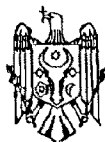




MD 4779 B1 2021.12.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 4779 (13) B1

(51) Int.Cl: C07D 207/26 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01) C07D 491/056 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01) C07C 69/94 (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01) C07C 235/66 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 239/86 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
C07D 263/24 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2016 0106
(22) Data depozit: 2015.03.26
(31) Nr.: 61/975473
(32) Data: 2014.04.04
(33) Țara: US
(41) Data publicării cererii:
2017.03.31, BOPI nr. 3/2017

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2021.12.31, BOPI nr. 12/2021

(85) 2016.09.26

(86) PCT/IB2015/052251, 2015.03.26

(87) WO 2015/150995 A1, 2015.10.08

(71) Solicitant: PFIZER INC., US

(72) Inventatori: ANDERSON David Randolph, US; BUNNAGE Mark Edward, US; CURRAN Kevin Joseph, US; DEHNHARDT Christoph Martin, CA; GAVRIN Lori Krim, US; GOLDBERG Joel Adam, US; HAN Seungil, US; HEPWORTH David, US; HUANG Horng-Chih, US; LEE Arthur, US; LEE Katherine Lin, US; LOVERING Frank Eldridge, US; LOWE Michael Dennis, US; MATHIAS John Paul, US; PAPAIOANNOU Nikolaos, US; PATNY Akshay, US; PIERCE Betsy Susan, US; SAIHAH Eddine, US; STROHBACH Joseph Walter, US; TRZUPEK John David, US; VARGAS Richard, US; WANG Xiaolun, US; WRIGHT Stephen Wayne, US; ZAPF Christoph Wolfgang, US

(73) Titular: PFIZER INC., US

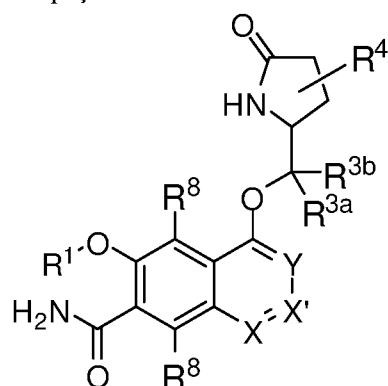
(74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae

(54) Compuși aril sau heteroaril biciclici condensați și utilizarea acestora ca inhibitori IRAK4

(57) Rezumat:

MD 4779 B1 2021.12.31

1
Invenția se referă la compuși, tautomeri și săruri farmaceutic acceptabile ale compușilor cu formula III:



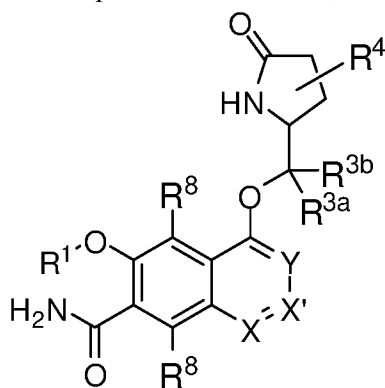
III

unde
X, X', Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ și R⁸ sunt definiți în

(54) Bicyclic-fused heteroaryl or aryl compounds and their use as IRAK4 inhibitors

(57) Abstract:

1
The invention pertains to compounds, tautomers and pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula III,



III

wherein

2
descrierea și revendicările invenției. De asemenea, sunt descrise compoziții farmaceutice și metode de tratament. Compușii revendicați pot fi utilizați la tratamentul bolilor autoimune și inflamatorii asociate cu kinaza 4 asociată cu receptorul interleukinei-1 (IRAK).

Revendicări: 17

Figuri: 2

2
X, X', Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ and R⁸ are as defined in the specification and claims of the invention. Pharmaceutical compositions and methods of treatment are also disclosed. The claimed compounds can be used for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases associated with Interleukin-1 Receptor Associated Kinase (IRAK).

