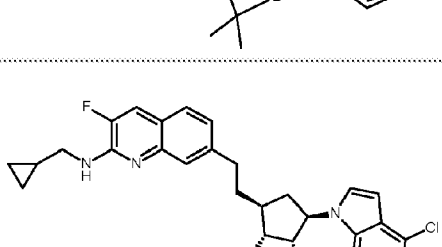
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 159** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 29).

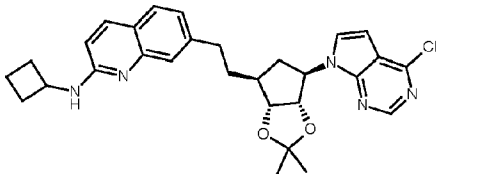
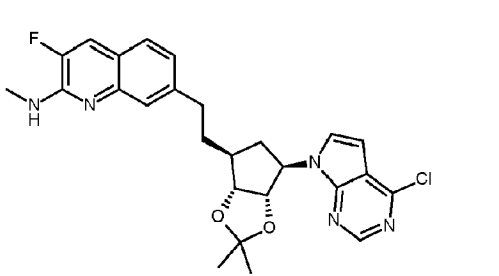
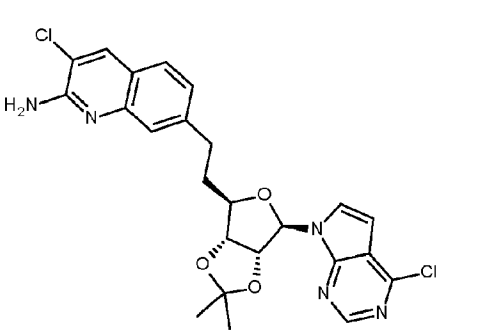
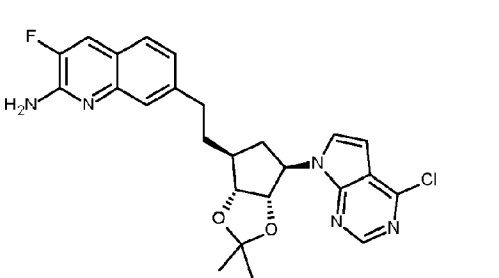
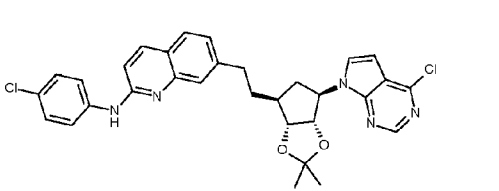
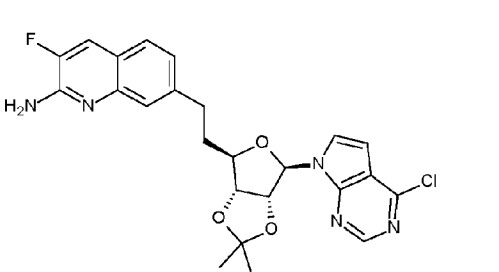
Tabelul 29:

Int.	Structură	Materii prime
242		a) Intermediar 38 b) 3-metil-7-bromochinolină
245		a) Intermediar 38 b) Intermediar 244
248		a) Intermediar 38 b) 7-bromo-N-metil-2-chinolinamină
249		a) Intermediar 39 b) 7-brom-3-etil-chinolină
251		a) Intermediar 39 b) 7-bromo-3-metilchinolină
254		a) Intermediar 38

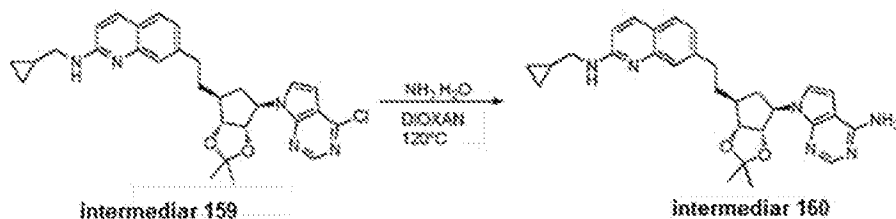
Int.	Structură	Materii prime
		b) Intermediar 253
256		a) Intermediar 38 b) 7-brom-3-etil-chinolină
259		a) Intermediar 39 b) 7-bromo-N-metil-2-chinolinamină
266		a) Intermediar 39 b) 7-bromo-2-chinolinamină
268		a) Intermediar 39 b) Intermediar 253
272		a) Intermediar 39 b) Intermediar 157
277		a) Intermediar 38 b) Intermediar 276
281		a) Intermediar 38 b) Intermediar 280

Int.	Structură	Materii prime
		
288		a) Intermediar 38 b) Intermediar 287
291		a) Intermediar 38 b) Intermediar 290
294		a) Intermediar 38 b) Intermediar 293
297		a) Intermediar 38 b) Intermediar 296
300		a) Intermediar 38 b) Intermediar 299
303		a) Intermediar 38 b) Intermediar 302

Int.	Structură	Materii prime
		
306		a) Intermediar 38
		b) Intermediar 305
309		a) Intermediar 38
		b) Intermediar 308
312		a) Intermediar 38
		b) Intermediar 311
315		a) Intermediar 38
		b) Intermediar 314
318		a) Intermediar 38
		b) Intermediar 317
321		a) Intermediar 38
		b) Intermediar 320

Int.	Structură	Materii prime
		
324		a) Intermediar 38 b) Intermediar 323
327		a) Intermediar 39 b) Intermediar 326
330		a) Intermediar 38 b) Intermediar 329
336		a) Intermediar 38 b) Intermediar 335
473		a) Intermediar 39 b) Intermediar 329

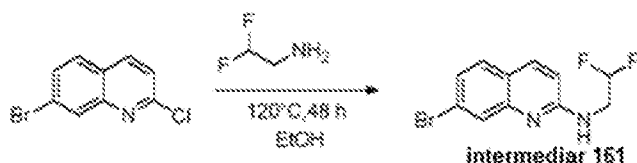
Prepararea intermediarului 160



Reacția a fost efectuată într-un tub sigilat. **Intermediar 159** (3,1 g, ≈5,1 mmoli) a fost adăugat la $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mL) și dioxan (30 mL), și au fost agitate la 120°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat în vid pentru a se obține **intermediar 160 brut**. Acest reziduu a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil 100% la acetat de etil/MeOH 90/10) pentru a se obține **intermediar 160** (3,95 g, randament: 77%).

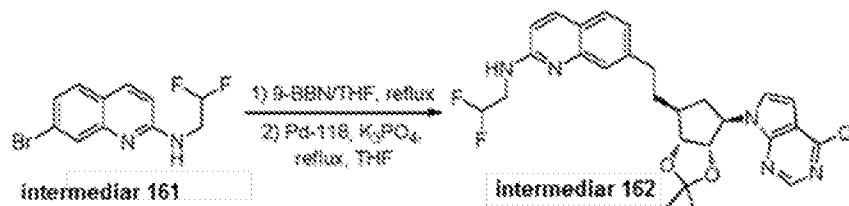
Exemplul A46

Prepararea intermediarului 161



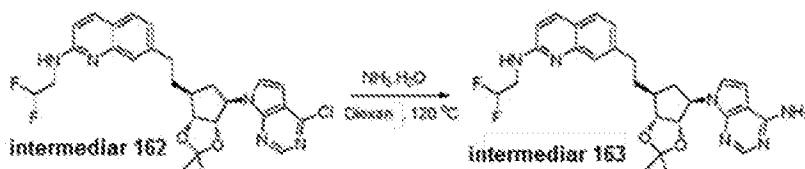
7-bromo-2-cloro-chinolină (1,5 g, 6,18 mmoli) și **2,2-difluoretilamină** (0,552 g, 6,804 mmoli) în EtOH (30 mL) au fost încălzite într-un tub sigilat la 120°C peste noapte. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 161** (1,8g, randament: 88,1%) sub forma unui solid maro care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară.

Prepararea intermediarului 162

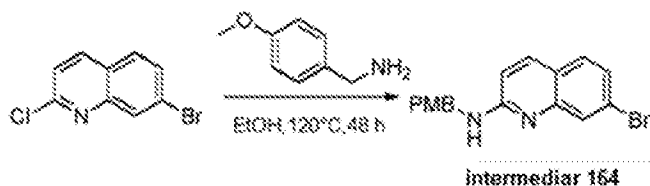


Intermediar 38 (500 mg, 1,56 mmoli) în 9-BBN (0,5 M în THF, 15,6 mL, 7,8 mmoli) a fost refluxat timp de 1 oră în N_2 . Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K_3PO_4 (995,6 mg, 4,7 mmoli) în H_2O (2 mL), urmat de THF (20 mL), **intermediar 161** (538,7 mg, ≈1,88 mmoli) și Pd-118 (20,4 mg, 0,031 mmoli). Amestecul rezultat a fost refluxat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu H_2O (60 mL), a fost extras cu acetat de etil (100 mL x2), fazele organice combinate au fost uscate cu Na_2SO_4 , apoi au fost filtrat și concentrate în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil: eter de petrol în raport 1:10 la 1:5) pentru a se obține **intermediar 162** (650 mg, randament: 68,1%) sub forma unui ulei galben.

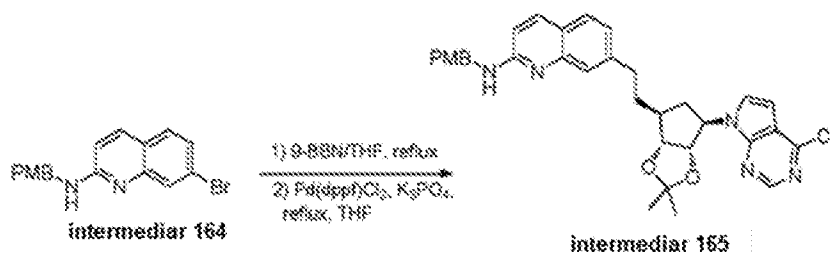
Prepararea intermediarului 163



Reacția a fost efectuată într-un tub sigilat. **Intermediar 162** (650 mg, ≈1,06 mmoli) a fost adăugat la $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 mL) și dioxan (10 mL), și a fost agitat la 120°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat în vid pentru a se obține **intermediar 163** (680 mg, randament: 97,9%).

Exemplul A47**Prepararea intermediarului 164**

- 5 Un amestec de 7-bromo-2-clorochinolină (10 g, 41,24 mmoli) și 4-metoxibenzilamină (11,3 g, 82,5 mmoli) în etanol (40 ml) a fost încălzit într-un tub sigilat la 120°C timp de 72 ore. Amestecul a fost evaporat la presiune redusă și a fost purificat pe coloană de cromatografie (gradient de eluent: CH₂Cl₂/eter de petrol de la 1/10 până la 1/0) pentru a se obține produsul dorit **intermediar 164** (13 g, randament 82%) sub forma unui solid alb.

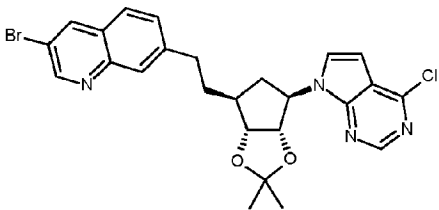
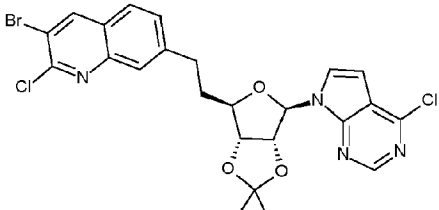
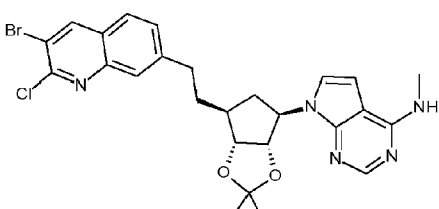
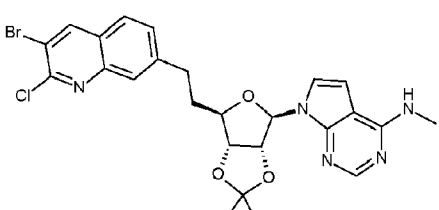
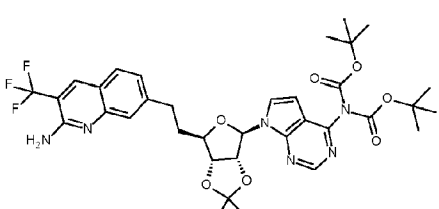
10 **Prepararea intermediarului 165**

- 15 Un amestec de **intermediar 38** (2 g, 5,0 mmoli) în 9-BBN (50,0 ml, 25,0 mmol, 0,5 M în THF) a fost refluxat timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (3,18 mg, 15,0 mmoli) în H₂O (10 ml), urmat de THF (20 ml), **intermediar 164** (2,58 mg, ~7,50 mmoli) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (163,0 mg, 0,25 mmoli). Amestecul rezultat a fost refluxat timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (40 ml), a fost spălat cu apă (6 ml), saramură (6 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat pentru a se obține produsul brut. Acesta a fost purificat pe coloană de cromatografie (gradient de eluent: acetat de etil/eter de petrol de la 1/10 până la 1/1). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține produsul **intermediar 165** sub forma unui solid (2 g, randament 52,4%).

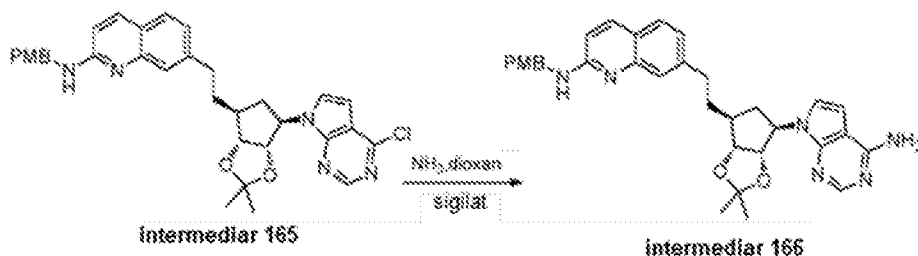
20 Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 165** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 30).

Tabelul 30:

Int.	Structură	Materii prime
237		a) <i>Intermediar 38</i>
		b) 2-amino-7-bromochinolină
238		a) <i>Intermediar 39</i>
		b) 3-bromo-7-iodochinolină
260		a) <i>Intermediar 38</i>
		b) 3-bromo-7-iodochinolină

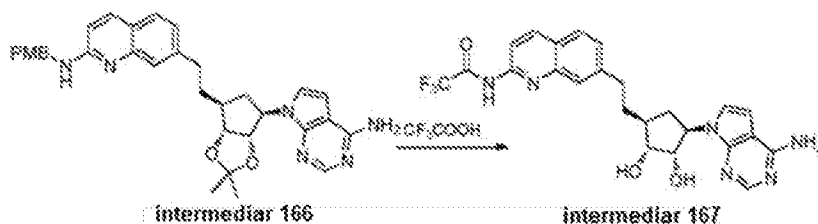
Int.	Structură	Materii prime
		
482		a) Intermediar 39 b)intermediar 175
488		a) Intermediar 487 b)intermediar 175
491		a) Intermediar 490 b)intermediar 175
514		a) Intermediar 513 b)intermediar 314

Prepararea intermediarului 166

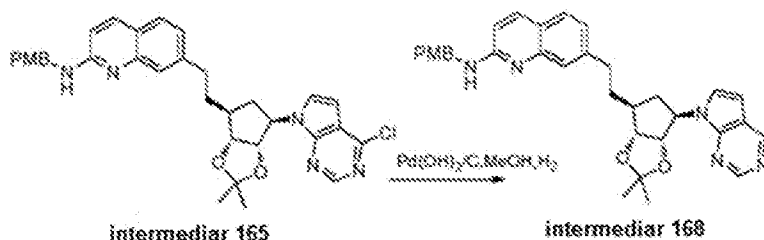


5

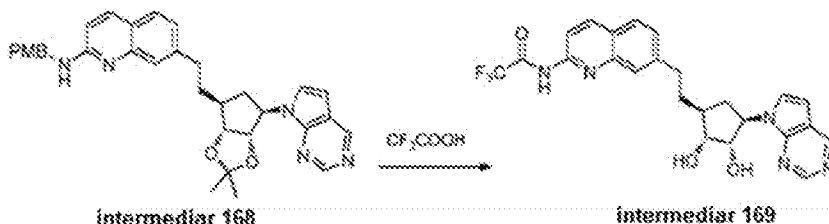
Un amestec de *intermediar 165* (500 mg, $\approx 0,655$ mmoli) și $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 ml) în dioxan (10 ml) a fost încălzit într-un tub sigilat la 120°C timp de 14 ore. Această reacție a fost evaporată în vid pentru a se obține *intermediar 166* (400 mg, 93,5% randament) sub forma unui ulei.

Prepararea intermediarului 167

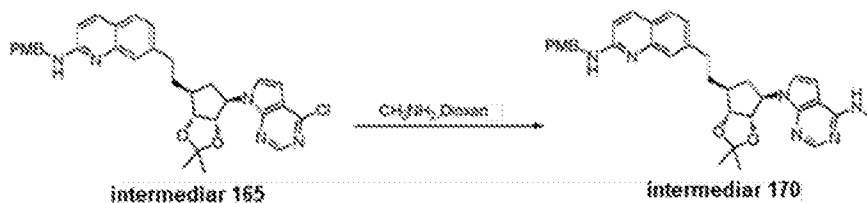
Amestecul de *intermediar 166* (340 mg, $\approx 0,52$ mmoli) în CF_3COOH (5 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 167* sub forma unui produs brut (300 mg, randament 85,9 %).

Exemplul A48**Prepararea intermediarului 168**

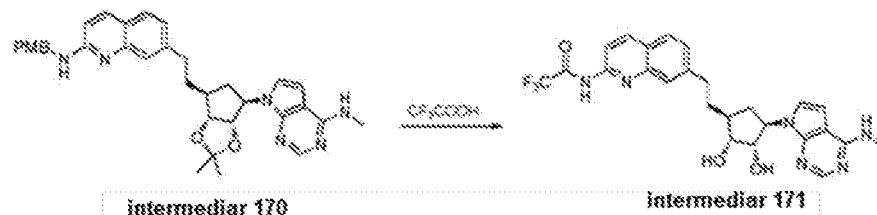
Intermediar 165 (300 mg, $\approx 0,39$ mmoli) a fost dizolvat în EtOH (20 ml) și acetat de etil (4 ml) și a fost hidrogenat în 1 atm de H_2 pe $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (30 mg) timp de 7 ore. Amestecul a fost filtrat și evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 168* sub forma unui produs brut (200 mg, randament 70,6 %).

Prepararea intermediarului 169

Amestecul de *intermediar 168* (200 mg, $\approx 0,278$ mmoli) în CF_3COOH (5 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 169* sub forma unui produs brut (120 mg, randament 89,0%).

Exemplul A49**Prepararea intermediarului 170**

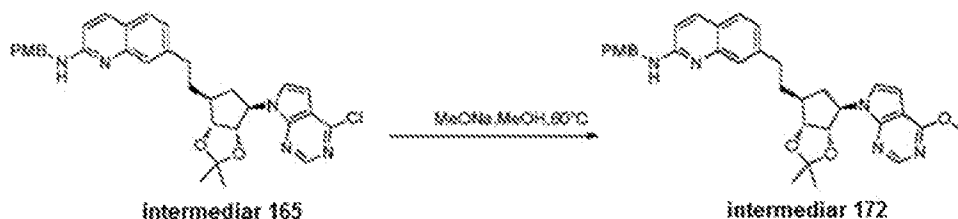
Un amestec de *intermediar 165* (310 mg, $\approx 0,406$ mmoli) și $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{H}_2\text{O}$ (5 ml) în dioxan (5 ml) a fost agitat într-un tub sigilat la 120°C timp de 14 ore. Acest amestec a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 170* (200 mg, randament 80,1 %) sub forma unui produs brut.

Prepararea intermediarului 171

Amestecul de *intermediar 170* (200 mg, $\approx 0,325$ mmoli) în CF_3COOH (5 ml) a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 171* (160 mg, randament 84,0 %) sub forma unui produs brut.

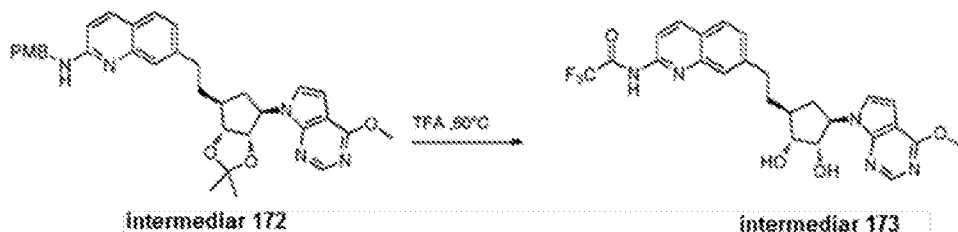
Exemplul A50

5 Prepararea intermediarului 172



Un amestec de *intermediar 165* (300 mg, 0,393 mmoli) și metoxid de sodiu (63,7 mg, 1,18 mmoli) în metanol (10 ml) a fost refluxat la 60°C timp de 12 ore. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține un produs brut. A fost adăugată apă (10 ml), amestecul a fost extras cu acetat de etil (10 ml x 2), straturile organice au fost combinate și evaporate în vid pentru a se obține *intermediar 172* (200 mg, randament 71,8 %) sub forma unui produs brut.

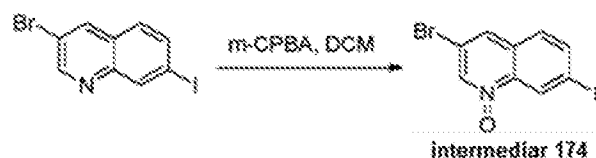
Prepararea intermediarului 173



Amestecul de *intermediar 172* (200 mg, $\approx 0,282$ mmoli) în TFA (5 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 173* (250 mg, randament 85,3 %) sub forma unui produs brut.

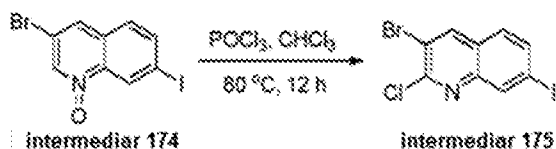
Exemplul A51

20 Prepararea intermediarului 174



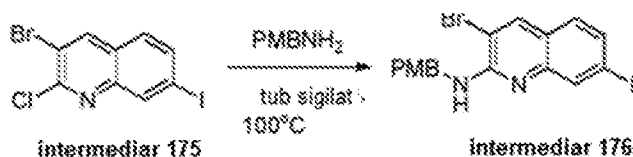
3-Bromo-7-iodo-chinolină (5,99 g, 17,7 mmoli) a fost dizolvată în diclormetan (60 mL), apoi a fost adăugat m-CPBA (4,57 g, 26,5 mmoli) în porții. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 zile. Amestecul a fost stins cu o soluție apoasă saturată de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (40 mL) o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (pH la 6-7), apoi a fost extras cu diclormetan (50 ml x3). Faza organică a fost spălată cu H_2O (50 ml), a fost uscată pe Na_2SO_4 anhidru și a fost evaporată la presiune redusă. Reziduul a fost purificat pe coloană de silicagel (eluent: eter de petrol/acetat de etil = 10/1 până la 1/1) pentru a se obține produsul dorit *intermediar 174* (1,9 g, randament 14,1%) sub forma unui solid galben.

Prepararea intermediarului 175



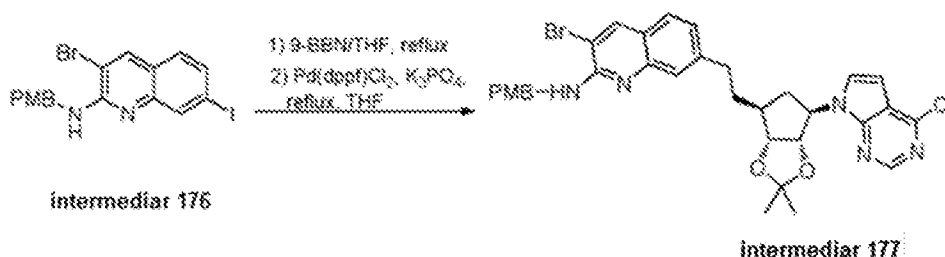
La o soluție de *intermediar 174* (2,9 g, 8,29 mmoli) în cloroform (60 mL) a fost adăugat trichlorura de fosfor (8,3 g, 54,1 mmoli). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 12 ore. Amestecul a fost evaporat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat pe coloană de cromatografie (eluent: eter de petrol/acetat de etil = 10/1 până la 1/1). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține produsul *intermediar 175* (1,3 g, 41,5% randament) sub forma unui solid alb.

Prepararea intermediarului 176



4-metoxibenzilamină (1,34 g, 9,78 mmoli) a fost adăugată la amestecul de *intermediar 175* (0,8 g, ≈1,95 mmoli) în etanol (10 ml). Amestecul a fost încălzit într-un tub sigilat la 100°C timp de 12 ore. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține produsul brut. Acesta a fost purificat pe coloană de cromatografie (gradient de eluent: acetat de etil/eter de petrol de la 0/1 până la 1/10). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține produsul *intermediar 176* (600 mg, randament 51,6 %) sub forma unui ulei.

Prepararea intermediarului 177

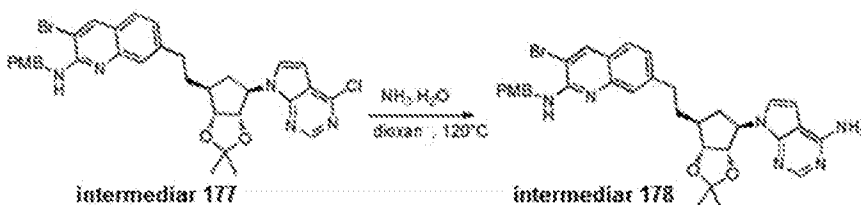


Un amestec de *intermediar 38* (44 mg, 0,138 mmoli) în 9-BBN (1,3 ml, 0,69 mmol, 0,5 M în THF) a fost refluxat timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (87 mg, 0,413 mmoli) în H₂O (1 ml), urmat de THF (5 ml), *intermediar 176* (122,727 mg, ≈0,206 mmoli) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (4,48 mg, 0,007 mmoli). Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (40 ml), a fost spălat cu apă (6 ml), saramură (6 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat pentru a se obține *fracțiune 1 de intermediar 177 brut* (120 mg, randament 71,5%).

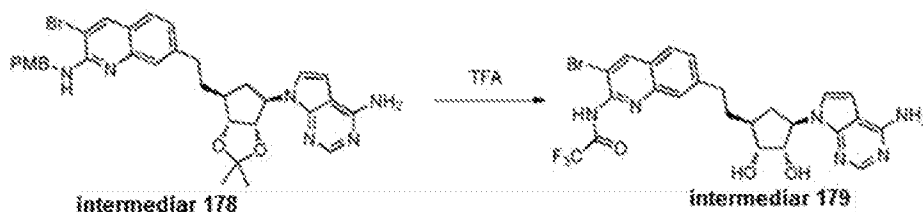
Un amestec de *intermediar 38* (233,7 mg, 0,73 mmoli) în 9-BBN (7,31 ml, 3,65 mmol, 0,5 M în THF) a fost refluxat timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (87 mg, 0,413 mmoli) în H₂O (1 ml), urmat de THF (5 ml), *intermediar 176* (478 mg, ≈0,80 mmoli) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) (23,8 mg, 0,037 mmoli). Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (40 ml), a fost spălat cu apă (6 ml), saramură (6 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată până la *fracțiunea 2 de intermediar 177 brut* (600 mg, randament 63,1%).

Cele două fracțiuni au fost combinate și au fost purificate pe coloană de cromatografie (gradient de eluent: acetat de etil/eter de petrol de la 1/10 la 1/1). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține *intermediar 177* (300 mg, randament 61,0 %) sub forma unui solid.

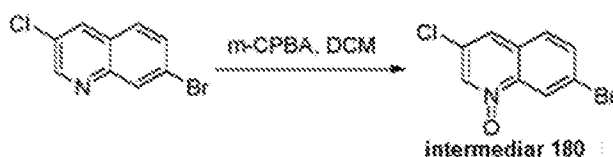
Prepararea intermediarului 178



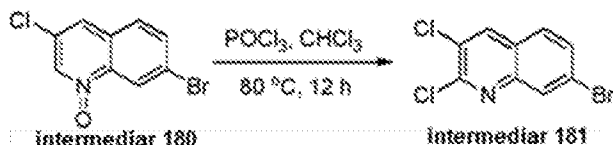
Un amestec de *intermediar 177* (300 mg, ≈0,446 mmoli) și NH₃.H₂O (10 ml) în dioxan (10 ml) a fost agitat într-un tub sigilat la 120°C timp de 14 ore. Această reacție a fost evaporată în vid pentru a se obține *intermediar 178* (250 mg, 87,1% randament) sub forma unui ulei.

Prepararea intermediarului 179

Amestecul de **intermediar 178** (250 mg, $\approx 0,388$ mmoli) în TFA (5 ml) a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 179** (350 mg, 63,4% randament) sub forma unui ulei.

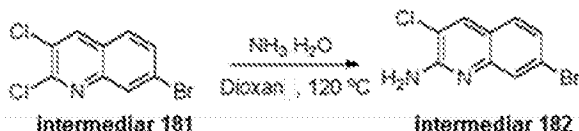
Exemplul A52**Prepararea intermediarului 180**

3-Clor-7-bromo-chinolină (10 g, 41,2 mmoli) a fost dizolvat în diclormetan (150 mL). Apoi a fost adăugat m-CPBA (7,83 g, 45,3 mmoli) în porții. Amestecul a fost agitat la 35°C timp de 16 ore. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de Na₂SO₃. Amestecul a fost extras cu CH₂Cl₂. Apoi amestecul a fost spălat cu soluție apoasă saturată de Na₂SO₃ (50 mL x2) și o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (50 mL x2). Produsul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat. Solidul alb a fost precipitat și filtrat pentru a se obține **intermediar 180** (10 g, randament 78,8 %) sub forma unui solid galben.

Prepararea intermediarului 181

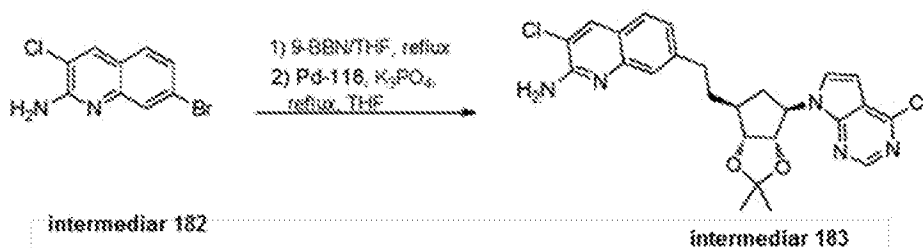
La o soluție de **intermediar 180** (6 g, 23,2 mmoli) în cloroform (30 mL) a fost adăugată trichlorură de fosfor (18,8 g, 122,5 mmoli). Amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat încet în apă. Apoi a fost adăugată în amestec o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ pentru a schimba PH-ul la aproximativ 7.

Amestecul a fost extras cu CH₂Cl₂ (50 mL x2) și a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru. Faza organică a fost concentrată. Produsul brut a fost purificat pe coloană de cromatografie (eluent: eter de petrol/acetat de etil = 1/0 până la 4/1). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține **intermediar 181** (5 g, randament 72,3 %).

Prepararea intermediarului 182

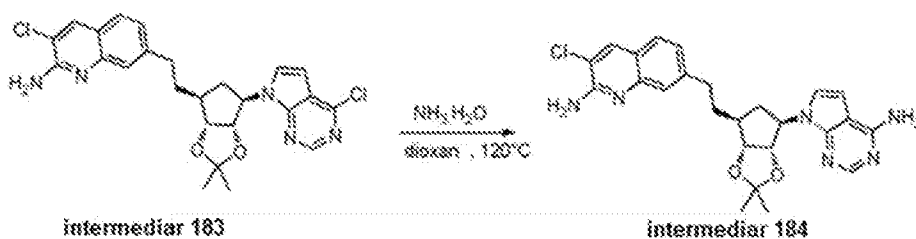
La NH₃ în H₂O (10 ml) și dioxan (15 ml) a fost adăugat **intermediar 181** (1 g, 3,6 mmoli). Amestecul a fost încălzit într-un tub sigilat la 120°C timp de 16 ore. Amestecul a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat. Reziduul a fost purificat pe coloană de cromatografie (gradient de eluent: acetat de etil/eter de petrol de la 0/1 la 1/3). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține produs **intermediar 182** (650 mg, randament 69,2 %) sub forma unui solid roz.

Prepararea intermediarului 183



Un amestec de *intermediar 38* (100 mg, 0,313 mmoli) în 9-BBN (2,19 ml, 1,09 mmol, 0,5 M în THF) a fost refluxat timp de 1,5 ore în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (199 mg, 0,938 mmoli) în H₂O (2 ml), urmat de THF (8 ml), *intermediar 182* (88,6 mg, 0,344 mmoli) și Pd-118 (26,48 mg, 0,407 mmoli). Amestecul a fost refluxat timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în apă, a fost extras cu acetat de etil (20 x 2 ml) și a fost spălat cu saramură (10 x 2 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat pe coloană de cromatografie (gradient de eluent: acetat de etil/eter de petrol de la 0/1 la 1/3). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține *intermediar 183* (100 mg, randament 55,4 %).

Prepararea intermediarului 184

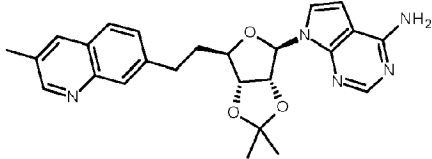
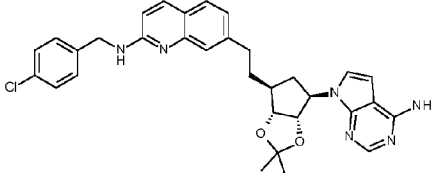
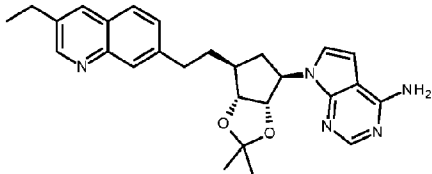
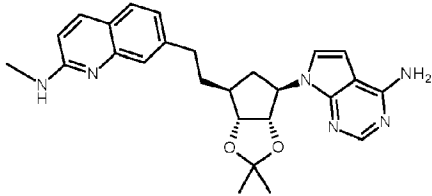
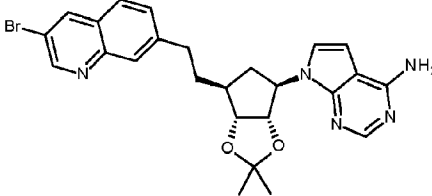
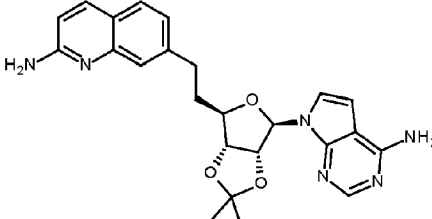
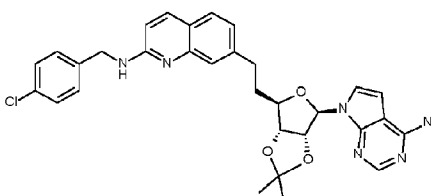


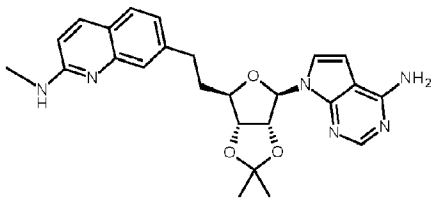
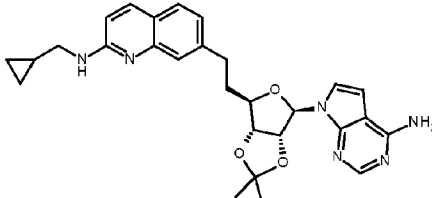
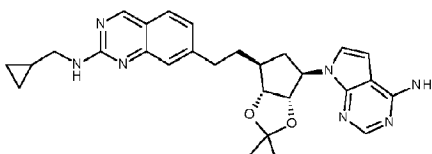
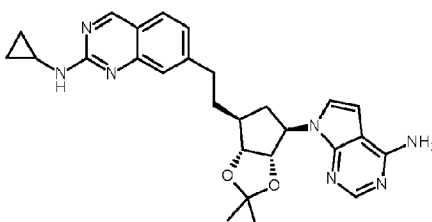
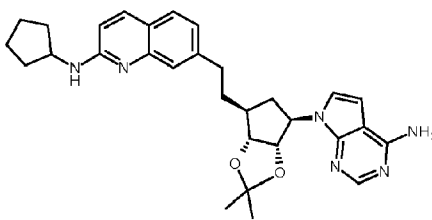
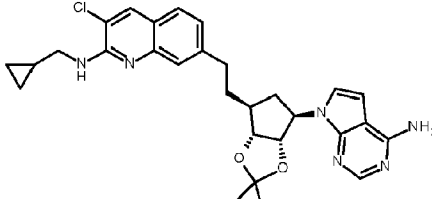
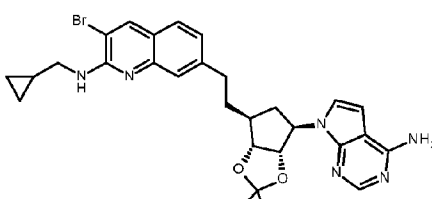
Un amestec de *intermediar 183* (800 mg, ≈1,605 mmoli) și NH₃.H₂O (10 ml) în dioxan (10 ml) a fost încălzit într-un tub sigilat la 120°C timp de 48 de ore. Amestecul a fost extras cu EtOAc (30 ml x 3). Faza organică a fost concentrată pentru a se obține *intermediar 184* (800 mg, randament 90%).

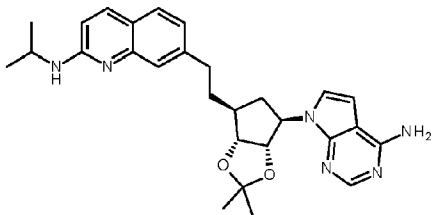
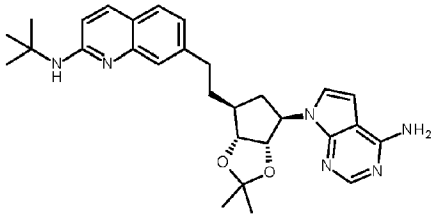
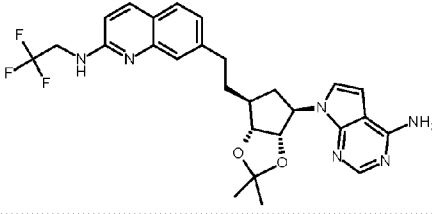
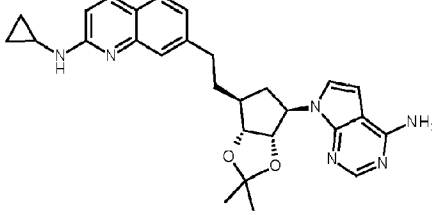
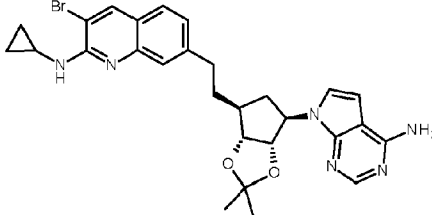
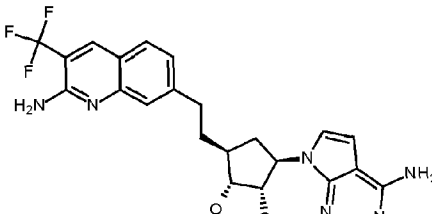
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 184* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 31).

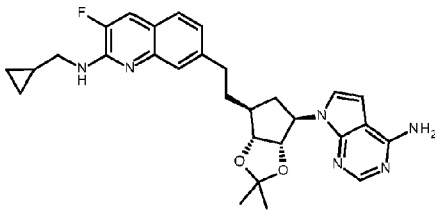
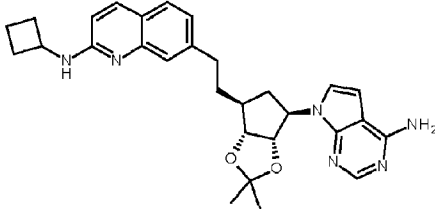
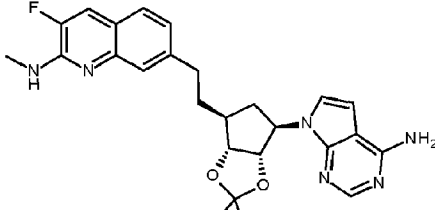
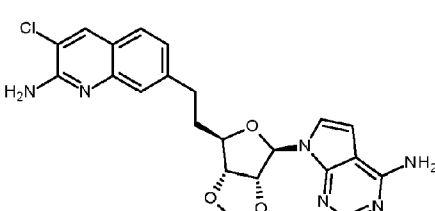
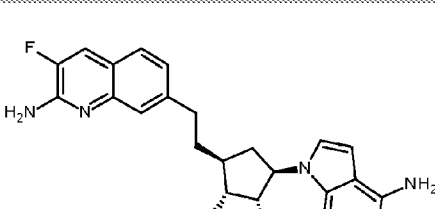
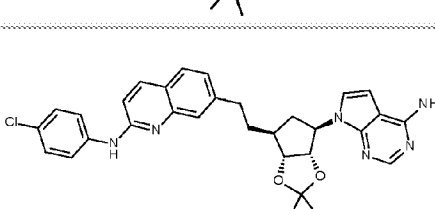
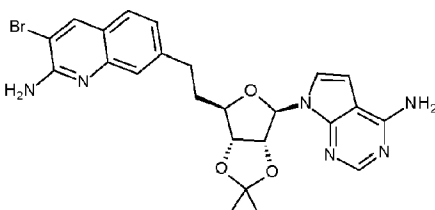
Tabelul 31:

Int.	Structură	Materii prime
239		<i>Intermediar 238</i>
243		<i>Intermediar 242</i>
250		<i>Intermediar 249</i>
252		<i>Intermediar 251</i>

Int.	Structură	Materii prime
		
255		Intermediar 254
257		Intermediar 256
258		Intermediar 248
261		Intermediar 260
267		Intermediar 266
269		Intermediar 268
271		Intermediar 259

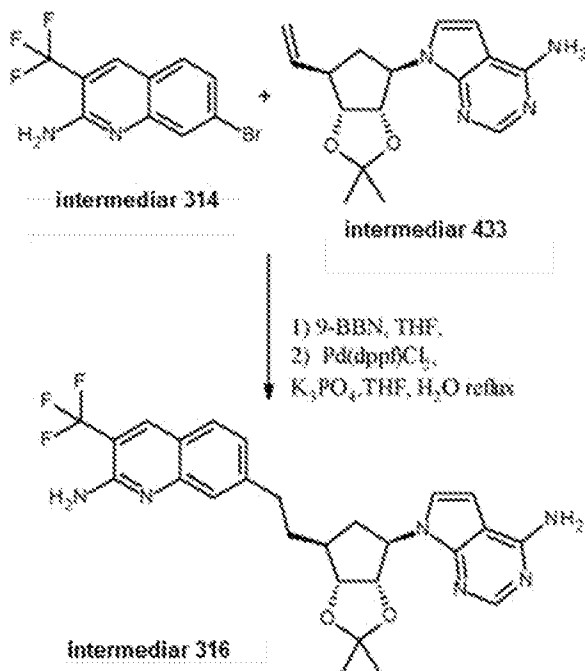
Int.	Structură	Materii prime
		
273		Intermediar 272
278		Intermediar 277
289		Intermediar 288
292		Intermediar 291
295		Intermediar 294
298		Intermediar 297
301		Intermediar 300

Int.	Structură	Materii prime
		
304		Intermediar 303
307		Intermediar 306
310		Intermediar 309
313		Intermediar 312
316		Intermediar 315
319		Intermediar 318

Int.	Structură	Materii prime
		
322		Intermediar 321
325		Intermediar 324
328		Intermediar 327
331		Intermediar 330
337		Intermediar 336
483		Intermediar 482

Exemplul A57

Prepararea intermediarului 316



Intermediar 433 (10,8 g, 35,96 mmoli) a fost dizolvat în 60 mL de THF și a fost adăugat 9-BBN 0,5 M în THF (226,5 ml, 113,2 mmoli), și amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore. A fost adăugat K₃PO₄ (38,1 g, 179,78 mmoli) în 65 ml apă, și amestecul de reacție a fost agitat energic timp de 30 min. **Intermediar 314** (10,46 g, 35,96 mmoli) și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropalladiu(ii) au fost adăugate, și amestecul de reacție a fost degazat. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 60°C și a fost lăsat să se răcească la temperatura camerei peste noapte. A fost adăugat EtOAc la amestecul de reacție, stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, a fost uscat pe MgSO₄ și a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produs brut. Reziduul a fost purificat prin HPLC în fază normală (Fază staționară: tip silicagel: 60A 25_40μm (Merck), Fază mobilă: Gradient de la 95% diclormetan, 5% metanol până la 90% diclormetan, 10% metanol). Frațiunile dorite au fost colectate și evaporate. Reziduul a fost repurificat prin HPLC în fază normală (fază staționară: silicagel tip 60A 25_40μm (Merck), fază mobilă: izocratic 95% acetat de etil și 5% etanol, obținându-se **intermediar 316** (7,9 g, randament 43%).