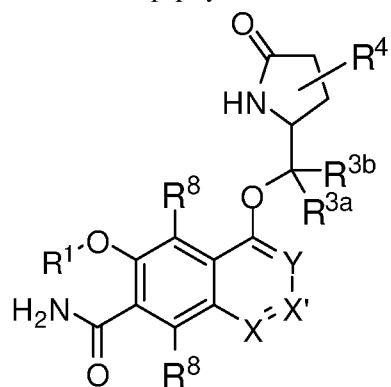
Claims: 17

Fig.: 2

(54) Бициклические конденсированные арильные или гетероарильные соединения и их применение в качестве ингибиторов IRAK4

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям, таутомерам и фармацевтически приемлемым солям соединений формулы III:



III

где
X, X', Y, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ и R⁸ определены в описании и формуле изобретения. Также раскрыты фармацевтические композиции и методы лечения. Заявленные соединения могут быть использованы для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний связанных с киназой 4 ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK).
П. формулы: 17
Фиг.: 2

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL INVENȚIEI**

5 Această invenție se referă la compușii utili pentru tratamentul bolilor autoimune și inflamatorii asociate cu kinaza 4 asociată cu receptorul interleukin-1 (IRAK) și compuși mai particulari care modulează funcția IRAK4.

STADIUL ANTERIOR

10 Proteinele kinază sunt familii de enzime care catalizează fosforilarea resturilor specifice în proteine, clasificate în general în tirozin și serin/treonin kinaze. Activitatea nepotrivită ce decurge din dereglarea anumitor kinaze printr-o varietate de mecanisme se crede că stă la baza cauzelor multor boli, inclusiv dar fără a se limita la, cancer, boli cardiovasculare, alergii, astm, boli respiratorii, bolilor autoimune, boli inflamatorii, boli ale oaselor, tulburări metabolice, și boli neurologice și

15 neurodegenerative. Ca atare, inhibitorii potenți și selectivi ai kinazelor sunt căutați ca tratamente potențiale pentru o varietate de boli umane.

Există un interes considerabil în direcționarea sistemului imunitar înăscut în tratamentul bolilor autoimune și a inflamației sterile. Receptori sistemului imunitar înăscut oferă prima linie de apărare împotriva atacurilor bacteriene și virale. Acești receptori recunosc produsele bacteriene și virale precum și citokinele proinflamatorii și astfel inițiază o cascadă de semnalizare care la final rezultă în creșterea expresiei citokinelor inflamatorii precum TNF α , IL6, și interferoni. Recent a devenit evident că

20 ligandii autogenerați precum acizii nucleici și produsele inflamării precum grupul de proteine B1 cu mobilitatea înaltă (HMGB1) și produsele finale cu un grad avansat de glicozilare (AGE) sunt liganzi pentru receptori de tip toll (TLRs) care sunt receptori cheie a sistemului imunitar înăscut (O'Neill 2003, Kanzler și al. 2007, Wagner 2006). Aceasta demonstrează rolul TLRs în inițierea și perpetuarea inflamației datorită autoimunității.

Kinaza 4 asociată cu receptorul interleukin-1 (IRAK4) este o kinază serin/treoninică ubicuu exprimată și implicată în reglarea imunității înăscute (Suzuki & Saito 2006). IRAK4 este responsabilă pentru inițierea semnalizării de la TLRs și membrii familiei de receptori IL-1/18. Knock-in-urile kinazei inactive și ștergeri vizate ale IRAK4 în șoareci au fost raportate că cauzează reduceri în TLR și citokinele proinflamatorii induse IL-1 (Kawagoe și al. 2007; Fraczek și al. 2008; Kim și al. 2007). IRAK4 a kinazei-moarte induse la șoareci a arătat de asemenea că este rezistentă la inflamațiile induse ale articulațiilor în

30 artritele antigen-induse (AIA) și modele de artrite induse prin transfer de ser (K/BxN) (Koziczak-Holbro 2009). De asemenea, oameni deficienți în IRAK4 de asemenea par să manifeste abilitatea să răspundă la provocările liganzilor Toll și IL-1 (Hernandez & Bastian 2006). Totuși, fenotipul imunodeficienței indivizilor cu IRAK4 este strict restricționat la provocările bacteriilor gram pozitive, dar nu la bacteriile gram negative, viruși sau fungi. Această sensibilitate gram pozitivă de asemenea se reduce cu vârsta, implicând mecanismele redundante sau compensatorii pentru imunitatea înăscută în absența de IRAK4 (Lavine și al. 2007).

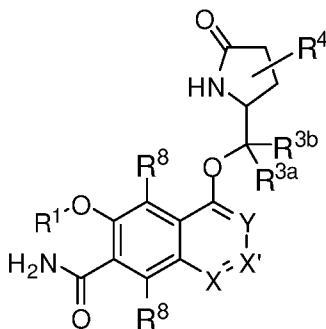
40 Aceste date indică că inhibitorii activității kinazei IRAK4 ar putea avea valoare terapeutică în tratarea bolilor autoimune conduse de citokine în timp ce are efecte secundare imunosupresive minime. Studiile recente suplimentare sugerează că ținta IRAK4 poate fi folositoare în alte patologii inflamatorii precum ateroscleroza și limfomul difuz cu celule B mari (Rekhter și al. 2008; Ngo și al. 2011). Prin urmare, inhibitorii activității kinazei IRAK4 sunt terapeutice potențiale pentru un șir larg de boli inclusive, dar fără a se limita la autoimunitate, inflamație, boli cardiovasculare, cancer, și boli metabolice. Vezi următoarele referințele pentru informație suplimentară: N. Suzuki și T. Saito, Trends in Immunology, 2006, 27, 566. T. Kawagoe, S. Sato, A. Jung, M. Yamamoto, K. Matsui, H. Kato, S. Uematsu, O. Takeuchi și S. Akira, Journal of Experimental Medicine, 2007, 204, 1013. J. Fraczek, T. W. Kim, H. Xiao, J. Yao, Q. Wen, Y. Li, J.-L. Casanova, J. Pryjma și X. Li, Journal of Biological Chemistry, 2008, 283, 31697. T. W. Kim, K. Staschke, K. Bulek, J. Yao, K. Peters, K.-H. Oh, Y. Vandenburg, H. Xiao, W. Qian, T. Hamilton, B. Min, G. Sen, R. Gilmour și X. Li, Journal of Experimental Medicine, 2007, 204, 1025. M. Koziczak-Holbro, A. Littlewood-Evans, Pollinger, J. Kovarik, J. Dawson, G. Zenke, C. Burkhart, M. Muller și H. Gram, Arthritis & Rheumatism, 2009, 60, 1661. M. Hernandez și J. F. Bastian, Current Allergy and Asthma Reports, 2006, 6, 468. E. Lavine, R. Somech, J. Y. Zhang, A. Puel, X. Bossuyt, C. Picard, J. L. Casanova și C. M. Roifman, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007, 120, 948. M. Rekhter, K. Staschke, T. Estridge, P. Rutherford, N. Jackson, D. Gifford-Moore, P. Foxworthy, Reidy, X.-d. Huang, M. Kalbfleisch, K. Hui, M.-S. Kuo, R. Gilmour și C. J. Vlahos, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 367, 642. O'Neill, L. A. (2003). "Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases." Curr Opin

Pharmacol 3(4): 396. Kanzler, H și al. (2007) "Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists." Nature Medicine 13:552. Wagner, H. (2006) "Endogenous TLR ligands and autoimmunity" Advances in Immunol 91: 159. Ngo, V. N. și al. (2011) "Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma" Nature 470: 115.

- 5 L. Nathan Tumey și al. in lucrarea "Identification and optimization of indolo[2,3-c] quinoline inhibitors of IRAK4. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, vol. 24 (9), pp. 2066-2072, dezvăluie identificarea și optimizarea indolo[2,3-c] chinolin inhibitorilor ai IRAK4 [1].

SUMARUL INVENȚIEI

- 10 Invenția se referă la compuși cu Formula **III**,



III

unde

X și X' sunt fiecare independent CR⁸ sau N; Y este independent N sau CR⁸; cu condiția că cel puțin unul din X, X' sau Y nu este N;

- 15 R¹ este C₁-C₆alchil sau C₃-C₆cicloalchil, în care alchilul sau cicloalchilul menționat este substituit opțional cu deuteriu, halogen, OH, ciano, C₁-C₃alchil, C₃-C₆cicloalchil, C₁-C₆alcoxi sau C₁-C₆alchiltiolil;

R^{3a} și R^{3b} sunt fiecare independent hidrogen sau C₁-C₃alchil;