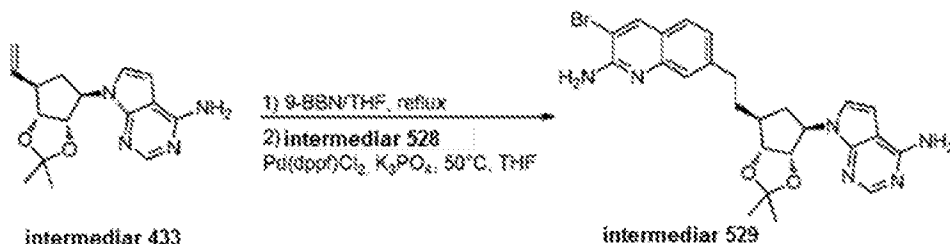
Exemplul A 99

Prepararea intermediarului 528



Intermediar 175 (630 mg, 1,71 mmoli) a fost dizolvat în dioxan (10 ml). Apoi a fost adăugat NH₃.H₂O (10 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 120°C timp de 24 de ore într-un tub sigilat. Amestecul de reacție a fost extras cu EtOAc (50 ml x 3). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate cu Na₂SO₄, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 528** (380 mg, 62% randament) sub forma unui solid.

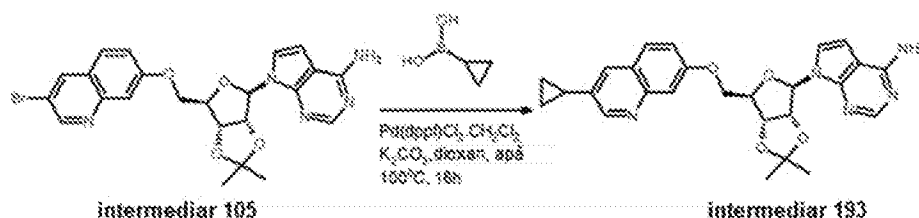
Prepararea intermediarului 529



Un amestec de intermediar 433 (22 g, 72,7 mmoli) în 9-BBN/THF (soluție de THF 0,5M, 585 ml, 292,3 mmoli) a fost agitat la 50°C timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și au fost adăugate K₃PO₄ (77,6 g, 365,6 mmoli) și H₂O (80 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore, apoi au fost adăugate THF (95 ml), **intermediar 528** (22,9 g, 65,8 mmoli) și Pd(dppf)Cl₂ (4,77 g, 7,30 mmoli) în N₂. Amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (120 ml). Stratul organic a fost spălat cu apă (10 ml) și saramură (10 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (raport 1/1 eter de petrol/acetat de etil până la raport 0/1 eter de petrol/acetat de etil). Frațiunile pure au fost colectate și solventul a fost evaporat în vid pentru a se obține 23,5 g de **intermediar 529**.

Exemplul A53

Prepararea intermediarului 193

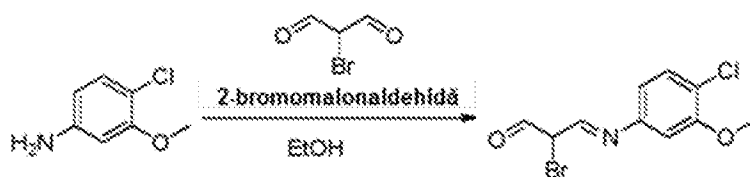


La o soluție de **intermediar 105** (256 mg, 0,5 mmoli) și acid ciclopropilboronic (107,5 mg, 1,25 mmoli) în dioxan (3 ml) la r.t. a fost adăugat Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (41 mg, 0,05 mmoli). Azotul a fost purjat prin amestecul de reacție timp de un minut, urmată de adăugare de K₂CO₃ (174 mg, 1,25 mmoli) și apă (0,2 ml), și din nou azotul a fost purjat prin amestecul de reacție timp de un minut. Amestecul de reacție a fost încălzit într-un vas închis până la 100 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat pe decalit și a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin Prep-HPLC (fază staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 50 x 150 mm, fază mobilă: 0,25% soluție de NH₄HCO₃ în apă, CH₃CN obținându-se **intermediar 193** (110 mg, 46,5%).

Exemplul A58

Etapa 1

Prepararea intermediarului 434



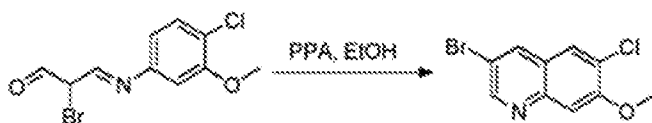
2-bromomalonaldhidă (2,1g, 13,96 mmoli) a fost adăugată în porții la o soluție de **4-clor-3-metoxianilină** (2,0 g, 12,69 mmoli) în EtOH (100 ml) la 0°C în atmosferă de N₂. După agitare la temperatura camerei timp de 2 ore, amestecul a fost concentrat pentru a se obține **intermediar 434** (4,0 g, randament 69,5%) care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 434** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 32).

Tabelul 32:

Intermediari	Structură	Materii prime
435		a) 2-clor-3-metoxianilină

Intermediari	Structură	Materii prime
		b) 2-bromomalonaldehidă
436		a) 4-fluor-3-metoxianilină
		b) 2-bromomalonaldehidă

Etapă 2**Prepararea intermediarului 437**

intermediar 434

intermediar 437

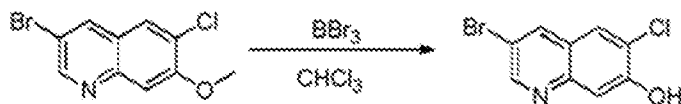
Reacția a fost executată de două ori.

Un amestec de intermediar 434 (1,0 g, 3,44 mmoli) și PPA (1,0 g) în EtOH (20 ml) a fost încălzit la 95°C într-un tub cu microunde timp de 1 oră. Cele două amestecuri de reacție au fost combinate și concentrate. Reziduul a fost diluat cu apă și a fost extras cu CH₂Cl₂ (50ml x 5). Faza organică a fost spălată cu NaHCO₃ apos, saramură, a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat pe coloană de cromatografie (eluenți: eter de petrol/EtOAc 85/15). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține **intermediar 437** (0,77 g, randament 41%) sub forma unui solid galben.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 437** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 33).

Tabelul 33:

Int.	Structură	Materii prime
438		intermediar 435
439		intermediar 436

Etapă 3**Prepararea intermediarului 200**

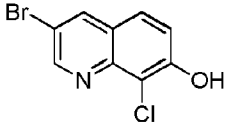
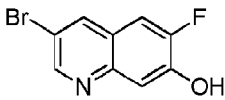
intermediar 437

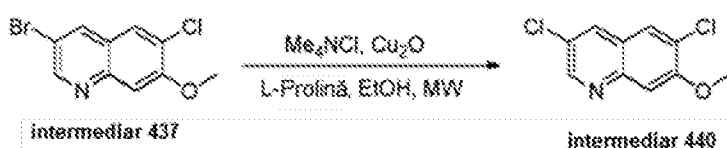
intermediar 200

BBr₃ (1,6mL, 16,60 mmoli) a fost adăugat la o soluție de **intermediar 437** (1,28g, 4,70 mmoli) în CHCl₃ (25 mL) la 0°C. Amestecul de reacție a fost refluxat timp de 48 de ore. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH 7 cu soluție saturată de carbonat acid de sodiu. Amestecul a fost concentrat până când CHCl₃ a fost eliminat. Amestecul rezultat a fost filtrat pentru a se obține **intermediar 200** (1,1 g, randament 91%) sub forma unui solid.

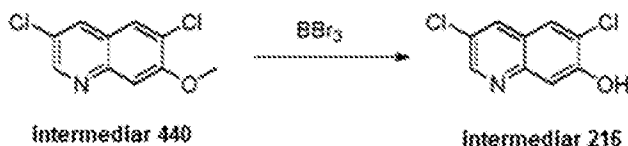
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 200** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 34).

Tabelul 34:

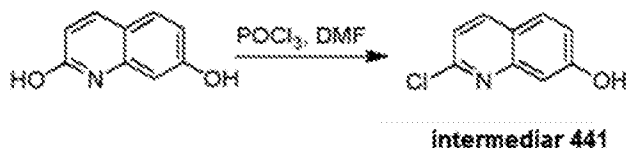
Int.	Structură	Materii prime
205		<i>intermediar 438</i>
229		<i>intermediar 439</i>

Exemplul A59**Etapă 1****5 Prepararea intermediarului 440**

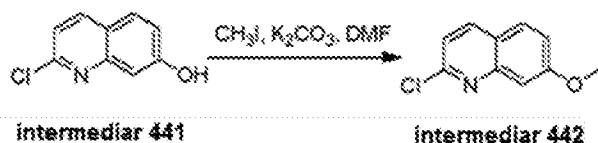
Un amestec de *intermediar 437* (720 mg, 2,64 mmoli), *clorură de tetrametilamoniu* (2,90 g, 26,42 mmoli), *oxid de cupru (I)* (378,0 mg, 2,64 mmoli) și *L-Prolină* (608,3 mg, 5,28 mmoli) în EtOH (15 mL) a fost agitat la 110°C într-un tub cu microunde timp de 60 min. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie (eluenți: eter de petrol/EtOAc 3/1). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține *intermediar 440* (290 mg, randament 48%) sub forma unui solid.

Etapă 2**15 Prepararea intermediarului 216**

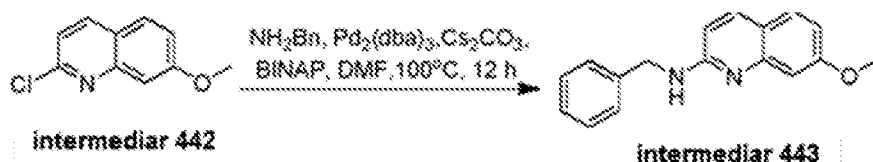
BBr3 (2,34 mL, 24,5 mmoli) a fost adăugat la o soluție de *intermediar 440* (280 mg, 1,23 mmoli) în ClCH₂CH₂Cl (15 ml) la 0°C. Amestecul de reacție a fost refluxat peste noapte. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH 7 cu soluție saturată de carbonat acid de sodiu. Amestecul a fost concentrat până când ClCH₂CH₂Cl a fost eliminat. Solidul rezultat a fost filtrat pentru a se obține *intermediar 216* (250 mg, randament 87,5%).

Exemplul A60**Etapă 1****25 Prepararea intermediarului 441**

Chinolin-2,7-diol (20 g, 124,1 mmol, 1,0 echiv.) a fost preluat în DMF (40 mL), a fost adăugat POCl₃ (107,7 g, 702,5 mmol, 5,7 echiv) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, reziduul a fost turnat lent în apă (300 ml) la 0°C. La soluție a fost adăugată o soluție apoasă saturată de Na₂CO₃ până la pH = 8. Amestecul a fost extras cu acetat de etil 1000 ml x 2. Stratul organic a fost spălat cu saramură 1000 ml și a fost concentrat în vid pentru a se obține produsul *intermediar 441* (20 g, randament 88%) sub forma unui solid.

Etapa 2**Prepararea intermediarului 442**

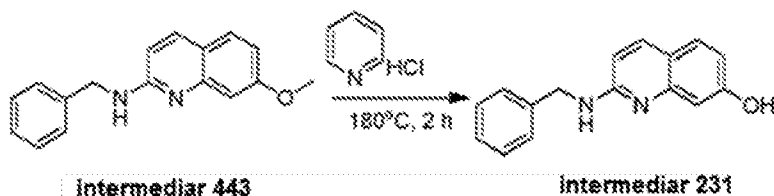
- 5 **Intermediar 441** (2,5 g, 13,9 mmol, 1,0 echiv.) a fost dizolvat în DMF (25 mL), au fost adăugate K_2CO_3 (5,76 g, 41,76 mmol, 3 echiv.) și CH_3I (5,2 g, 36,6 mmol, 2,63 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (100 mL) și a fost extras cu EtOAc (150 mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (80 ml x 2), saramură (800 ml) și a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a se obține **intermediar 442** (2,6 g, randament 96%) sub forma unui solid alb.
- 10

Etapa 3**Prepararea intermediarului 443**

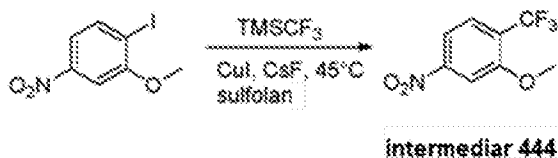
- 15 La o soluție de **intermediar 442** (900 mg, 4,5 mmol, 1,0 echiv.), NH_2Bn (0,578 g, 5,4 mmol, 1,2 echiv.) și Cs_2CO_3 (2,93 g, 9 mmol, 2,0 echiv.) în DMF (5 mL) au fost adăugate $Pd_2(dba)_3$ (412 mg, 0,45 mmol, 0,1 echiv.) și BINAP (280 mg, 0,45 mmol, 0,1 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat la 100°C în N_2 timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, reziduul a fost triturat cu EtOAc (100 mL) și apă (100 mL). Stratul apos a fost extras cu EtOAc (100 mL). Straturile organice combinate au
- 20 fost spălate cu saramură (60 ml) și au fost uscate pe Na_2SO_4 anhidru. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eluent: EtOAc/raport eter de petrol 0/1 până la 1/5) pentru a se obține **intermediar 443** (450 mg, randament 37%) sub forma unui solid galben.

Etapa 4

- 25 **Prepararea intermediarului 231**



- 30 **Intermediar 443** (500 mg, 1,78 mmoli, 1,0 echiv.) și clorhidrat de piridină (3,2 g, 28 mmoli, 16 echiv.) au fost plasate într-un tub. Amestecul de reacție a fost agitat la 180°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost dizolvat în 25 ml de DCM și 25 ml de H_2O , și pH-ul a fost ajustat la aproximativ 8-9 prin adăugare progresivă de K_2CO_3 solid, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM (20 mL x 3). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), au fost filtrate, și solventul a fost concentrat în vid pentru a se obține **intermediar 231** (440 mg, randament 96%) sub forma unui ulei care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare
- 35 suplimentară.

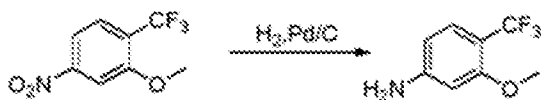
Exemplul A61**Etapa 1****Prepararea intermediarului 444**

- 40 Un amestec de **CuI** (6,80 g, 35,84 mmoli), **CsF** (14,15 g, 93,18 mmoli) 1-iodo-2-metoxi-4-nitrobenzen (10 g, 35,84 mmoli) și sulfolan (20 ml), au fost agitate rapid la 45°C. La acest amestec a fost adăugat trimetil(trifluorometil)silan (13,25 g, 93,18 mmoli) prin picurare timp de 4 ore folosind o pompă

cu seringă, și amestecul rezultat a fost agitat la 45°C timp de 18 ore. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil (500 ml) și a fost agitat cu celite timp de 5 minute. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un străt de celite, a fost diluat cu acetat de etil (500 ml). Stratul organic a fost spălat cu 10% NH₄OH, HCl 1,0 N, saramură, a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 1/4) pentru a se obține **intermediar 444** (8 g, randament 91%) sub forma unui solid alb.

Etapa 2

Prepararea intermediarului 445



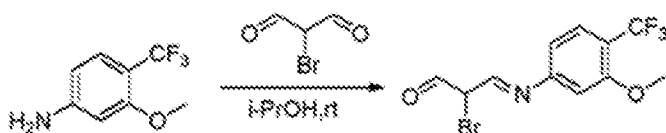
intermediar 444

intermediar 445

Intermediar 444 (7,1 g, 28,9 mmoli) a fost preluat în metanol (100 ml) și apoi a fost adăugat 5% Pd/C (0,7 g). Amestecul a fost hidrogenat la temperatura camerei timp de 48 de ore în atmosferă de H₂ (50 Psi). Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 445** (7 g) sub forma unui solid alb.

Etapa 3

Prepararea intermediarului 446



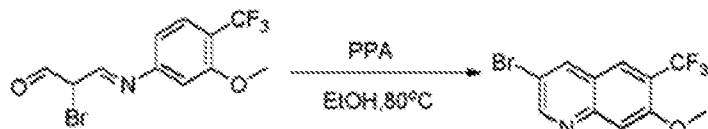
intermediar 445

intermediar 446

Un amestec de **intermediar 445** (6,2 g, 32,4 mmoli), 2-bromomalonaldehidă (5,38 g, 35,7 mmoli) și i-PrOH (120 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 minute. Amestecul a fost filtrat, și turta de filtrare a fost spălată cu i-PrOH (10 ml). Turta de filtrare a fost uscată în vid pentru a se obține **intermediar 446** (6 g, randament 51%) sub forma unui solid galben.

Etapa 4

Prepararea intermediarului 447



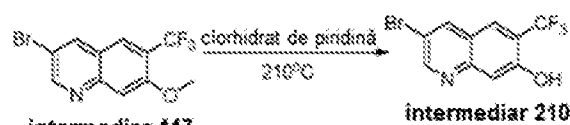
intermediar 446

intermediar 447

Un amestec de **intermediar 446** (6 g, 18,5 mmoli) și PPA (10 mL) în etanol (150 mL) au fost agitate la 80°C peste noapte. Amestecul a fost evaporat în vid. A fost adăugată apă (100 mL) la amestec, și amestecul a fost extras cu acetat de etil (100 mL x 3). Straturile organice au fost combinate și evaporate în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 1/10) pentru a se obține **intermediar 447** (3,3 g, randament 54%) sub forma unui solid alb.

Etapa 5

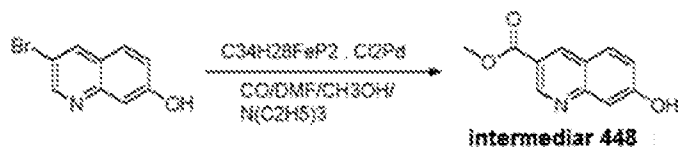
Prepararea intermediarului 210



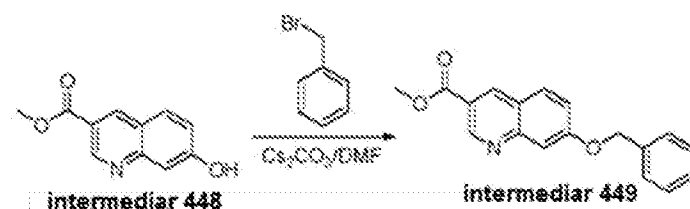
intermediar 447

intermediar 210

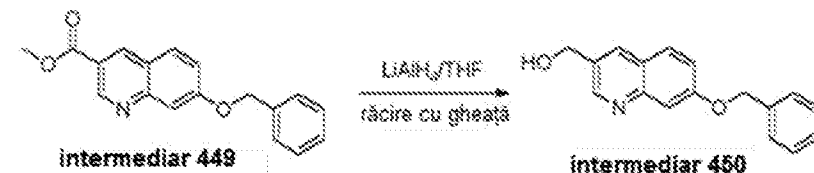
Un amestec de **intermediar 447** (1 g, 3,27 mmoli) și clorhidrat de piridină (6 g, 51,9 mmoli) a fost agitat la 210°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. A fost adăugată apă (20 mL) la amestec. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (20 ml x 3). Straturile organice au fost combinate și evaporate în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 1/10) pentru a se obține **intermediar 210** (500 mg, randament 49%) sub forma unui solid alb.

Exemplul A62**Etapa 1****Prepararea intermediarului 448**

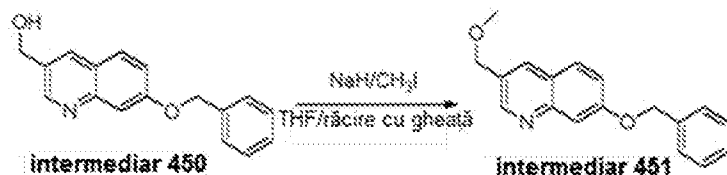
3-bromo-7-hidroxichinolină (5 g, 22,3 mmoli) a fost dizolvată într-un amestec de DMF (50 mL) și au fost adăugate CH₃OH (50 ml). [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(ii) (0,816 g, 1,12 mmoli) și N(C₂H₅)₃ (6,76 g, 66,9 mmoli). Amestecul a fost agitat la 140°C peste noapte în atmosferă de CO (3MPa). Amestecul a fost evaporat în vid. Apoi reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eluent: eter de petrol/acetat de etil: raport 10/1 până la 0/1). Frațiunile de produs au fost colectate și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 448** (2,5 g, randament: 45,1%) sub forma unui solid galben.

Etapa 2**Prepararea intermediarului 449**

Cs₂CO₃ (15,76 g, 48,37 mmoli) a fost adăugat la amestecul de **intermediar 448** (4 g, 16,1 mmoli) și bromură de benzil (2,76 g, 16,1 mmoli) în DMF (50 mL) cu răcire cu gheață. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid maro. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: eter de petrol/acetat de etil: raport 20/1 până la 5/1) pentru a se obține **intermediar 449** (4,2 g, randament: 82%) sub forma unui solid galben.

Etapa 3**Prepararea intermediarului 450**

LiAlH₄ (1,1g, 28,3 mmoli) a fost adăugat la amestecul de **intermediar 449** (3 g, 9,45 mmoli) în THF (60 mL) în N₂ cu răcire cu gheață. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. La amestec au fost adăugate H₂O (0,3 ml) și NaOH apos (10 %, 0,3 ml). Amestecul a fost filtrat. Filtratul a fost tratat cu H₂O (20 ml) și a fost extras cu EtOAc (40 ml x 2). Stratul organic a fost concentrat în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid. Produsul a fost purificat pe coloană de cromatografie (eluent: eter de petrol/EtOAc 1/2) pentru a se obține **intermediar 450** (822 mg, randament: 32%) ca solid.

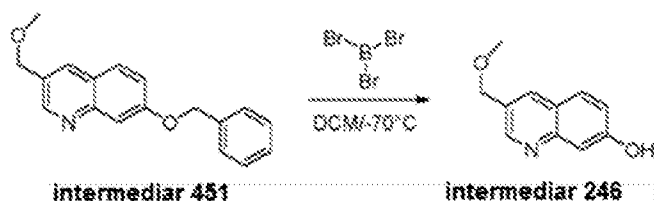
Etapa 4**Prepararea intermediarului 451**

A fost adăugat NaH 60% (178 mg, 4,46 mmoli) la amestecul de **intermediar 450** (600 mg, 2,23 mmoli) în THF (30 mL) în N₂ cu răcire cu gheață. A fost adăugat CH₃I (316 mg, 2,23 mmoli), și reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Au fost adăugate la amestec EtOAc (40 mL) și apă (20 mL). Faza organică a fost separată și uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține produsul brut sub forma unui ulei galben. Produsul brut a fost purificat pe coloană de cromatografie

(eluent: eter de petrol/EtOAc 1/2) pentru a se obține *intermediar 451* (620 mg, randament: 98%) sub forma unui ulei.

Etapă 5

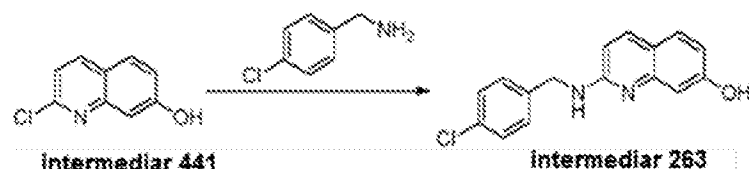
Prepararea intermediarului 246



BBr₃ (1 g, 4,29 mmoli) a fost adăugat la soluția de *intermediar 451* (600 mg, 2,15 mmoli) în CH₂Cl₂ (60 mL) la -70°C, și reacția a fost agitată timp de 30 min. A fost adăugat MeOH (40 mL) la amestecul de reacție la -70°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 10 minute. Amestecul a fost concentrat în vid pentru a se obține *intermediar 246* (400 mg, randament: 95%) sub forma unui ulei galben.

Exemplul A63

Prepararea intermediarului 263



Intermediar 441 (1,2 g, 6,68 mmoli), 4-clorbenzilamină (2,84 g, 20,0 mmoli) și DIEA (1,73 g, 13,36 mmoli) au fost dizolvate în CH₃CN (25 ml). Amestecul a fost încălzit la 120 °C timp de 1,5 ore în cuptorul cu microunde. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut sub forma unui ulei maro. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil: raport de la 20/1 până la 3/1) pentru a se obține *intermediar 263* (1,2 g, randament 35%) sub forma unui solid galben.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 263* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 35).

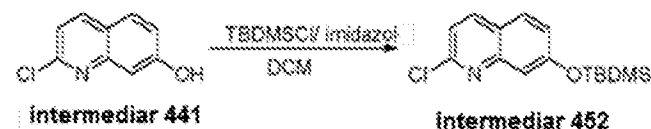
Tabelul 35:

Int.	Structură	Materii prime
274		a) <i>Intermediar 441</i>
		b) <i>ciclopropilmetanamină</i>

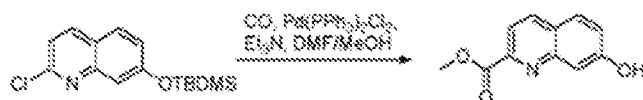
Exemplul A66

Etapă 1

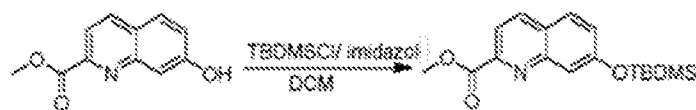
Prepararea intermediarului 452



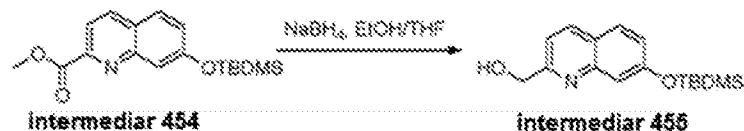
La soluția de *intermediar 441* (5 g, 27,84 mmoli) și imidazol (2,27 g, 33,5 mmoli) în CH₂Cl₂ (100 mL) a fost adăugat TBDMSCl (5,04 g, 33,4 mmoli) la 0°C. Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. A fost adăugată apă (100 ml), și amestecul a fost extras cu CH₂Cl₂ (80 ml x 3). Faza organică a fost spălată cu saremură (50 mL), a fost uscată pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil: raport 10/1). Frațiunile dorite au fost concentrate pentru a se obține *intermediar 452* (8,0 g, randament 98%) sub forma unui ulei.

Etapă 2**Prepararea intermediarului 453****intermediar 452****intermediar 453**

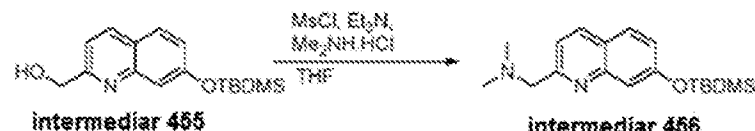
- 5 O soluție de *intermediar 452* (5 g, 17,0 mmoli), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,19 g, 1,70 mmoli) și Et₃N (3,44 g, 34,0 mmoli) în DMF (10 mL) și MeOH (60 mL) a fost agitată într-o autoclavă la temperatura camerei în atmosferă de CO (50 psi). Soluția a fost încălzită la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost apoi filtrat. Filtratul a fost concentrat pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil, de la 20/1 până la 1/1) pentru a se
- 10 obține *intermediar 453* (3,4 g, randament 98%) sub forma unui solid galben deschis.

Etapă 3**Prepararea intermediarului 454****intermediar 453****intermediar 454**

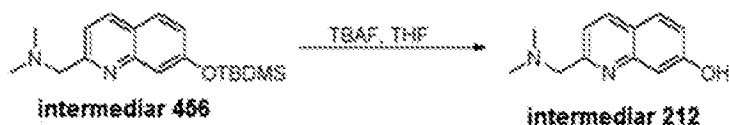
- 15 La soluția de *intermediar 453* (1,5 g, 7,38 mmoli) și imidazol (0,60 g, 8,86 mmoli) în CH₂Cl₂ (80 mL) a fost adăugat TBDMSCl (1,34 g, 8,86 mmoli) la 0°C.
- Reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost turnată în apă și a fost extrasă cu acetat de etil (150 ml x 3), și faza organică a fost spălată cu saramură (80 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține produsul brut. Produsul
- 20 brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil: raport 5:1). Frațiunile dorite au fost concentrate pentru a se obține *intermediar 454* (2,4 g, randament 97,5 %) sub forma unui ulei alb.

Etapă 4**Prepararea intermediarului 455****intermediar 454****intermediar 455**

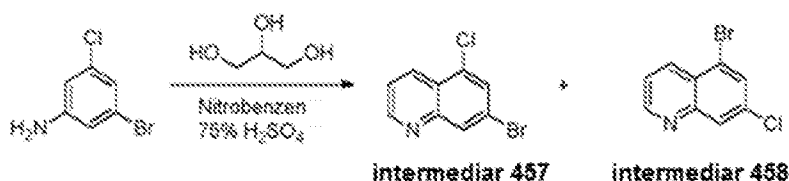
- 25 La o soluție de NaBH₄ (2,264 g, 59,85 mmoli) în EtOH (20 mL) răcită la 0°C a fost adăugată prin picurare o soluție de *intermediar 454* (1,9 g, 5,98 mmoli) în THF (20 mL) timp de 5 minute în N₂. Soluția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și a fost agitată timp de 2 ore. O soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (20 mL) și apă (50 mL) au fost adăugate la reacție. Amestecul a fost extras cu EtOAc (80 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (50 ml), au fost uscate cu Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține produsul brut *intermediar 455* (1,2 g, randament 66,5 %).

Etapă 5**Prepararea intermediarului 456****intermediar 455****intermediar 456**

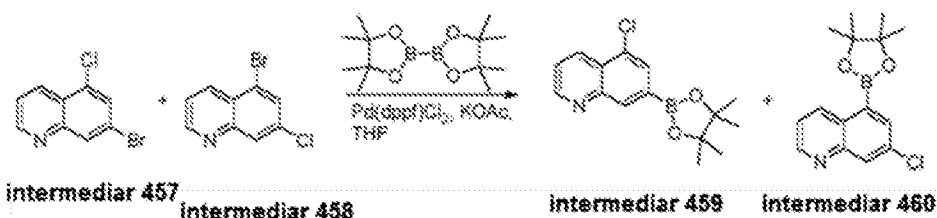
- 30 La o soluție de *intermediar 455* (1,2 g, 4,15 mmoli) și Et₃N (1,26 g, 12,44 mmoli) răcit în THF (20 mL) a fost adăugat MsCl (569,9 mg, 4,98 mmoli) prin picurare în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C în N₂ timp de 30 de minute. Au fost adăugate clorhidrat de dimetilamină (1,69 g, 20,73 mmol, 5 echiv.) și Et₃N (4,195 g, 10 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 zile. A fost adăugată apă (40 ml), și amestecul a fost extras cu acetat de etil (50 ml x 3). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate pentru a se
- 45 obține produsul brut sub forma unui ulei. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil: raport 1/1). Frațiunile dorite au fost concentrate pentru a se obține *intermediar 456* (550 mg) sub forma unui ulei.

Etapă 6**Prepararea intermediarului 212**

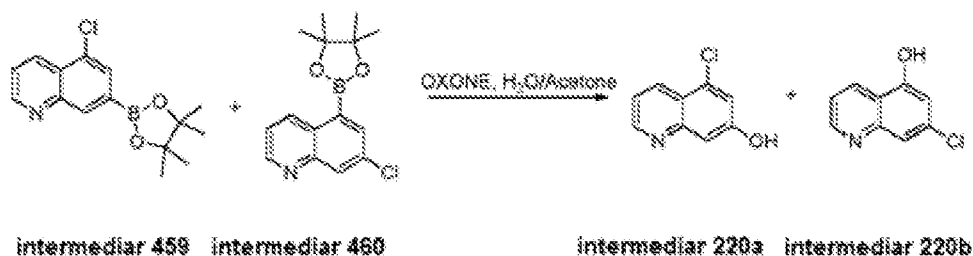
- 5 La o soluție de *intermediar 456* (500 mg, 1,58 mmoli) în THF (20 mL) a fost adăugat TBAF (soluție 1 M în THF, 1,58 mL, 1,58 mmoli) prin picurare la temperatura camerei în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 30 de minute. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (40 mL) și a fost extras cu EtOAc (50 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și evaporate pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin
- 10 TLC (CH₂Cl₂/MeOH: raport 5/1) pentru a se obține *intermediar 212* (80 mg, randament 22,5 %) sub forma unui ulei galben deschis.

Exemplul A67**Etapă 1****Prepararea intermediarului 457 și a intermediarului 458**

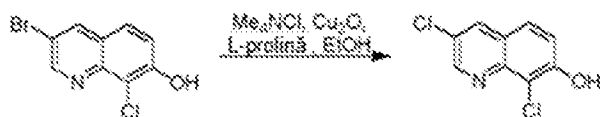
- 15 3-clor-5-bromoanilină (1 g, 4,84 mmoli) a fost dizolvată în 75% H₂SO₄ (10 mL). Apoi au fost adăugate glicerol (1,11 g, 12,1 mmoli) și nitrobenzen (0,59 g, 4,84 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 150°C timp de 3 ore în N₂. A fost adăugat EtOAc (50 mL), și amestecul a fost ajustat la pH la 6-7
- 20 cu o soluție 30% de NaOH în apă. Solidul a fost filtrat pe celite, și stratul organic a fost separat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (gradient de eluent: eter de petrol/EtOAc de la 20/1 până la 5/1). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține un amestec de *intermediar 457* și *intermediar 458* (750 mg) sub forma unui solid alb.

Etapă 2**Prepararea intermediarului 459 și a intermediarului 460**

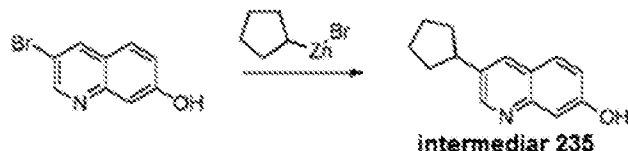
- 30 Un amestec de *intermediar 457* și *intermediar 458* (750 mg), bis(pinacolato)dibor (942,5 mg, 3,7 mmoli), Pd(dppf)Cl₂ (113,1 mg, 0,155 mmoli) și KOAc (910,6 mg, 9,28 mmoli) în THF (20 mL) a fost agitat la 60°C timp de 2 ore în N₂. A fost adăugată apă (30 mL) și a fost extras cu EtOAc (30 mL x 3). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține un amestec de *intermediar 459* și *intermediar 460* (1,0 g) sub forma unui ulei galben.

Etapă 3**Prepararea intermediarului 220a și a intermediarului 220b**

La un amestec de *intermediar 459* și *intermediar 460* (1 g) în acetonă (10 mL) a fost adăugată o soluție de oxonă (1,25 g 2,03 mmoli) în H₂O (10 ml) prin picurare în N₂ la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1 oră. A fost adăugată apă (20 ml), și amestecul a fost extras cu EtOAc (3 x 30 ml). Stratul organic a fost combinat, a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost triturat sub EtOAc/eter de petrol (1/10). Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat pentru a se obține un amestec de *intermediar 220a* și *intermediar 220b* (150 mg) sub forma unui solid galben.

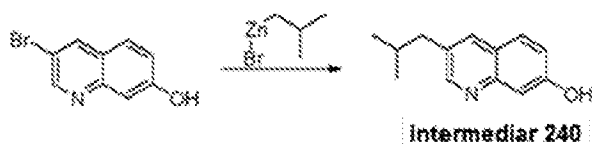
Exemplul A68**Prepararea intermediarului 218****intermediar 205****intermediar 218**

Un amestec de *intermediar 205* (400 mg, 1,55 mmoli), Me₄NCl (1,36 g, 12,4 mmoli), Cu₂O (88,5 mg, 0,62 mmoli) și L-Prolină (142,5 mg, 1,24 mmoli) în EtOH (10 mL) a fost agitat la 110°C timp de 120 min utilizând un singur cuptor cu microunde. Amestecul de reacție a fost concentrat și a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eluent: eter de petrol/acetat de etil: raport 1/0 până la 1/1). Frațiunile de produs au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține *intermediar 218* (350 mg, 97%) sub forma unui solid galben.

Exemplul A69**Prepararea intermediarului 235****intermediar 235**

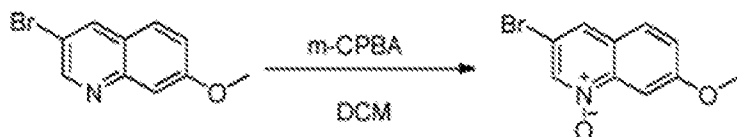
Reacția a fost efectuată de două ori.

La o soluție de *3 bromo-7-hidroxicinolină* (500 mg, 2,23 mmoli) în THF (10 mL) au fost adăugate bromură de ciclopentilzinc(II) (soluție 0,5 M, 7,14 mL, 3,57 mmoli), bis(tri-terț-butilfosfină)paladiu(0) (114,0 mg, 0,223 mmoli) și *t*-BuOK (250,4 mg, 2,23 mmoli) într-o atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C timp de 45 de minute într-un cuptor cu microunde. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut sub forma unui ulei galben. Cele două produse brute au fost combinate și au fost purificate pe coloană de silicagel (raport eter de petrol/acetat de etil: 5/1 până la 1/1) pentru a se obține *intermediar 235* (300 mg) sub forma unui solid galben.

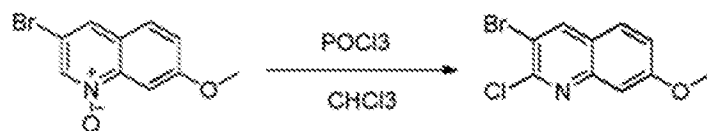
Prepararea intermediarului 240**intermediar 240**

Reacția a fost efectuată de două ori.

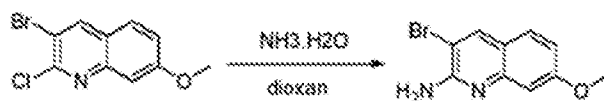
La o soluție de *3 bromo-7-hidroxicinolină* (700 mg 3,12 mmoli) în THF (10 mL) au fost adăugate bromură de izobutilzinc(II) (soluție 0,5 M, 9,37 mL, 4,69 mmoli), bis(tri-terț-butilfosfină)paladiu(0) (319,3 mg 0,625 mmoli) și *t*-BuOK (350,58 mg 3,12 mmoli) într-o atmosferă de N₂. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 45 de minute într-un cuptor cu microunde. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost filtrat și concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Cele două produse brute au fost combinate și au fost purificate pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil: raport 3/1 la 1/1) pentru a se obține *intermediar 240* (410 mg) sub forma unui solid galben.

Exemplul A98**Etapă 1:****Prepararea intermediarului 505****intermediar 505**

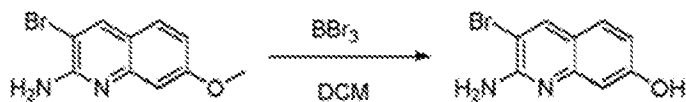
5 **3-bromo-7-metoxichinolină** (5 g, 21 mmoli) a fost dizolvată în diclormetan (50 mL). Apoi a fost adăugat acid 3-clorperoxibenzoic (5,116 g, 25,2 mmoli) în amestec în fracțiuni la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de Na₂SO₃ (30 ml). Amestecul a fost extras cu diclormetan (50 ml x 2). Apoi, faza organică a fost spălată cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (50 ml) și sare (50 ml). Stratul organic a fost uscat peste Na₂SO₄ anhidru. A precipitat un solid alb care a fost filtrat pentru a se obține **intermediar 505** (6,4 g, randament 87%).

Etapă 2:**Prepararea intermediarului 506****intermediar 505****intermediar 506**

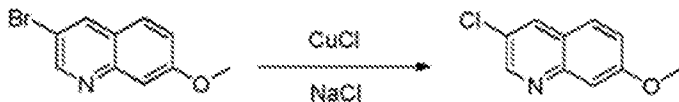
15 **Intermediar 505** (6,4 g, 18,25 mmoli) a fost dizolvat în cloroform (100 mL). Atunci a fost adăugată **oxiclaură de fosfor** (20 ml), și amestecul de reacție a fost refluxat la 80°C timp de 3 ore. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a se obține **intermediar 506** (5,8 g, randament 97%) sub forma unui solid alb, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă 3:**Prepararea intermediarului 507****intermediar 506****intermediar 507**

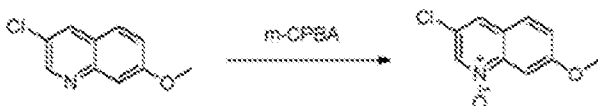
25 Un amestec de **intermediar 506** (3 g, 11 mmoli) și NH₃.H₂O (20 ml) în dioxan (20 ml) a fost încălzit într-un tub sigilat la 120°C timp de 72 ore. Amestecul a fost extras cu CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Faza organică a fost concentrată în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/20 până la 1/20) pentru a se obține **intermediar 507** (0,9 g, randament 32%) sub forma unui solid alb.

Etapă 4:**Prepararea intermediarului 477****intermediar 507****intermediar 477**

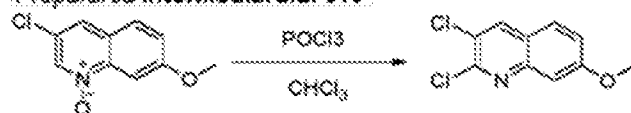
35 **Intermediar 507** (1,2 g, 4,74 mmoli) a fost dizolvat în CH₂Cl₂ (12 ml). Apoi reacția galbenă limpede a fost răcită la 0°C și a fost adăugat BBr₃ (23,75 g, 94,82 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Reacția a fost stinsă cu MeOH lent la 0°C și a fost agitată la 15°C timp de 15 minute. Suspensia roșie a fost concentrată. Reziduul a fost ajustat la pH 8 cu NaHCO₃ apos. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost spălat cu H₂O (10 ml). Turta de filtrare a fost uscată în vid pentru a se obține **intermediar 477** (1,1 g, randament 97%) sub forma unui solid alb murdar.

Exemplul A99**Etapa 1:****Prepararea intermediarului 508****intermediar 508**

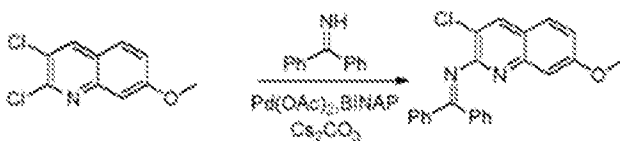
Un amestec de **3-bromo-7-metoxichinolină** (10 g, 42 mmoli), CuCl (20 g, 204 mmoli), NaCl (20 g, 345 mmoli) și N-metilpirolidin-2-onă (200 ml) a fost încălzit la 120°C timp de 2 ore. Apoi, amestecul de reacție a fost agitat la 170°C timp de 2 ore. Reacția a fost diluată cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu, a fost adăugat acetat de etil, și amestecul a fost agitat pentru a se dizolva produsul. Amestecul a fost filtrat pentru a se îndepărta materialul insolubil, și faza organică a fost separată. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (200 ml x 3) și materialul insolubil a fost spălat cu acetat de etil cald (200 ml x 3). Frațiunile de acetat de etil au fost combinate, au fost spălate cu apă, au fost uscate pe Na_2SO_4 și au fost evaporate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă (gradient de eluent: EtOAc/eter de petrol de la 1/20 până la 1/5) pentru a se obține **intermediar 508** (2 g, randament 22%) sub forma unui solid alb.

Etapa 2:**Prepararea intermediarului 509****intermediar 508****intermediar 509**

Intermediar 508 (2 g, 10,3 mmoli) a fost dizolvat în diclormetan (40 mL). Apoi a fost adăugat acid 3-clorperoxibenzoic (3,565 g, 20,65 mmoli) în amestec în fracțiuni la 0°C . Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de Na_2SO_3 (30 ml). Amestecul a fost extras cu diclormetan (50 ml x 2). Apoi, faza organică a fost spălată cu o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (50 ml) și saramură (50 ml). Stratul organic a fost uscat peste Na_2SO_4 anhidru. Un solid alb a precipitat și a fost filtrat pentru a se obține **intermediar 509** (2 g, randament 83%).

Etapa 3:**Prepararea intermediarului 510****intermediar 509****intermediar 510**

Intermediar 509 (2,4 g, 18,25 mmoli) a fost dizolvat în cloroform (50 mL). Atunci a fost adăugată **oxiclurură de fosfor** (10,5 g, 68,69 mmoli), și amestecul de reacție a fost refluxat la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost turnat încet în apă. Apoi a fost adăugată la amestec soluție apoasă saturată de NaHCO_3 pentru a schimba pH-ul la ~ 7 . Amestecul de reacție a fost extras cu diclormetan (200 ml x 2) și stratul organic a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru. Faza organică a fost concentrată pentru a se obține **intermediar 510** (2,5 g, randament 93%) sub forma unui solid alb.