- 20 R⁴ pentru orice caz (unul, doi, trei, patru sau cinci) este independent și opțional halogen, C₁-C₃alchil, C₁-C₆alchil, C₂-C₆alchenil -OR⁵, -(CR^{3a}R^{3b})_n-(cicloalchil cu de la 3- la 6- membri), -(CR^{3a}R^{3b})_n-(heterocicloalchil cu de la 4- la 6- membri) în care alchilul, cicloalchilul sau heterocicloalchilul menționat este fiecare opțional și independent substituiți cu de la unul la cinci deuteriu, halogen, OH, CN, -C(O)(CH₂)_tCN sau -C₁-C₆alcoxi; -NR^{11a}R^{11b}; doi R⁴ luați împreună cu carbonii respectivi la care fiecare sunt legați formează un ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil, în care ciclopropilul, ciclobutilul sau ciclopentilul menționat este opțional substituit cu de la unul la trei F, Cl, OH, metil, etil, propil, C₁-C₃fluoroalchil, C₁-C₃difluoroalchil, C₁-C₃trifluoroalchil, C₁-C₃hidroxialchil, metoxi sau etoxi;

R⁵ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu fluoro;

- 30 R⁸ este independent hidrogen, halogen, ciano, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₆alchil, heteroaril sau aril cu de la 5- la 6-membri, în care alchilul sau heteroarilul sau arilul menționat este opțional substituit cu unul, doi sau trei halogeni, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₃ alchil sau oxo;

R^{8'} este hidrogen, deuteriu, halogen sau ciano;

R^{11a} și R^{11b} sunt fiecare independent hidrogen sau C₁-C₆alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu OH;

n este independent 0 sau 1; și

- 35 t este 1, 2 sau 3;

sau o sare farmaceutic acceptabilă al compusului menționat cu Formula III.

Invenția de asemenea dezvăluie compoziții farmaceutice ce conțin compuși, metode de utilizare a compușilor, terapii combinate, utilizând compuși și alți agenți terapeutici și metode de preparare a compușilor. Invenția de asemenea dezvăluie intermediari utili în obținerea compușilor din invenție.

- 40 În particular, compușii biciclici noi inhibitori ai enzimelor kinaze cu Formula **III** din prezenta invenție posedă un rol terapeutic de inhibare IRAK4 utili în domeniul bolilor și/sau tulburărilor care includ, dar nu sunt limitate la, cancere, boli alergice, boli autoimune, boli inflamatorii și/sau tulburări și/sau tulburări asociate cu inflamația și durerea, boli proliferative, tulburări hematopoetice, malignanțe hematologice, tulburări ale oaselor, boală renală, boli și/sau tulburări fibroase, tulburări metabolice, boli și/sau tulburări musculare, boli respiratorii, tulburări pulmonare, boli de dezvoltare genetică, boli și/sau

tulburări neurologice și neurodegenerative, neuropatii demielinizante inflamatorii cronice, boli de inimă, vasculare sau cardiovasculare, boli oftalmice/oculare, leucirea rănilor, boli infecțioase și virotice. Prin urmare, inhibarea IRAK4 ar avea potențial pentru indicații terapeutice multiplu asupra unui șir larg de nevoi nesatisfăcute.

5 DESCRIEREA FIGURILOR

Figura 1: Înseamnă schimbarea în umflarea urechii ($\square$ m) de la măsurările liniei de bază a urechii în ziua 5-a. Șoareci tratați cu Exemplul 296 (PO BID zilnic X 5 zile) și P40 Ab (IP ziua 1, 4) aveau umflarea urechii redusă semnificativ la finalul zilei în comparație cu Vehiculul (valoarea p și %).

10 Figura 2: Delta volumului labei în modelul artritelor collagen-induse la șobolan folosind Exemplul 26.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta invenție poate fi înțeleasă mai ușor prin referință la următoarea descriere detaliată a exemplurilor invenției și Exemplele incluse aici. Se va înțelege că această invenție nu este limitată la metodele specifice de sinteză, care pot desigur varia.

15 Trebuie de asemenea să fie înțeles că terminologia folosită aici este doar pentru scopul de a descrie Exemplele particulare și nu este destinată să fie limitatoare.

Toate brevetele, cererile de brevet și referințele denumite aici sunt încorporate aici prin referință în întregime.

20 Toate caracteristicile și avantaje ale acestei invenții vor fi clare din această specificare și revendicările anexate care descriu invenția. Sunt multe caracteristici ale acestei invenții care nu este necesar să fie incluse în totalitate în revendicări. Se înțelege, totuși, că toate aceste subiecte sunt parte a invenției.

Definiții

25 Cu excepția cazului când este definit astfel, termenii științifici și tehnici folosiți în legătură cu prezenta invenție au rostul să fie înțeleși de cei cu calificare obișnuită în domeniu. Precum sunt folosite în specificare și revendicările atașate, formele singulare "o", "un", și "cel" include referințe la plural dacă contextul nu dictează clar astfel.

30 Termenul "aproximativ" se referă la un termen relativ ce denotă o aproximație de plus sau minus 10% din valoarea nominală la care se referă, într-un exemplu, cu plus sau minus 5%, în alte exemple, cu plus sau minus 2%. Pentru domeniul acestei dezvăluiri, acest nivel de aproximație este potrivit cu excepția cazului când valoarea este declarată în mod specific ce necesită un șir mai strict.

35 Termenul "alchil" se referă la un fragment hidrocarbonic linear sau ramificat, ce constă doar din atomi de carbon și hidrogen. Într-un exemplu de la unul la șase atomi de carbon; și în alte exemple de la unul la patru atomi de carbon; și în alte exemple de la 1 la 3 atomi de carbon. Exemple nelimitatoare de asemenea substituenți include metil, etil, propil (inclusiv *n*-propil și izopropil), butil (inclusiv *n*-butil, izobutil, *sec*-butil și *tert*-butil), pentil, izoamil, hexil și alții asemenea. După caz, un alchil poate fi substituit opțional la fiecare carbon precum este definit în revendicări. Substituția tipică include, dar nu se limitează la, fluoro, cloro, OH, ciano, alchil (substituit opțional), cicloalchil și alții asemenea.

40 În anumite împrejurări, numărul de atomi de carbon într-un substituent hidrocarbonic (de ex., alchil, cicloalchil, etc.) este indicat prin prefixul "C_x-C_y" sau "C_x-y", unde x este numărul de atomi de carbon minim și y este maxim în substituent. Prin urmare, de exemplu, "C1-C6-alchil" sau "C1-6 alchil" se referă la un substituent ce conține de la 1 la 6 atomi de carbon. Ilustrând în continuare, C3-C6-cicloalchil sau C3-6-cicloalchil se referă la un cicloalchil saturat ce conține de la 3 la 6 atomi de carbon în

45 inel. Cu excepția cazului în care se specifică astfel, "alchilen", singur sau ca parte a altor termeni, se referă la un diradical de hidrocarbură saturat, ramificat sau linear sau ciclic cu un număr de atomi de carbon stabilit, tipic 1-6 atomi de carbon, și care are două centre radicalice monovalente obținute din eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același atom de carbon sau diferiți al alcanului parinte.

50 Tipic radicalii alchilen includ, dar nu sunt limitați la metilen (-CH₂-), 1,2-etilen (-CH₂CH₂-), 2,2-dimetilen, 1,3-propilen (-CH₂CH₂CH₂-), 2-metilpropilen, 1,4-butilen (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), și alții asemenea; substituit opțional, după caz, prin 1 la 5 substituenți potriviți așa cum este definit mai sus precum fluoro, cloro, deuteriu, ciano, trifluorometil, (C1-C6)alcoxi, (C6-C10)ariloxi, trifluorometoxi, difluorometoxi sau (C1-C6)alchil. Când compușii invenției conțin un grup C2-6alchenil, compusul pot exista precum în formă E (entgegen) pură, formă Z (zusammen) pură, sau orice amestec al acestora.

55 "Alchiliden" sau "alchenil" se referă la un grup divalent format dintr-un alcan prin eliminarea a doi atomi de hidrogen de la același atom de carbon, valențele libere din care sunt parte a unei legături duble, substituită opțional precum este descris aici. Termenul alchiliden de asemenea include "alene" unde un atom de carbon are legături duble cu fiecare cu ambii atomi de carbon adiacenți, precum, de

exemplu, propadiena. După caz, un alchenil poate fi substituit opțional la fiecare carbon precum este definit în revendicări, substituit opțional, după caz, prin 1 la 5 substituenți potriviți așa cum este definit mai sus și aici precum fluoro, cloro, deuterio, ciano, trifluorometil, (C1-C6)alcoxi, (C6-C10)ariloxi, trifluorometoxi, difluorometoxi sau (C1-C6)alchil.