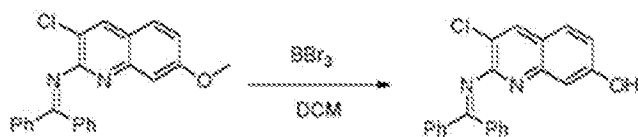
Etapa 4:**Prepararea intermediarului 511****intermediar 510****intermediar 511**

Un amestec de **intermediar 510** (2,2 g, 9,64 mmoli), benzofenon imină (1,78 g, 9,83 mmoli), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,21 g, 0,96 mmoli), BINAP (0,6 g, 0,96 mmoli) Cs_2CO_3 (6,28 g, 19,29 mmoli) și toluen (50 ml) a fost încălzit la 110°C timp de 48 de ore în N_2 . Catalizatorul a fost filtrat, și solventul a fost

evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (gradient de eluent: EtOAc/eter de petrol de la 1/15 până la 1/1). Frațiunile de produs au fost colectate și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 511** (2 g, randament 54%) sub forma unui ulei.

Etapă 5:

5 **Prepararea intermediarului 468**



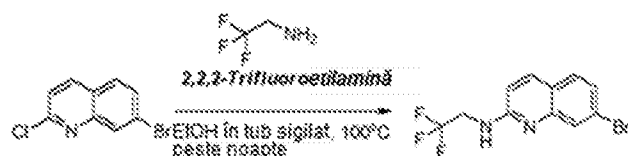
intermediar 511

intermediar 468

10 **Intermediar 511** (2 g, 5,2 mmoli) a fost dizolvat în CH₂Cl₂ (100 ml). Apoi reacția galbenă limpede a fost răcită la 0°C și a fost adăugat BBr₃ (20 g, 79,84 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH 7 cu soluție saturată de carbonat acid de sodiu și a fost extras cu EtOAc (3 x 300 mL). Straturile organice combinate au fost separate, au fost uscate cu Na₂SO₄, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 468** (2 g, 69,5% randament) sub forma unui solid alb.

Exemplul A70

15 **Prepararea intermediarului 305**



7-Bromo-2-clorochinolină

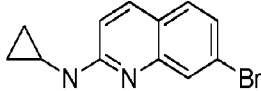
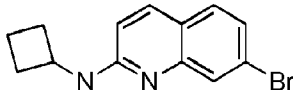
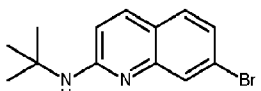
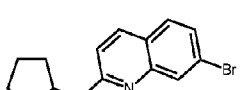
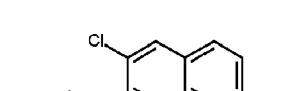
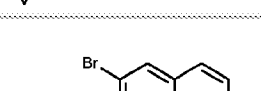
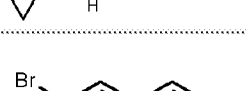
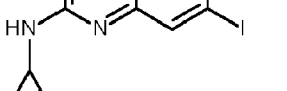
intermediar 305

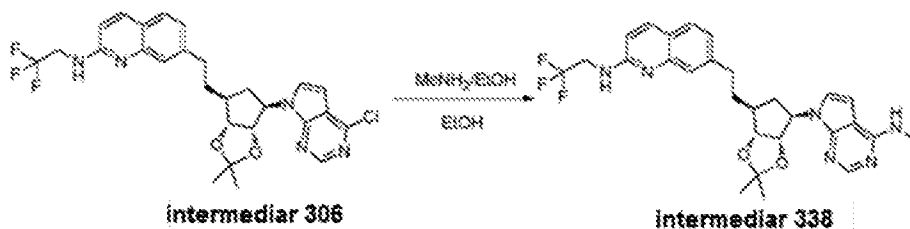
20 Un amestec de **7-Bromo-2-Chlorochinolină** (2,45 g, 10,1 mmoli) și **2,2,2-trifluoroetilamină** (5,0 g, 50,5 moli) în EtOH (60 mL) a fost agitat într-un tub sigilat la 120°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost tratat cu NaCl apos (80 ml) și a fost extras cu EtOAc (80 ml x 2). Straturile organice au fost combinate și concentrate in vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 3/7) pentru a se obține **intermediar 305** (2,5 g, 62,5% randament) sub forma unui solid alb.

25 Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 305** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 36).

Tabelul 36:

Int	Structură	Materii prime
244		7-bromo-2-clorochinolină(4-clorfenil)metanamină
263		2-clor-7-hidroxichinolină(4-clorfenil)metanamină
274		2-cloro-7-hidroxichinolină ciclopropilmetilamină
299		propan-2-amină-7-brom-2-clorochinolină
308		7-bromo-2-clorochinolină ciclopropilamină

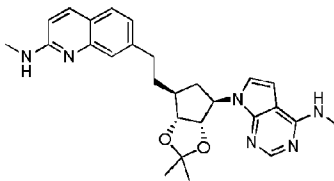
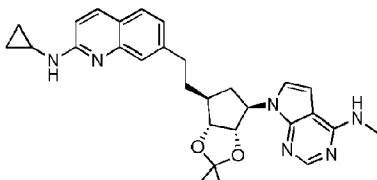
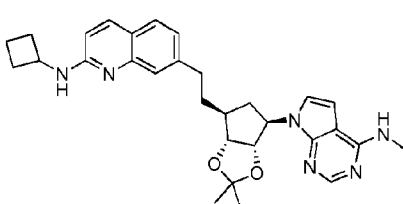
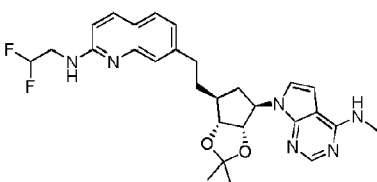
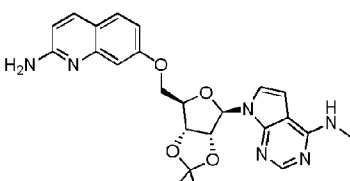
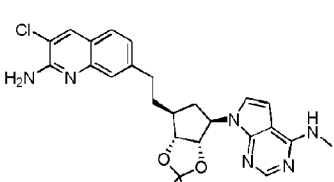
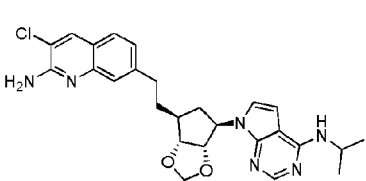
Int	Structură	Materii prime
		
320		7-bromo-2-clorochinolină ciclobutilamină
302		7-bromo-2-clorochinolină terț -butilamină
290		7-bromo-2-clorochinolină ciclopentilamină
293		intermediar 181 ciclopropilmetilamină
296		intermediar 175 ciclopropilmetilamină
311		intermediar 175 ciclopropilamină
317		Intermediar 400 ciclopropilmetilamină

Exemplul A71**Prepararea intermediarului 338**

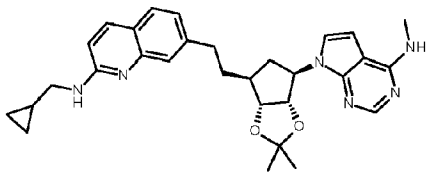
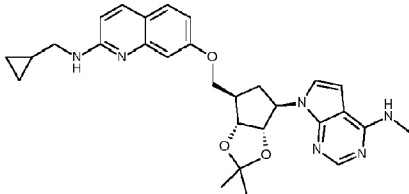
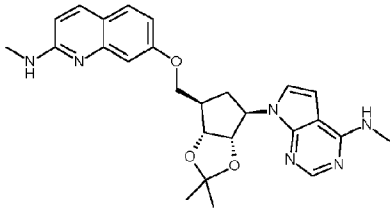
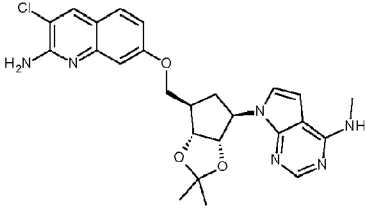
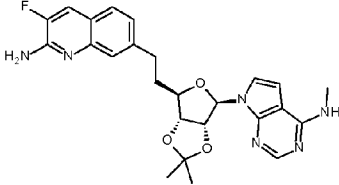
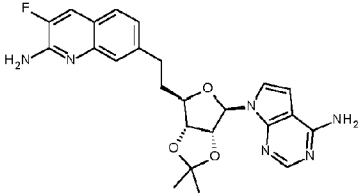
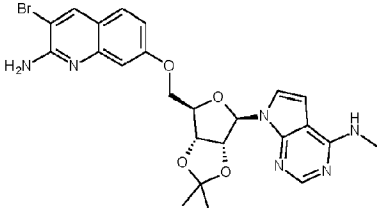
Un amestec de *intermediar 306* (520mg, 0,95 mmoli) și $CH_3NH_2/EtOH$ (15 mL) în EtOH (15 mL) a fost agitat la 120°C peste noapte într-un tub sigilat. Reacția a fost concentrată pentru a se obține *intermediar 338* (590 mg) care a fost utilizat pentru etapa următoare fără purificare suplimentară.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 338* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 37).

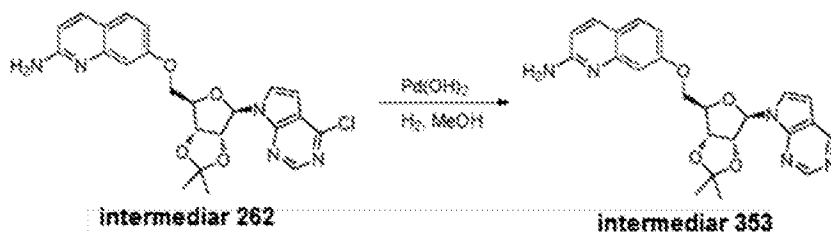
Tabelul 37:

Int.	Structură	Materii prime
339		Intermediar 248 metilamină
340		Intermediar 309 metilamină
341		Intermediar 321 metilamină
342		Intermediar 162 metilamină
343		Intermediar 262 metilamină
344		Intermediar 183 metilamină
345		Intermediar 183 izopropilamina
346		Intermediar 183 ciclopropilamină

Int.	Structură	Materii prime
347		Intermediar 327 metilamină
348		Intermediar 315 metilamină
349		Intermediar 330 metilamină
350		Intermediar 324 metilamină
351		Intermediar 300 metilamină
352		Intermediar 262 dimetilamină
405		Intermediar 159 metilamină

Int.	Structură	Materii prime
		
465		Intermediar 463 metilamină
467		Intermediar 466 metilamină
470		Intermediar 469 metilamină
474		Intermediar 473 metilamină
476		Intermediar 473 NH ₄ OH
479		Intermediar 478 metilamină
480		Intermediar 478 NH ₄ OH

Int.	Structură	Materii prime
481		Intermediar 478 NH ₄ OH
486		Intermediar 484 metilamină
489		Intermediar 488 NH ₄ OH
492		Intermediar 491 metilamină

Exemplul A72**Prepararea intermediarului 353**

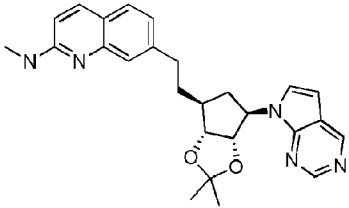
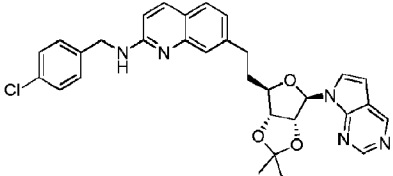
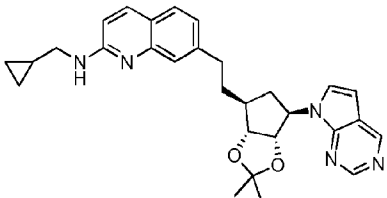
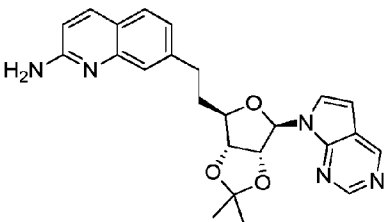
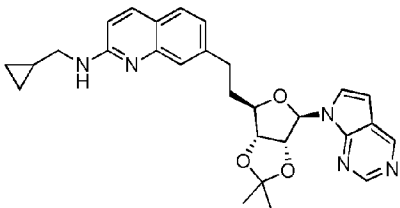
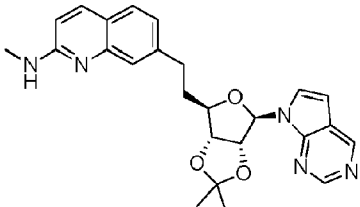
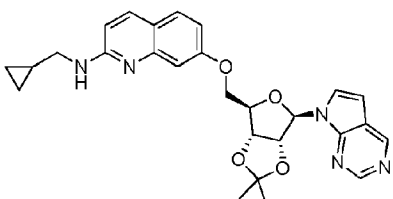
5

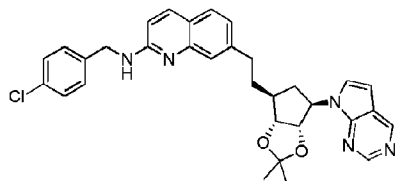
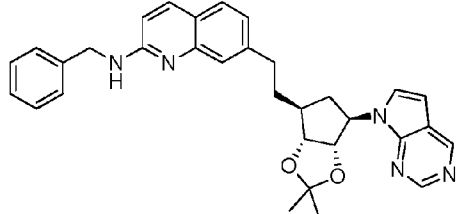
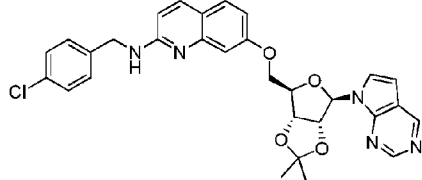
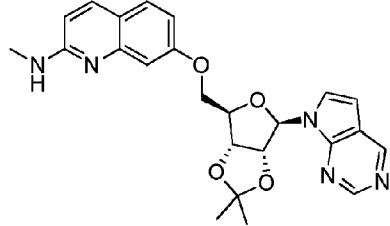
Un amestec de *intermediar 262* (310 mg, 0,61 mmoli) în *MeOH* (5 ml) a fost hidrogenat la temperatura camerei (*H₂*, presiune atmosferică) cu Pd(OH)₂ (20 mg) ca catalizator în timpul sfârșitului de săptămână. După preluarea *H₂* (1 echiv), amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost evaporat pentru a se obține *intermediar 353* (260 mg, randament 81,3%) care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

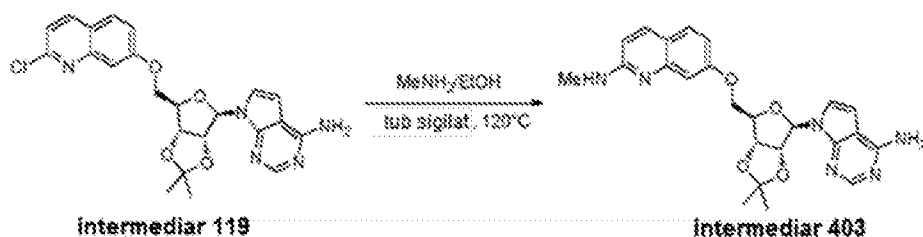
10

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 353* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 38).

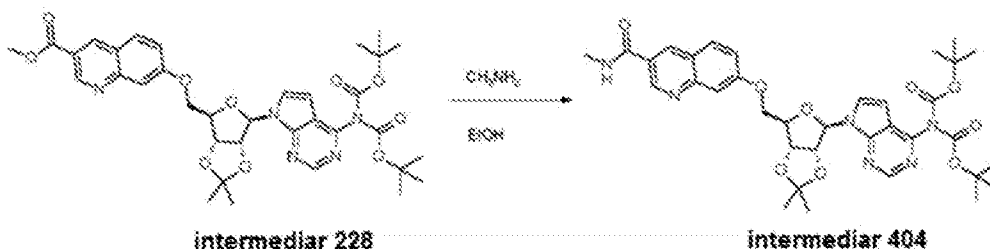
Tabelul 38:

Int.	Structură	Materii prime
354		Intermediar 248
355		Intermediar 268
356		Intermediar 159
357		Intermediar 266
358		Intermediar 272
359		Intermediar 259
360		Intermediar 275

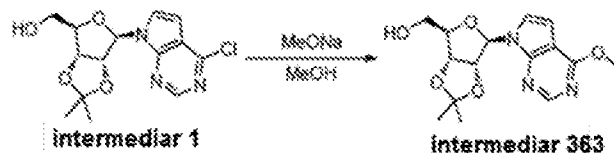
Int.	Structură	Materii prime
361		Intermediar 254
362		Intermediar 254
401		Intermediar 264
402		Intermediar 270

Exemplul A73**Prepararea intermediarului 403**

Un amestec de *intermediar 119* (600 mg, 0,82 mmoli) și $CH_3NH_2/EtOH$ (25 mL) în EtOH (25mL) a fost agitat la 120°C peste noapte într-un tub sigilat. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a se obține *intermediar 403* (600 mg) care a utilizat în etapa următoare fără purificare ulterioară.

Exemplul A74**Prepararea intermediarului 404**

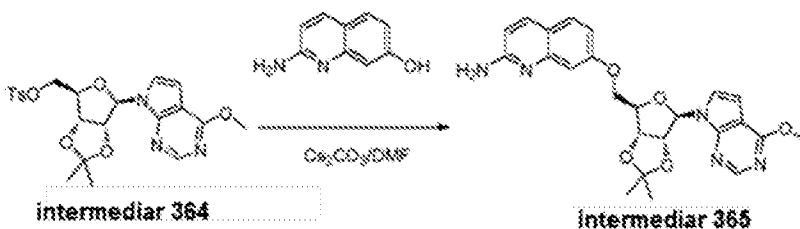
Intermediar 228 (350 mg, 0,5 mmoli) și metilamină (15 ml, 2 M) în EtOH au fost agitate la 120 °C timp de 1,5 ore într-un cuptor cu microunde. Amestecul a fost concentrat *in vacuo* pentru a se obține **intermediar 404** sub forma unui solid galben. Produsul brut a fost utilizat în etapa următoare direct fără purificare.

Exemplul A75**Etapa 1****Prepararea intermediarului 363**

Un amestec de **intermediar 1** (250 mg, 0,77 mmoli) și **MeONa** (331,5 mg, 6,14 mmoli) în MeOH a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu apă (20 ml) și a fost extras cu CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Faza organică a fost spălată cu saramură (10 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține **intermediar 363** (250 mg, randament 96%) care a fost utilizat în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

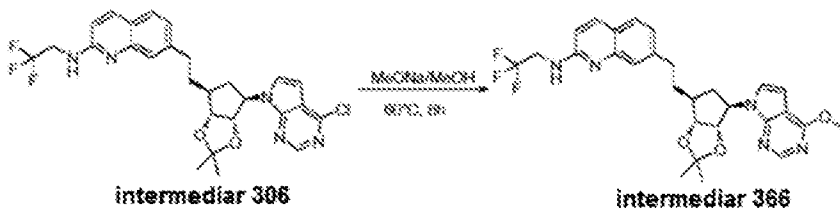
Etapa 2**Prepararea intermediarului 364**

TosCl (0,415g, 2,18 mmoli) a fost adăugat prin picurare în amestecul de **intermediar 363** (0,35 g, 1,1 mmoli), **triethylamină** (0,455 ml, 3,27 mmoli) și **4-dimetilaminopiridină** (67 mg, 0,545 mmoli) în diclormetan (5 mL) cu răcire cu gheață. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost stins cu apă (10 mL) și a fost extras cu CH₂Cl₂ (30 ml x 3). Faza organică a fost spălată cu saramură (10 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Apoi, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eluent: eter de petrol/acetat de etil raport 1/0 până la 3/1). Frațiunile de produs au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 364** (446 mg, 86% randament) sub forma unui ulei.

Etapa 3**Prepararea intermediarului 365**

Un amestec de **intermediar 364** (446 mg, 0,94 mmoli), **2-amino-7-hidroxichinolină** (167 mg, 1,04 mmoli) și **Cs₂CO₃** (1,02g, 3,13 mmoli) în DMF (5 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eluent: acetat de etil). Frațiunile de produs au fost colectate și solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediar 365** (257,3 mg, randament 53,3%) sub forma unui solid.

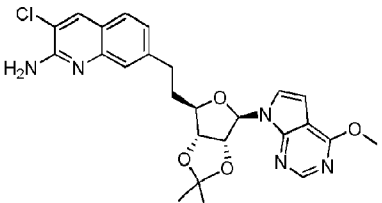
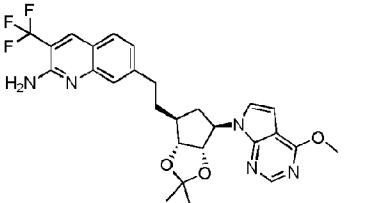
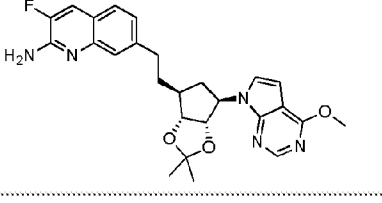
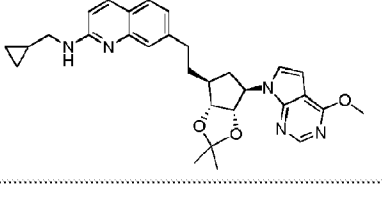
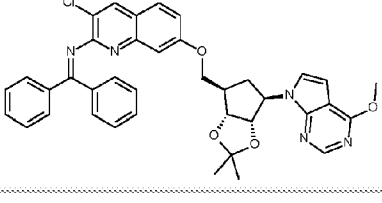
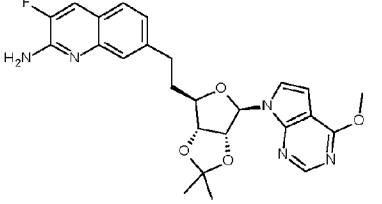
Exemplul A76

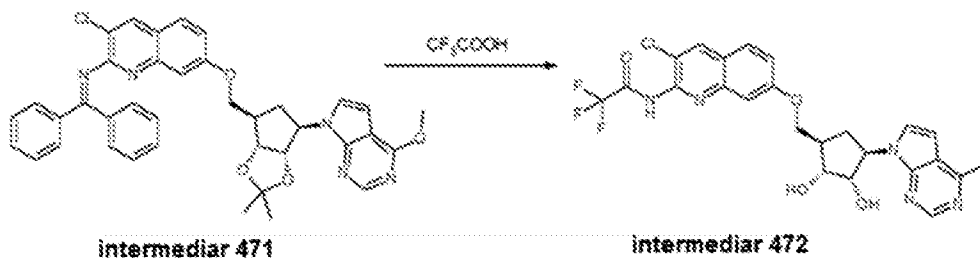
Prepararea *intermediarului 366*

- 5 Un amestec de *intermediar 306* (400 mg, 0,73 mmoli) și *MeONa* (158,2 mg, 2,93 mmoli) în MeOH (10 mL) a fost agitat la 60°C timp de 10 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL), a fost extras cu CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Faza organică a fost spălată cu saramură (10 ml), a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține *intermediar 366* care a folosit în etapa următoare fără purificare ulterioară.
- 10 Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 366* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 39).

Tabelul 39:

Int.	Structură	Materii prime
367		<i>Intermediar 248</i>
368		<i>Intermediar 309</i>
369		<i>Intermediar 162</i>
366		<i>Intermediar 306</i>
371		<i>Intermediate 183</i>
372		<i>Intermediar 327</i>

Int.	Structură	Materii prime
		
373		Intermediar 315
374		Intermediar 330
375		Intermediar 159
471		Intermediar 469
475		Intermediar 473

Exemplul A76**Prepararea intermediarului 472**

5

Intermediat 471 (900 mg, 1,36 mmoli) a fost dizolvat în TFA (3 ml).

Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 7 ore.

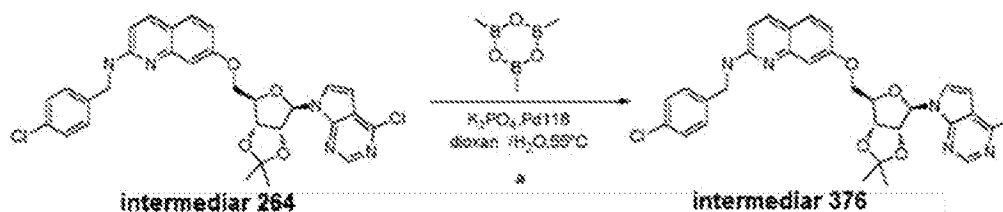
Solventul a fost evaporat pentru a se obține **intermediat 472** dorit sub forma unui ulei.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediarului 472** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 49).

10

Tabelul 49:

Int.	Structură	Materii prime
527		<i>Intermediat 526</i>
535		<i>Intermediat 534</i>

Exemplul A77**Prepararea intermediarului 376**

15

La intermediat 264 (330 mg, 0,44 mmoli) și $C_3H_5B_3O_3$ (164 mg, 1,3 mmoli) în dioxan/ H_2O (6 ml, raport dioxan/ H_2O de 5/1) au fost adăugate K_3PO_4 (277 mg, 1,3 mmoli) și diclorura de 1,1'-bis(di-terț-butilfosfino)ferocen paladiu (28,3 mg, 0,04 mmoli). Amestecul a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul a fost tratat cu apă (30 ml) și a fost extras cu acetat de etil (40 ml x 3), a fost uscat (Na_2SO_4), a fost filtrat și concentrat în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui ulei maro. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană (gradient de eluent: eter de petrol: acetat de etil de la 20/1 până la 3/1) pentru a se obține **intermediat 376** (170 mg, randament 69 %) sub forma unui ulei galben.

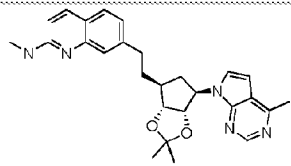
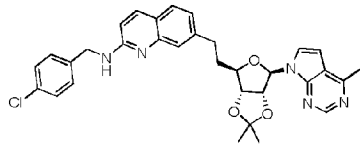
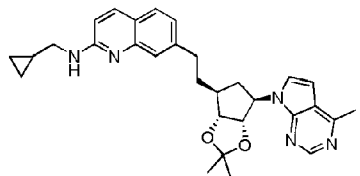
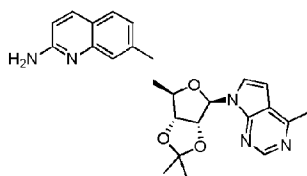
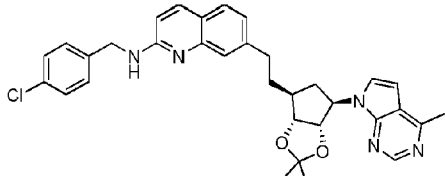
20

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediat 376** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 40).

25

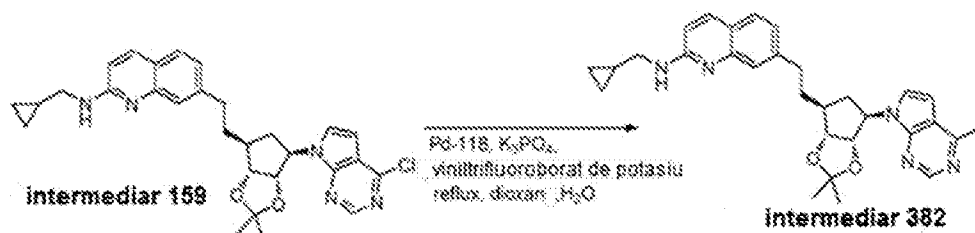
Tabelul 40:

Int.	Structură	Materii prime
377		<i>Intermediat 248</i>

Int.	Structură	Materii prime
		
378		Intermediar 268
379		Intermediar 159
380		Intermediar 266
381		Intermediar 245

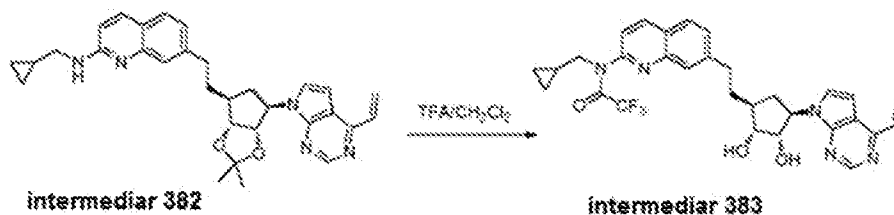
Exemplul A78**Etapă 1****Prepararea intermediarului 382**

5

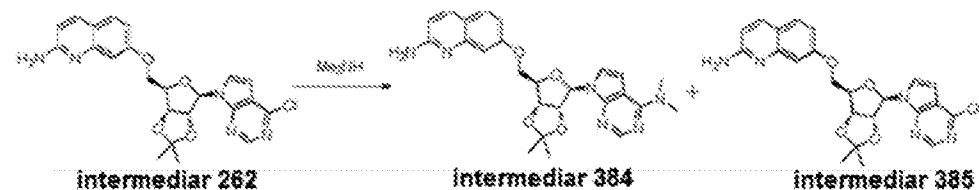


La o soluție de **intermediar 159** (0,85 g, 1,28 mmoli) în dioxan (20 ml) și H₂O (5 ml) au fost adăugate viniltrifluoroborat de potasiu (223 mg, 1,67 mmoli) și fosfat de potasiu tribazic (544 mg, 2,57 mmoli) la temperatura camerei. A fost adăugată diclorură de 1,1'-bis(di-terț-butilfosfino)ferocen paladiu (42 mg, 0,064 mmoli) la soluția de mai sus în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C în atmosferă de azot peste noapte. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (20 ml x 2), straturile organice au fost combinate și concentrate în vid. Reziduul a fost purificat pe coloană de cromatografie (gradient de eluent: acetat de etil/eter de petrol de la 1/10 până la 1/1). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține produs **intermediar 382** (400 mg, randament: 60%) sub forma unui ulei.

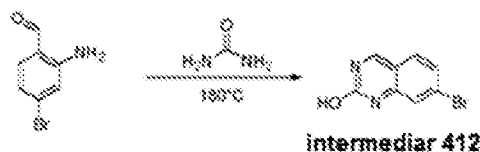
15

Step2**Prepararea intermediarului 383**

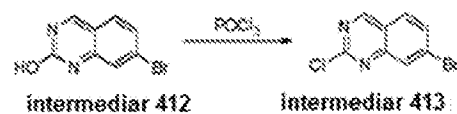
A fost adăugat acid trifluoroacetic (0,5 ml) la o soluție de *intermediar 382* (400 mg, 0,78 mmoli) în CH_2Cl_2 (10 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 383* (300 mg, randament: 48%).

Exemplul A79**Prepararea intermediarilor 384 și 385**

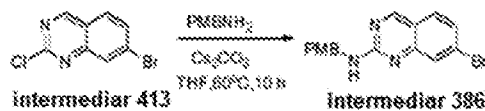
A fost adăugat Me_2NH (20 ml) în amestecul de *intermediar 262* (200mg, 0,43 mmoli) în dioxan (20 mL) și a fost agitat într-un tub sigilat la 110°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a se obține un amestec de *intermediar 384* și *intermediar 385* (210 mg) sub forma unui solid.

Exemplul A80**Etapa 1****Prepararea intermediarului 412**

Un amestec de 2-amino-4-brom-benzaldehidă (13 g, 65 mmoli) și uree (54,6 g, 910 mmoli) a fost încălzit la 180°C într-o baie de ulei timp de 2 ore. Apoi reacția a fost răcită la temperatura camerei și a fost adăugată H_2O (500 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Solidul a fost colectat prin filtrare pentru a se obține *intermediar 412* (16 g, randament 93%) sub forma unui solid alb.

Etapa 2**Prepararea intermediarului 413**

Un amestec de *intermediar 412* (16 g, 71 mmoli) și POCl_3 (280 g, 1,84 moli) a fost încălzit la 110°C într-o baie de ulei în N_2 timp de 3 ore. Apoi reacția a fost răcită la temperatura camerei și a fost turnată în gheață/apă (4000 g). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră și a fost extras cu acetat de etil (2000 ml x 2). Stratul organic a fost spălat cu saramură și a fost uscat pe Na_2SO_4 anhidru. Solventul a fost evaporat în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 1/5) pentru a se obține *intermediar 413* (10g, randament 53%) sub forma unui solid alb.

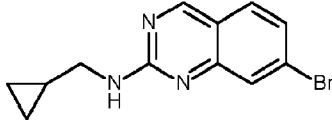
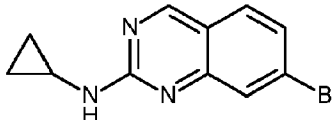
Etapa 3**Prepararea intermediarului 386**

Un amestec de *intermediar 413* (4 g, 16,5 mmoli), 4-metoxibenzilamină (3,4 g, 24,6 mmoli) și carbonat de cesiu (15 g, 49,3 mmoli) în THF (100 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 12 ore.

Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost evaporat în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 1/10) pentru a se obține **intermediar 386** (2,3g, randament 29%) sub forma unui ulei.

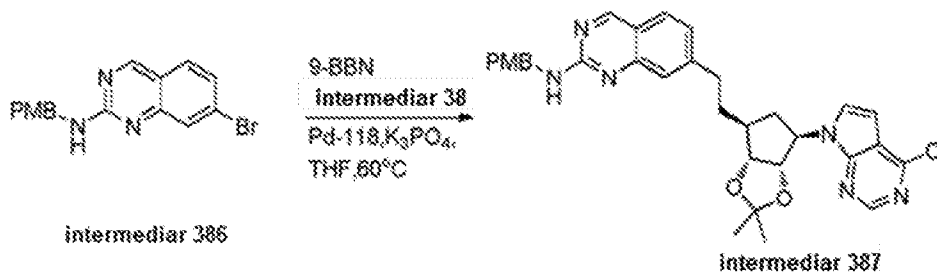
Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 386** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 42).

Tabelul 42:

intermediari	Structură	Materii prime
276		<i>intermediar 413 ciclopropilmetilamină</i>
287		<i>intermediar 413 ciclopropilamină</i>

Etapa 4

Prepararea intermediarului 387



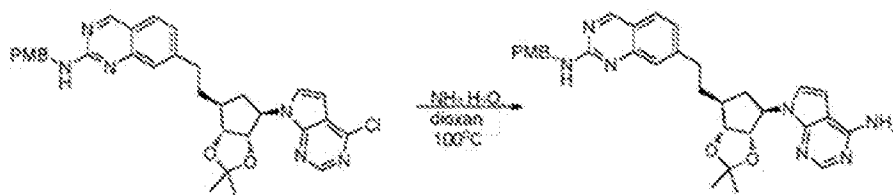
Intermediar 38 (1,5 g, 4,69 mmoli) în 9-BBN (0,5 M în THF, 56,3 mL, 28,1 mmoli) a fost refluxat timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (2,98 g, 14,1 mmoli) în H₂O (5 mL), urmat de THF (40 mL), **intermediar 386** (2,1 g, 6,1 mmoli) și Pd-118 (61,1 mg, 0,094 mmoli). Amestecul rezultat a fost refluxat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu H₂O (50 ml), a fost extras cu acetat de etil (150 ml), faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄, apoi a fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol 0/1 până la 1/10) pentru a se obține **intermediar 387** (1,3 g, randament: 47%) sub forma unui ulei.

Etapa 5

Prepararea intermediarului 388



Intermediar 387 (500 mg, 0,85 mmoli) a fost dizolvat în TFA (10 mL) și a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat pentru a se obține **intermediar 388** (1g) sub forma unui solid.

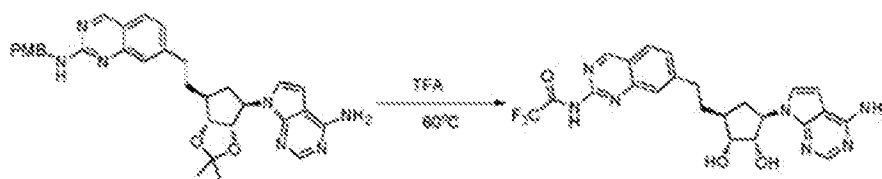
Exemplul A81**Etapă 1****Prepararea intermediarului 389**

5

intermediar 387**intermediar 389**

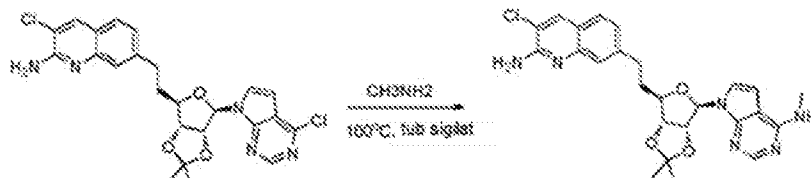
Un amestec de *intermediar 387* (450 mg, 0,77 mmoli) și $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 ml) în dioxan (10 ml) a fost încălzit la 80°C timp de 24 de ore într-un tub sigilat. Amestecul de reacție a fost extras cu acetat de etil (50 ml x 3). Straturile organice au fost separate, au fost uscate cu Na_2SO_4 , și solventul a fost evaporat pentru a se obține *intermediar 389* (290 mg, 66,6% randament) sub forma unui ulei.

10

Step2**Prepararea intermediarului 390****intermediar 389****intermediar 390**

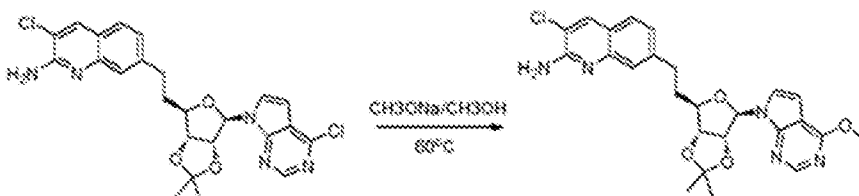
Intermediar 389 (290 mg, 0,51 mmoli) a fost dizolvat în TFA (10 mL) și a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost concentrat pentru a se obține *intermediar 390* (300 mg) brut sub forma unui ulei.

15

Exemplul A82**Prepararea intermediarului 347****intermediar 327****intermediar 347**

20

Un amestec de *intermediar 327* (1100 mg, 2,20 mmoli) în metilamină/etanol (30 ml, 40%) a fost încălzit într-un tub sigilat la 80°C timp de 24 ore. Faza organică a fost concentrată pentru a se obține *intermediar 347* (1,2 g, randament 99%).

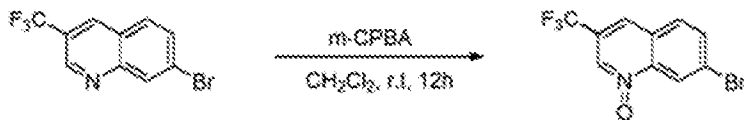
Exemplul A83**Prepararea intermediarului 372****intermediar 327****intermediar 372**

25

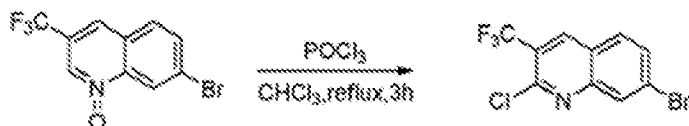
Un amestec de *intermediar 327* (550 mg, 1,1 mmoli), metoxid de sodiu (356,3 mg, 6,60 mmoli) în metanol (10 ml) a fost refluxat la 60°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost evaporat în vid. A fost adăugată apă (10 ml), și amestecul a fost extras cu acetat de etil (10 ml x 2), straturile organice au fost combinate și evaporate în vid pentru a se obține *intermediar 372* (510 mg, randament 75%) sub forma unui ulei.

30

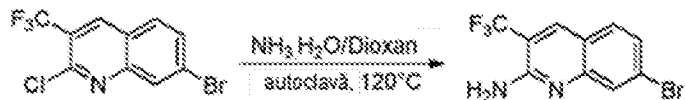
35

Exemplul A84**Etapa 1****Prepararea intermediarului 393****intermediar 393**

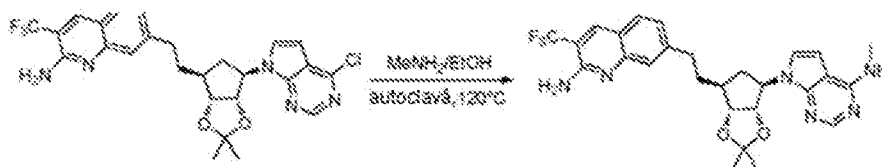
7-bromo-3-(trifluorometil)chinolină (1,0 g, 3,62 mmoli) a fost dizolvată în DCM (30 ml), m-CPBA (1,25 g, 7,25 mmoli) au fost adăugate în porții la amestec. Amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de Na₂S₂O₃ saturat (50,0 mL) și soluție apoasă de NaOH 1N (50 mL). Amestecul a fost apoi extras cu DCM (200 mL x 2), și fazele organice combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține produsul **intermediar 393** (1,0 g, randament 80%) sub forma unui solid maro, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 2**Prepararea intermediarului 394****intermediar 393****intermediar 394**

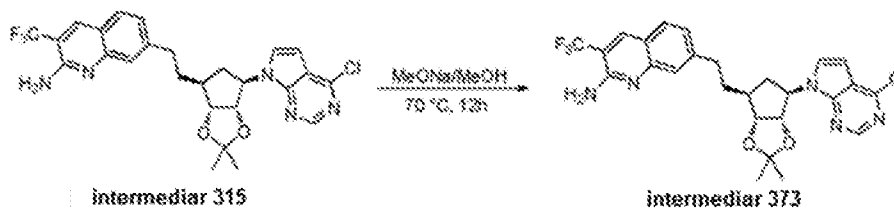
Intermediar 393 (200 mg, 0,685 mmoli) a fost preluat în CHCl₃ (10 ml). POCl₃ (1,0 mL) a fost adăugat la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, reziduul a fost triturat cu acetat de etil (50 ml) și Na₂CO₃ (50 ml) saturat, stratul organic a fost separat, stratul organic a fost spălat cu saramură (50 ml) și a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a se obține **intermediar 394** (200 mg, 83%) sub forma unui ulei maro.

Etapa 3**Prepararea intermediarului 314****intermediar 394****intermediar 314**

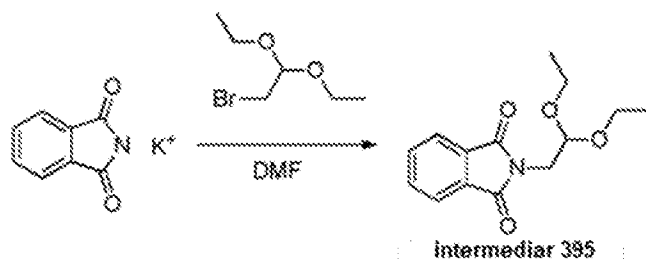
Intermediar 394 (2,2 g, 5,43 mmoli) a fost dizolvat în dioxan (30 mL) și a fost adăugat NH₃H₂O (30 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 120°C într-o autoclavă, peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (raport EtOAc/eter de petrol: 0/10 până la 1/10) pentru a se obține **intermediar 314** (1,4 g, 88,6% randament) sub forma unui solid alb.

Exemplul A85**Prepararea intermediarului 348****intermediar 315****intermediar 348**

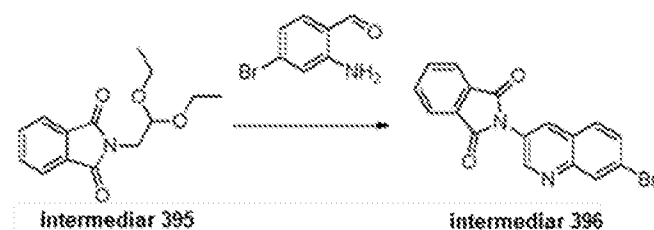
Intermediar 315 (420 mg, 0,79 mmoli) a fost dizolvat într-o soluție de etanol de MeNH₂ (30%, 30 mL) și EtOH (30 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C într-o autoclavă timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a se obține **intermediar 348** (450 mg, brut) sub forma unui solid maro, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Exemplul A86**Etapă 1****Prepararea intermediarului 373**

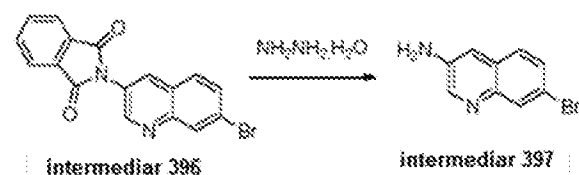
Intermediar 315 (300 mg, 0,56 mmoli) a fost dizolvat în MeOH (20 ml), a fost adăugat MeONa (483 mg, 4,46 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 70°C timp de 12 ore. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă pentru a se obține **intermediar 373** (340 mg, brut) sub forma unui solid maro, care a fost utilizat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Exemplul A87**Etapă 1****Prepararea intermediarului 395**

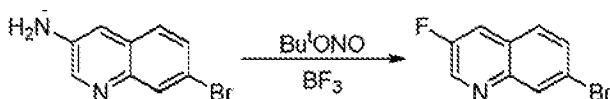
1H-Izoindol-1,3(2H)-dionă, sare de potasiu (1:1) (50 g, 221,9 mmoli) și 2-brom-1,1-dietoxi-etan (54,7 g, 277,4 mmoli) în DMF au fost agitate la 150°C timp de 4 ore. DMF a fost îndepărtat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eluare: raport eter de petrol/acetat de etil 5/1) pentru a se obține **intermediar 395** (40 g, randament: 64%) sub forma unui solid alb.

Etapă 2**Prepararea intermediarului 396**

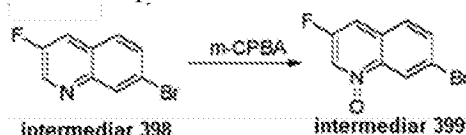
Un amestec de **intermediar 395** (22,1 g, 84,0 mmoli), 4-brom-2-amino-benzaldehidă (14 g, 70,0 mmoli) și p-MeC₆H₄SO₃H.H₂O (13,3 g, 70,0 mmoli) în PhMe (200 mL) a fost refluxat timp de 4 ore. Amestecul a fost răcit și filtrat. Solidul a fost spălat cu toluen pentru a se obține sarea brută de PTSA a produsului sub forma unui solid maro. Solidul a fost agitat în soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și a fost extras cu diclormetan. Solventul a fost evaporat și solidul rezidual a fost suspendat în etanol și a fost colectat pentru a se obține **intermediar 396** (14,2 g, randament 56%).

Etapă 3**Prepararea intermediarului 397**

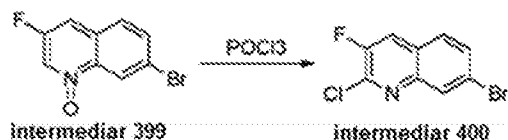
O suspensie de **intermediar 396** (14 g, 38,5 mmoli) în etanol (150 mL) a fost tratată cu NH₂NH₂.H₂O (4,5 g, 76,9 mmoli) și a fost refluxată timp de 1 oră. Amestecul a fost lăsat să se răcească și a fost filtrat. Filtratul a fost colectat și evaporat pentru a se obține **intermediar 397** (8,6 g, randament 94%).

Etapa 4**Prepararea intermediarului 398****intermediate 397****intermediate 398**

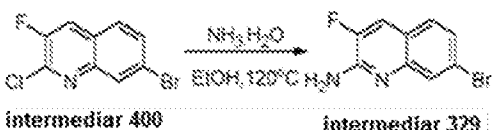
- 5 **Intermediar 397** (8 g, 35,86 mmoli) a fost dizolvat în PhCl (80 mL). A fost adăugată prin picurare trifluorură de bor eterat de etil (4,45 mL) timp de 10 minute. Amestecul a fost încălzit la 60°C. A fost adăugat prin picurare nitrit de terț-butil (6,1 ml) timp de 20 de minute la această temperatură. Soluția de reacție a fost încălzită la 100°C și a fost agitată timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit și turnat într-o soluție cu gheață/apoasă de bicarbonat de sodiu. Amestecul a fost extras cu CH₂Cl₂ (500 mL x 2).
- 10 Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate (Na₂SO₄) și concentrate în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient de eluent: eter de petrol/acetat de etil de la 1/0 până la 20/1) pentru a se obține **intermediar 398** (1,57 g, randament 19%).

Etapa 5**Prepararea intermediarului 399**

- Un amestec de **intermediar 398** (1,57 g, 6,95 mmoli) și m-CPBA (2,1 g, 10,4 mmoli) în CHCl₃ (30 mL) a fost agitat la 50°C peste noapte. Soluția de reacție a fost stinsă cu o soluție de Na₂SO₃ (50 mL) și a fost alcalinizat cu o soluție de NaHCO₃ (50ml). Amestecul a fost extras cu CH₂Cl₂ (300 ml x 3).
- 20 Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate (Na₂SO₄), au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține **intermediar 399** (2 g, randament 97,2 %) sub forma unui solid maro.

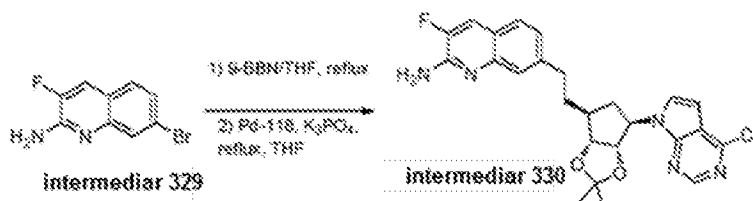
Etapa 6**Prepararea intermediarului 400**

- Amestecul de **intermediar 399** (2 g, 6,75 mmoli) și POCl₃ (10,6 g, 69 mmoli) în CHCl₃ (40 mL) a fost refluxat timp de 3 ore. Soluția de reacție a fost turnată în apă (100 ml), a fost alcalinizată cu o soluție de NaHCO₃ (80 mL) la pH > 7, și a fost agitată timp de 5 minute. Amestecul a fost extras cu DCM (500 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate (Na₂SO₄), au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid galben.
- 30 Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil: raport 1/0 până la eter de petrol/acetat de etil 10/1). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 400** (1,4 g, randament 78%) sub forma unui solid alb.

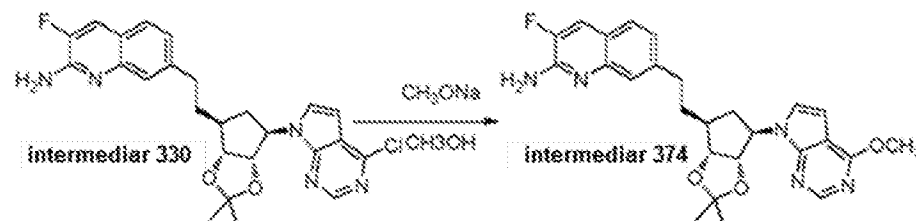
Etapa 7**Prepararea intermediarului 329**

- Un amestec de **intermediar 400** (600 mg, 2,3 mmoli) și NH₃·H₂O (15 ml) în CH₃CH₂OH (15 ml) a fost încălzit într-un tub sigilat la 120°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil de la 20/1 până la eter de petrol/acetat de etil 1/1). Frațiunile pure au fost colectate și solventul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 329** (390 mg, 67% randament) sub forma unui solid alb.

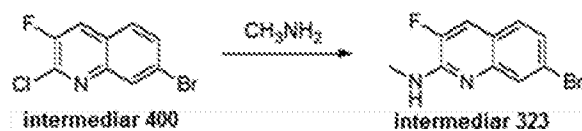
Exemplul A88

Etapa 1**Prepararea intermediarului 330**

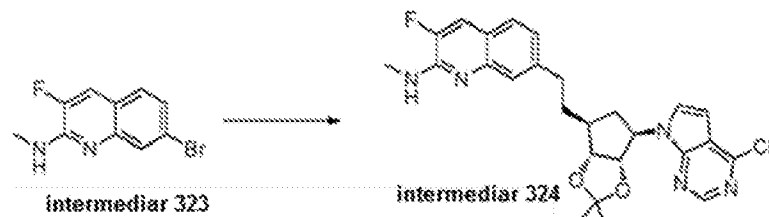
5 **Intermediar 38** (470mg, 1,47 mmoli) în 9-BBN (0,5 M în THF, 11,8 mL, 5,9 mmoli) a fost refluxat timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (936,6 mg, 4,41 mmoli) în H₂O (2 mL), urmat de THF (20 mL), **intermediar 329** (390 mg, 1,62 mmoli) și Pd-118 (19,2 mg, 0,029 mmoli). Amestecul rezultat a fost refluxat peste noapte. Amestecul a fost diluat cu H₂O (80 ml) și a fost extras cu acetat de etil (150 ml). Faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄, apoi a
10 fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol de la 0/1 până la 1/3) pentru a se obține **intermediar 330** (460 mg, randament 55%) sub forma unui ulei galben.

Etapa 2**Prepararea intermediarului 374**

15 Un amestec de **intermediar 330** (400 mg, 0,70 mmoli) și CH₃ONa (380,17 mg, 7,04 mmoli) în CH₃OH (15 ml) a fost refluxat peste noapte. Amestecul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost tratat cu apă (60 ml) și a fost extras cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate (Na₂SO₄), au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține
20 **intermediar 374** (350 mg, 87% randament) sub forma unui ulei maro.

Exemplul A89**Etapa 1****Prepararea intermediarului 323**

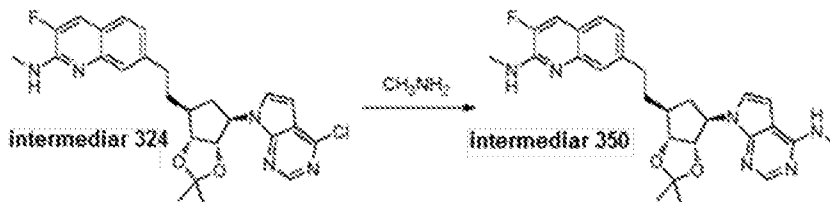
25 O soluție de **intermediar 400** (400 mg, 1,54 mmoli) în CH₃NH₂ (40% soluție în 20 ml de CH₃CH₂OH) a fost încălzită într-un tub sigilat la 120°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient de eluent: eter de petrol/acetat de etil de la 20/1 până la 5/1) pentru a se obține **intermediar 323** (350 mg, randament 89 %) sub forma unui
30 solid galben.

Etapa 2**Prepararea intermediarului 324**

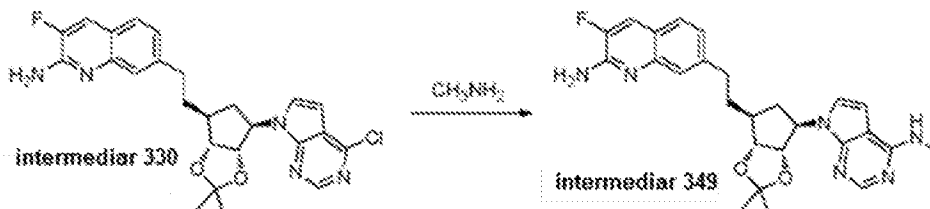
35 **Intermediar 38** (365mg, 1,14 mmoli) în 9-BBN (0,5 mol/L în THF, 11,4 mL, 5,72 mmoli) a fost refluxat timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (728mg, 3,43 mmoli) în H₂O (2 mL), urmat de THF (20 mL), **intermediar 323** (350 mg, 1,37 mmoli) și Pd-118 (14,90 mg, 0,023 mmoli). Amestecul rezultat a fost refluxat peste noapte. Amestecul a fost diluat

cu H₂O (80 ml) și a fost extras cu acetat de etil (100 ml). Faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie (acetat de etil/eter de petrol de la 1/10 până la 1/5) pentru a se obține **intermediar 324** (350 mg, 61% randament) sub forma unui ulei galben.

5

Etapa 3**Prepararea intermediarului 350**

10 O soluție de **intermediar 324** (350 mg, 0,71 mmoli) în CH₃NH₂ (40% soluție în 10 ml EtOH) a fost încălzită într-un tub sigilat la 120°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat în vid pentru a se obține **intermediar 350** (350 mg, randament 97%).

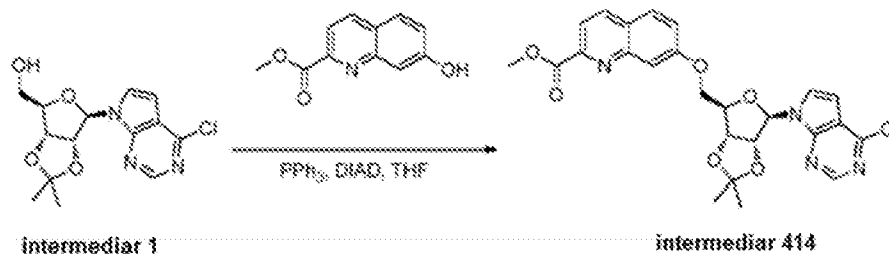
Exemplul A90**Prepararea intermediarului 349**

15

O soluție de **intermediar 330** (350 mg, 0,726 mmoli) în CH₃NH₂ (40% soluție în 15 ml CH₃CH₂OH) a fost încălzită într-un tub sigilat la 120°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat în vid pentru a se obține **intermediar 349** (350 mg, randament 99,9%).

Exemplul A91

20

Etapa 1**Prepararea intermediarului 414**

intermediar 1

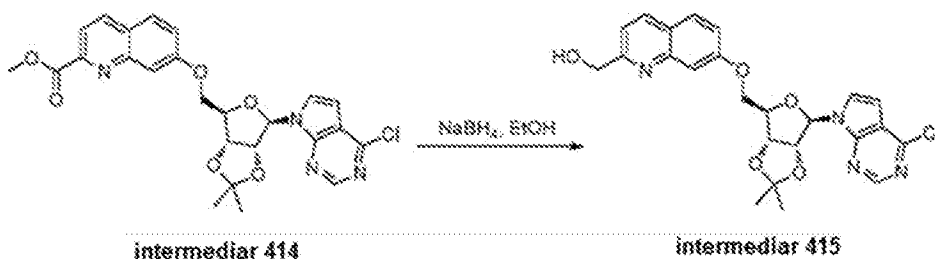
intermediar 414

25 La soluția de **intermediar 1** (1,0 g, 4,9 mmoli), **7-hidroxichinolin-2-metilcarboxilat** (1,36 g, 4,18 mmoli) și **PPh₃** (2,58 g, 9,84 mmoli) în THF (10 mL) a fost adăugat **DIAD** (1,99 g, 9,84 mmoli) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte în N₂. A fost adăugată apă (25 mL), și amestecul a fost extras cu acetat de etil (100 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (1000 mL). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține produsul brut sub forma unui ulei. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluare: raport eter de petrol/acetat de etil 1/1). Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate pentru a se obține produsul **intermediar 414** (1,2 g, randament 31 %) sub forma unui solid.

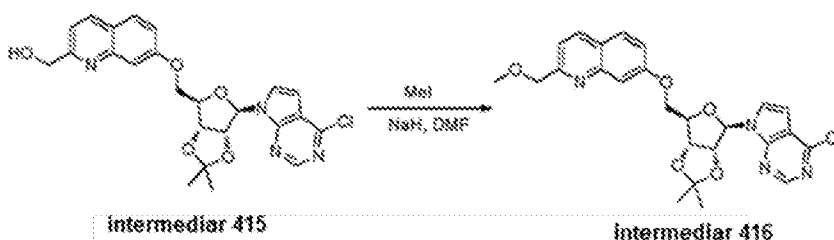
30

35

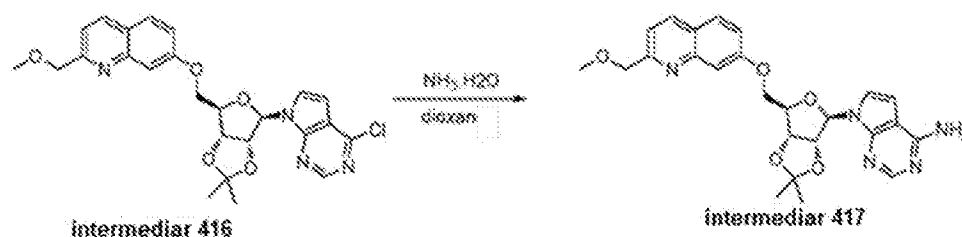
40

Etapa 2**Prepararea intermediarului 415**

- 5 La o soluție de **intermediar 414** (600 mg, 1,18 mmoli) în EtOH (5 mL) a fost adăugat NaBH_4 (0,132 g, 3,53 mmoli) la temperatura camerei în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. A fost adăugată apă (20 ml), și amestecul a fost extras cu CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate (Na_2SO_4), au fost filtrate și concentrate pentru a se obține produsul dorit sub forma unui ulei. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eluenți: acetat de etil). Frațiunile dorite au fost concentrate pentru a se obține **intermediar 415** (0,27 g, randament 54,3%) sub forma unui solid.

Etapa 3**Prepararea intermediarului 416**

- 15 La o soluție de **intermediar 415** (0,27 g, 0,56 mmoli) în DMF anhidru (5 mL) a fost adăugat $\text{NaH}_{60\%}$ (33,5 mg, 0,83 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 de minute în argon. Apoi a fost adăugat prin picurare MeI (158 mg, 1,12 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață (10 ml) și a fost extras cu CH_2Cl_2 (40 ml x 3). Extractele combinate au fost spălate cu saramură, au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și evaporate pentru a se obține produsul sub forma unui ulei. Produsul brut a fost purificat pe coloană (eluenți: eter de petrol/acetat de etil 20/1 până la 1/1) pentru a se obține **intermediar 416** (120 mg, randament 43%) sub forma unui solid.

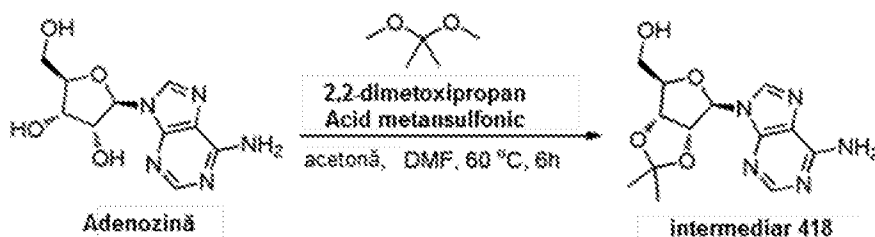
Etapa 4**Prepararea intermediarului 417**

- 25 O soluție de **intermediar 416** (120 mg, 0,24 mmoli) în $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mL) și dioxan (5 mL) a fost agitată într-un tub sigilat. Amestecul a fost agitat la 90°C peste noapte. Reacția a fost concentrată pentru a se obține un produs brut sub forma unui ulei. Produsul brut a fost purificat prin prep-TLC (DCM/MeOH: raport 10/1) pentru a se obține **intermediar 417** (70 mg, randament 44%) sub forma unui solid.

Exemplul A92

Etapa 1

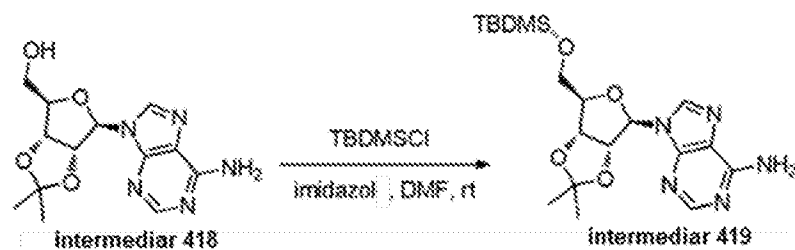
Prepararea intermediarului 418



La o soluție de Adenozină (75 g, 281 mmoli) în acetonă (1200 mL) și DMF (400 mL) au fost adăugate **2,2-dimetoxipropan** (35,1 g, 336,8 mmoli) și **acid metansulfonic** (40,5 g, 421 mmoli) în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la 60°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost tratat cu NaHCO₃ apos (PH la 7-8) și apoi a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu H₂O (1200 ml) și a fost extras cu acetat de etil (1500 ml x 3). Straturile organice au fost combinate, au fost spălate cu saramură (500 ml), au fost uscate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține **intermediar 418** (85 g, randament 96,3%) sub forma unui solid alb.

Etapa 2

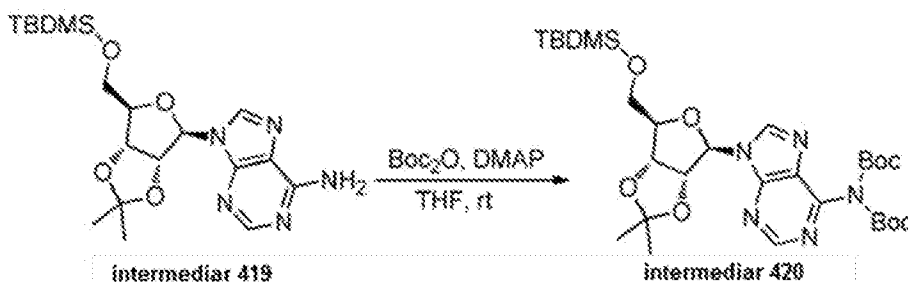
Prepararea intermediarului 419



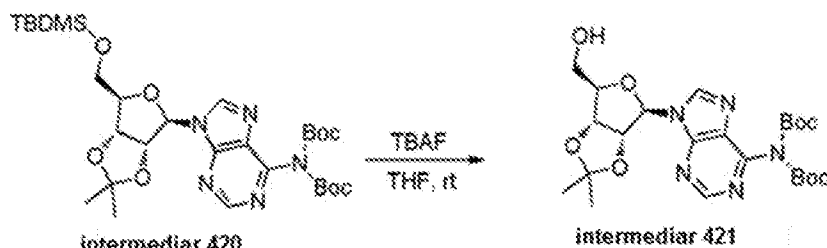
La o soluție de **intermediar 418** (87,8 g, 286 mmoli) și **imidazol** (38,9 g, 571,4 mmoli) în DMF (800 mL) a fost adăugat **TBDMSCl** (51,67 g, 342,8 mmoli) la temperatura camerei în N₂. Reacția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. A fost adăugată apă (1000 ml) la temperatura camerei, apoi s-a format un solid alb și a fost îndepărtat prin filtrare. Solidul a fost colectat și dizolvat în acetat de etil (1500 ml) și a fost spălat cu saramură (500 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrată și concentrată pentru a se obține **intermediar 419** (120 g, randament 99%) sub forma unui solid alb.

Etapa 3

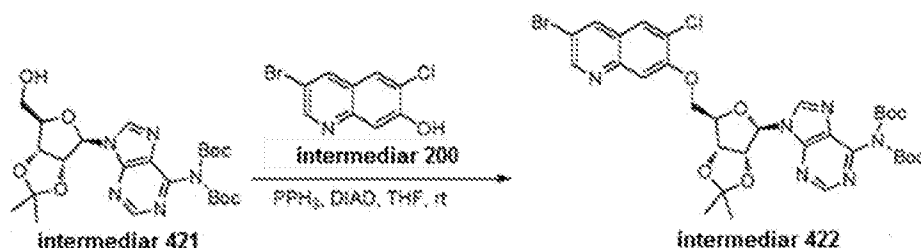
Prepararea intermediarului 420



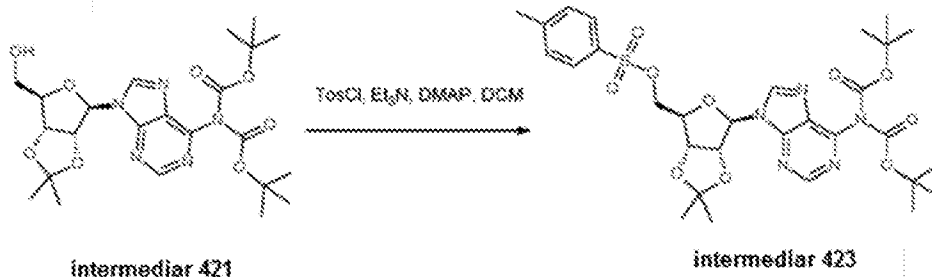
Un amestec de **intermediar 419** (116,3 g, 275,9 mmoli), **DMAP** (3,37g, 27,6 mmoli) și THF (1500 mL) a fost agitat la temperatura camerei. **Boc₂O** (150,5 g, 689,7 mmoli) a fost adăugat prin picurare. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 de ore. Amestecul a fost evaporat în vid. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (1500 ml) și a fost spălat cu saramură (1000 ml). Fazele organice au fost combinate, au fost uscate pe Na₂SO₄ anhidru, au fost filtrate și concentrate pentru a se obține **intermediar 420** (170 g, randament 83%) sub forma unui solid alb.

Etapa 4**Prepararea intermediarului 421**

- 5 La o soluție de *intermediar 420* (176 g, 238,8 mmoli) în THF (2000 mL) a fost adăugat *TBAF* (1 M în THF, 238,8 mL, 238,8 mmoli) prin picurare la temperatura camerei în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul a fost turnat în apă (2000 ml) și a fost extras cu acetat de etil (2000 ml x 3). Straturile organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și evaporate pentru a se obține produsul brut. Acest reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluenți: eter de petrol/acetat de etil 10/1 până la 1/1). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține *intermediar 421* (85 g, 72,5%) sub forma unui ulei galben.

Etapa 5**Prepararea intermediarului 422**

- 15 La o soluție de *intermediar 421* (1 g, 1,97 mmoli), *intermediar 200* (509mg, 1,97 mmoli) și *DIAD* (1,19 g, 5,91 mmoli) în THF (20 mL) a fost adăugat *PPh3* (1,55 g, 5,91 mmoli) la temperatura camerei în N_2 . Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 de ore. A fost adăugată apă (40 mL), și amestecul a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Acest reziduu a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: petrol/acetat de etil de la 10/1 până la 2/1). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține produsul sub forma unui ulei galben. Uleiul a fost purificat pe coloană HPLC: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 μ m; Condiții: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v), B: MeCN; la început: A (48%) și B (52%), la sfârșit: A (18%) și B (82%); Gradient de timp (min) 30; 100% B Timp de menținere (min) 5; Debit (ml/min) 90) pentru a se obține *intermediar 422* (650 mg, randament 41%) sub forma unui solid alb.

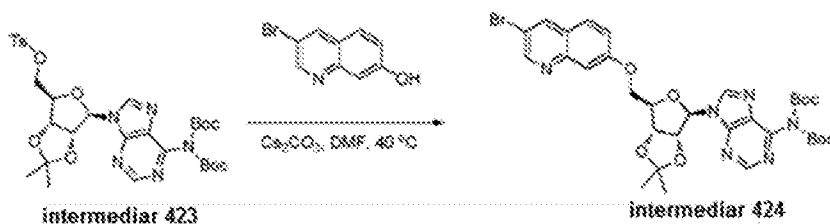
Exemplul A93**Prepararea intermediarului 423****Etapa 1**

- 35 Un amestec de *intermediar 421* (2 g, 3,94 mmoli), Et_3N (0,797 g, 7,88 mmoli) și $DMAP$ (0,096 g, 0,788 mmoli) s-au agitat în DCM (40 ml) la temperatura camerei. A fost adăugat $TosCl$ (1,127 g, 5,91 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Apoi au fost adăugați la amestec 50 ml de $NaHCO_3$ saturat, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM (50 mL x 2). Straturile organice combinate au fost uscate cu Na_2SO_4 , au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține

produsul brut sub forma unui ulei. Produsul brut a fost purificat pe coloană (eluent: eter de petrol/EtOAc raport 10/1 până la 3/1) pentru a se obține **intermediar 423** (1,25 g, randament 45%) sub forma unui solid alb.

Etapa 2

5 Prepararea intermediarului 424

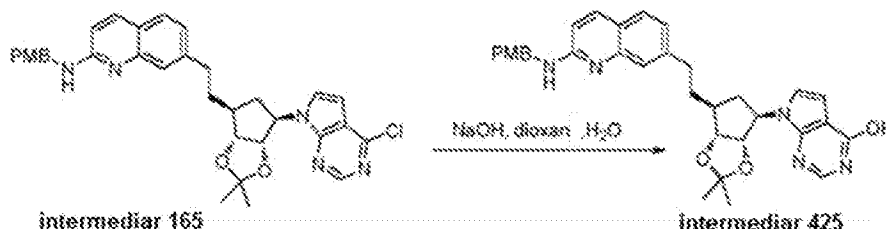


La o soluție de **intermediar 423** (1,1 g, 1,66 mmoli), **3-bromo-7-hidroxi chinolină** (0,372 g, 1,66 mmoli) și DMF (40 mL) a fost adăugat Cs_2CO_3 (1,63 g, 4,98 mmoli) la temperatura camerei în N_2 . Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost evaporat. Reziduul a fost purificat pe coloană de silicagel (eluenți: eter de petrol/acetat de etil: raport 20/1 până la 0/1) pentru a se obține **intermediar 424** (1,1 g, 87% randament) sub forma unui ulei galben.

Exemplul A94

Etapa 1

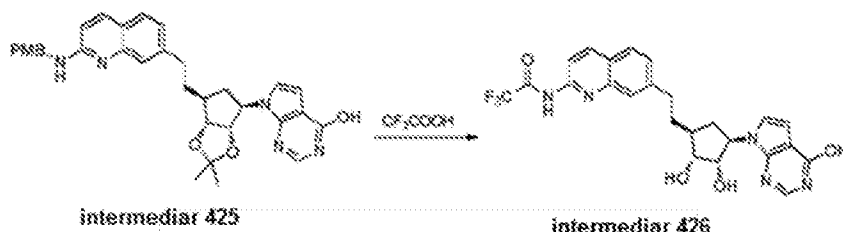
15 Prepararea intermediarului 425



Un amestec de **intermediar 165** (300 mg, 0,393 mmoli) și soluție de NaOH (19,2 ml, 38,5 mmol, 2M) în dioxan (5 ml) a fost refluxată la 60°C timp de 48 ore. Amestecul a fost extras cu acetat de etil (10 ml x 3), straturile organice au fost combinate și evaporate în vid pentru a se obține **intermediar 425** (300 mg, randament 42 %) sub forma unui produs brut.

Etapa 2

Prepararea intermediarului 426

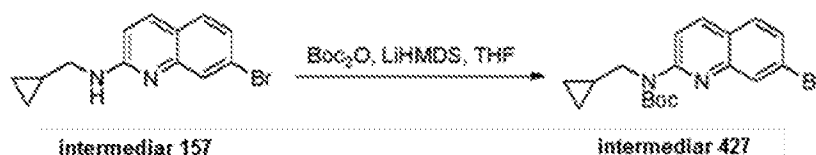


Soluția de **intermediar 425** (300 mg, 0,164 mmoli) în acid trifluoroacetic (5 ml) a fost agitată la 50°C timp de 1 oră. Amestecul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 426** (150 mg, randament 75 %) sub forma unui produs brut.

Exemplul A95

Etapa 1

30 Prepararea intermediarului 427



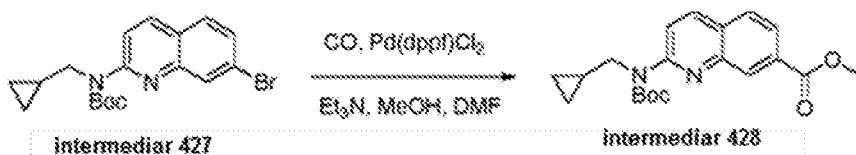
La o soluție de **intermediar 157** (4 g, 14,4 mmoli) în THF (100 mL) a fost adăugat LiHMDS (28,8 mL, 1 M). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 15 minute, apoi a fost adăugat Boc_2O (6,3 g, 28,8 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de încă 30 de minute. Amestecul de reacție a fost stins cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (50 ml) și a fost extras cu acetat de

etil (50 ml x 2). Straturile organice au fost combinate și evaporate în vid pentru a se obține *intermediar 427* (5 g) sub forma unui produs brut.

Etapă 2

Prepararea intermediarului 428

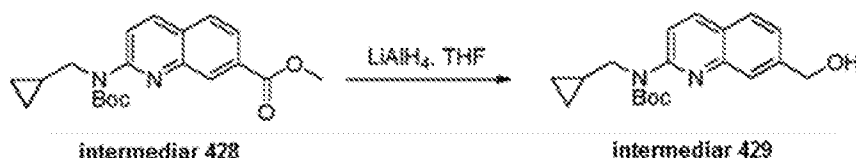
5



La o soluție de *intermediar 427* (5,0 g, 13,25 mmoli) în MeOH (25 mL) și DMF (25 mL) au fost adăugate Pd(dppf)Cl₂ (0,970 g, 1,32 mmoli) și Et₃N (4,02 g, 39,76 mmoli). Amestecul de reacție a fost degazat în vid și a fost purtat cu CO gazos de trei ori. Reacția a fost agitată peste noapte în atmosferă de CO la 120°C. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (100 ml) și apoi a fost extras cu acetat de etil (100 ml x 3). Stratul organic a fost spălat cu H₂O (100 ml) și a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru și a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține *intermediar 428* (4,0 g, randament 85%).

Etapă 3

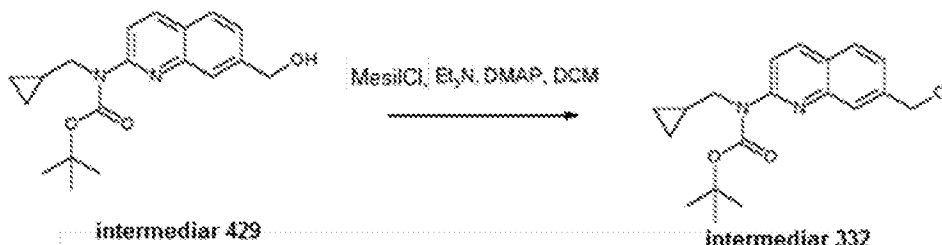
Prepararea intermediarului 429



La o soluție de *intermediar 428* (4,0 g, 11,2 mmoli) în THF (20 mL) a fost adăugat LiAlH₄ (0,426 mg, 11,2 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost stins cu 10% KOH apos (0,5 mL), a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține *intermediar 429* (3,4 g, randament 90%) sub forma unui ulei.

Etapă 4

Prepararea intermediarului 332



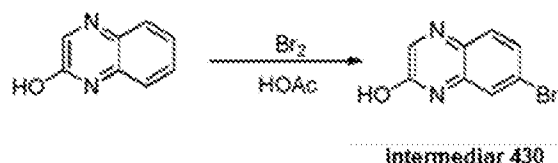
La o soluție de *intermediar 429* (1,3 g, 3,96 mmoli) în DCM (20 ml) au fost adăugate clorură de mesil (0,907 g, 7,92 mmoli), DMAP (96,7 mg, 0,792 mmoli) și Et₃N (1,2 g, 11,88 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei.

Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM (100 mL) și faza organică a fost apoi spălată cu K₂CO₃ apos (50 ml x 3). Faza organică a fost uscată cu Na₂SO₄ și apoi a fost concentrată la presiune redusă pentru a se obține *intermediar 332* sub forma unui ulei galben care a fost utilizat în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară.

Exemplul A96

Etapă 1

Prepararea intermediarului 430

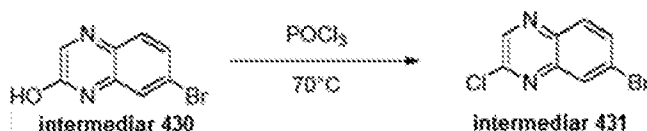


Br₂ (0,89 mL) a fost adăugat la soluția de 2-hidroxichinoxalină (1,5 g, 10,2 mmoli) în HOAc (15 mL), și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 6 ore. Solidul a fost filtrat și a fost spălat cu

acetat de etil pentru a se obține *intermediar 430* (2,2 g, randament: 95%) sub forma unui solid alb. 95%) sub forma unui solid alb.

Etapă 2

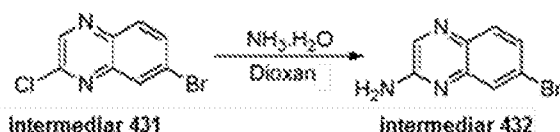
Prepararea intermediarului 431



POCl₃ (48,5 g, 316 mmoli) a fost adăugat la *intermediar 430* (2,2 g, 9,7 mmoli). Amestecul a fost agitat la 70°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat încet în apă. A fost adăugat la amestec NaHCO₃ apos până când nu a mai avut loc degajare de gaz. Amestecul a fost extras cu EtOAc. Faza organică a fost filtrată și spălată cu saramură. Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄ și a fost concentrată pentru a se obține *intermediar 431* (2 g, randament: 81%)

Etapă 3

Prepararea intermediarului 432

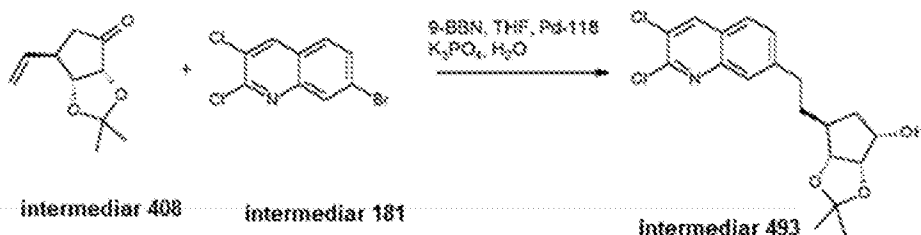


O soluție de *intermediar 431* (100 mg, 0,41 mmoli) în dioxan (4 mL) și NH₃.H₂O (10 ml, 25%) a fost agitată într-un tub sigilat la 110°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat pentru a se obține *intermediar 432* brut (108 mg) sub forma unui solid galben.

ExampleA97

Etapă 1

Prepararea intermediarului 493



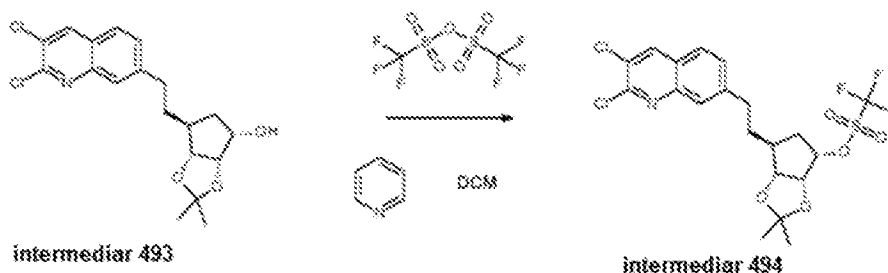
Un amestec de *intermediar 408* (10 g, 54,88 mmoli) într-o soluție de 9-BBN 0,5 M în THF (439 ml, 219,5 mmoli) a fost agitat la 50°C timp de 1 oră în N₂. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat K₃PO₄ (34,9 g, 164,6 mmoli) în H₂O (20 ml), urmat de THF (110 ml), *intermediar 181* (15,19 g, 54,88 mmoli) și Pd-118 (1788 mg, 2,74 mmoli). Amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 0,5 ore.

Amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (400 ml), a fost spălat cu apă (400 ml) și saramură (400 ml). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, a fost filtrată și concentrată. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (eter de petrol/acetat de etil 10/1 până la eter de petrol/acetat de etil 1/1). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat în vid pentru a se obține *intermediar 393* (19 g, randament 82%) sub forma unui solid.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediar 393* folosind materiile prime adecvate (Tabelul 50).

Tabelul 50:

intermediari	Structură	Materii prime
530		<i>intermediar 408</i>
		<i>intermediar 175</i>

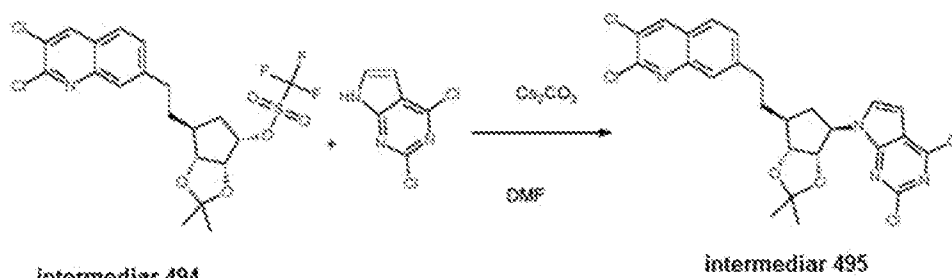
Etapă 2**Prepararea intermediarului 494**

Intermediar 493 (4 g, 10,46 mmoli) și piridină (2,48 g, 31,39 mmoli) au fost dizolvate în DCM (50 ml) în N₂. A fost adăugată anhidridă triflică (5,9 g, 20,93 mmoli) la 0°C, și amestecul de reacție a fost agitat timp de 0,5 ore. Apoi amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 1 oră. Solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (raport eter de petrol/acetat de etil 10/0 până la raport eter de petrol/acetat de etil 4/1). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 494** (3,5 g, randament 65%) sub forma unui solid alb.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 394** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 51).

Tabelul 51:

Intermediari	Structură	Materii prime
531		<i>intermediar 530</i>

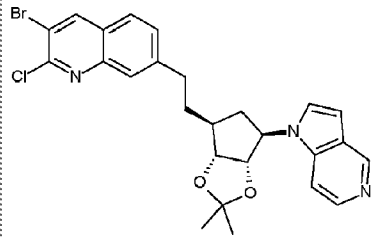
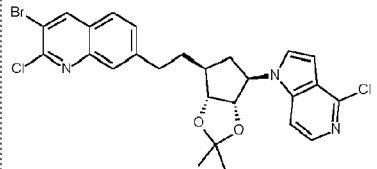
Etapă 3**Prepararea intermediarului 495**

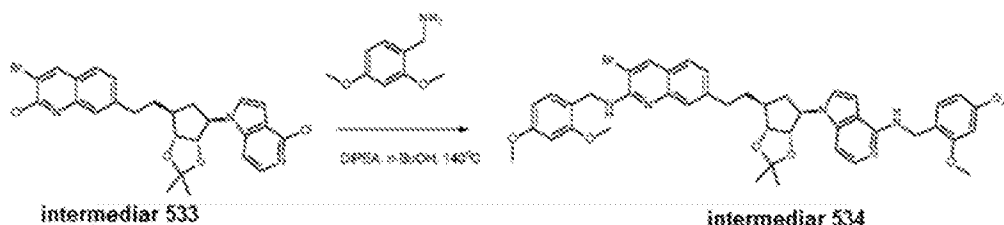
7H-Pirol[2,3-d]pirimidină, 2,4-diclor- (1,24 g, 6,61 mmoli) și Cs₂CO₃ (3,23 g, 9,91 mmoli) au fost dizolvate în DMF (20 ml) în N₂. Atunci a fost adăugat **intermediar 494**. Amestecul de reacție a fost agitat la 25°C timp de 12 ore. La amestec au fost adăugate acetat de etil (50 mL) și apă (50 mL). Stratul organic a fost separat, a fost spălat cu H₂O și a fost uscat (Na₂SO₄). Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (raport eter de petrol/acetat de etil 10/1 până la raport eter de petrol/acetat de etil 4/1). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat în vid pentru a se obține **intermediar 495** (900 mg, randament 37%) sub forma unui solid galben.

Intermediarii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **intermediar 495** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 43).

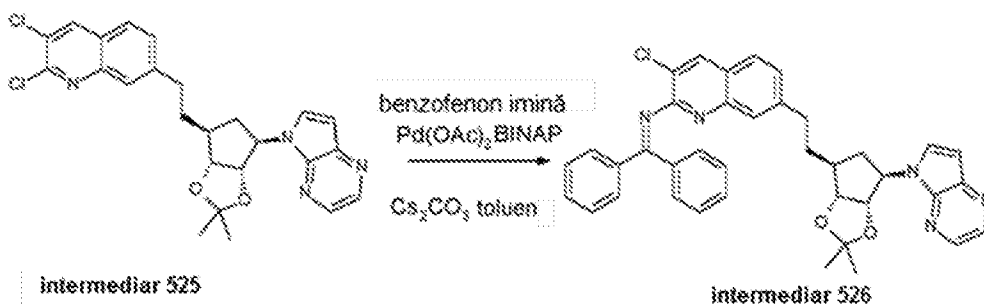
Tabelul 43:

Intermediari	Structură	Materii prime
497		intermediar 494
		7H-Pirolol[2,3-d]pirimidină, 2-clor
499		intermediar 494
		7H-Pirolol[2,3-d]pirimidină
519		intermediar 494
		1H-Pirolol[3,2-c]piridină
521		intermediar 494
		1H-Pirolol[3,2-b]piridină
523		intermediar 494
		1H-Pirolol[2,3-b]piridină
525		intermediar 494
		5H-Pirolol[2,3-b]pirazina
532		Intermediar 531
		2H-Pirolol[3,2-c]piridină

Intermediari	Structură	Materii prime
		
533		Intermediar 531 1H-Pirolol[3,2-c]piridină, 4-clor-

Exemplul A100

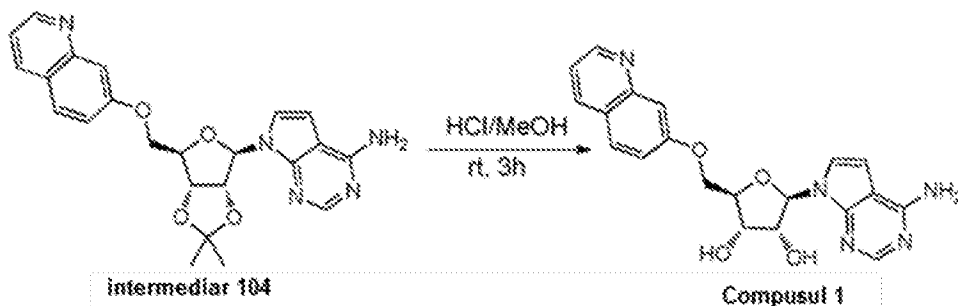
- 5 O soluție de *intermediar 533* (1,75 g, 3,1 mmoli), clorhidrat de 2,4-dimetoxibenzilamină (2,6 g, 15,6 mmoli) și DIPEA (1,2 g, 9,3 mmoli) în n-BuOH (5 mL) a fost agitată la 140°C timp de 3 zile. Amestecul de reacție a fost diluat cu CH₂Cl₂ (30 ml) și a fost spălat cu H₂O (20 ml x 2). Faza organică a fost separată și uscată cu Na₂SO₄, și solventul a fost îndepărtat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (raport eter de petrol/acetat de etil 10/1 până la raport eter de petrol/acetat de etil 1/2) pentru a se obține *intermediar 534* (1,1 g, randament 81%) sub forma unui solid galben.
- 10

Exemplul A98**Prepararea intermediarului 526**

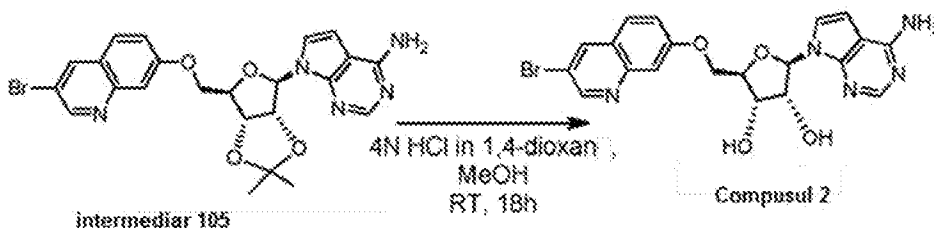
- 15 *Intermediar 525* (900 mg, 1,862 mmoli), benzofenon imină (354,3 mg, 1,95 mmoli) Pd(OAc)₂ (41,8 mg, 0,186 mmoli), BINAP (115,9 mg, 0,186 mmoli) și Cs₂CO₃ (1213 mg, 3,72 mmoli) au fost dizolvate în toluen (20 ml). Amestecul a fost agitat la 110°C timp de 14 ore în N₂. Catalizatorul a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (gradient de eluent: EtOAc/eter de petrol de la 1/15 până la 1/1) Frațiunile de produs au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține *intermediar 526* (660 mg, randament 51%) sub forma unui solid galben.
- 20

B. Prepararea compușilor și exemple ilustrative

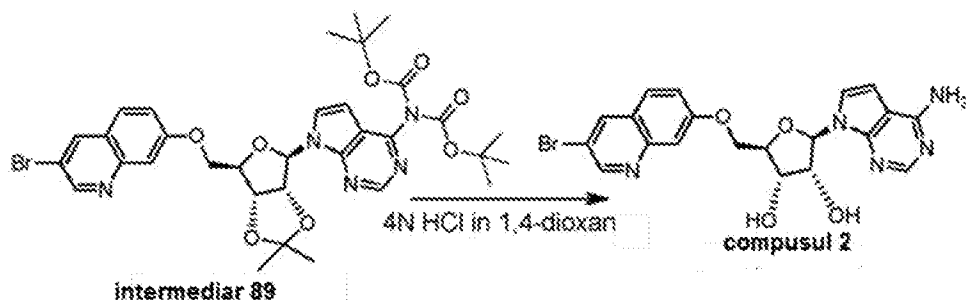
- 25 Compușii care nu sunt în sfera de întindere a revendicării 1 sunt incluși numai în scopuri de referință.

Exemplul B1**Prepararea compusului 1**

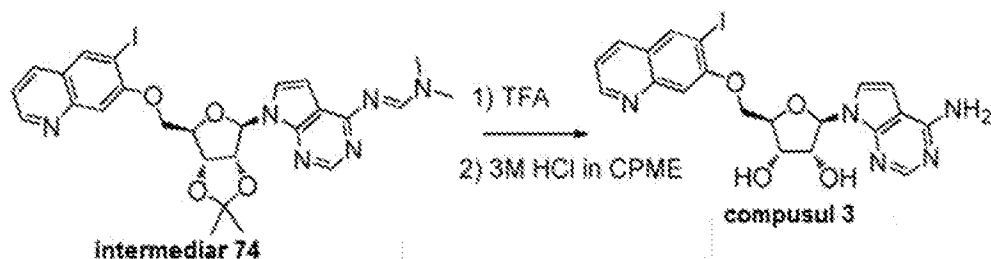
- 5 **Intermediar 104** (300 mg, brut, $\approx 0,568$ mmoli) a fost dizolvat în 5 ml de HCl 4M/MeOH. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 de ore. Solventul a fost concentrat în vid. Rezi-
 duul a fost dizolvat în 4 ml de MeOH, și pH-ul a fost ajustat la aproximativ pH = 9 cu o soluție saturată de Na_2CO_3 . Solventul a fost purificat prin HPLC preparativă (condiție HPLC: coloană: Gemini
 10 150*25 mm*5 μm ; gradient de eluare: 0,05 % amoniac/ $(\text{CH}_3)_3\text{CN}$, de la 81/19 până la 71/29) pentru a se obține **compus 1** (70 mg, randament 30 %) sub forma unui solid alb.

Exemplul B2**Prepararea compusului 2**

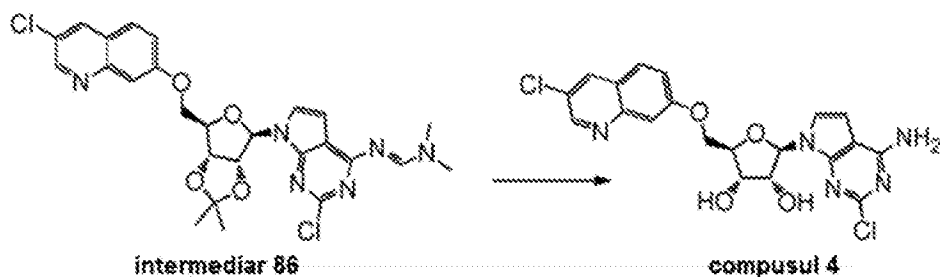
- 15 A fost adăugat 4M HCl în dioxan (0,7 mL, 2,9 mmoli) la o soluție agitată de **intermediar 105** (175,1 mg, brut, $\approx 0,29$ mmoli) în MeOH (10 mL) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea a 1,5 ml de soluție 7 N
 20 de NH_3 în MeOH. Solvenții au fost evaporați. Rezi-
 duul a fost dizolvat în DCM. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost purificat pe coloană de SiO_2 , tip Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40,
 pe un sistem de purificare Armen Spot II Ultimate folosind DCM și MeOH ca eluenți cu un gradient începând de la 100 % DCM și terminând cu 40 % MeOH și 60 % DCM. Frațiunile care conțineau
 produsul au fost combinate, și solvenții au fost evaporați obținându-se 24,5 mg de **compus 2**.

Exemplul B3**Prepararea compusului 2**

- 25 **Intermediar 89** (12,2 g, $\approx 15,751$ mmoli) a fost dizolvat în HCl/MeOH (220 ml, 4M). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Solidul a fost precipitat după 18 ore de reacție. Amestecul de reacție a fost combinat cu un alt lot de amestec de reacție (1 g de **intermediar 89**). Solidul
 30 rezultat a fost filtrat printr-o pâlnie de colectare. Rezi-
 duul a fost triturat cu apă, și pH-ul a fost ajustat la aproximativ 8 prin adăugare progresivă de K_2CO_3 solid. Solidul rezultat a fost filtrat printr-o pâlnie
 Buchner clătită cu apă (100 ml*5) și a fost colectat, fiind liofilizat pentru a se obține **compusul 2** (5,95 g,
 randament 73 %) sub forma unui solid alb.

Exemplul B4**Prepararea compusului 3**

- 5 La o soluție de *intermediar 74* (249 mg, 0,405 mmoli) în DCM (3,5 mL) a fost adăugat TFA (0,8 mL, 10,5 mmoli), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 5 zile. Amestecul a fost evaporat în vid. Reziduul a fost solubilizat în MeOH (6 mL) și a fost adăugat HCl (3M în CPME) (1,5 mL, 4,5 mmoli), și amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost stins cu
- 10 NH_3 în MeOH (7N) și a fost evaporat în vid. Reziduul a fost preluat în DCM/MeOH (1/1), a fost filtrat, și filtratul a fost evaporat în vid. Reziduurile au fost purificate prin LC preparativă (SiOH neregulat, 15-40 μm , 10 g, Merck, încărcătură uscată (Celite®), eluare cu gradient de fază mobilă: din DCM:MeOH/ NH_3 apos (9:1) de la 97,5:2,5 până la 87,5: 12,5) pentru a se obține *compus 3* sub forma unui solid alb (156 mg, randament 73%).

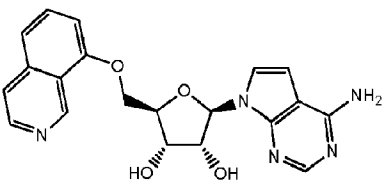
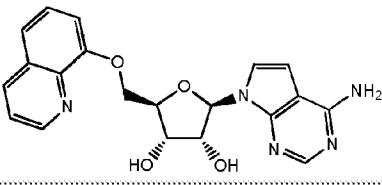
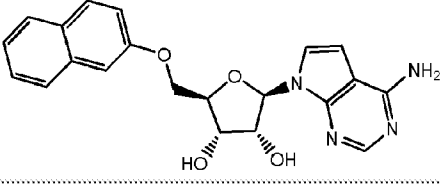
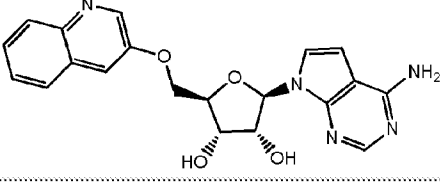
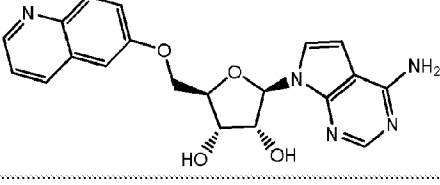
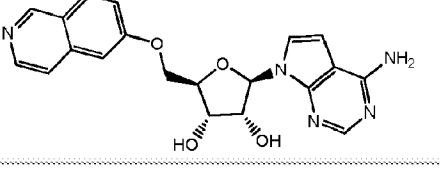
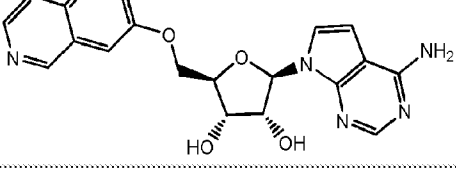
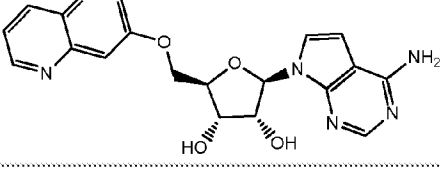
Exemplul B5**Prepararea compusului 4**

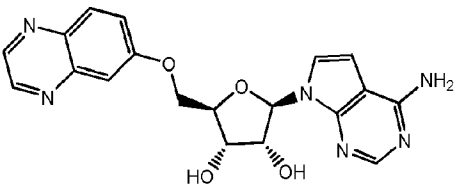
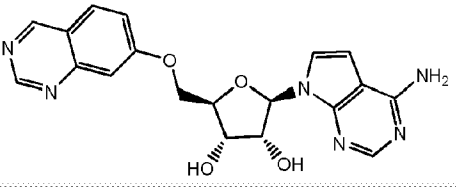
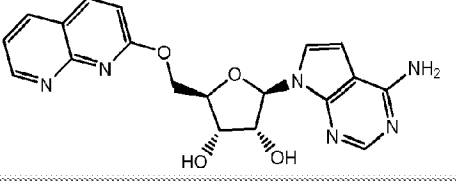
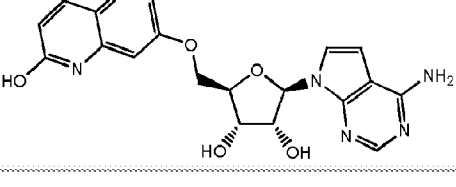
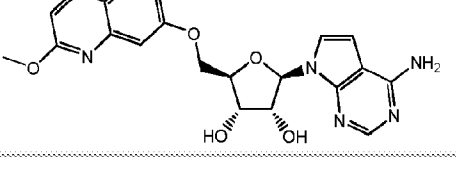
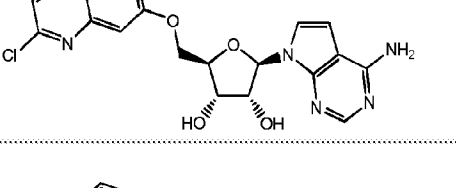
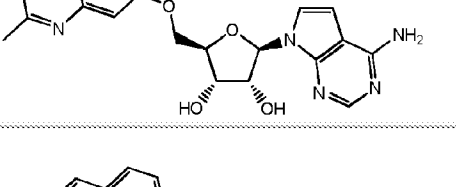
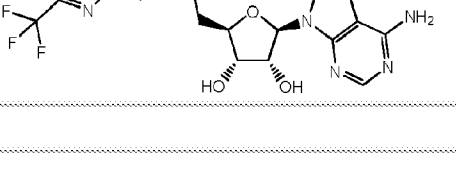
- 20 La o soluție de *intermediar 86* (750 mg, $\approx 0,71$ mmoli) în MeOH (40 mL) a fost adăugat HCl 4M în MeOH (20 mL) la temperatura camerei. Ulterior, amestecul a fost agitat la 50°C timp de 12 ore. Solventul a fost concentrat în vid. Reziduurile au fost dizolvate în 10 ml de MeOH, și pH-ul a fost ajustat la aproximativ 8 cu NaHCO_3 . Amestecul a fost filtrat, și solventul a fost purificat prin HPLC preparativă (gradient de eluare: 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ în MeOH/0,05 % $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ în H_2O). Frațiunile dorite au fost combinate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține *compus 4* sub forma unui solid alb (207 mg, 61%).

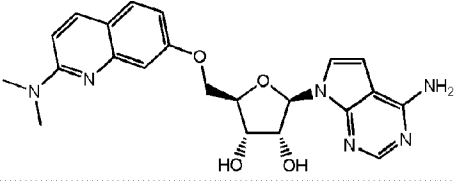
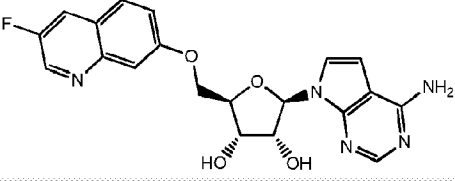
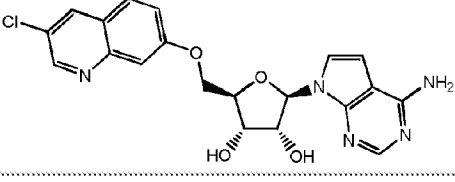
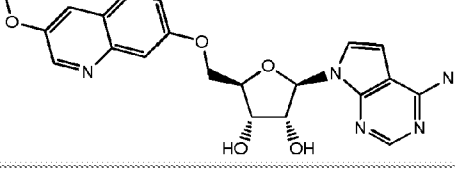
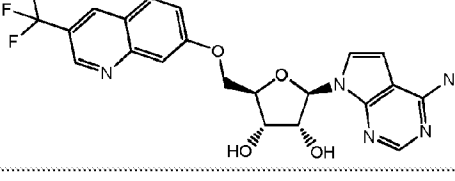
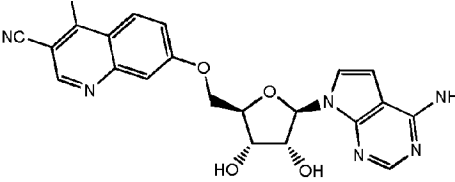
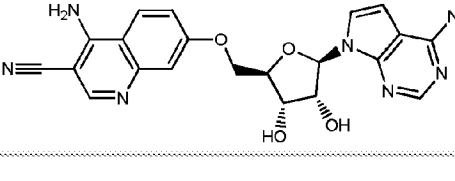
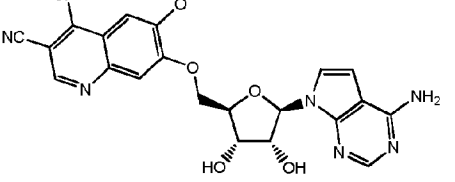
- 25 Compușii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu exemplul B1, B2, B3, B4, B5 sau B20 (în plus, în partea experimentală) folosind materiile prime adecvate (Tabelul 21). Compușii 55, 57, 57a și 61 au fost obținuți în configurația E.

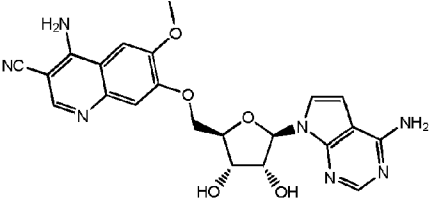
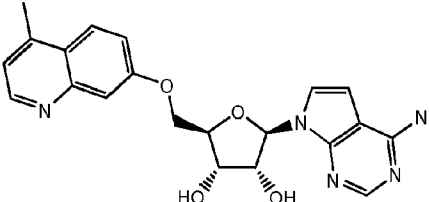
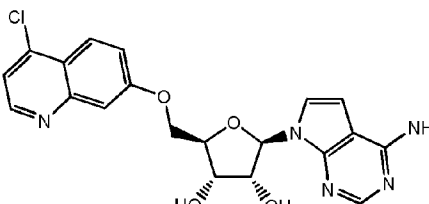
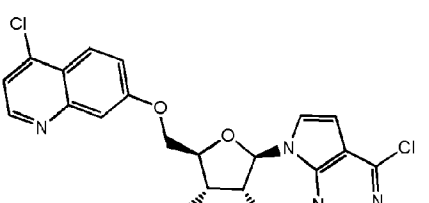
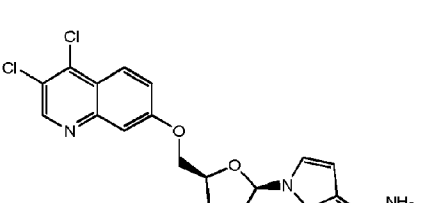
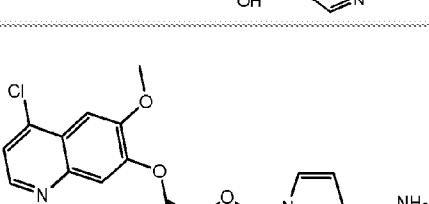
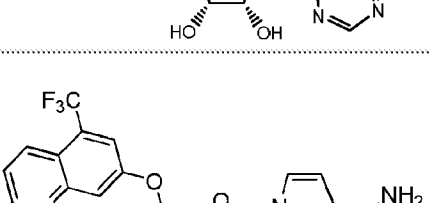
Tabelul 21:

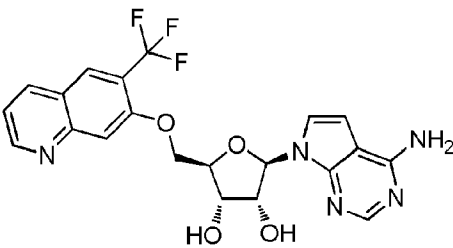
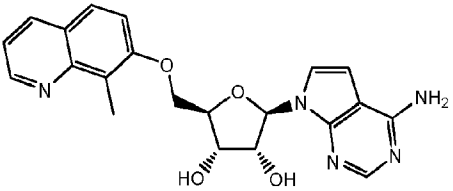
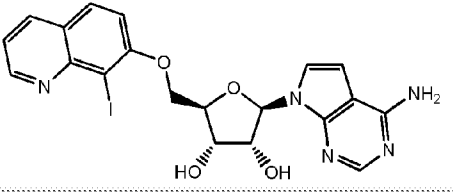
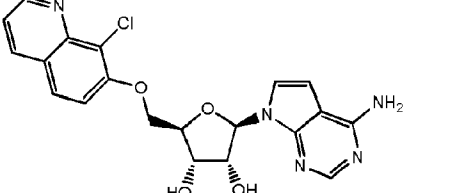
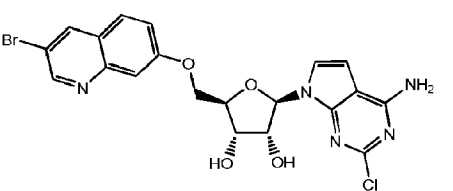
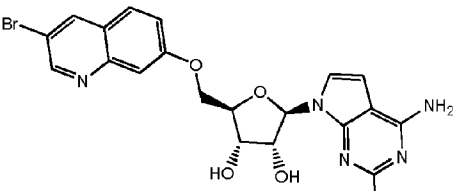
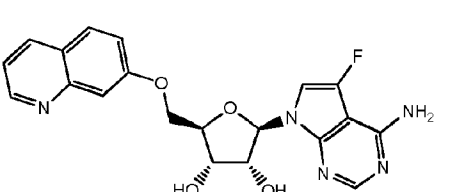
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
5		B1	Intermediar 106
6		B1	Intermediar 107

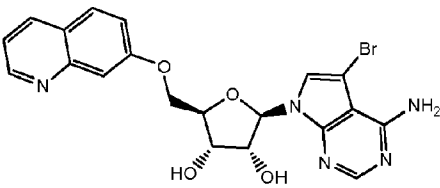
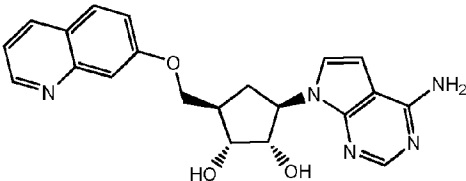
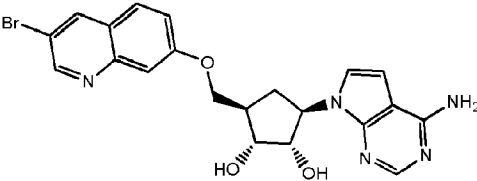
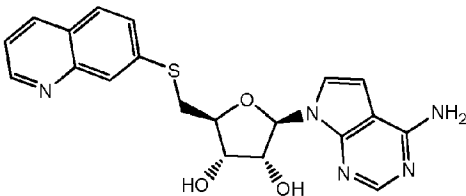
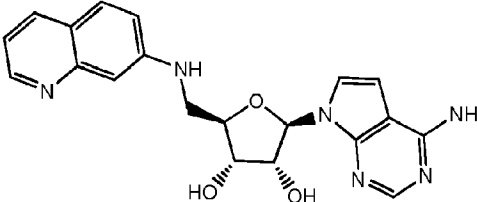
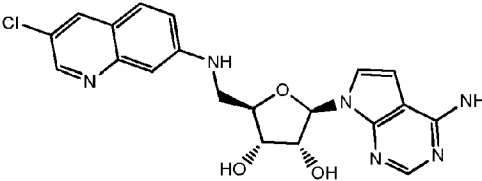
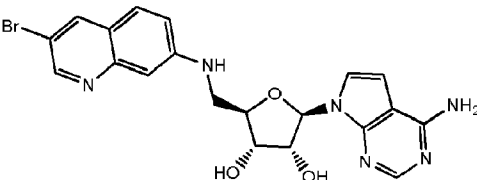
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
7		B1	Intermediar 108
8		B1	Intermediar 109
9		B4	Intermediar 110
10		B1	Intermediar 111
11		B1	Intermediar 112
12		B1	Intermediar 113
13		B1	Intermediar 114
14		B1	Intermediar 115
15		B1	Intermediar 116

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
16		B2	Intermediar 117
17		B1	Intermediar 118
18		B1	Intermediar 154
19		B1	Intermediar 155
20		B1	Intermediar 119
21		B1	Intermediar 120
22		B2	Intermediar 121
23		B2	Intermediar 154a

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
24		B2	Intermediar 80
25		B2	Intermediar 122
26		B1	Intermediar 79
27		B1	Intermediar 123
28		B2	Intermediar 144
29		B2	Intermediar 144a
30		B2	Intermediar 145
31		B2	Intermediar 145a

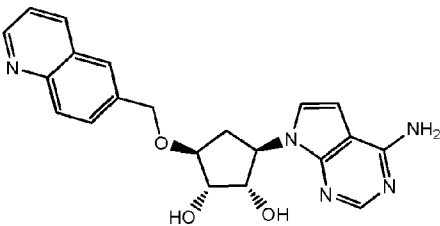
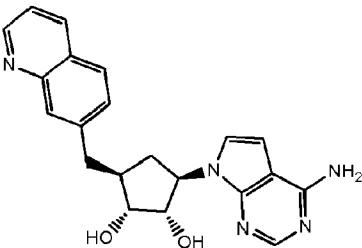
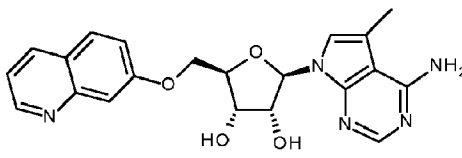
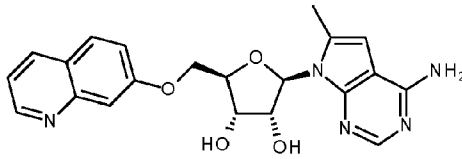
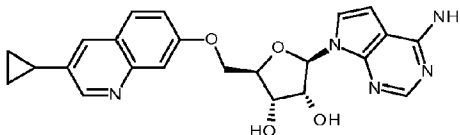
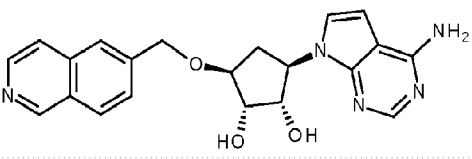
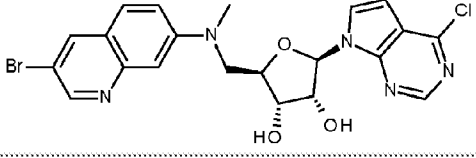
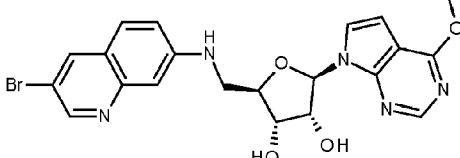
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
32		B4	Intermediar 73
33		B2	Intermediar 124
34		B2	Intermediar 54
35		B1	Intermediar 84
36		B2	Intermediar 125
37		B5	Intermediar 81

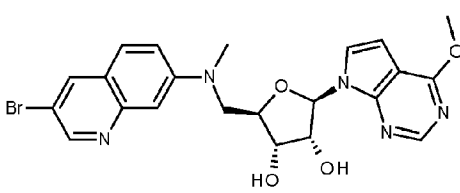
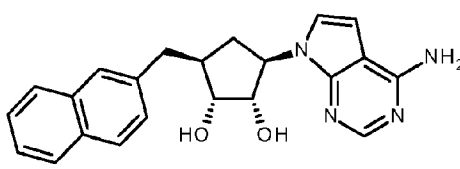
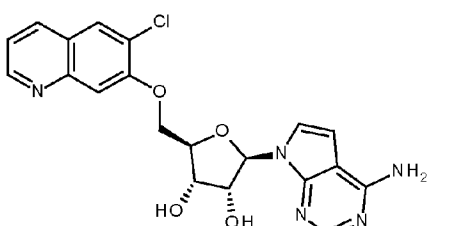
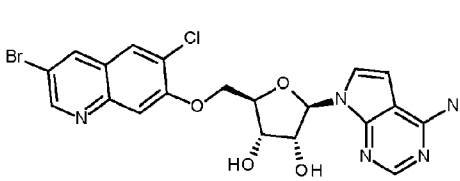
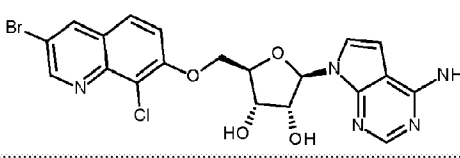
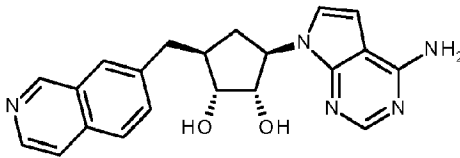
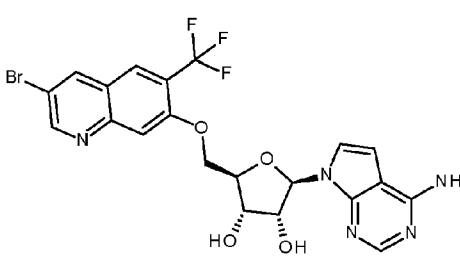
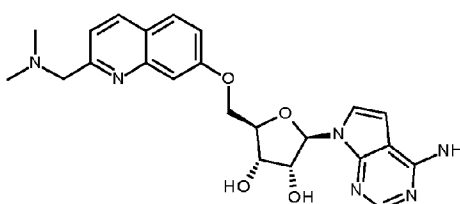
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
38		B5	Intermediar 82
39		B4	Intermediar 75
40		B4	Intermediar 76
41		B5	Intermediar 83
42		B5	Intermediar 87
43		B5	Intermediar 88
44		B3	Intermediar 126
45		B2	Intermediar 153

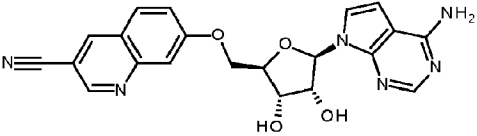
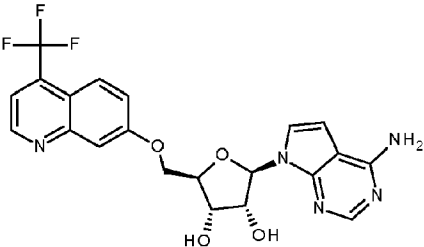
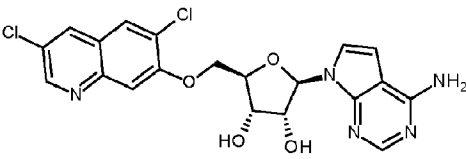
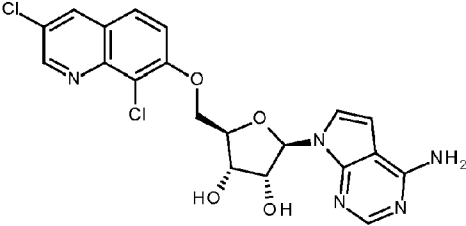
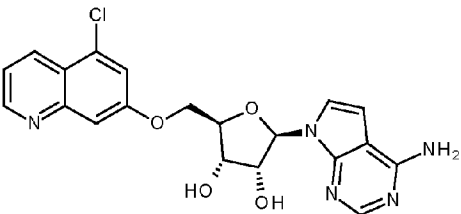
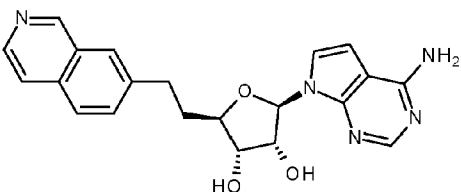
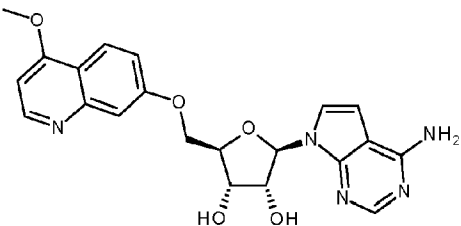
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
46		B1	Intermediar 127
47		B1	Intermediar 128
48	 HCl	B1	Intermediar 129
49		B1	Intermediar 130
50		B1	Intermediar 131
51		B1	Intermediar 132
52		B1	Intermediar 133

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
53		B1	Intermediar 134
54		B1	Intermediar 135
54a	 2HCl	B1	Intermediar 135
55		B1	Intermediar 137
56		B1	Intermediar 146
57		B1	Intermediar 138
57a		B1	Intermediar 136

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
58		B1	Intermediar 147
59		B1	Intermediar 148
60		B1	Intermediar 149
61		B1	Intermediar 150
62		B1	Intermediar 150
63		B2	Intermediar 139
64		B1	Intermediar 141
65		B1	Intermediar 142

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
66		B1	Intermediar 143
82	 ·2HCl	B1	Intermediar 188
83	 ·2HCl	B1	Intermediar 192
84		B20	Intermediar 193
85		B1	Intermediar 194
86		B2	Intermediar 96
87		B2	Intermediar 195

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
88		B2	Intermediar 196
90		B1	Intermediar 198
91		B5	Intermediar 199
92		B3	Intermediar 201
94		B3	Intermediar 206
95		B1	Intermediar 209
96		B3	Intermediar 211
97		B3	Intermediar 213

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
98		B2	Intermediar 214
99		B3	Intermediar 215
100		B3	Intermediar 217
101		B3	Intermediar 219
102		B3	Intermediar 221
103		B1	Intermediar 226
104		B3	Intermediar 227
105		B3	Intermediar 228

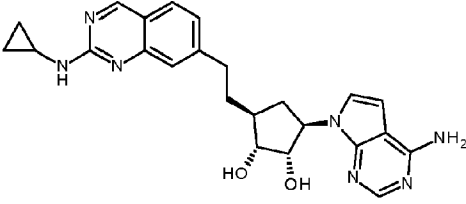
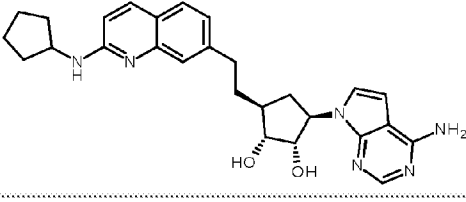
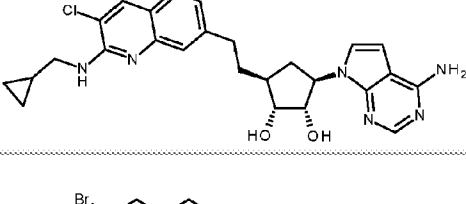
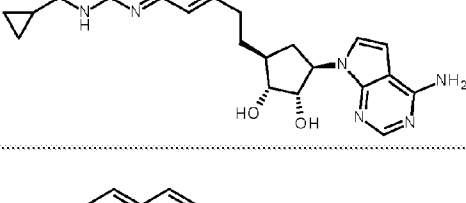
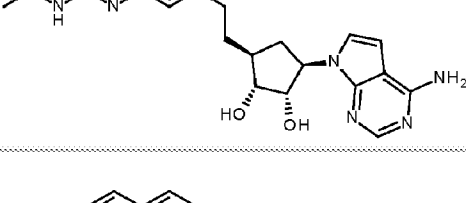
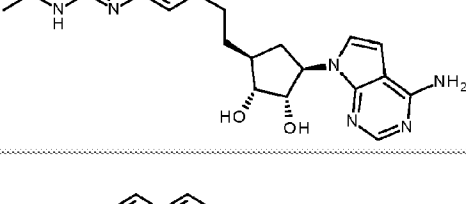
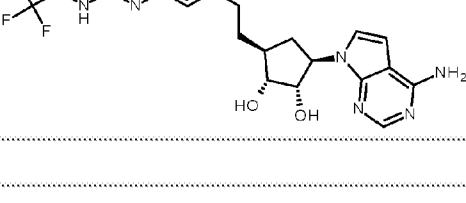
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
106		B3	Intermediar 230
107		B3	Intermediar 232
108		B20	Intermediar 234
109		B3	Intermediar 236
110		B1	Intermediar 237
111		B20	Intermediar 239
112		B3	Intermediar 241

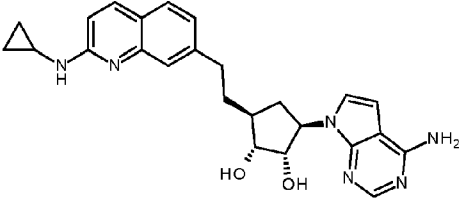
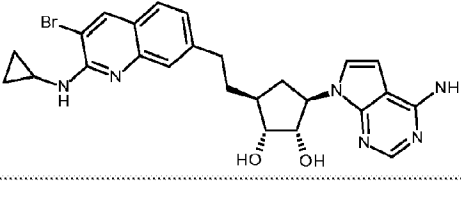
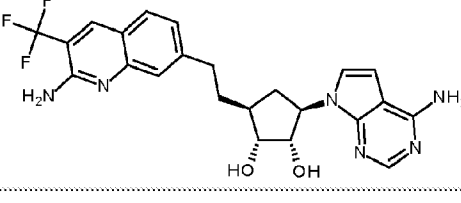
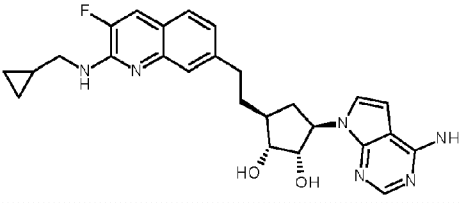
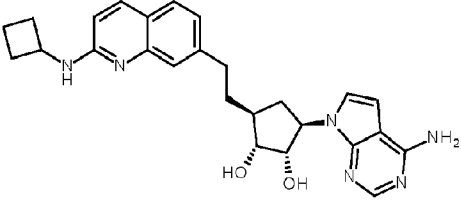
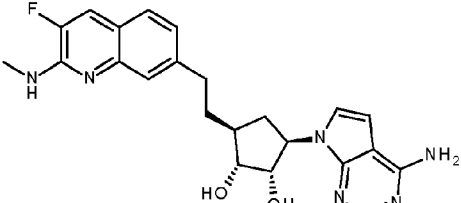
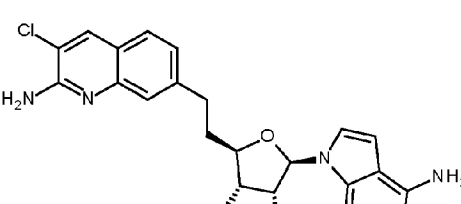
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
113		B1	Intermediar 243
114		B1	Intermediar 245
115		B1	Intermediar 159
120		B3	Intermediar 247
121		B1	Intermediar 248
122		B1	Intermediar 250
123		B1	Intermediar 252

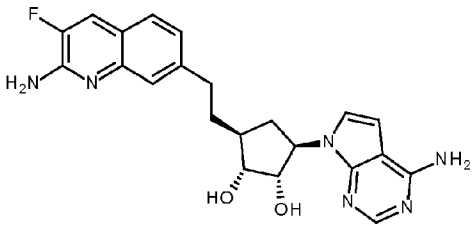
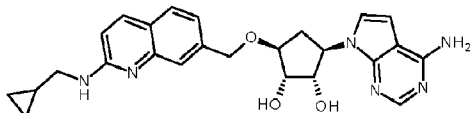
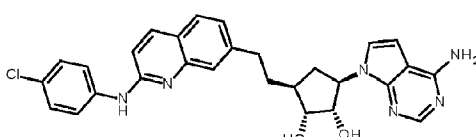
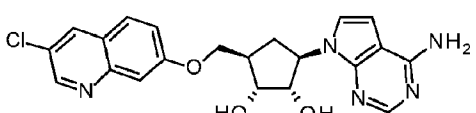
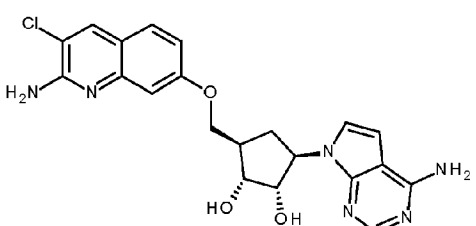
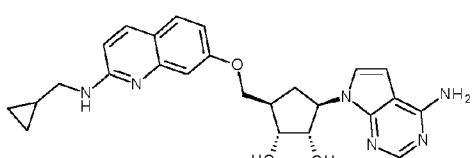
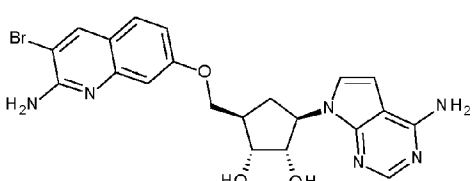
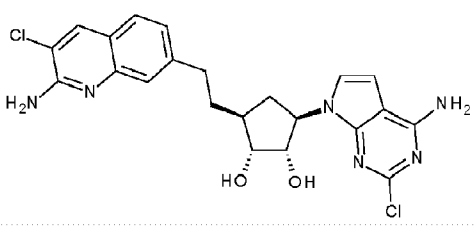
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
124		B1	Intermediar 255
125		B1	Intermediar 257
126		B1	Intermediar 258
127		B1	Intermediar 254
128		B1	Intermediar 259
129		B20	Intermediar 261
130		B2	Intermediar 262
131		B2	Intermediar 264

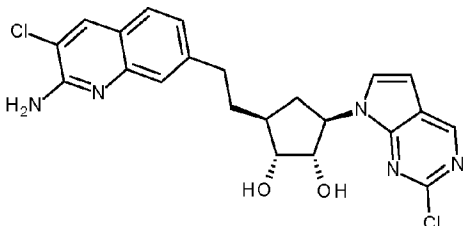
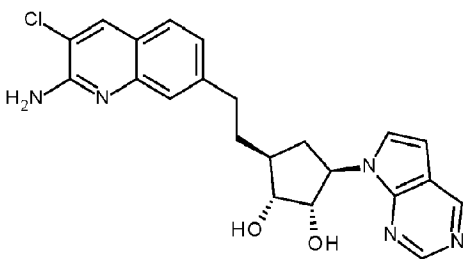
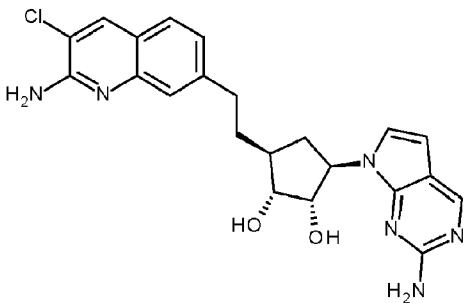
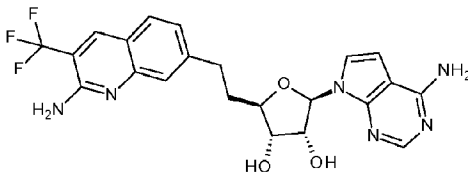
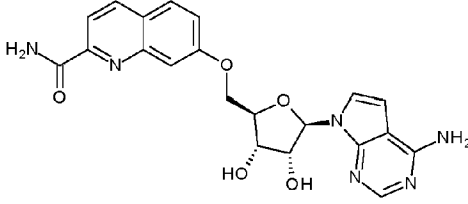
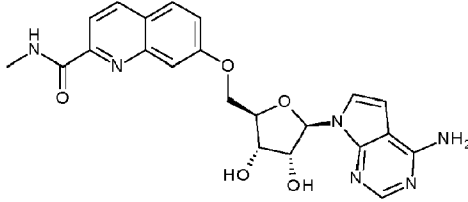
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
132		B2	Intermediar 265
133		B1	Intermediar 266
134		B1	Intermediar 267
135		B1	Intermediar 269
136		B2	Intermediar 270
137		B2	Intermediar 271
138		B2	Intermediar 272

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
139		B1	Intermediar 273
140		B1	Intermediar 275
141		B1	Intermediar 278
142		B3	Intermediar 279
143		B1	Intermediar 281
144		B20	Intermediar 286
145		B1	Intermediar 289

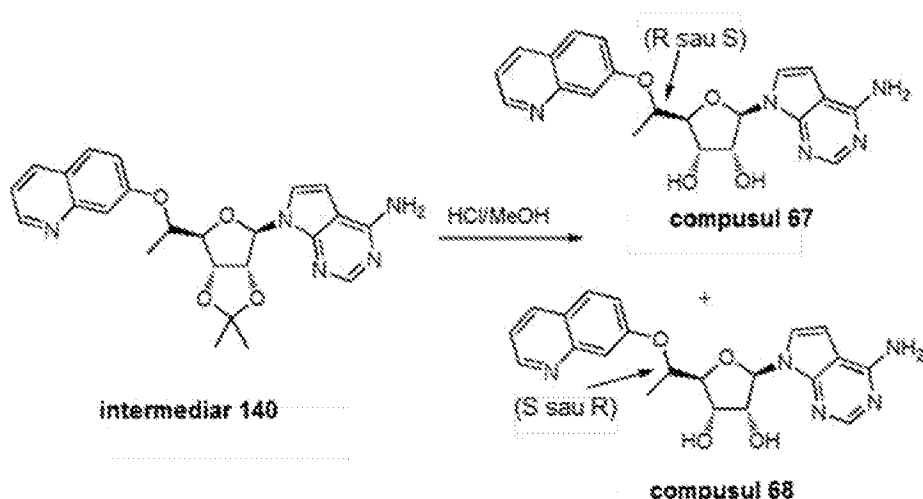
Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
146		B1	Intermediar 292
147		B1	Intermediar 295
148		B1	Intermediar 298
149		B2	Intermediar 301
150		B2	Intermediar 304
151		B1	Intermediar 307
152		B1	Intermediar 310

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
153		B1	Intermediar 313
154		B1	Intermediar 316
155		B1	Intermediar 319
156		B1	Intermediar 322
157		B1	Intermediar 325
158		B1	Intermediar 328
159		B1	Intermediar 331

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
160		B1	Intermediar 334
161		B1	Intermediar 337
222		B1	Intermediar 504
223		B1	Intermediar 462
224		B1	Intermediar 464
236		B1	Intermediar 484
240		B1	Intermediar 496
241		B1	Intermediar 498

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
			
242		B1	Intermediar 500
243		B1	Intermediar 501
244		B20	Intermediar 514
245		B2	Intermediar 516
246		B1	Intermediar 518
247		B1	Intermediar 520

Compus	Structură	Protocol de reacție	Materie primă
248		B1	Intermediar 522
249		B2	Intermediar 524
251		B2	Intermediar 532

Exemplul B6**Prepararea compusului 67 și a compusului 68**

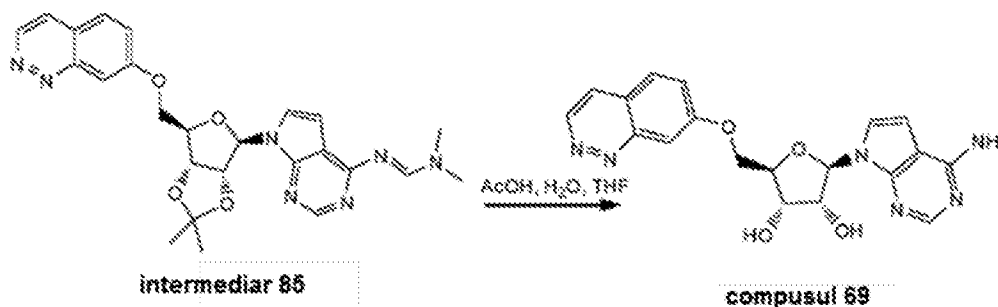
5

Intermediar 140 (210 mg, brut, $\approx 0,399$ mmoli) a fost dizolvat în 5 ml de HCl/MeOH. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 7 de ore. Reacția a fost stinsă prin adăugare de NH_3/MeOH pentru a ajusta pH-ul la aproximativ 8 la 0°C . Solidul rezultat a fost apoi îndepărtat prin filtrare și a fost spălat cu CH_2Cl_2 (10 ml), și filtratul organic combinat a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține produsul brut. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (condiție HPLC:

10

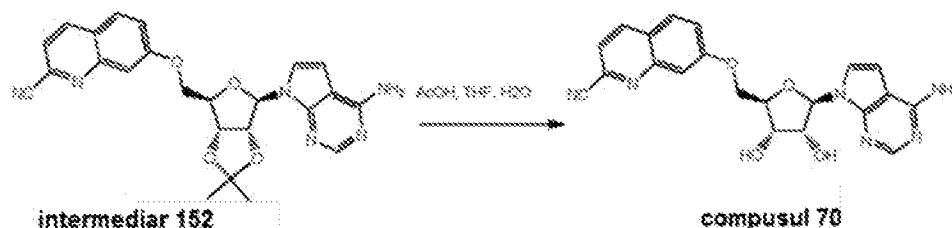
Coloane: Phenomenex Gemini 150*25mm*10µm; eluare cu gradient de fază mobilă cu 21% apă în ACN;) pentru a se obține **compusul 67** (40 mg) și **compusul 68** (52 mg) sub forma unui solid alb.

Exemplul B7



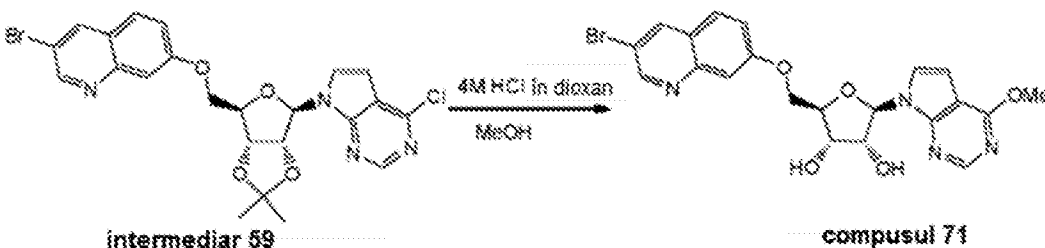
Amestecul de reacție de **intermediar 85** (150 mg, ≈0,233 mmoli) în 5 mL de amestec de solvent AcOH, apă și THF cu unraport 13:7:3, a fost agitat peste noapte la 60°C. Apoi amestecul a fost agitat la 80°C timp de 1 zi. Solventul a fost concentrat în vid. Solventul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost dizolvat în 4 ml de MeOH, și pH-ul a fost ajustat la aproximativ 9 cu Na₂CO₃ solid. Solventul a fost purificat prin HPLC preparativă (condiție HPLC: Coloane: Gemini 150*25mm*5µm; gradient de eluare cu apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v):ACN de la 97:3 la 67:33, pentru a se obține **compusul 69** sub forma unui solid alb. (13 mg, randament 14 %).

Exemplul B8

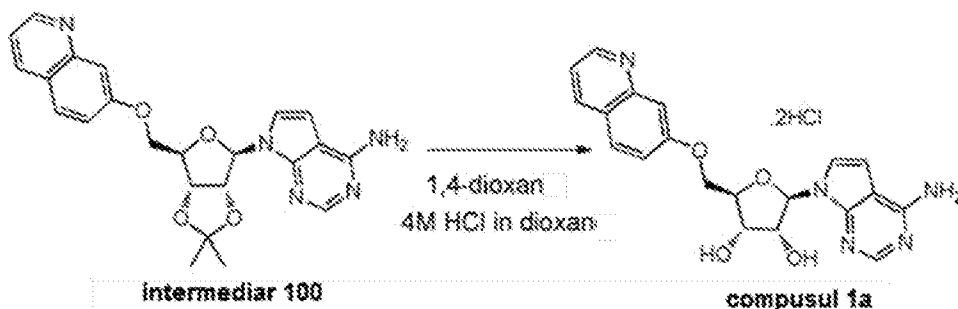


Intermediar 152 (425 mg, 0,927 mmoli) a fost dizolvat în amestecul de soluție de AcOH (22 mL), THF (5 mL) și H₂O (12 mL). Amestecul a fost agitat la 50°C timp de 12 ore. Solventul a fost concentrat în vid. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (gradient de eluare: 0,05% NH₃.H₂O în MeOH/0,05 % NH₃.H₂O în H₂O). Solventul combinat a fost evaporat pentru a se obține produsul dorit, **compusul 70**, sub forma unui solid (69,3 mg, randament 18 %).

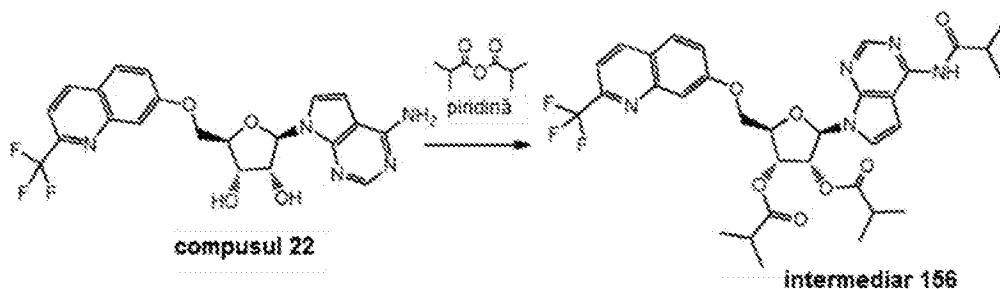
Exemplul B9



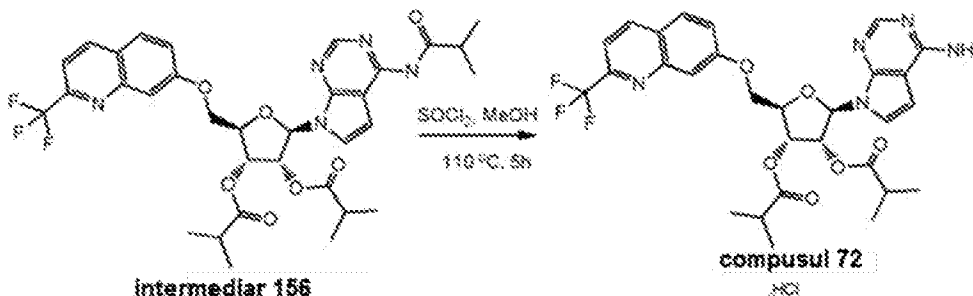
La o soluție de **intermediar 59** (187 mg, ≈0,18 mmoli) în 1,4-dioxan (5 mL) a fost adăugat HCl 4M în dioxan (0,46 mL, 1,8 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost stinsă prin adăugarea a 1,5 mL de soluție 7N de NH₃ în MeOH. Solvenții au fost evaporați. Reziduul a fost dizolvat în diclormetan cu metanol (q.s.), și apoi a fost purificat pe o coloană de SiO₂, tip Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40, pe un sistem de purificare Armen Spot II Ultimate folosind diclormetan și metanol ca eluenți într-un gradient începând de la 100% DCM pentru 5 volume de coloană și terminând cu 40 % MeOH și 60 % DCM peste 25 de volume de coloane. Frațiunile care conțin produsul au fost combinate, și solvenții au fost evaporați obținându-se 62 mg de amestec de produs brut. Amestecul de produs brut a fost purificat prin Prep-HPLC (fază staționară: RP XBridge Prep C18 OBD-10µm, 30x150 mm, fază mobilă: 0,25% soluție de NH₄HCO₃ în apă, CH₃CN), pentru a se obține **compusul 71** (5,5 mg, randament 6%).

Exemplul B10**Prepararea compusului 1a**

La o soluție de *intermediar 100* (9,26 g, ≈17,5 mmoli) în 1,4-dioxan (300 mL) a fost adăugat HCl 4M în 1,4-dioxan (43,8 mL, 175 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost turnat într-un pahar de laborator cu DIPE (1 L). Suspensia a fost agitată timp de 20 de minute, și apoi solvenții au fost îndepărtați prin decantare. Precipitatul rămas a fost recristalizat în EtOH. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare, a fost spălat cu DIPE și apoi a fost uscat in vid la 50°C obținându-se *compusul 1a* sub forma unei sări cu 2 echivalenți de HCl (8,33 g, randament cantitativ).

Exemplul B11**Prepararea compusului 72 (cu ajutorul intermediarului 156)****Etapă a:**

A fost adăugată anhidridă izobutirică (2,36 mL, 14,2 mmoli) la o soluție agitată de *compus 22* (688,3 mg, 1,418 mmoli) în piridină (25 mL, 310,361 mmoli) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la 50°C timp de 18 ore. Solvenții au fost evaporați. Reziduul a fost co-evaporat cu toluen. Reziduul a fost dizolvat în DCM și a fost purificat pe coloană de SiO₂, tip Grace Reveleris SRC, 40 g, Si 40, pe un sistem de purificare Armen Spot II Ultimate folosind DCM și MeOH ca eluenți într-un gradient care începe de la 100 % DCM pentru 5 volume de coloană și se termină cu 40 % MeOH și 60 % DCM peste 30 de volume coloane. Frațiunile dorite au fost combinate, și solvenții au fost evaporați obținându-se 0,94 g de *intermediar 156*.

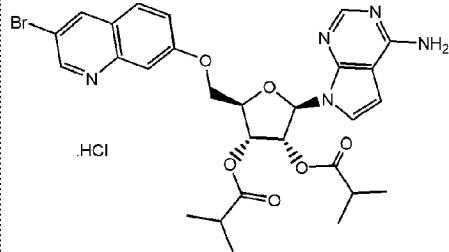
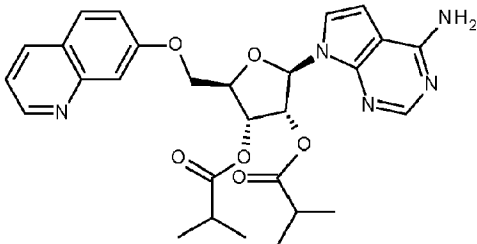
Etapă b:

O soluție de *intermediar 156* (0,94 g, 1,372 mmoli) și SOCl₂ (99,493 μL, 1,372 mmoli) în MeOH (20 mL, 0,791 g/mL, 493,725 mmoli) a fost agitată și încălzită la 110°C utilizând iradiere cu microunde timp de 5 ore. Solvenții au fost evaporați. Reziduul a fost dizolvat în DCM și a fost purificat pe coloană de SiO₂, tip Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40, pe un sistem de purificare Armen Spot II Ultimate folosind DCM și MeOH ca eluenți într-un gradient care începe de la 100 % DCM pentru 10 volume de coloană și se termină cu 20 % MeOH și 80 % DCM peste 30 de volume coloane. Frațiunile

care conțin produsul au fost combinate, și solvenții au fost evaporați obținându-se **compus 72** (HCl) (0,66 g, randament 74 %).

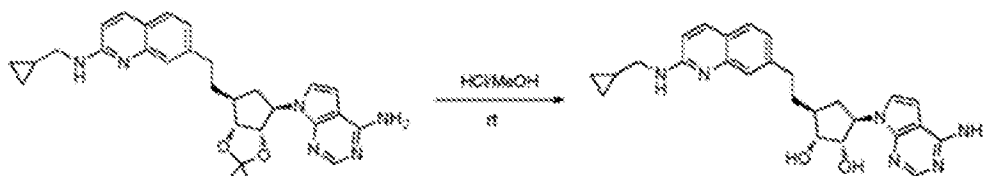
Compusul de mai jos a fost preparat printr-un protocol de reacție analog cu exemplul B11 folosind materiile prime adecvate (Tabelul 22).

5 Tabelul 22:

Compus	Structură	Materie primă
73		Compus 1
89		Compus 2

Exemplul B12

Prepararea compusului 74



intermediat 160

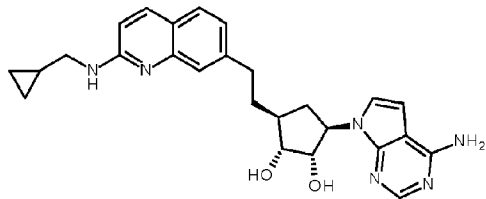
Compusul 74

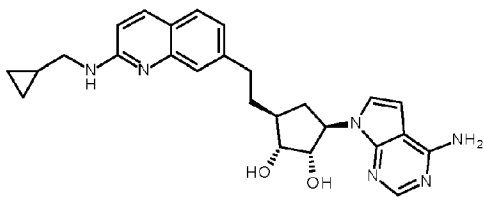
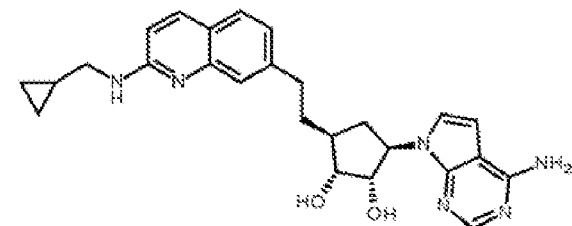
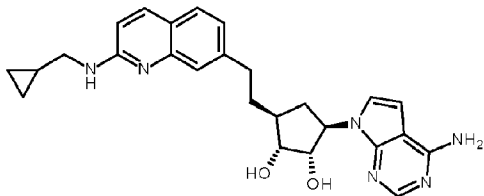
La o soluție de **intermediat 160** (3,45g, 6,9 mmoli) în MeOH (10 mL) a fost adăugat HCl/MeOH (4N, 10 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră.

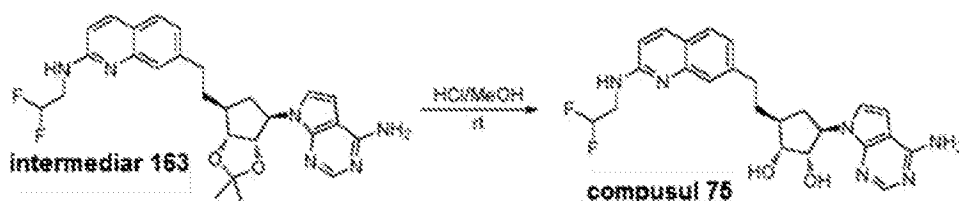
Amestecul a fost liofilizat pentru a se obține **Compusul brut 74 fracțiunea 1**, care a fost purificat prin prep-HPLC (Coloană: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80mm 10 μm, condiție: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-ACN, inițial B: 30%, final B: 60, Gradient de timp (min): 22, Debit (ml/min): 120). Frațiunile dorite au fost colectate și liofilizate pentru a se obține **Compusul brut 74 fracțiunea 2**, care a fost purificat suplimentar prin prep-HPLC (Column Phenomenex Gemini 150*25mm*10μm, Condiție: gradient de apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-ACN. Frațiunile dorite au fost colectate și liofilizate pentru a se obține **Compusul 74** (1383 mg, randament: 43,1%) sub forma unui solid.

Forme de sare de **Compus 74** au fost preparate conform procedurilor cele mai recente, cunoscute persoanei de specialitate (Tabelul 44).

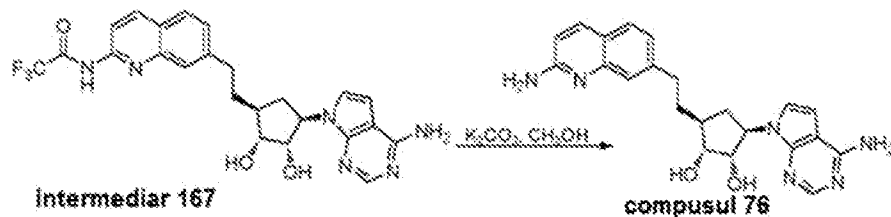
Tabelul 44:

Compus	Structură	Materie primă
116		Compusul 74

Compus	Structură	Materie primă
117	 $\cdot\text{HCOOH}$	Compusul 74
118	 $\cdot\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ (acid citric)	Compusul 74
119	 $\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ trans	Compusul 74

Exemplul B13**Prepararea compusului 75**

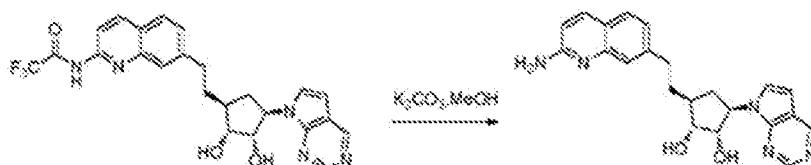
O soluție de *intermediar 163* (680 mg, $\approx 1,04$ mmoli) în MeOH (q.s.) a fost dizolvată în HCl/MeOH (4M, 15mL), a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost alcalinizat cu $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ to pH > 7. Soluția a fost spălată cu H_2O (100 ml), a fost extras cu acetat de etil (150 ml x3). Straturile organice combinate au fost uscate (Na_2SO_4), au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid maro. Produsul brut a fost purificat prin prep-HPLC (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 mm, 5 pm; Condiție: gradient de apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-MeOH). Frațiunile dorite au fost colectate și liofilizate pentru a se obține **Compusul 75** (129,8 mg, randament: 26,4%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B14**Prepararea compusului 76**

Amestecul de **intermediar 167** (250 mg) și K_2CO_3 (185,3 mg, 1,34 mmoli) în MeOH (3 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și evaporat în vid pentru a se obține produsul brut. Acesta a fost purificat prin HPLC preparativă (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 mm, 5 μ m, Condiție: apă în gradient (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-MeOH). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **Compusul 76** sub forma unui solid alb (82,2 mg, randament 45,3 %).

Exemplul B15

Prepararea compusului 77



intermediar 169

compusul 77

Amestecul de **intermediar 169** (120 mg, $\approx 0,185$ mmoli) și K_2CO_3 (76,40 mg, 0,554 mmoli) în metanol (3 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și evaporat în vid pentru a se obține un produs brut. Produsul brut a fost purificat prin prep-HPLC (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 mm, 5 μ m, Condiție: apă în gradient (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-MeOH). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **Compusul 77** sub forma unui solid alb (21,4 mg, randament 29,4 %).

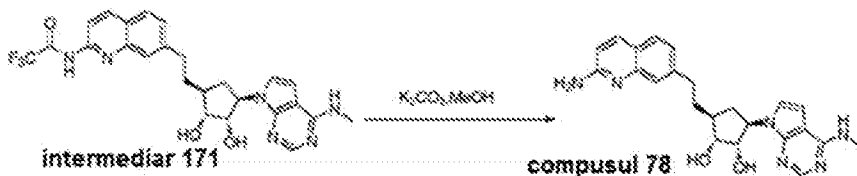
Compușii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **compusului 77** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 48).

Tabelul 48:

compus	Structură	Materii prime
250		<i>intermediar 527</i>
252		<i>intermediar 535</i>

Exemplul B16

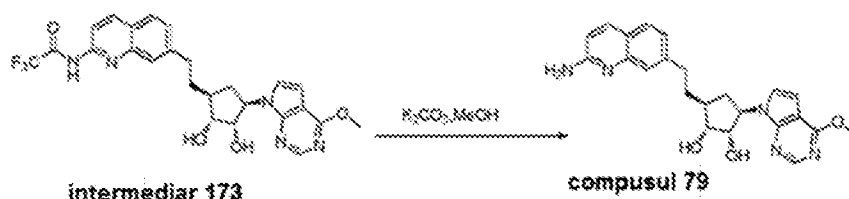
Prepararea compusului 78



intermediar 171

compusul 78

Amestecul de **intermediar 171** (160 mg, $\approx 0,273$ mmoli) și K_2CO_3 (113,073 mg, 0,819 mmoli) în metanol (3 ml) a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și evaporat în vid pentru a se obține produsul brut. Acesta a fost purificat prin prep-HPLC (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 mm, 5 μ m, Condiție: apă în gradient (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-MeOH). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **Compusul 78** (87,2 mg, randament 75,3 %) sub forma unui solid alb.

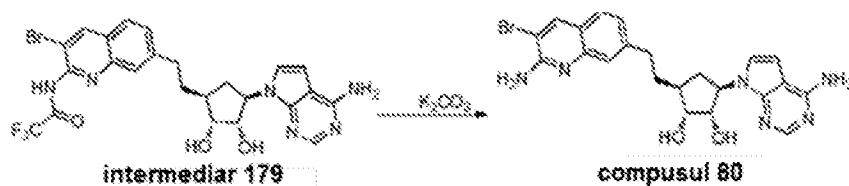
Exemplul B17**Prepararea compusului 79**

- 5 Amestecul de **intermediar 173** (250 mg, $\approx 0,241$ mmoli) și K_2CO_3 (99,6 mg, 0,72 mmoli) în metanol (3 ml) a fost agitat la 50°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și evaporat în vid pentru a se obține produsul brut. Acesta a fost purificat prin HPLC preparativă (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 mm, 5 μ m, Condiție: apă în gradient (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-MeOH). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **Compusul 79** (96,1 mg, randament
- 10 94,5 %) sub forma unui solid alb.

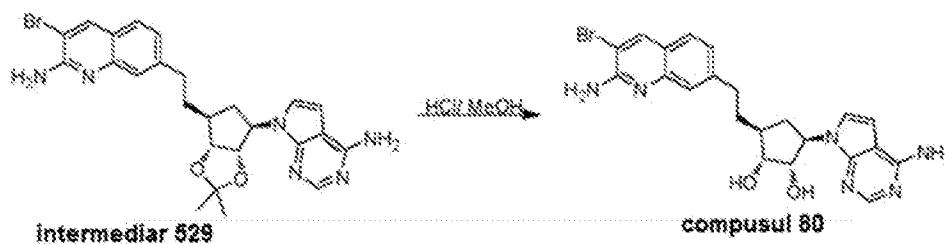
Compusul de mai jos a fost preparat printr-un protocol de reacție analog cu cel al **Compusului 79** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 45).

Tabelul 45:

Compus	Structură	Materie primă
228		Intermediate 472

Exemplul B18**Prepararea compusului 80**

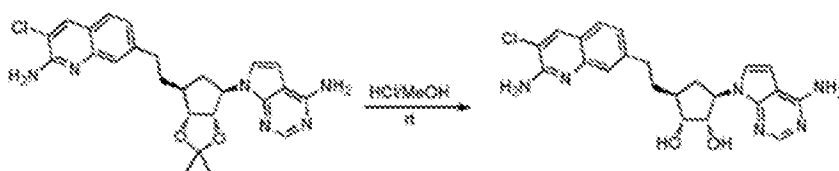
- 20 Amestecul de **intermediar 179** (350 mg) și K_2CO_3 (102 mg, 0,74 mmoli) în metanol (3 mL) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat și evaporat în vid pentru a se obține un produs brut. Produsul brut a fost purificat prin prep-HPLC (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 mm, 5 μ m, Condiție: gradient de apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-ACN). Frațiunile dorite au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține **Compusul 80** (113,3 mg, randament 94,9 %) sub forma unui solid alb.

Preparare alternativă a Compusului 80

Intermediar 529 (21 g, 40,12 mmoli) a fost dizolvat în HCl/MeOH (250 mL). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 de ore. Solventul a fost concentrat în vid. Apoi a fost adăugată H₂O (100 ml). pH-ul a fost ajustat la aproximativ 9 prin adăugare progresivă de Na₂CO₃ apos (800 ml). Precipitatul a fost filtrat pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost recristalizat din EtOH (250 ml) pentru a se obține 11,4 g de **Compus 80** sub forma unui solid alb. Filtratul de recristalizare a fost concentrat în vid. Acest reziduu a fost adăugat la EtOH (50 mL) și a fost refluxat timp de 3 ore. Reacția a fost răcită și precipitatul a fost filtrat pentru a se obține încă 2,2 g de **Compus 80**. Filtratul din a doua recristalizare a fost concentrat în vid pentru a se obține încă 2,2 g de **Compus 80**.

Exemplul B19

Prepararea compusului 81



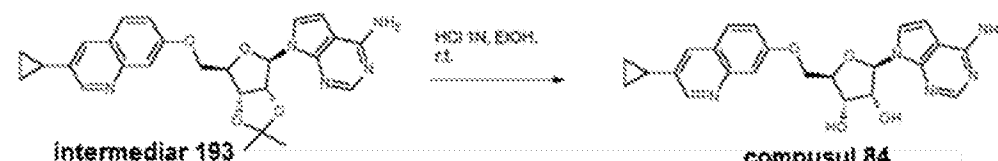
intermediar 184

compusul 81

Amestecul de **intermediar 184** (800 mg, 1,67 mmoli) și HCl în metanol (15 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2h. Amestecul a fost neutralizat cu NH₄OH. Amestecul a fost extras cu EtOAc (20 mLx 3). Faza organică a fost evaporată, și produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC (gradient: apă (10 mM NH₄HCO₃)-ACN). Solventul combinat a fost evaporat pentru a se obține **Compus 81** (280 mg, randament 38%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B20

Prepararea compusului 84



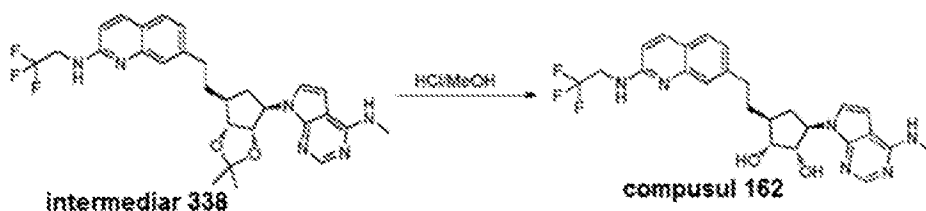
intermediar 193

compusul 84

Intermediar 193 (110 mg, 0,23 mmoli) în EtOH (3,5 ml) a fost agitat la temperatura camerei. A fost adăugat prin picurare HCl 1N (2,3 ml, 2,3 mmoli). Agitarea a fost continuată timp de 72 de ore. Apoi amestecul de reacție a fost tratat cu NH₃ 28% în apă (0,235 ml, 3,5 mmoli). Produsul a început să precipite. Precipitatul a fost filtrat și a fost spălat cu EtOH/H₂O în raport de 9 la 1 și obținându-se **compus 84** (90 mg, randament 89%).

Exemplul B21

Prepararea compusului 162



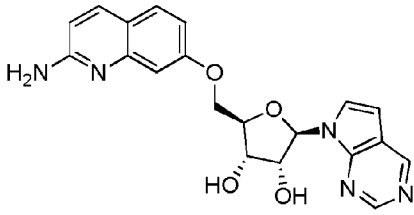
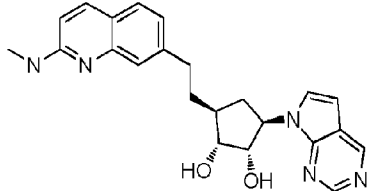
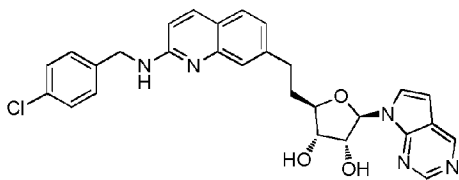
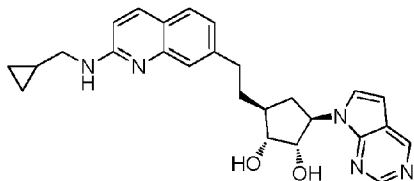
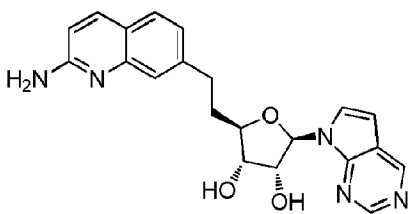
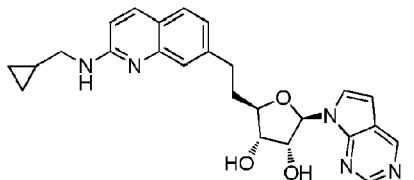
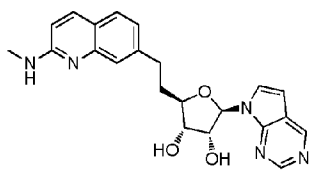
intermediar 338

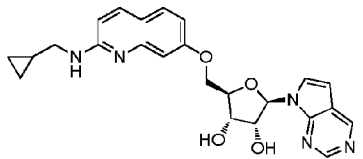
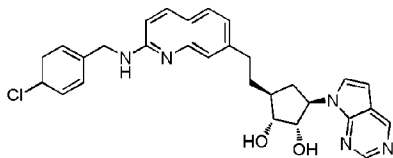
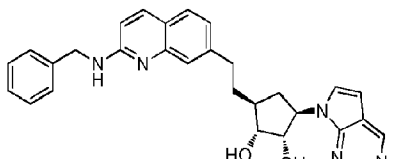
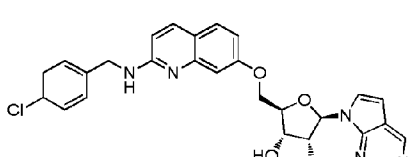
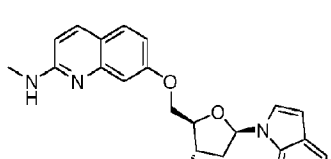
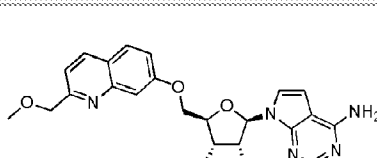
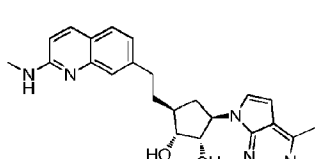
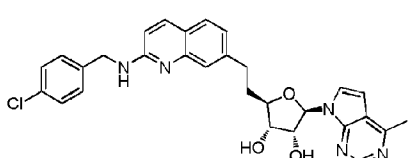
compusul 162

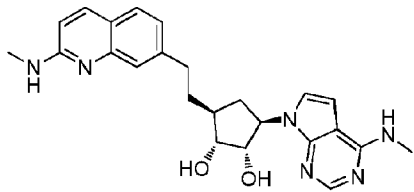
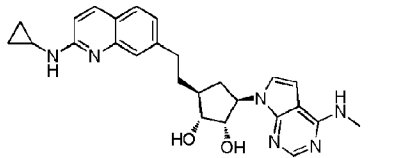
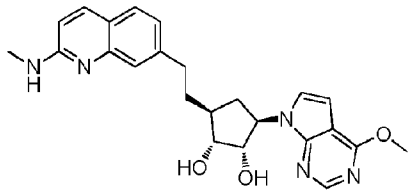
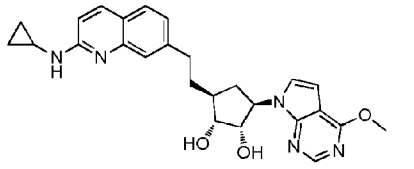
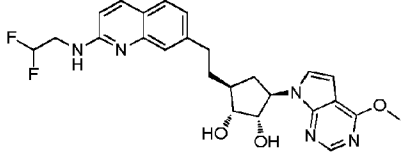
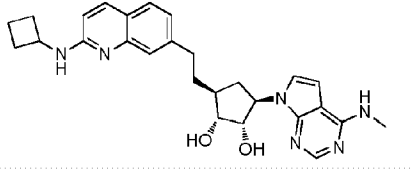
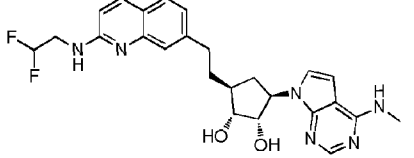
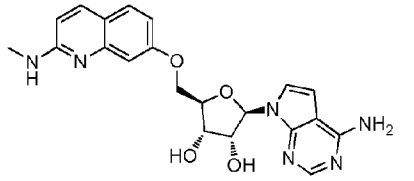
O soluție de **intermediar 338** (520 mg, 0,96 mmoli) în **HCl/MeOH** (4N, 7 mL) și MeOH (2 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată. Reziduu a fost dizolvat în H₂O (3mL) și a fost alcalinizat cu NH₃.H₂O apos. S-a format un precipitat și a fost colectat. Solidul a fost purificat prin prep-HPLC: condiții; A: (apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-B: ACN, B inițial 30%, B final 60%). Frațiunile dorite au fost colectate și liofilizate pentru a se obține produsul (250 mg). Produsul a fost purificat suplimentar prin prep-SFC (Coloană OD (250 mm x 30 mm, 10 μm); Condiții A: 0,1% hidroxid de amoniu v/v), B: EtOH; B inițial 35%, B final 35%; debit (ml/min) 60). Frațiunile dorite au fost colectate și liofilizate pentru a se obține **compus 162** (206 mg, randament 43%) sub forma unui solid.

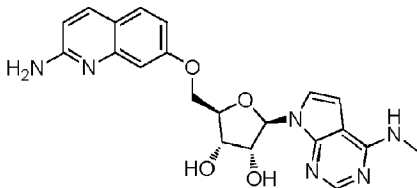
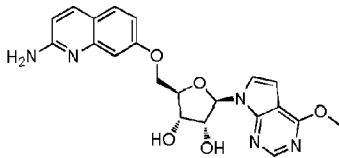
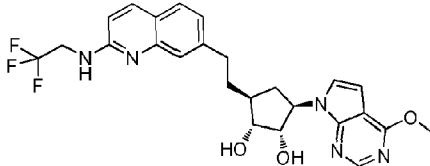
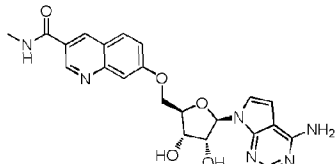
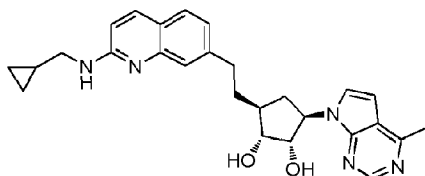
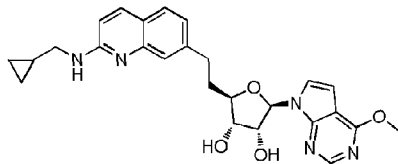
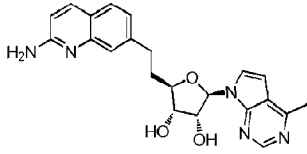
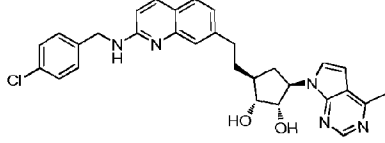
Compușii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **compusului 162** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 46).

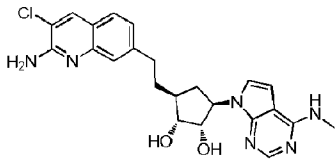
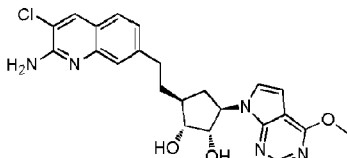
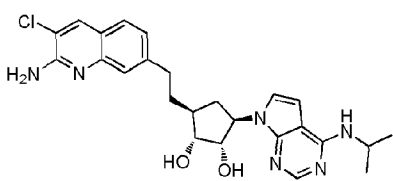
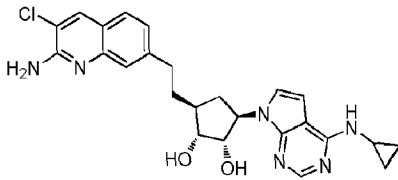
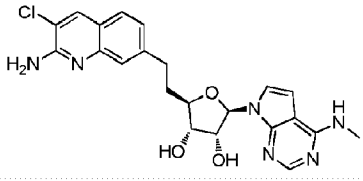
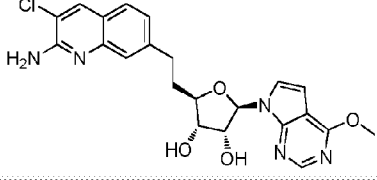
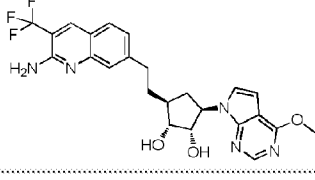
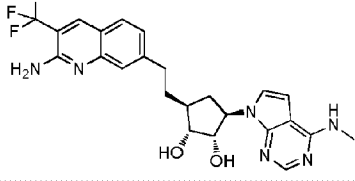
Tabelul 46:

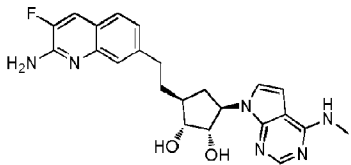
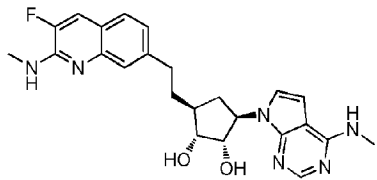
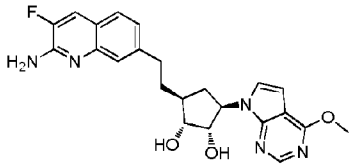
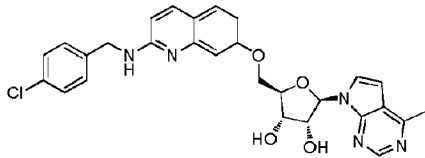
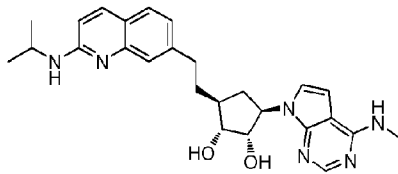
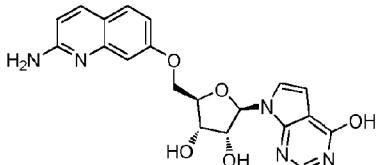
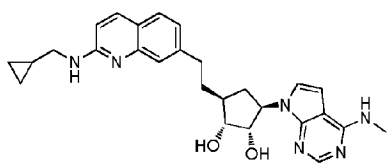
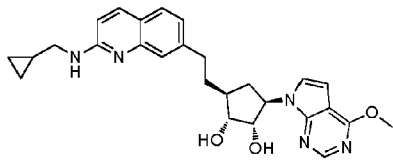
Compus	Structură	Materii prime
163		Intermediar 353
164		Intermediar 354
165		Intermediar 355
166		Intermediar 356
167		Intermediar 357
168		Intermediar 358
169		Intermediar 359
170		Intermediar 360

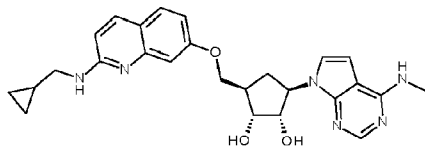
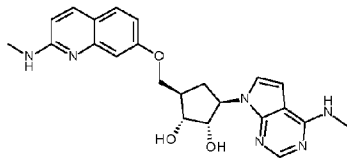
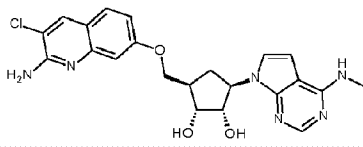
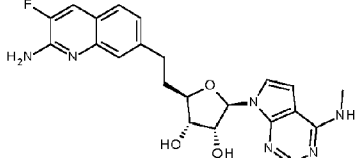
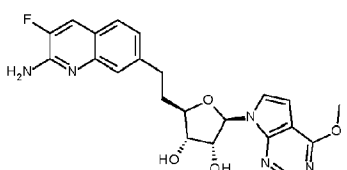
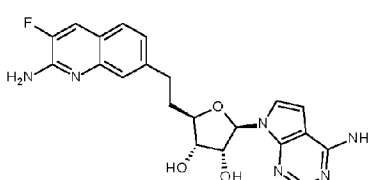
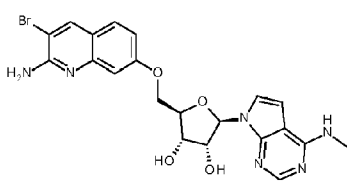
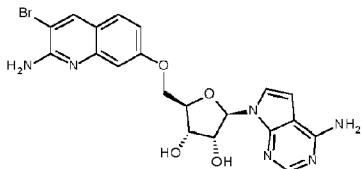
Compus	Structură	Materii prime
		
171		Intermediar 361
172		Intermediar 362
173		Intermediar 401
174		Intermediar 402
175		Intermediar 417
176		Intermediar 377
177		Intermediar 378
178		Intermediar 339

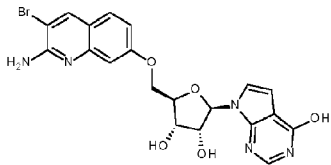
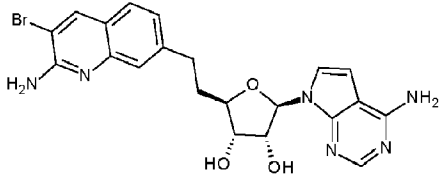
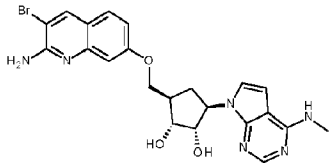
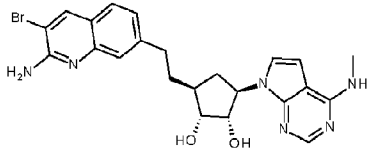
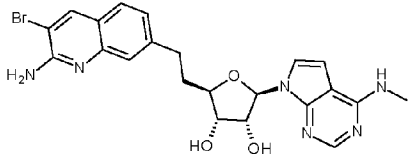
Compus	Structură	Materii prime
		
179		Intermediar 340
180		Intermediar 367
181		Intermediar 368
182		Intermediar 369
183		Intermediar 341
184		Intermediar 342
185		Intermediar 403
186		Intermediar 343

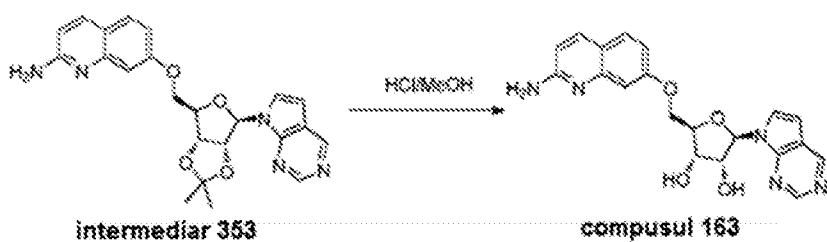
Compus	Structură	Materii prime
		
187		Intermediar 365
188		Intermediar 366
189		Intermediar 404
190		Intermediar 379
191		Intermediar 375
192		Intermediar 380
193		Intermediar 381
194		Intermediar 344

Compus	Structură	Materii prime
		
195		Intermediar 371
196		Intermediar 345
197		Intermediar 346
198		Intermediar 347
199		Intermediar 372
200		Intermediar 373
201		Intermediar 348
202		Intermediar 349

Compus	Structură	Materii prime
		
203		Intermediar 350
204		Intermediar 374
205		Intermediar 376
206		Intermediar 351
208		Intermediar 385
209		Intermediar 405
210		Intermediar 375
225		Intermediar 465

Compus	Structură	Materii prime
		
226		Intermediar 467
227		Intermediar 470
229		Intermediar 474
230		Intermediar 475
231		Intermediar 476
232		Intermediar 479
233		Intermediar 480
234		Intermediar 481

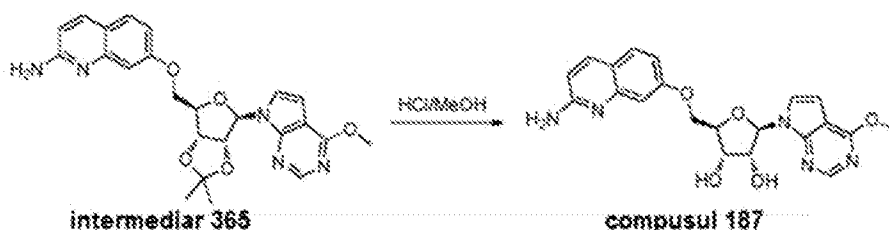
Compus	Structură	Materii prime
		
235		Intermediar 483
237		Intermediar 486
238		Intermediar 489
239		Intermediar 492

Exemplul B22**Prepararea compusului 163**

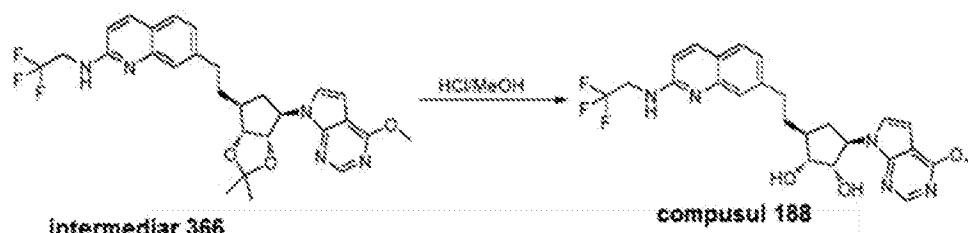
Un amestec de *intermediat 353* (260 mg, 0,49 mmoli) în acid clorhidric/*MeOH* (4N, 1 ml) și *MeOH* (1 ml) a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată. Reziduul a fost alcalinizat cu $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ până la $\text{pH} > 8$. Reziduul a fost purificat prin HPLC: Coloană: Gemini 150 x 25 mm 5 μm ; condiții: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v), B: *MeCN*; la început: A (89%) și B (11%), la sfârșit: A (59%) și B (41%); Gradient de timp (min) 10; 100% B Timp de menținere (min) 2; Debit (ml/min) 25. Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate. Reziduul a fost liofilizat pentru a se obține *compus 163* (93,4 mg, randament 48,6 %) sub forma unui solid.

Exemplul B23**Prepararea compusului 185**

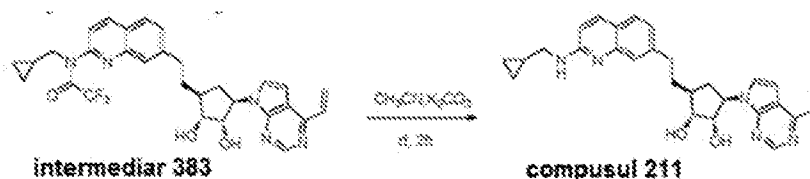
O soluție de *intermediar 403* (600 mg, 1,28 mmoli) în acid clorhidric/*MeOH* (4N, 2,7 ml) și *MeOH* (1 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 4 ore. Reacția a fost concentrată. Reziduul a fost alcalinizat cu $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ până la $\text{pH} > 8$. S-a format un precipitat și a fost colectat prin filtrare. Precipitatul a fost spălat cu apă și MTBE. Precipitatul a fost liofilizat pentru a se obține *compus 185* (345 mg, 61% randament) sub forma unui solid.

Exemplul B24**Prepararea compusului 187**

O soluție de *intermediar 365* (250 mg, 0,54 mmoli) în acid clorhidric/*MeOH* (4N, 1,52 mL) și *MeOH* (1 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată. Reziduul a fost alcalinizat cu $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ până la $\text{pH} > 8$ și a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC: coloană: Gemini 150 x 25 mm, 5 μm ; condiții: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v), B: ACN); la început: A (89%) și B (11%), la sfârșit: A (59%) și B (41%); gradient de timp (min) 10; 100% B timp de păstrare (min) 2; debit (ml/min) 25. Frațiunile dorite au fost colectate și concentrate. Reziduul a fost liofilizat pentru a se obține *compus 187* (29,4 mg, randament 13%) sub forma unui solid.

Exemplul B 25**Prepararea compusului 188**

O soluție de *intermediar 366* (410 mg, 0,76 mmoli) în acid clorhidric/*MeOH* (4N, 7 mL) și *MeOH* (2 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 1 oră. Reacția a fost concentrată. Reziduul a fost dizolvat în H_2O (3mL) și a fost alcalinizat cu $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ apos. S-a format un precipitat și a fost colectat. Solidul a fost purificat prin prep-HPLC (Phenomenex Gemini 150 x 25 mm, 10 μm ; condiții: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v), B: ACN); la început: A (70%) și B (30%), la sfârșit: A (40%) și B (60%); gradient de timp (min) 10; 100% B timp de menținere (min) 3; debit (ml/min) 25. Frațiunile dorite au fost colectate și liofilizate pentru a se obține *compus 188* (131,3mg, 34,5%) sub forma unui solid.

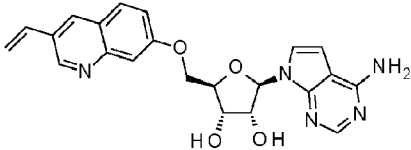
Exemplul B26**Prepararea compusului 211**

A fost adăugat carbonat de potasiu (155 mg, 1,1 mmoli) la *intermediar 383* (0,3 g, 0,376 mmoli) în CH₃CN (10 ml). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost evaporat în vid. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150x30 mm 5μm; Condiție: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-ACN, inițial: B 35%, final: B 65%, Gradient de timp (min): 10, 100%B Timp de menținere (min): 3, Debit (ml/min): 25). Solventul combinat a fost evaporat pentru a se obține produsul sub forma unui solid alb. Produsul a fost purificat prin separare SFC (Coloană: OJ (250mm x 30mm, 10μm), Condiție: A: (0,1% hidroxid de amoniu v/v) - B: EtOH, Inițial: B 50%, final: B 50%, Debit (ml/min): 80). Solventul combinat a fost evaporat pentru a se obține *compus 211* (76mg, randament: 39%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B27

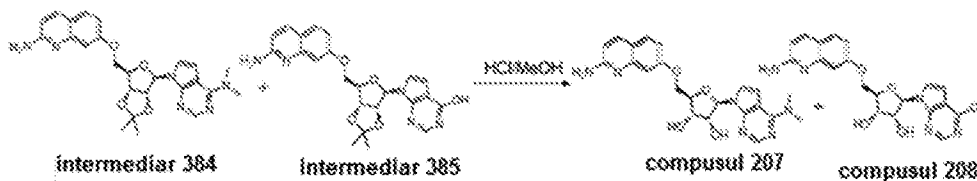
Prepararea compusului 253

Compusul 253 a fost preparat printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea *intermediarului 382* descris în A78 (Etapa 1) folosind materiile prime adecvate (Tabelul 41). Tabelul 41:

Compusul d	Structură	Materii prime
253		<i>Compusul 2</i>

Exemplul B28

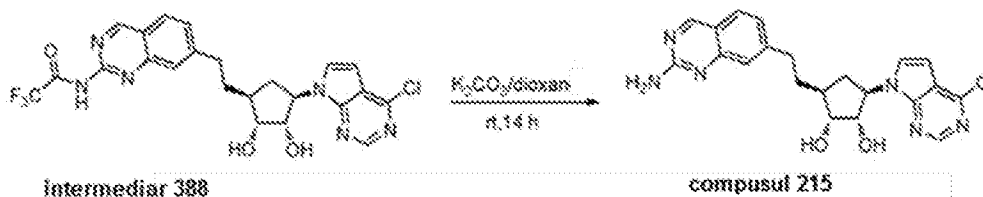
Prepararea compuşilor 207 și 208



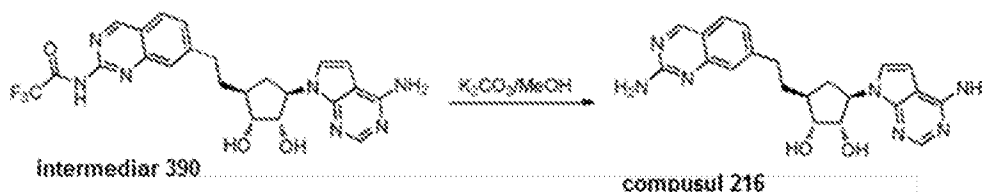
A fost adăugat HCl/MeOH (1 ml, 4 mol/L) în amestecul de *intermediar 384* și *intermediar 385* (200 mg) în MeOH (1 ml), și au fost agitate la temperatura camerei timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost adăugat prin picurare în soluție apoasă de NH₃·H₂O (2 mL) și a fost concentrat în vid până la uscare, pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie de lichid preparativă de înaltă performanță pe coloană: Phenomenex Gemin 150 x 25 mm 10 μm; Condiție: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v), B: MeCN; la început: A (85%) și B (15%), la sfârșit: A: 55%) și B (45%). Frațiunile pure au fost colectate și solventul a fost evaporat în vid. Reziduurile au fost liofilizate pentru a se obține *compus 207* (32mg) și *compus 208* (41mg) sub forma unor solide albe.

Exemplul B29

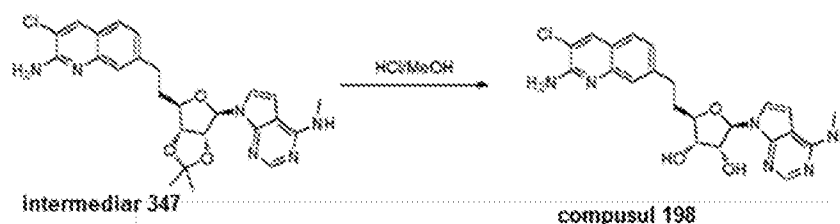
Prepararea compusului 215



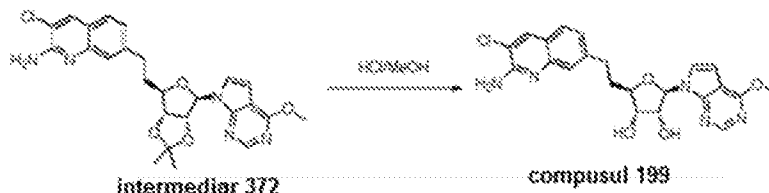
Un amestec de *intermediar 388* (1g, 0,67 mmoli) și K₂CO₃ (1g, 7,25 mmoli) în CH₂Cl₂ (10 mL) și dioxan (10 mL) a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (gradient de eluare: 0,05% NH₃·H₂O în CH₃OH/0,05% NH₃·H₂O în H₂O; Coloană: Kromasil 150 x 25mm, 10μm) pentru a se obține *compus 215* (102 mg, randament 34%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B30**Prepararea compusului 216**

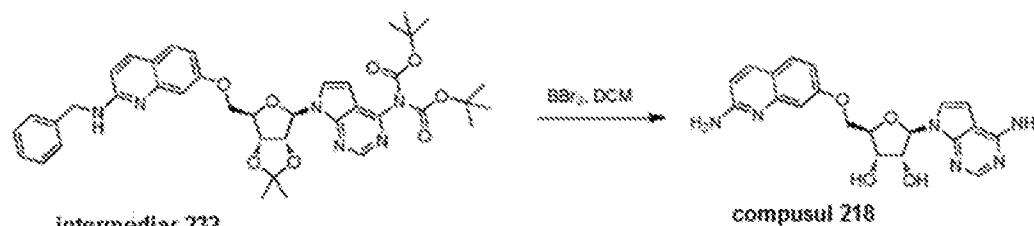
- 5 Un amestec de *intermediar 390* (300 mg, 0,60 mmoli) și K_2CO_3 (0,25g, 1,80 mmoli) în metanol (10 mL) a fost agitat la 50°C timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (gradient de eluare: 0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ în $CH_3OH/0,05\% NH_3 \cdot H_2O$ în H_2O ; coloană: Kromasil 150 x 25mm, 10 μ m) pentru a se obține *compus 216* (37,9 mg, randament 15,5%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B31**Prepararea compusului 198**

- 15 Un amestec de *intermediar 347* (1,2 g, 2,42 mmoli) în HCl/MeOH (20 mL, 4M) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost concentrat în vid. Apoi a fost adăugat H_2O (50 ml), și pH-ul a fost ajustat la 9 prin adăugare progresivă de $NaHCO_3$. Solidul a fost filtrat și spălat cu H_2O (100 ml x 6), metanol (100 ml x 2) și diizopropil eter (100 ml x 2). Turta de filtrare a fost uscată în vid pentru a se obține *compusul 198* (273,7 mg, randament 24%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B32**Prepararea compusului 199**

- 25 Un amestec de *intermediar 372* (510 mg, 0,824 mmoli) în HCl/MeOH (10 mL, 4M) a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost concentrat în vid. Apoi a fost adăugat H_2O (50 ml), și pH-ul a fost ajustat la 9 prin adăugare progresivă de $NaHCO_3$. Apoi a fost adăugat acetat de etil (50 ml). Stratul organic a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (50 ml x 2). Faza organică combinată a fost uscată cu Na_2SO_4 anhidru, a fost filtrată și concentrată în vid pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin HPLC preparativă (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm, 5 μ m, Condiții: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-B:ACN, Inițial: B 13%, final: B 43%, Gradient de timp (min): 10, 100% B Timp de menținere (min): 3, Debit (ml/min): 25) pentru a se obține *compus 199* (84,7 mg, randament 22%) sub forma unui solid alb.

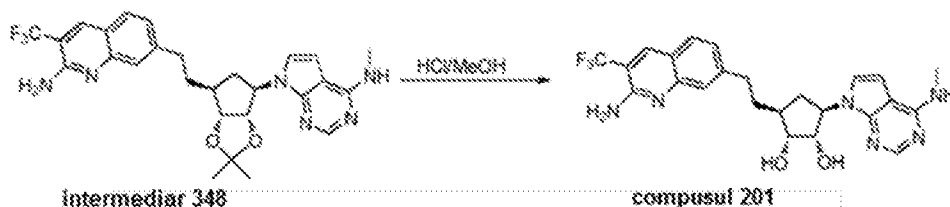
Exemplul B33**Prepararea compusului 218**

- 35 La o soluție de *intermediar 232* (500 mg, 0,677 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (15 mL) a fost adăugat BBr_3 (0,64 ml, 6,77 mmol, 10,0 echiv.) la -78°C în N_2 . Amestecul rezultat a fost agitat peste

noapte la 20°C. Solidul a fost filtrat, a fost clătit cu CH₂Cl₂ și a fost colectat pentru a se obține produsul brut. Reziduul a fost triturat cu apă, și pH-ul a fost ajustat la aproximativ 8 prin adăugare progresivă de K₂CO₃ solid. Solidul rezultat a fost filtrat printr-o pânză clătită cu apă (20 ml x 5), și a fost colectat. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă (condiție HPLC; A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-B: ACN; Coloane: Gemini 150 x 25 mm, 5μm; B inițial: 9%, final B: 39%) pentru a se obține produsul **compus 218** (79 mg, 0,193 mmol, randament 29%,) sub forma unui solid alb.

Exemplul B34

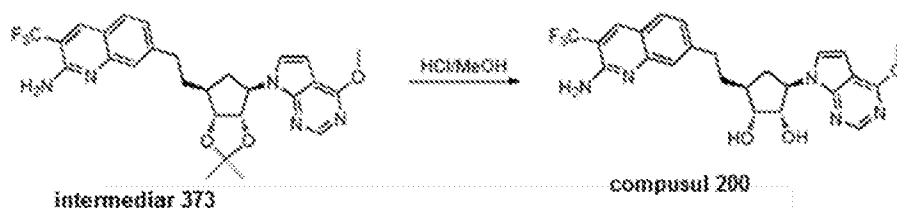
Prepararea compusului 201



Intermediar 348 (450 mg, 0,855 mmoli) a fost dizolvat în MeOH (15 mL), a fost adăugat HCl/MeOH (4N, 15 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat prin evaporare. Reziduul a fost triturat cu EtOAc (100 mL) și Na₂CO₃ saturat (30 mL). Stratul organic a fost separat și a fost spălat cu saramură (30 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin prep. HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x30 mm 5μm, condiții: A: apă (0,05% NH₄OH v/v)-B: ACN, Debit: 25 ml/min, gradient de la B 35% până la B 65%) pentru a se obține **compus 201** (148 mg, randament 35%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B35

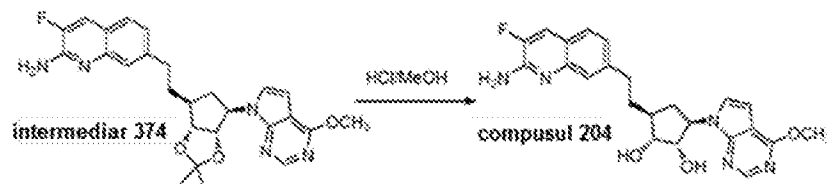
Prepararea compusului 200



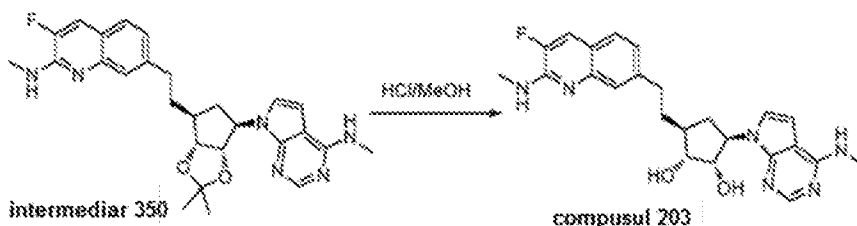
Intermediar 373 (340 mg, 0,595 mmoli) a fost dizolvat în MeOH (50 mL) și a fost adăugat HCl 4N/MeOH (10 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat prin evaporare. Reziduul a fost triturat cu EtOAc (100 mL) și Na₂CO₃ saturat (30 mL), stratul organic separat a fost spălat cu saramură (30 mL), a fost uscat pe Na₂SO₄ anhidru, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin prep. HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x30 mm 5μm, condiții: A: apă (0,05% NH₄OH v/v)-B: ACN, Debit: 25 ml/min, gradient de la B 35% la B 65%) pentru a se obține **compus 200** (135 mg, randament 46%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B36

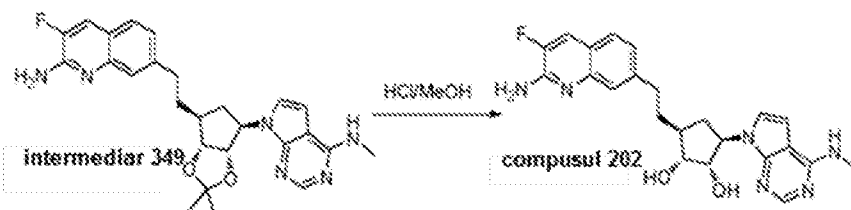
Prepararea compusului 204



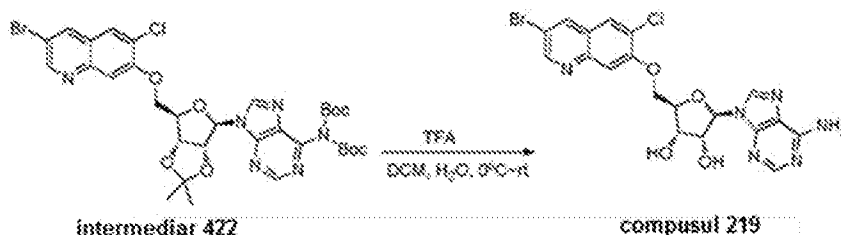
O soluție de intermediar 374 (350 mg, 0,73 mmoli) în HCl/MeOH (4 M, 10 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost alcalinizat cu NH₃·H₂O (20 mL) la pH > 7. Soluția a fost spălată cu apă (60 mL) și a fost extrasă cu EtOAc (80 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (80 mL), au fost uscate (Na₂SO₄), au fost filtrate și concentrate in vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid maro. Produsul brut a fost purificat prin HPLC (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm 5μm; Condiții: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-B: ACN; B inițial: 25%; B final: 55 %; Gradient de timp (min): 10; 100% Timp de menținere B (min): 3; Debit (ml/min): 25) pentru a se obține **compus 204** (102,9 mg, randament 32%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B37**Prepararea compusului 203**

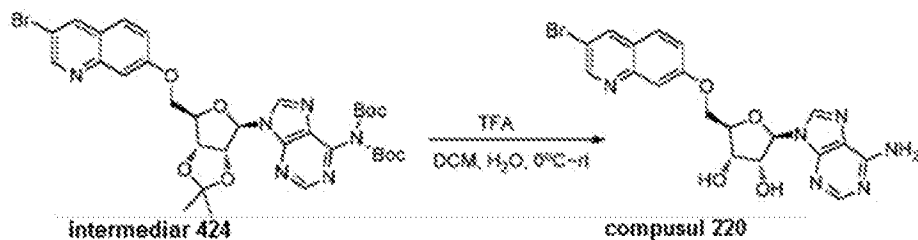
O soluție de *intermediar 350* (300 mg, 0,61 mmoli) în HCl/CH₃OH (4 mol/L, 10 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost alcalinizat cu NH₃·H₂O (8 mL) la pH > 7. Soluția a fost tratată cu apă (100 mL) și a fost extrasă cu acetat de etil (150 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), au fost uscate (Na₂SO₄), au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid maro. Produsul brut a fost purificat prin HPLC (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm, 5μm; Condiție: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v)-B: ACN; B inițial: 25%; B final: 55 %; Gradient de timp (min): 10; 100% Timp de menținere B (min): 3; Debit (ml/min): 25) pentru a se obține *compus 203* (129,8 mg, randament 47%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B38**Prepararea compusului 202**

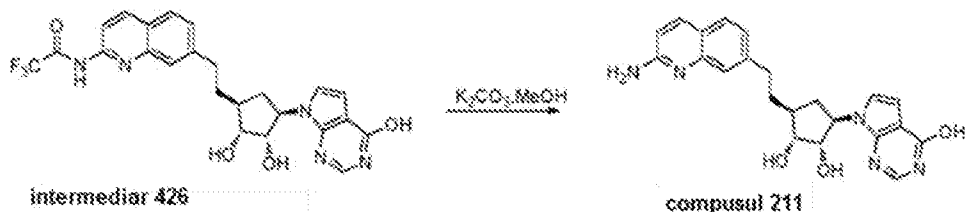
O soluție de *intermediar 349* (350 mg, 0,734 mmoli) în HCl/CH₃OH (4 M, 10 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost alcalinizat cu NH₃·H₂O (10 mL) la pH > 7. Soluția a fost spălată cu apă (100 mL) și a fost extrasă cu acetat de etil (150 mL x 3). Straturile organice combinate au fost spălate cu saramură (100 mL), au fost uscate (Na₂SO₄), au fost filtrate și concentrate în vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid maro. Produsul brut a fost purificat prin HPLC pentru a se obține *compus 202* (149mg, 46% randament) sub forma unui solid alb.

Exemplul B39**Prepararea compusului 219**

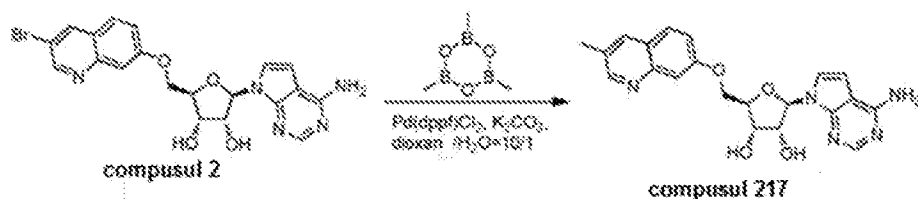
La o soluție de *intermediar 422* (600 mg, 0,80 mmoli) în DCM (11 mL) a fost adăugat prin picurare TFA (12 mL, 163 mmoli) în N₂ la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 30 de minute, apoi a fost adăugat H₂O (3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduul a fost dizolvat în apă (30 mL), și pH-ul a fost ajustat la 8 și apoi a fost filtrat. Solidul a fost colectat, a fost uscat în vid pentru a se obține *compus 219* (326mg, 86,5% randament) sub forma unui solid alb.

Exemplul B40**Prepararea compusului 220**

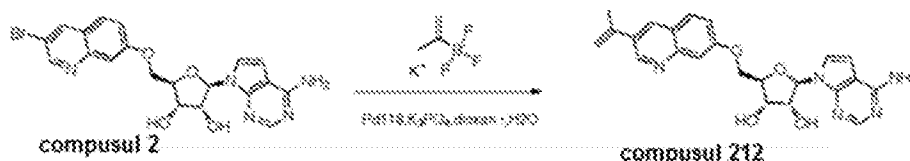
- 5 La o soluție de *intermediar 424* (1 g, 1,20 mmoli) în DCM (10 mL) a fost adăugat prin picurare *TFA* (10 mL, 135 mmoli) în N_2 la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 30 minute, apoi a fost adăugat H_2O (3 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Solventul a fost îndepărtat in vid. Reziduul a fost dizolvat în MeOH (10 ml), și pH-ul ajustat la 8, apoi a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produsul brut. Produsul brut a fost purificat prin
- 10 HPLC Coloană: DuraShell 150 x 25 mm, 5 μ m; Condiții: A: apă (0,05% NH_4OH v/v), B: MeOH; la început: A (60%) și B (40%), la sfârșit: A (30%) și B (70%); Gradient de timp (min) 10; 100% B Timp de menținere (min) 3; Debit (ml/min) 25 pentru a se obține *compus 220* (106mg, randament 19%) sub forma unui solid alb.

Exemplul B42**Prepararea compusului 221**

- Amestecul de intermediar 426 (150 mg, 0,123 mmoli) și carbonat de potasiu (51 mg, 0,369 mmoli) în metanol (3 ml) a fost agitat la 60°C timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost evaporat in vid pentru a se obține produsul brut sub forma unui solid. Acest reziduu a fost purificat prin
- 20 HPLC preparativă (Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm, 5 μ m, Condiție: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v) -B: ACN, Început: B 13%, final: B 43%, Gradient de timp (min): 10, 100% B Timp de menținere (min): 3, Debit (ml/min): 25). Solvenții combinați au fost evaporați pentru a se obține *compus 221* (39mg) sub forma unui solid alb.

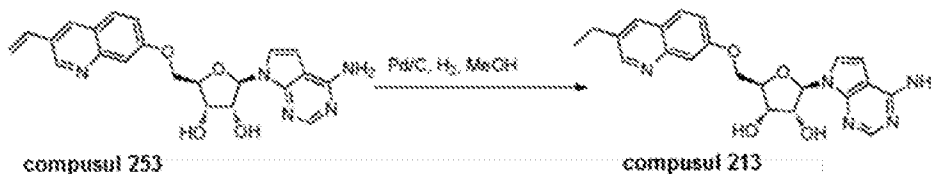
C. Transformări ale compușilor**Exemplul C1****Prepararea compusului 217**

- 30 La o soluție de *compus 2* (1,6 g, 2,88 mmol, 1,0 echiv.), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,72 g, 5,76 mmol, 2,0 echiv) și K_2CO_3 (0,796 g, 5,76 mmol, 2,0 echiv.) în raport dioxan/ H_2O de 10/1 (30 mL), a fost adăugat $Pd(dppf)Cl_2$ (210 mg, 0,288 mmol, 0,1 echiv.). Amestecul rezultat a fost agitat la 90°C în N_2 timp de 16 ore. Solidul rezultat a fost filtrat. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost triturat cu apă (30 ml), și a fost adăugat DCM (30 ml). Din reacție a precipitat un solid.
- 35 Solidul rezultat a fost filtrat pentru a se obține produsul brut. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (gradient: eter de petrol/acetat de etil/MeOH în raport 20/1/0 până la 0/20/1). Frațiunile de produs au fost colectate și solventul a fost evaporat pentru a se obține produsul sub forma unui solid. Produsul a fost purificat prin HPLC preparativă (condiție HPLC: A: apă (0,05% hidroxid de amoniu v/v) - B: ACN; Coloană: Gemini 150 x 25 mm, 5 μ m; B inițial: 15%, final B: 45%) pentru a se obține *compus 217* (300 mg, 0,73 mmol, randament 25%,) sub forma unui solid alb.
- 40

Exemplul C2**Prepararea compusului 212**

La o soluție de **compus 2** (1 g, 1,8 mmoli) în dioxan (40 ml) și H₂O (10 ml) au fost adăugate izopropeniltrifluoroborat de potasiu (319 mg, 2,16 mmoli) și K₃PO₄ (764 mg, 3,6 mmoli) la temperatura camerei. A fost adăugat la soluția de mai sus diclorură de 1,1'-bis(di-terț-butilfosfino)ferocen paladiu (58 mg, 0,09 mmoli) în atmosferă de azot. Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C în atmosferă de azot peste noapte. Amestecul a fost extras cu acetat de etil, straturile organice au fost combinate și concentrate în vid pentru a se obține produsul brut.

Acest produs brut a fost purificat prin HPLC preparativă (gradient de eluare: 0,05% NH₃.H₂O în CH₃CN/0,05% NH₃.H₂O în H₂O; Coloană: DuraShell 150 x 25mm, 5μm). Solventul combinat a fost evaporat pentru a se obține produsul dorit sub forma unui solid alb al produsului (300 mg, randament 35%). 100 mg de produs au fost purificate prin separare SFC (AD (250 mm x 30 mm, 10 μm)). Solvenții combinați au fost evaporati în vid pentru a se obține produsul dorit sub forma unui solid alb de **compus 212** (71,9 mg).

Exemplul C3**Prepararea compusului 213**

A fost adăugat Pd/C (20 mg) în amestecul de **compus 253** (200 mg, 0,429 mmoli) în MeOH (20 ml). Amestecul a fost hidrogenat la 25°C timp de 24 de ore în atmosferă de H₂. Amestecul a fost filtrat și evaporat în vid pentru a se obține un produs brut. El a fost purificat prin HPLC preparativă (gradient de eluare: 0,05% NH₃.H₂O în CH₃CN/0,05% NH₃.H₂O în H₂O; Coloană: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm, 5 mm). Solventul combinat a fost evaporat pentru a se obține **compus 213** sub forma unui solid alb (132 mg, randament 73%).

Compușii de mai jos au fost preparați printr-un protocol de reacție analog cu cel utilizat pentru prepararea **compusului 213** folosind materiile prime adecvate (Tabelul 47).

Tabelul 47:

compuși	Structură	Materii prime
214		Compusul 212

Partea Analitică**RMN**

Pentru o serie de compuși și exemple ilustrative, spectrele ¹H RMN au fost înregistrate pe un Bruker DPX-360 care operează la 360 MHz, pe un Bruker Avance 600 care operează la 600 MHz, pe un Bruker Avance 400 care operează la 400 MHz sau pe un spectrometru Varian 400MR care operează la 400 MHz. Ca solvenți au fost folosiți CLOROFORM-*d* (cloroform deuterat, CDCl₃), metanol-*d*₄ sau DMSO-*d*₆ (DMSO deuterat, dimetil-*d*₆ sulfoxid). Deplasările chimice (δ) sunt raportate în părți la fiecare milion (ppm) în raport cu tetrametilsilanul (TMS), care a fost utilizat ca standard intern.

Co. 217: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 4,21 - 4,34 (m, 3 H) 4,34 - 4,43 (m, 1 H) 4,50 (q, *J*=5,7 Hz, 1 H) 5,37 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 5,44 (d, *J*=6,3 Hz, 1 H) 6,17 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H) 6,61 (d, *J*=3,8 Hz, 1 H) 7,01 (s l, 2 H) 7,27 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=3,8 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=9,0 Hz, 1 H) 8,05 (s l, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H).

Co. 218: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,14 - 4,34 (m, 4 H) 4,48 (q, *J*=5,7 Hz, 1 H) 5,36 (d, *J*=5,0 Hz, 1 H) 5,44 (d, *J*=6,3 Hz, 1 H) 6,15 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H) 6,33 (s l, 2 H) 6,58 (d, *J*=8,8 Hz, 1

H) 6,61 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H) 6,83 (dd, $J=8,7$, 2,4 Hz, 1 H) 6,91 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H) 7,02 (s l, 2 H) 7,35 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H).

Co. 74: ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,24 - 0,27 (m, 2 H) 0,45 - 0,48 (m, 2 H) 1,08 - 1,14 (m, 1 H) 1,52 (dt, $J=12,4$, 10,3 Hz, 1 H) 1,67 - 1,74 (m, 1 H) 1,84 - 1,92 (m, 1 H) 1,96 (ddt, $J=13,0$, 9,3, 6,4, 6,4 Hz, 1 H) 2,25 (dt, $J=12,7$, 7,9 Hz, 1 H) 2,65 - 2,72 (m, 1 H) 2,72 - 2,79 (m, 1 H) 3,26 (dd, $J=6,5$, 5,6 Hz, 2 H) 3,75 (q, $J=4,9$ Hz, 1 H) 4,21 (dt, $J=7,6$, 6,2 Hz, 1 H) 4,63 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H) 4,77 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H) 4,81 (dt, $J=10,5$, 8,0 Hz, 1 H) 6,55 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,72 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 6,91 (s l, 2 H) 6,99 - 7,03 (m, 2 H) 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,50 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H).

Co. 129: ^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (dt, $J=12,3$, 10,2 Hz, 1 H) 1,69 - 1,81 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H) 2,25 (dt, $J=12,4$, 7,9 Hz, 1 H) 2,78 - 2,93 (m, 2 H) 3,76 (q, $J=5,0$ Hz, 1 H) 4,21 (q, $J=5,9$ Hz, 1 H) 4,66 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H) 4,73 - 4,86 (m, 2 H) 6,55 (d, $J=3,3$ Hz, 1 H) 6,95 (s l, 2 H) 7,27 (d, $J=3,7$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,4$, 1,8 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H).

Co. 130: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,22 - 4,39 (m, 3 H) 4,59 (q, $J=5,0$ Hz, 1 H) 5,49 (d l, $J=4,5$ Hz, 1 H) 5,60 (d, $J=6,0$ Hz, 1 H) 6,29 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 6,64 (m, $J=9,0$ Hz, 2 H) 6,78 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H) 6,90 (dd, $J=8,7$, 1,9 Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=1,5$ Hz,

1 H) 7,58 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

Co. 176: ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 2,32 - 2,45 (m, 1 H) 2,48 - 2,62 (m, 1 H) 2,65 - 2,83 (m, 2 H) 3,01 - 3,12 (m, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,49 - 3,63 (m, 2 H) 3,69 (d, $J=4,8$ Hz, 3 H) 4,53 - 4,61 (m, 1 H) 5,05 - 5,11 (m, 1 H) 5,51 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H) 5,60 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H) 5,70 - 5,81 (m, 1 H) 7,47 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H) 7,73 (q l, $J=5,0$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1 H) 8,17 (s l, 1 H) 8,32 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 8,53 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 8,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H).

Co. 80: ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 - 1,56 (m, 1 H) 1,68 - 1,75 (m, 1 H) 1,85 - 1,92 (m, 1 H) 1,96 (ddt, $J=13,0$, 9,0, 6,5, 6,5 Hz, 1 H) 2,25 (dt, $J=12,7$, 7,9 Hz, 1 H) 2,69 - 2,80 (m, 2 H) 3,76 (t l, $J=4,7$ Hz, 1 H) 4,21 (dd, $J=7,6$, 6,0 Hz, 1 H) 4,57 (s l, 1 H) 4,72 (s l, 1 H) 4,80 (dt, $J=10,5$, 7,9 Hz, 1 H) 6,50 (s l, 2 H) 6,59 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,07 (s l, 2 H) 7,12 (dd, $J=8,2$, 1,6 Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=3,6$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H).

Co. 185: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,96 (d l, $J=3,5$ Hz, 3 H) 4,16 - 4,36 (m, 4 H) 4,44 - 4,55 (m, 1 H) 5,38 (d l, $J=5,3$ Hz, 1 H) 5,47 (d l, $J=6,2$ Hz, 1 H) 6,16 (d, $J=5,7$ Hz, 1 H) 6,63 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H) 6,70 (d l, $J=9,3$ Hz, 1 H) 6,89 - 6,97 (m, 1 H) 7,05 - 7,23 (m, 3 H) 7,37 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,63 (d l, $J=9,3$ Hz, 1 H) 7,84 - 7,95 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H).

Co. 75: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 - 1,59 (m, 1 H) 1,65 - 1,77 (m, 1 H) 1,83 - 2,02 (m, 2 H) 2,25 (dt, $J=12,5$, 7,9 Hz, 1 H) 2,63 - 2,83 (m, 2 H) 3,72 - 3,89 (m, 3 H) 4,16 - 4,24 (m, 1 H) 4,64 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H) 4,77 (d, $J=6,3$ Hz, 1 H) 4,79 - 4,84 (m, 1 H) 6,22 (tt, $J=56,7$, 4,1 Hz, 1 H) 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,78 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,91 (s l, 2 H) 7,09 (dd, $J=8,2$, 1,6 Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,36 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H) 7,40 (s l, 1 H) 7,57 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H). Co. 81: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 - 1,60 (m, 1 H) 1,62 - 1,77 (m, 1 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,24 (dt, $J=12,7$, 7,8 Hz, 1 H) 2,64 - 2,83 (m, 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 1 H) 4,62 (d l, $J=4,9$ Hz, 1 H) 4,71 - 4,87 (m, 2 H) 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,65 (s l, 2 H) 6,90 (s l, 2 H) 7,12 (d l, $J=7,5$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H).

Co. 151: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 - 1,57 (m, 1 H) 1,62 - 1,77 (m, 1 H) 1,82 - 2,01 (m, 2 H) 2,25 (dt, $J=12,4$, 7,9 Hz, 1 H) 2,65 - 2,82 (m, 2 H) 3,75 (q, $J=4,8$ Hz, 1 H) 4,20 (dt, $J=7,6$, 6,2 Hz, 1 H) 4,26 - 4,39 (m, 2 H) 4,64 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H) 4,73 - 4,87 (m, 2 H) 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,82 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,91 (s l, 2 H) 7,12 (dd, $J=8,0$, 1,5 Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 (t l, $J=6,4$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=8,9$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Co. 152: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,39 - 0,62 (m, 2 H) 0,67 - 0,84 (m, 2 H) 1,46 - 1,62 (m, 1 H) 1,64 - 1,78 (m, 1 H) 1,82 - 2,02 (m, 2 H) 2,25 (dt, $J=12,6$, 8,0 Hz, 1 H) 2,63 - 2,83 (m, 3 H) 3,70 - 3,79 (m, 1 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 4,63 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H) 4,73 - 4,86 (m, 2 H) 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,75 (d l, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,90 (s l, 2 H) 7,05 (dd, $J=8,2$, 1,5 Hz, 1 H) 7,13 (d l, $J=2,6$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,37 (s l, 1 H) 7,54 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Co. 146: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 - 1,63 (m, 5 H) 1,65 - 1,75 (m, 3 H) 1,82 - 2,04 (m, 4 H) 2,25 (dt, $J=12,5$, 7,9 Hz, 1 H) 2,63 - 2,80 (m, 2 H) 3,71 - 3,78 (m, 1 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 4,33 (dq, $J=13,6$, 6,7 Hz, 1 H) 4,63 (d, $J=4,9$ Hz, 1 H) 4,73 - 4,86 (m, 2 H) 6,54 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,76 - 6,97 (m, 3 H) 7,01 (dd, $J=7,9$, 1,3 Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,49 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

Co. 76: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 - 1,57 (m, 1 H) 1,62 - 1,76 (m, 1 H) 1,79 - 2,01 (m, 2 H) 2,18 - 2,29 (m, 1 H) 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 1 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 4,63 (d l, $J=4,9$ Hz, 1 H) 4,73 - 4,86 (m, 2 H) 6,42 (s l, 2 H) 6,54 (d l, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,69 (d l, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,92 (s l, 2 H) 7,05 (d l, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,26 (d l, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,28 (s l, 1 H) 7,54 (d l, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,84 (d l, $J=8,8$ Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H).

Co. 121: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 - 1,68 (m, 1 H) 1,69 - 1,82 (m, 1 H) 1,84 - 2,05 (m, 2 H) 2,24 - 2,37 (m, 1 H) 2,63 - 2,81 (m, 2 H) 2,88 (d, $J=4,4$ Hz, 3 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 4,25 - 4,35 (m, 1 H) 4,73 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H) 4,86 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H) 4,93 - 5,04 (m, 1 H) 6,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,69 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,87 - 6,94 (m, 1 H) 7,03 (dd 1, $J=7,9$, 1,3 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,51 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H) 7,77 (d 1, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H).

Co. 113: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 - 1,58 (m, 1 H) 1,70 - 1,80 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 1,95 - 2,04 (m, 1 H) 2,25 (dt, $J=12,5$, 8,1 Hz, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,75 - 2,90 (m, 2 H) 3,71 - 3,80 (m, 1 H) 4,20 (dd 1, $J=14,1$, 6,2 Hz, 1 H) 4,65 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H) 4,73 - 4,86 (m, 2 H) 6,54 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 6,92 (s 1, 2 H) 7,26 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 7,47 (dd, $J=8,4$, 1,8 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,07 (s 1, 1 H) 8,72 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H).

OR (rotație optică)

Rotațiile optice au fost măsurate pe un polarimetru Perkin-Elmer 341 cu o lampă cu sodiu (lungimea de undă a luminii utilizate este de 589 nm (linia D de sodiu)). ('T' înseamnă temperatură).

Tabel: Valori de rotație optică pentru compuși puri enantiomerici

Co. Nr.	α_D (°)	lungime de undă (nm)	Concentrație (g/v%)	Solvent	T (° C)
129	-8,6	589	0,3835	DMF	20
130	-84,95	589	0,3555	DMF	20
151	-11,15	589	0,5380	DMF	20
113	-8	589	0,5125	DMF	20
176	-20,63	589	0,2715	DMF	20
74	-9,7	589	0,3610	DMF	20
75	-11,97	589	0,5345	DMF	20
146	-10,19	589	0,5005	DMF	20
217	-92,69	589	0,5265	DMF	20
185	-88,93	589	0,5195	DMF	20
80	-1,88	589	0,5315	DMF	20
121	-18,82	589	0,3560	DMF	20
76	-3,37	589	0,2670	DMF	20
218	-79,03	589	0,3505	DMF	20
152	-8,19	589	0,5370	DMF	20
81	-2,48	589	0,3625	DMF	20

LCMS (Cromatografie lichidă/spectrometrie de masă)

Cromatografia de lichid de înaltă performanță (HPLC) a fost efectuată utilizând o pompă LC, o matrice de diode (DAD) sau un detector UV și o coloană, așa cum este specificat în metodele respective. Dacă a fost necesar, au fost incluse detectoare suplimentare (vezi tabelul de metode de mai jos).

Fluxul din coloană a fost adus la spectrometrul de masă (MS) care a fost configurat cu o sursă de ioni de presiune atmosferică. Este în cunoștințele persoanei de specialitate să stabilească parametrii de reglare (de ex., intervalul de scanare, timpul de așteptare...) pentru a se obține ioni care să permită identificarea greutății moleculare monoizotopice nominale (MW) a compusului. Achiziția datelor a fost efectuată cu un software adecvat. Compușii sunt descriși prin timpii lor de retenție experimentali (R_t) și ioni. Dacă nu este specificat diferit în tabelul de date, ionul molecular raportat corespunde $[\text{M}+\text{H}]^+$ (moleculă protonată) și/sau $[\text{M}-\text{H}]^-$ (moleculă deprotonată). În cazul în care compusul nu a fost ionizabil direct, este specificat tipul de aduct (adică $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, etc...). Pentru moleculele cu modele izotopice multiple (Br, Cl), valoarea raportată este cea obținută pentru cea mai mică masă izotopică. Toate rezultatele au fost obținute cu incertitudini experimentale care sunt în mod obișnuit asociate cu metoda utilizată.

În continuare, "SQD" înseamnă detector cu un singur cvadrupol, "MSD" detector selectiv de masă, "RT" temperatura camerei, "BEH" hibrid etilsiloxan/silice cu punte, "DAD" detector cu matrice de diode, "HSS" silice de înaltă rezistență, "Q-ToF" Spectrometre de masă cu timp de zbor cu patru poli, "CLND", Detector cu azot chimiluminescent, "ELSD" Detector de scanare cu lumină evaporativă,

Tabel: Codurile metodei LCMS (Debit exprimat în mL/min; temperatura coloanei (T) în °C; Timp de prelucrare în minute).

Codul metodei	Instrument	Coloană	Fază mobilă	Gradient	Flow ----- Col T	Timp de prel.
1	Waters: Acquity® UPLC® DAD și SQD	Waters: BEH C18 (1,7μm, 2,1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ în 90% H ₂ O + 10% CH ₃ CN B: MeOH	De la 95% A la 5% A în 1,3 min, menținut timp de 0,2 min, la 95% A în 0,2 min menținut timp de 0,1 min.	0.7 ----- 70	1,8
2	Waters: Acquity® UPLC® DAD și SQD	Waters: BEH C18 (1,7μm, 2,1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ în 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 95% A la 5% A în 1,3 min, menținut timp de 0,7 min.	0.8 ----- 55	2
3	Waters: Acquity® UPLC® DAD și SQD	Waters: HSS T3 (1,8μm, 2,1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ în 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 100% A la 5% A în 2,10 min, la 0% A în 0,90 min, la 5% A în 0,5 min	0.7 ----- 55	3,5
4	Waters: Acquity® UPLC® DAD și SQD	Waters: HSS T3 (1,8μm, 2,1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ în 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 100% A la 5% A în 2,10 min, la 0% A în 0,90 min, la 5% A în 0,5 min	0.7 ----- 55	3,5
5	Waters: Waters: Acquity UPLC® DAD Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7μm, 2,1x100mm) și	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM/5% B: CH ₃ CN, CH ₃ CN	84,2% A timp de 0,49 min, la 10,5% A în 2,18 min, menținut timp de 1,94 min, înapoi la 84,2% AB în 0,73 min, menținut timp de 0,73 min.	0.343 ----- 40	6,2
6	Agilent: 1100/1200 DAD și MSD	Waters: XBridge™ Shield RP18 (5μm, 2,1x50mm)	A: NH ₄ OH 0,05% în apă, B: CH ₃ CN	100% A timp de 1 min, la 40% A în 4 min, menținut timp de 2,5 min, înapoi la 100% A în 2 min.	0.8 ----- 40	10,5
7	Agilent: 1200 - DAD și MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5μm, 2 x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% în apă, B: CF ₃ COOH 0,05% în CH ₃ CN	100% A timp de 1 min, la 40% A în 4 min, la 15% A în 2,5 min, înapoi la 100% A în 2 min.	0.8 ----- 50	10
8	Waters: Acquity®	Waters: HSS T3 (1,8μm,	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ în	De la 100% A la 5% A în 2,10 min, la		3,5

Codul metodei	Instrument	Coloană	Fază mobilă	Gradient	Flow ----- Col T	Timp de prel.
	UPLC®-DAD și SQD	2,1*100mm)	95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	0% A în 0,90 min, la 5% A în 0,5 min	0.7 ----- 55	
9	Agilent: 1100/1200 - DAD și MSD	Agilent: TC-C18 (5μm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% în apă, B: CF ₃ COOH 0,05% în CH ₃ CN	100% A pentru 1min, la 40% A în 4 min, la 15% A în 2,5 min, înapoi la 100% A în 2 min.	0.8 ----- 50	10,5
10	Agilent: 1100/1200 - DAD și MSD	Agilent: TC-C18 (5μm, 2,1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% în apă, B: CF ₃ COOH 0,05% în CH ₃ CN	90% A timp de 0,8 min, la 20% A în 3,7 min, menținut timp de 3 min, înapoi la 90% A în 2 min.	0.8 ----- 50	10,5
11	Agilent: 1200 - DAD și MSD6110	Phenomenex: Luna-C18 (5μm, 2 x50mm)	A: CF ₃ COOH 0,1% în apă, B: CF ₃ COOH 0,05% în CH ₃ CN	90% A timp de 0,8 min, la 20% A în 3,7 min, menținut timp de 3 min, înapoi la 90% A în 2 min.	0.8 ----- 50	10
12	Waters: Acquity® UPLC®-DAD și SQD	Waters: BEH C18 (1,7μm, 2,1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ în 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	De la 95% A la 5% A în 1,3 min, ținut timp de 0,2 min, la 95% A în 0,2 min menținut timp de 0,1 min	0.7 ----- 70	1,8

Tabel: Co. No. înseamnă numărul compusului; Timp de menținere (R_t) în min; n.d. înseamnă nedeterminat.

Co. No	R _t	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
1	0.71	394	1
1a	0.60	394	2
2	1.41	472	4
3	2.00	520	5
4	0.98	462	1
5	0.66	394	1
6	0.70	394	1
7	0.76	394	1
8	0.77	394	1
9	2.31	393	5
10	0.74	394	1
11	0.65	394	1
12	0.62	394	1
13	0.66	394	1
14	0.96	395	4

Co. No	R _t	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
15	1.02	395	4
16	0.44	395	2
17	0.58	395	1
18	0.55	410	1
19	0.91	424	1
20	0.89	428	1
21	0.83	408	1
22	1.51	462	4
23	0.88	437	1
24	0.80	412	1
25	1.39	428	4
26	0.79	424	1
27	0.97	462	1
28	0.66	453	2
29	0.47	434	2

Co No	R _s	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
30	0.69	483	2
31	0.50	464	2
32	1.91	408	5
33	1.36	428	3
34	0.91	447	2
35	1.11	462	1
36	0.69	458	2
37	0.96	462	1
38	0.86	462	1
39	2.00	408	5
40	1.90	520	5
41	0.70	428	1
42	1.01	506	1
43	0.98	486	1
44	1.24	412	4
45	0.97	472	1
46	0.84	392	1
47	1.49	470	4
48	0.79	410	1
49	1.61	393	5
50	1.36	427	4
51	1.39	471	3
52	1.43	485	4
53	0.90	485	1
54	1.04	469	1
55	1.29	388	4
56	0.91	390	1
57	1.12	422	1
57a	1.44	424	4
58	1.77	424	6
59	1.45	426	4
60	0.69	394	1
61	0.76	390	1
62	0.81	392	1
63	1.97	388	5
64	0.82	392	1
65	0.76	392	1
66	1.24	376	3
67	0.79	408	1
68	0.82	408	1
69	0.50	395	1
70	0.74	419	1
71	0.95	487	2
72	1.22	602	2

Co No	R _s	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
73	1.17	612	2
74	0.80	459	2
75	4.23	469	6
76	3.65	505	6
77	0.90	390	1
78	2.77	419	7
79	3.59	420	7
80	2.99	483	7
81	3.08	439	7
245	3.06	437	9
246	3.41	451	6
85	3.50	392	6
175	3.52	438	6
82	1.24	408	4
83	1.26	408	4
54a	1.43	469	4
91	2.80	428	9
86	1.84	504	4
87	0.89	486	2
88	0.94	500	2
84	1.38	434	4
89	1.02	534	2
90	1.57	375	4
92	1.52	506	8
94	1.43	506	8
217	0.87	408	1
222	3.64	426	9
95	1.21	376	3
96	3.98	540	9
97	3.51	451	6
98	1.16	410	4
99	3.68	462	9
100	1.49	462	8
219	1.43	507	8
213	2.82	422	9
101	1.40	462	8
220	1.34	473	8
102	1.35	428	8
212	4.04	434	6
214	2.99	436	9
103	1.21	392	4
104	2.89	424	6
105	3.65	452	6
218	3.39	409	6

Co No	R _t	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
106	1.45	490	8
107	3.25	499	7
108	1.49	486	4
109	3.24	462	7
110	3.72	424	7
185	3.60	423	6
111	1.49	470	4
112	3.19	450	7
113	2.92	404	7
114	2.17	548	8
115	2.90	478	11
116	0.79	459	2
117	1.60	459	8
118	1.60	459	8
119	1.60	459	8
120	2.75	438	7
121	1.71	438	8
122	2.97	420	7
123	3.82	406	6
124	2.53	529	11
189	3.16	451	6
166	3.01	444	7
125	3.10	418	7
126	2.98	419	7
127	3.14	550	11
128	3.55	440	7
171	2.55	514	11
164	2.93	464	7
129	1.58	468	4
130	3.13	428	7
131	2.01	552	8
132	3.44	533	7
176	3.01	418	7
190	3.02	458	7
172	3.42	480	7
193	2.35	528	11
133	3.29	426	7
134	2.58	407	7
167	2.87	392	7
135	1.74	531	8
136	3.20	442	7
187	1.36	424	8
137	2.89	421	7
169	3.83	406	6

Co No	R _t	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
138	3.82	480	7
191	3.79	476	7
139	3.13	461	7
185	2.55	516	11
140	1.81	482	8
192	3.77	406	6
168	3.20	446	7
186	2.78	423	7
163	3.48	394	6
177	2.54	530	11
141	3.24	460	7
142	3.06	463	7
205	2.48	532	11
208	1.03	410	8
143	3.74	425	7
174	3.71	408	6
170	3.09	448	7
173	4.76	518	6
144	1.34	520	4
215	3.96	425	6
216	4.67	406	6
145	3.85	446	6
146	3.38	473	7
147	2.26	493	11
148	1.96	537	8
149	3.22	447	7
150	3.36	461	7
221	3.14	406	7
151	3.07	487	7
152	3.17	445	7
153	4.75	523	6
154	1.54	473	8
155	1.75	477	8
178	3.06	433	7
179	3.20	459	7
194	3.09	453	7
156	3.28	459	7
211	4.80	470	6
180	3.72	434	7
181	3.89	460	7
188	5.10	502	6
182	4.91	484	6
195	4.61	454	6
196	2.30	481	11

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
157	3.03	437	7
183	2.32	473	11
209	2.30	473	11
184	3.16	483	7
197	4.45	479	6
210	2.91	474	11
158	3.90	441	6
198	4.03	455	6
200	4.67	488	6
161	1.85	515	8
202	4.01	437	6
203	4.24	451	6
162	4.66	501	6
206	4.55	461	6
201	4.34	487	8
159	3.80	423	6
204	4.31	438	6
199	3.66	456	7
160	4.27	461	6
223	3.03	441	7
224	3.18	461	7
225	3.30	475	7
226	3.00	435	7
227	1.47	455	8

Co. No.	R _t	[M+H] ⁺	Metodă LCMS
228	1.69	456	8
229	1.35	439	8
230	1.56	440	8
231	1.24	425	8
232	3.99	501	6
233	2.88	487	7
234	0.87	488	1
235	2.98	485	7
236	3.06	485	7
237	3.11	499	7
238	1.57	497	8
239	1.48	499	8
249	3.59	423	7
240	3.59	473	7
250	3.49	424	7
241	3.79	458	7
242	3.07	424	7
248	3.10	423	7
243	3.14	439	7
244	1.47	475	8
247	3.13	423	7
251	3.09	467	7
252	1.48	482	4
253	3.80	420	6

PROCEDURI EXPERIMENTALE Test in vitro (testele 1a și 1b)

Reactivi. Enzima PRMT5-MEP50 a fost achiziționată de la Charles River (Argentina). Complexul enzimatic a fost produs în celule de insecte (Sf9) infectate simultan cu două baculovirusuri. Un virus exprimă PRMT5 uman de lungime întreagă, cu etichetă Flag la capătul N-terminal, al doilea virus exprimă MEP50 de lungime întreagă cu scindare His6-TEV la capătul N-terminal. Proteina a fost purificată prin afinitate folosind perle anti-Flag (M2) eluate cu peptidă 3xFLAG, urmată de His-Select eluată cu imidazol 0,5M. Proteina eluată a fost apoi dializată față de soluție salină tamponată cu tris (TBS) (pH 8,0) care conține 20% glicerol și 3 mM ditiotreit (DTT).

Histonă recombinantă umană H2A de lungime întreagă nemarcată (reziduuri 1-130, Genbank Accession # NM_021052, MW = 14,1 kDa) exprimată în E. coli a fost achiziționată de la Reaction Biology Corporation, Cat# HMT-11-146. Au fost achiziționați reactivi utilizați pentru realizarea tamponului de reacție sau pentru oprirea reacției, incluzând bază Tris (Sigma Cat # T-1503), NaCl (Sigma Cat # RGF-3270), MgCl₂ (Sigma Cat # M0250), DTT (Invitrogen Cat# 15508-013) și Acid Formic (Riedel deHaen, Cat# 33015).

Analiza cu spectrometru de masă cu randament ridicat PRMT5 catalizează metilările succesive ale atomilor terminali de azot pe grupările guanidine ale reziduurilor de arginină din proteine folosind co-substrat S-adenozil-L-metionină (AdoMet, SAM), formând mono-metil (MMA), dimetil arginină simetrică (sDMA) și S-adenozil-L-homocisteină (AdoHcy, SAH). Activitatea enzimatică a fost determinată prin urmărirea formării SAH a produsului utilizând spectrometrie de masă cu randament mare (Sistemul Agilent Rapidfire 300 cuplat la un MS/MS triple-quad QTrap® din seria Sciex 4000). Tamponul de reacție a fost 20 mM Tris-HCl, pH 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂ și 1 mM DTT. Activitatea de reacție a fost oprită folosind acid formic 1% (concentrație finală). **Studii de inhibiție.** Studiile IC₅₀ au fost efectuate utilizând serii de dozare la unsprezece valori realizate pentru fiecare compus prin diluare în serie 1:2 în dimetil sulfoxid (DMSO), valoare 12 fiind un control DMSO. Compușii au fost plasați mai întâi pe plăci și au fost urmați de adăugare de amestec de soluție 2 μM SAM și 0,6 μM H2A (histone H2A). A fost adăugat același volum de soluție de enzimă pentru a iniția reacțiile enzimatică. Concentrațiile finale ale reacției sunt la 1 μM SAM, 0,3 μM H2A și 10 nM enzimă (test 1a) sau sau 1,25 nM enzimă (test 1b). Reacția a fost incubată la 30°C timp de 60 de minute (min), atunci când a fost folosită enzima 10 nM, și timp de 120 de minute, atunci când a fost folosită enzima 1,25 nM. Ulterior, reacția a fost stinsă prin adăugare de acid formic la o concentrație finală de 1%. Inhibările formării SAH în prezența compușilor au fost calculate ca procent din control față de reacția neinhibată, în funcție de concentrația inhibitorului. Datele au fost potrivite după cum urmează:

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * h)})$$

în care IC_{50} este concentrația inhibitorului (aceeași unitate ca X) la inhibare de 50%, și h este panta Hill. Y este procentul de inhibare, X este log al concentrației compusului. Inferior și Superior sunt platourile în aceleași unități ca Y.

5 PROCEDURA EXPERIMENTALĂ Testul PD (testul 2)

Reactivi

10 Celule A549 (ATCC, Cat # CCL-185) au fost cultivate în Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (Sigma, Cat #D5796), suplimentat cu 10% Ser Fetal Calf (FCS) (HyClone™, Cat #SV30160,03), 100 mM piruvat de sodiu (Sigma, Cat #S8636), 200 mM L-glutamină (Sigma, Cat #G7513) și 50 mg/mL Gentamycin (Gibco, Cat #15750-037).

15 Au fost achiziționați reactivi utilizați pentru tampon: soluție salină tamponată cu fosfat Dulbecco (DPBS) fără Ca/Mg (Sigma, Cat # D8537), soluție salină tamponată cu fosfat (PBS) 10X (Roche, Cat #11 666 789 001), soluție de formol 10% (Sigma, HT50-1-128-4L), metanol 100% (Sigma, Cat #32213-2,5L), Triton X-100 (Acros, Cat #215680010), Albumină serică bovină (BSA) (Sigma, Cat #A2153), Anticorp de capră anti-iepure Alexa fluor 488 (Life Technologies, Cat # A11034), HCS CellMask Deep Red Stain (Life Technologies, Cat # H32721), Hoechst Stain (Life Technologies, Cat # 33258), Anti-dimetil-Arginină, sym (SYM10) anticorp (Millipore, 07-412).

Procedura de imunohistochimie

20 Celulele au fost placcate la 400 celule/40 μ L/godeu în microplăci negre cu 384 de godeuri cu fund transparent (Perkin Elmer) și au fost incubate peste noapte la 37°C, 5% CO₂. Studiile IC_{50} au fost efectuate utilizând serii de dozare la nouă valori care variază de la 10 μ M până la 1 μ M pentru fiecare compus. Au fost adăugați 80 nL din diluția respectivă a compușilor folosind Labcyte POD 810 (Labcyte) atingând o concentrație finală de DMSO de 0,2% în cultura celulară. După o perioadă de incubare de 48 ore la 37°C și 5% CO₂, celulele au fost fixate în soluție de formol 10% timp de 15 minute la temperatura camerei, și 20 de minute în metanol răcit cu gheață, după care au fost spălate de 3 ori în DPBS. Ulterior, celulele au fost blocate timp de 1 oră în tampon de blocare (PBS + 1% BSA și 0,5% Triton X-100) și au fost incubate peste noapte la 4°C cu anticorp SYM10 diluat 1/2000 în tampon de blocare. Celulele au fost spălate de 3 ori cu tampon de spălare (PBS + 0,1% Triton X-100) și au fost incubate cu anticorp de capră anti-iepure Alexa fluor 488 diluat 1/200 în tampon de blocare timp de 1 oră la temperatura camerei. 30 Ulterior, au fost spălate de 3 ori cu tampon de spălare și au fost incubate timp de 30 de minute la temperatura camerei cu PBS care conține o diluție 1/5000 de Hoechst Stain și o diluție 1/5000 de HCS CellMask Deep Red Stain. După o spălare finală cu PBS, plăcile au fost fotografiate folosind lentila de 10xW a sistemului Opera® (Perkin Elmer Life Sciences) utilizând următoarele reglaje (valori în nm):

laser	Camera cu filtru	Dicrom principal	Dicrom de detectare
488	540/75	405/488/561/635	510
405	450/50	405/488/561/635	510
635	690/50	405/488/561/635	510

35 Analize:

Inhibarea dimetilării argininei simetrice nucleare în prezența compușilor (% de efect) a fost calculată ca "intensitate nucleară mediană SYM10"/"intensitate citoplasmatică mediană SYM10", normalizată prin ecuația de mai jos:

$$\text{normalizată} = 100 - \frac{\text{valoare brută} - \text{MedianăScăzută}}{\text{MedianăCrescută} - \text{MedianăScăzută}} * 100$$

40 În ecuațiile de mai sus, sunt utilizate următoarele nume de variabile:

<i>normalized</i>	Valoarea caracteristică normalizată
<i>raw</i>	Valoarea caracteristică brută
<i>lowMedian</i>	Mediana valorilor brute scăzute ale godeurilor de control
<i>highmedian</i>	Mediana valorilor brute crescute ale godeurilor de control

În ecuațiile de mai sus, au fost utilizate următoarele controale pentru normalizare: Control scăzut: nivel minim de arginine dimetilate simetric (celule tratate cu compus de referință la 10 μ M).

Control crescut: nivel maxim de arginine dimetilate simetric (celule tratate cu DMSO).

45 Valorile IC_{50} și pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) au fost calculate folosind software-ul corespunzător.

Valorile pIC_{50} din tabelul de mai jos sunt valori medii (Co. No. înseamnă numărul compusului; n.d. înseamnă nedeterminat).

Co. No.	pIC_{50} Test 1a	pIC_{50} Test 1b	pIC_{50} Test 2
5	5.7	5.3	<5
1	7.8	7.9	7.1
1a	n.d.	n.d.	n.d.
10	5.5	5.4	~5.15
6	5.5	5.3	<5
11	5.5	5.1	<5
12	5.8	5.4	<5
8	5.2	4.9	<5
7	5.9	5.6	~4.76
13	6.1	5.7	4.8
14	5.9	5.6	<4.7
33	6.8	6.1	6.3
22	5.2	4.6	~4.75
2	8.1	7.6	7.4
15	6.0	n.d.	<5.4
66	5.7	5.3	<4.7
45	6.6	n.d.	6.2
44	7.2	6.9	6.6
25	7.9	7.4	6.9
9	5.5	n.d.	<4.7
60	6.6	6.4	5.9
46	7.7	7.2	6.9
48	7.0	n.d.	6.4
68	5.6	<4	~5.14

Co. No.	pIC_{50} Test 1a	pIC_{50} Test 1b	pIC_{50} Test 2
67	7.0	n.d.	6.5
17	6.0	5.8	5.1
245	5.7	5.5	<4.7
49	8.4	8.0	8.0
16	6.6	5.9	5.3
61	6.4	6.0	~5.88
55	8.1	7.5	~7.29
246	5.5	n.d.	<4.7
71	5.5	5.7	5.0
3	7.4	6.8	6.2
32	7.4	6.9	6.3
21	5.9	5.8	5.3
20	5.7	5.6	5.2
64	6.9	6.1	~5.97
39	5.6	5.6	5.7
40	5.6	5.8	~4.92
27	6.4	6.1	~5.94
19	5.8	5.5	<4.7
65	5.5	6.0	4.8
85	<5	5.1	4.9
63	7.6	6.9	6.7
56	8.2	7.8	8.1
28	<5	5.1	<4.7
31	5.5	5.4	<4.7

Co. No.	plC ₅₀ Test 1a	plC ₅₀ Test 1b	plC ₅₀ Test 2
30	<5	4.4	<5
36	5.1	5.6	<4.7
34	5.1	<4	<4.7
29	6.3	5.9	4.8
62	6.2	6.1	5.8
69	6.2	5.5	<4.7
35	6.4	6.1	6.4
23	6.3	6.5	6.4
24	7.4	6.9	6.1
18	7.1	6.5	~5
175	<5	5.5	<5
51	8.0	7.8	~7.81
26	7.2	6.7	~6.6
70	6.2	5.8	5.2
4	7.2	6.7	~6.21
42	7.3	6.9	6.5
41	5.2	5.0	<5
43	7.1	6.7	6.5
37	6.0	6.2	5.3
82	6.7	6.3	5.9
83	7.4	6.9	6.7
54	7.8	7.8	7.5
54a	8.1	7.8	7.4
91	6.9	6.3	6.4
57a	7.5	7.3	7.2
47	7.6	7.2	7.3
86	5.6	6.0	5.3
72	<5	<4	<5
50	8.0	8.1	7.6
38	6.7	6.4	6.1
52	7.2	6.8	6.4
87	6.3	6.0	5.8
88	<5	5.1	<5
53	7.4	7.3	7.3
73	<5	<4	7.0
84	7.8	7.1	6.7
89	<5	4.5	7.2
90	7.0	6.2	<5
57	7.5	n.d.	~6.82
92	7.2	n.d.	6.1
94	6.0	n.d.	~6

Co. No.	plC ₅₀ Test 1a	plC ₅₀ Test 1b	plC ₅₀ Test 2
217	8.3	7.7	7.4
222	7.5	7.2	~6.76
95	6.5	6.3	<5
59	7.6	7.1	6.9
96	6.7	6.3	6.7
97	<5	4.8	<5
58	7.9	7.7	7.4
98	6.2	5.8	5.0
99	<5	<4	<5
100	6.9	6.7	6.1
219	5.4	<4	5.1
213	8.1	7.8	7.2
101	6.0	6.1	5.7
220	6.5	6.3	5.6
102	7.0	6.3	<5
212	7.7	7.3	6.7
214	7.5	7.0	6.4
103	6.4	5.9	5.1
104	5.3	4.8	<5
105	6.8	6.0	5.6
218	8.6	8.3	8.3
106	7.2	6.8	6.4
107	8.9	8.4	8.4
108	7.4	7.0	7.2
109	6.9	6.7	6.0
110	8.7	8.8	9.3
185	8.4	8.1	7.3
111	7.9	7.4	7.2
112	7.3	6.7	6.4
113	8.3	8.0	8.3
114	7.8	7.6	7.9
115	8.0	8.3	~8.26
74	9.1	9.9	9.4
116	n.d.	n.d.	n.d.
117	n.d.	n.d.	n.d.
118	n.d.	n.d.	n.d.
119	n.d.	n.d.	n.d.
120	7.1	6.5	6.5
121	8.4	8.4	7.7
122	7.9	7.3	7.1
123	8.3	7.4	7.5

Co No	pIC ₅₀ Test 1a	pIC ₅₀ Test 1b	pIC ₅₀ Test 2
124	8.7	8.3	9.2
189	6.5	6.0	6.6
166	9.0	8.3	9.0
125	8.4	7.6	7.7
126	9.3	8.6	9.5
127	7.9	7.0	6.9
128	8.1	7.2	6.7
171	9.1	8.2	8.5
164	9.4	8.0	>8.93
129	8.6	7.8	7.9
130	9.2	8.1	7.9
131	8.1	7.2	~7.18
132	9.1	8.6	8.6
76	9.6	n.d.	9.8
176	9.3	8.4	8.5
190	9.3	8.3	~8.73
172	9.3	8.4	>8.93
193	9.0	8.1	8.5
133	9.2	8.2	8.2
134	9.4	8.5	8.8
167	9.1	8.3	8.5
135	9.0	8.2	~8.55
136	8.1	7.3	6.3
187	8.0	7.1	7.6
137	8.8	7.7	8.2
169	8.0	7.2	7.3
138	8.1	7.1	6.9
191	6.7	6.2	5.9
139	8.9	8.0	8.2
165	8.4	7.5	7.7
140	8.2	7.3	6.1
192	9.2	8.0	8.5
168	8.4	7.3	6.9
186	8.7	7.8	7.1
163	9.3	8.3	8.2
177	8.0	7.5	7.2
141	8.1	7.3	7.2
142	8.9	8.1	7.8
205	8.5	7.6	7.3
208	5.6	5.9	<5
143	8.0	7.3	5.6

Co No	pIC ₅₀ Test 1a	pIC ₅₀ Test 1b	pIC ₅₀ Test 2
174	8.0	7.3	6.9
170	8.2	7.2	7.1
173	8.7	7.8	7.4
77	9.3	n.d.	>8.93
78	8.9	n.d.	9.5
144	n.d.	n.d.	n.d.
79	9.4	n.d.	>8.93
215	8.1	7.4	5.9
216	9.0	8.1	8.0
145	7.8	7.1	7.1
146	9.6	8.6	>8.93
147	6.6	6.6	7.5
80	9.9	9.7	9.6
148	6.4	6.1	6.7
75	9.6	9.3	8.8
149	9.5	8.3	9.0
150	9.0	7.8	7.5
221	7.6	6.8	7.3
81	9.6	n.d.	9.7
151	9.1	7.8	8.3
152	9.3	8.4	>8.93
153	n.d.	6.7	7.5
154	n.d.	9.5	8.6
155	n.d.	6.8	6.6
178	n.d.	9.1	8.0
179	n.d.	9.2	8.3
194	n.d.	9.2	8.8
156	n.d.	9.5	>8.93
211	n.d.	8.5	~5.59
180	n.d.	8.9	7.4
181	n.d.	8.9	7.4
188	n.d.	7.4	6.2
182	n.d.	8.2	6.5
195	n.d.	9.3	7.6
196	n.d.	8.7	7.0
157	n.d.	6.2	6.3
183	n.d.	9.3	8.2
209	n.d.	9.5	7.8
184	n.d.	8.7	7.2
197	n.d.	9.2	7.5
210	n.d.	8.6	6.9

Co. No.	pIC ₅₀ Test 1a	pIC ₅₀ Test 1b	pIC ₅₀ Test 2
158	n.d.	9.9	8.5
198	n.d.	8.4	7.2
200	n.d.	8.2	6.0
161	n.d.	8.8	7.4
202	n.d.	8.8	7.8
203	n.d.	<5.6	5.2
162	n.d.	8.1	6.8
206	n.d.	8.8	7.6
201	n.d.	8.8	7.4
159	n.d.	9.9	>8.93
204	n.d.	8.4	7.2
199	n.d.	7.4	6.6
160	n.d.	9.1	7.8
223	n.d.	9.7	8.9
224	n.d.	>9.7	n.d.
225	n.d.	8.2	n.d.
226	n.d.	8.2	7.0
227	n.d.	8.9	n.d.
228	n.d.	8.3	n.d.
229	n.d.	7.4	n.d.
230	n.d.	6.2	n.d.

Co. No.	pIC ₅₀ Test 1a	pIC ₅₀ Test 1b	pIC ₅₀ Test 2
231	n.d.	9.2	n.d.
232	n.d.	8.4	n.d.
233	n.d.	>9.7	n.d.
234	n.d.	6.1	n.d.
235	n.d.	9.7	n.d.
236	n.d.	>9.7	n.d.
237	n.d.	8.8	8.2
238	n.d.	9.1	8.9
239	n.d.	8.0	7.6
249	n.d.	7.7	6.3
240	n.d.	>9.7	>8.93
250	n.d.	7.5	6.7
241	n.d.	8.6	>8.93
242	n.d.	9.0	>8.93
248	n.d.	7.3	6.8
243	n.d.	9.1	>8.93
244	n.d.	8.5	n.d.
247	n.d.	9.1	n.d.
251	n.d.	10.4	n.d.
252	n.d.	9.2	n.d.
253	7.7	n.d.	n.d.

Exemple de compoziție

"Ingredient activ" (a.i.), așa cum este utilizat în aceste exemple, se referă la compuși cu Formula (I) și la săruri de adiție și solvați ale acestora acceptabile farmaceutic; în special, la oricare dintre compușii exemplificați.

Exemple tipice de rețete pentru formularea din invenției sunt următoarele:

1. Tablete

Ingredient activ	5 până la 50 mg
Fosfat dicalcic	20 mg
Lactoză	30 mg
Talc	10 mg
Stearat de magneziu	5 mg
Amidon de cartofi	ad 200 mg

2. Suspensie

O suspensie apoasă este preparată pentru administrare orală, astfel încât fiecare mililitru să conțină 1 până la 5 mg de ingredient activ, 50 mg de carboximetil celuloză de sodiu, 1 mg de benzoat de sodiu, 500 mg de sorbitol și 1 ml de apă.

3. Injectabil

O compoziție parenterală este preparată prin agitarea a 1,5 % (greutate/volum) de ingredient activ în soluție de NaCl 0,9 % sau în 10 % în volum de propilenglicol în apă.

4. Unguent

Ingredient activ	5 până la 1000 mg
Alcool stearilic	3 g
Lanolină	5 g
Petrol alb	15 g
Apă	ad 100 g

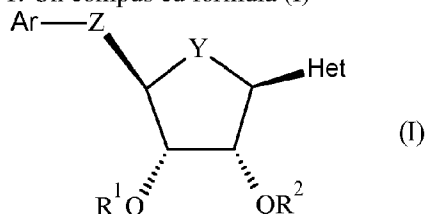
În acest exemplu, ingredientul activ poate fi înlocuit cu aceeași cantitate din oricare dintre compușii conform prezentei invenții, în special, cu aceeași cantitate din oricare dintre compușii exemplificați.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-03/074083
- KUNG P P ET AL: "Design, synthesis, and biological evaluation of novel human 5'-deoxy-5'-methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) substrates", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 15, no. 11, 2 June 2005 (2005-06-02), pages 2829-2833, XP025313694, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2005.03.107 [retrieved on 2005-06-02]
- WO-A1-2014/100695
- WO-A2-2014/100719

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula (I)



în care

R¹ reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

R² reprezintă hidrogen sau -C(=O)-C₁₋₄alchil;

Y reprezintă -CH₂- sau -CF₂-;

Z reprezintă -CH₂-, -X-CR^{5a}R^{5b}-, -CR^{5c}=CR^{5d}-, -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-, -C≡C-, -O-, or -CR^{5a}R^{5b}-X-;

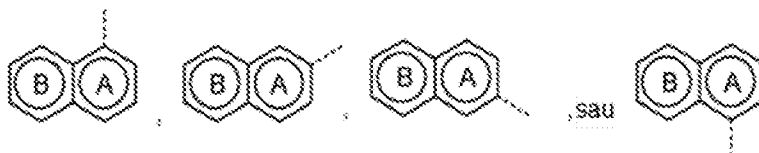
R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

X reprezintă -O-, -S- sau -NR¹¹-;

R¹¹ reprezintă hidrogen C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din -OH, -O-C₁₋₄alchil, R¹², -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, și -N(C₁₋₄alchi)₂;

R¹² reprezintă un inel heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri, care conține un atom de azot și opțional un atom de oxigen; inelul heterociclic cu 4, 5, 6 sau 7 membri menționat fiind atașat la restul moleculei printr-un atom de azot din inel;

Ar reprezintă un sistem de inele aromatic biciclic cu 10 membri, constând din două inele cu 6 membri condensați,



în care cel puțin 1 atom de carbon din inelul B este înlocuit cu un atom de azot;

în care, opțional, 1 atom de carbon suplimentar din inelul A sau din inelul B este înlocuit cu un atom de azot; cu condiția ca atunci când un atom de azot înlocuiește unul dintre cei doi atomi de carbon condensați, o grupare carbonil este prezentă în sistemul de inele aromatic biciclic menționat;

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10e}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-

C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, -O-C₃₋₆cicloalchil, -NH-C₃₋₆cicloalchil, -N(C₃₋₆cicloalchil)₂, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10a} și R^{10b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; R¹³, R¹⁴; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cicloalchil, R¹³ și R¹⁴;

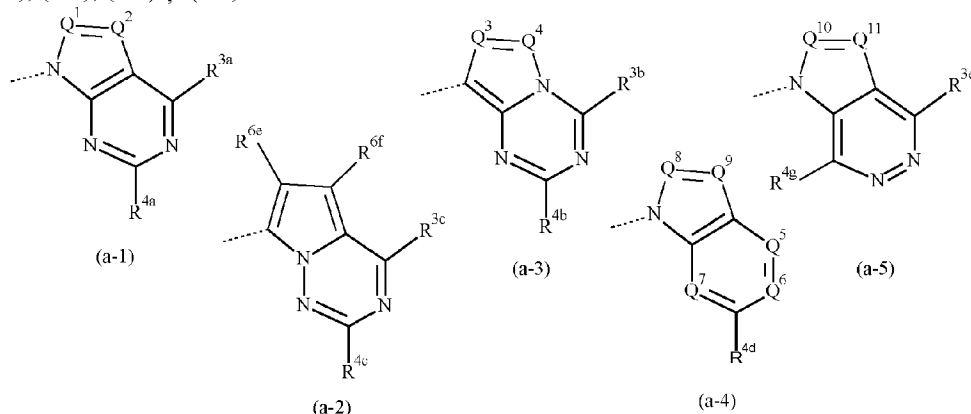
R¹³ reprezintă un inel aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; sau un inel aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați, care conține unu, doi sau trei heteroatomi selectați fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N;

inelul aromatic monociclic cu 4 până la 7 membri sau inelul aromatic biciclic cu 6 până la 11 membri condensați menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți selectați din grupul constând din C₁₋₄alchil;

p reprezintă 1 sau 2;

R¹⁴ reprezintă fenil opțional substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) și (a-5):



R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} și R^{3e} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil, C₂₋₄alchenil, C₃₋₆cicloalchil, -OH sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen, C₃₋₆cicloalchil sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R^{4f} și R^{4g} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

R^{8a} și R^{8b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

Q⁸ reprezintă N sau CR^{6g};

Q⁹ reprezintă N sau CR^{6h};

Q¹⁰ reprezintă N sau CR⁶ⁱ;

Q¹¹ reprezintă N sau CR^{6j};

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă CR^{3d}; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă CR^{4e}; și Q⁷ reprezintă N; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă CR^{4f}; sau

Q⁵ reprezintă N; Q⁶ reprezintă N; și Q⁷ reprezintă N;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R⁶ⁱ și R^{6j} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen;

R^{9a} și R^{9b} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau C₁₋₄alchil;

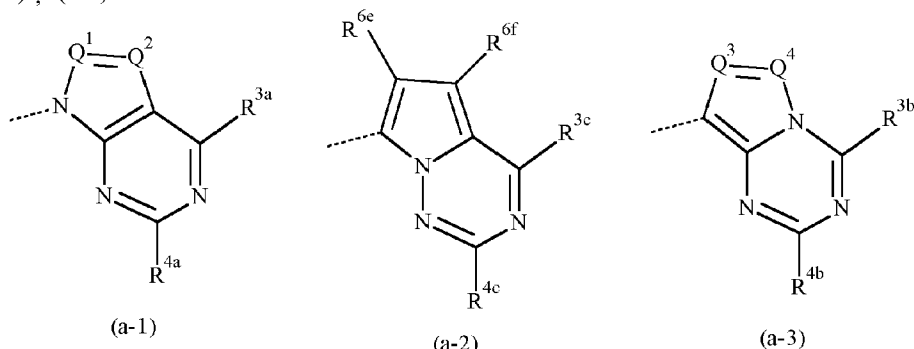
sau o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic.

2. Compusul conform revendicării 1, în care

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10e}R^{10d}, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, -C(=O)-O-C₁₋₄alchil, C₃₋₆cicloalchil, C₂₋₆alchenil, C₁₋₄alchil substituit cu un C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

R^{10c} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din C₃₋₆cycloalkyl, R¹³ și R¹⁴;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3):



R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, C₁₋₄alchil sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q³ și Q⁴ reprezintă N;

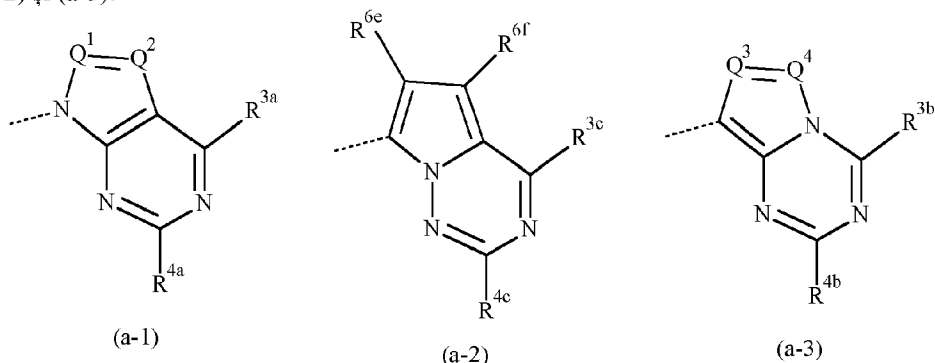
R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen,

C₁₋₄alchil, -NR^{9a}R^{9b}, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen.

3. Compusul conform revendicării 1 sau 2, în care

Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano, -CF₃, -C(=O)-NH-C₁₋₄alchil, -C(=O)-C₁₋₄alchil, C₁₋₄alchiloxi, și C₁₋₄alchil opțional substituit cu un -NR^{10a}R^{10b};

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1), (a-2) și (a-3):



R^{3a}, R^{3b} și R^{3c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a}, R^{4b} și R^{4c} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, -NR^{8a}R^{8b}, sau C₁₋₄alchil;

Q¹ reprezintă N sau CR^{6a};

Q² reprezintă N sau CR^{6b};

Q³ reprezintă N sau CR^{6c};

Q⁴ reprezintă N sau CR^{6d};

cu condiția ca maximum unul dintre Q^3 și Q^4 reprezintă N;
 R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , R^{6e} și R^{6f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halogen, C_{1-4} alchil, $-NR^{9a}R^{9b}$, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei atomi de halogen.

4. Compusul conform revendicării 1, în care

R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

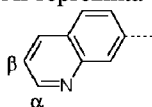
Y reprezintă $-CH_2-$;

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$, $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$, sau $-CR^{5a}R^{5b}-X-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-O-$;

Ar reprezintă



în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil și $-NHR^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

cu condiția, totuși, ca Ar să fie substituit în cel puțin una dintre pozițiile indicate prin α sau β ;

R^{10d} reprezintă C_{3-6} cicloalchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1) și (a-4);

R^{3a} și R^{3d} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} alchil sau $-O-C_{1-4}$ alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} , R^{4d} și R^{4f} reprezintă fiecare, în mod independent, hidrogen sau halo;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

Q^8 reprezintă CR^{6g} ;

Q^9 reprezintă CR^{6h} ;

Q^5 reprezintă CR^{3d} ; Q^6 reprezintă N; și Q^7 reprezintă CR^{4f} ;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6g} , și R^{6h} reprezintă hidrogen.

5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, în care

R^1 reprezintă hidrogen;

R^2 reprezintă hidrogen;

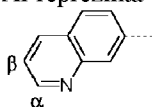
Y reprezintă $-CH_2-$;

Z reprezintă $-X-CR^{5a}R^{5b}-$ sau $-CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-$;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , și R^{5h} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-O-$;

Ar reprezintă



în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin α cu un substituent selectat din grupul constând din $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ alchil și $-NHR^{10d}$; și în care Ar este opțional substituit în poziția indicată prin β cu un substituent selectat din grupul constând din halogen și CF_3 ;

cu condiția, totuși, ca Ar să fie substituit în cel puțin una dintre pozițiile indicate prin α sau β ;

R^{10d} reprezintă C_{3-6} cicloalchil; C_{1-4} alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți halo; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent C_{3-6} cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, halo, $-NR^{7a}R^{7b}$, C_{1-4} alchil, sau $-O-C_{1-4}$ alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C_{1-4} alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen sau halo;

Q^1 reprezintă CR^{6a} ;

Q^2 reprezintă CR^{6b} ;

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen.

6. Compusul conform revendicării 1 sau 2, în care

R¹ reprezintă hidrogen;

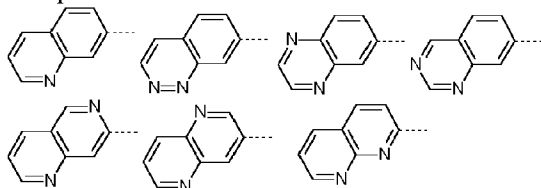
R² reprezintă hidrogen;

Y reprezintă -CH₂-;

Z reprezintă -CR^{5e}R^{5g}-CR^{5f}R^{5h}-;

R^{5e}, R^{5f}, R^{5g}, și R^{5h} reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă oricare dintre următoarele sisteme de inele aromatice biciclice cu 10 membri:



Ar este opțional substituit cu unu, doi, trei sau patru substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, -NR^{10e}R^{10d},

R^{10e} și R^{10d} reprezintă fiecare, în mod independent, C₃₋₆cicloalchil; C₃₋₆cicloalchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; C₁₋₄alchil substituit cu unu, doi sau trei substituenți selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halo, -OH și -O-C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent C₃₋₆cicloalchil;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă hidrogen, -NR^{7a}R^{7b}, sau -O-C₁₋₄alchil;

R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen sau C₁₋₄alchil;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

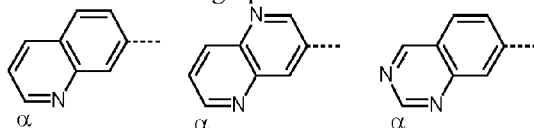
Q¹ reprezintă CR^{6a};

Q² reprezintă CR^{6b};

R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen.

7. Compusul conform revendicării 1, 2 sau 6, în care

Ar este selectat din grupul constând din:



în care fiecare Ar este opțional substituit în poziția α cu un substituent selectat din grupul constând din -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, -NHR^{10d}, și -NR^{10e}R^{10d}, și în care Ar este opțional substituit într-o altă poziție cu un substituent halo.

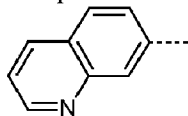
8. Compusul conform revendicării 1, în care

Y reprezintă -CH₂-; Z reprezintă -X-CR^{5a}R^{5b}- sau -CH₂CH₂-;

R^{5a} și R^{5b} reprezintă hidrogen; X reprezintă -O-;

R¹¹ reprezintă hidrogen;

Ar reprezintă



Ar este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din halogen, -OH, -NH₂, -NH-C₁₋₄alchil, -N(C₁₋₄alchil)₂, ciano și -CF₃;

Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic selectat din grupul constând din (a-1);

R^{3a} reprezintă -NR^{7a}R^{7b};

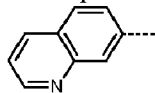
R^{7a} reprezintă hidrogen;

R^{7b} reprezintă hidrogen;

R^{4a} reprezintă hidrogen;

Q¹ reprezintă CR^{6a}; Q² reprezintă CR^{6b}; R^{6a} și R^{6b} reprezintă hidrogen.

9. Compusul conform revendicării 1, 2, 3 sau 6, în care Ar reprezintă



10. Compusul conform revendicării 1, 2, 3, 7, 8 sau 9, în care

R^1 și R^2 reprezintă hidrogen.

11. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, revendicării 7 și revendicărilor 9 până la 10, în care Y reprezintă $-\text{CH}_2-$.

12. Compusul conform revendicării 11, în care Z reprezintă $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

13. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, revendicării 7 și revendicărilor 9 până la 12, în care Het reprezintă un sistem de inele heterociclic aromatic biciclic cu Formula (a-1).

14. Compusul conform revendicării 13, în care

R^{3a} reprezintă $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$; și R^{7a} și R^{7b} reprezintă hidrogen.

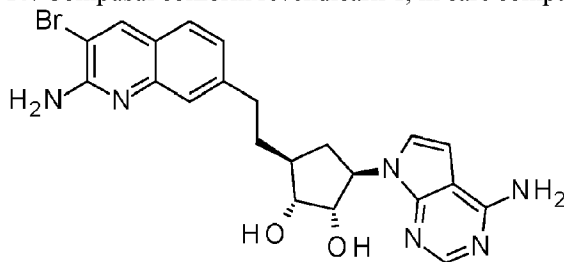
15. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 5, în care R^{5b} , R^{5g} și R^{5h} reprezintă hidrogen;

Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

Het reprezintă (a-1);

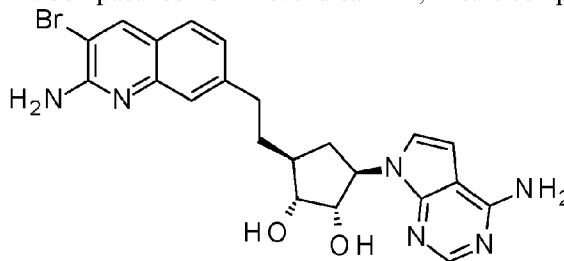
Q^1 reprezintă CH; și Q^2 reprezintă CH.

16. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este



sau o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic.

17. Compusul conform revendicării 16, în care compusul este



18. Compoziție farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și, ca ingredient activ, o cantitate eficientă terapeutic de un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 17.

19. Un compus, așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 până la 18, pentru utilizare ca un medicament.

20. Un compus, așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 până la 18, pentru utilizare pentru tratamentul sau prevenirea unei boli sau afecțiuni selectate dintre o tulburare a sângelui, tulburări metabolice, tulburări autoimune, cancer, boli inflamatorii, boli cardiovasculare, boli neurodegenerative, pancreatită, insuficiență multiorganică, boli renale, agregare plachetar, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei și leziuni pulmonare.

21. Compusul pentru utilizare conform revendicării 20, pentru utilizare pentru tratamentul unei boli sau afecțiuni selectate dintre o tulburare a sângelui, tulburări metabolice, tulburări autoimune, cancer, boli inflamatorii, boli cardiovasculare, boli neurodegenerative, pancreatită, insuficiență multiorganică, boli renale, agregare plachetară, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei și leziuni pulmonare.

22. Compusul pentru utilizare conform revendicării 20 sau 21, în care boala sau afecțiunea este o tulburare autoimună, cancer, boală inflamatorie sau o boală neurodegenerativă.

23. Compusul pentru utilizare conform revendicării 22, în care boala sau afecțiunea este cancer.

24. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care cancerul este limfom non-Hodgkin.

25. Compusul pentru utilizare conform revendicării 24, în care limfomul non-Hodgkin este limfom non-Hodgkin cu celule B.

26. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care cancerul este cancer pulmonar.

27. Compusul pentru utilizare conform revendicării 26, în care cancerul pulmonar este cancer pulmonar fără celule mici sau cancer pulmonar cu celule mici.

28. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care cancerul este un cancer hematopoietic.

29. Compusul pentru utilizare conform revendicării 28, în care cancerul hematopoietic este leucemie.

30. Compusul pentru utilizare conform revendicării 29, în care leucemia este leucemie mielocitară acută, leucemie limfocitară cronică sau leucemie limfocitară acută.

31. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care cancerul este melanom sau carcinom adenoid chistic.

32. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care cancerul este cancer pancreatic, cancer de prostată, cancer de colon, cancer rectal, colangiocarcinom, cancer de cap și gât, cancer de glandă suprarenală, cancer de sân, melanom intraocular, cancer ovarian, sindroame mielodisplazice (MDS), sau cancer al glandelor salivare.

33. Compusul pentru utilizare conform revendicării 23, în care cancerul este cancer pancreatic.

34. Un compus conform revendicării 16 sau 17, pentru utilizare pentru tratamentul unei tulburări proliferative.