"Alchinil" se referă o hidrocarbură alifatică ce are cel puțin o legătură triplă carbon-carbon, inclusiv catenă lineară, catenă ramificată sau grupe ciclice ce are cel puțin o legătură triplă carbon-carbon, substituită opțional precum este descris aici. De preferință, el este un alchinil inferior ce are 2 la 6 atomi de carbon. De exemplu, precum este folosit aici, termenul "C2-6alchinil" este folosit aici pentru a defini un radical alchinil cu catena lineară sau ramificată așa cum este definit mai sus ce are 2 la 6 atomi de carbon și o legătură triplă.

După caz, un alchinil poate fi substituit opțional la fiecare carbon precum este definit în revendicări. Substituția tipică include, dar nu se limitează la, substituit opțional, după caz, prin 1 la 5 substituenți potriviți așa cum este definit mai sus și aici, precum fluoro, cloro, deuterio, ciano, trifluorometil, (C1-C6)alcoxi, (C6-C10)ariloxi, trifluorometoxi, difluorometoxi sau (C1-C6)alchil.

Termenul "cicloalchil" se referă la un inel nearomatic ce conține 3 la 10 carboni care este hydrogenat complet și constă din inele mono-, bi- sau tricyclice. Deci, un cicloalchil poate fi un singur inel, care tipic conține de la 3 la 7 atomi în inel. Exemplele includ, dar nu se limitează la, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, și ciclohexil. Alternativ, 2 sau 3 unele pot fi condensate, precum biciclodecanil și decalinil. Termenul "cicloalchil" de asemenea include sisteme bicicloalchil cu punte precum, dar fără a se limita la, biciclo[2.2.1]heptan și biciclo[1.1.1]pentan. Grupul cicloalchil poate fi substituit opțional precum este descris aici, după caz, prin 1 la 5 substituenți potriviți așa cum este definit mai sus precum fluoro, cloro, deuterio, ciano, trifluorometil, (C1-C6)alcoxi, (C6-C10)ariloxi, trifluorometoxi, difluorometoxi sau (C1-C6)alchil.

Termenul "heterocicloalchil" definește un fragment monovalent saturat, și constă din unul la trei inele, ce încorporează unul, doi, trei sau patru heteroatomi (selectat din N, O sau S) și trei la 10 atomi de carbon. Heterocicloalchilul poate fi substituit opțional precum este definit aici. Exemplele de unități heterocicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, piperidinil, piperazinil, homopiperazinil, azepinil, pirolidinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, oxazolidinil, izoxazolidinil, morfolinil, tiazolidinil, izotiazolidinil, cuinclidinil, cuinolinil, izochinolinil, benzimidazolil, tiadiazolilidinil, benzotiazolidinil, benzoazolilidinil, dihidrofuril, tetrahidrofuril, dihidropiraniil, tetrahidropiraniil, tiamorfolinil, tiamorfolinilsulfoxid, tiamorfolinilsulfon, dihidroquinolinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidrozochinolinil substituit opțional, și alții asemenea.

Heterocicloalchilii pot fi substituiți opțional, după caz, prin 1 la 5 substituenți potriviți precum este definit aici precum fluoro, cloro, deuterio, ciano, trifluorometil, (C1-C6)alcoxi, (C6-C10)ariloxi, trifluorometoxi, difluorometoxi sau (C1-C6)alchil.

Dacă nu este indicat astfel, termenul "heteroalchil," singur sau în combinație cu alți termeni, semnifică, dacă nu este stabilit astfel, un radical de hidrocarbură saturat, cu catena lineară sau ramificată ce constă dintr-un de atomi de carbon stabilit și de la 1 la 3 heteroatomi selectați din grupul ce constă din O, N și S, și unde atomii de azot și sulf pot fi opțional oxidați și heteroatomul de azot poate fi opțional cuaternizat. Heteroatomul(mii) O, N și S pot fi plasați în orice poziție interioară a heterogrupei alchil. Heteroatomul de sulf poate fi plasat în orice poziție a heterogrupei alchil, inclusiv poziția la care grupul alchil este atașat la restul moleculei. Mai mult de doi heteroatomi pot fi consecutiv.

Cu excepția cazului în care se specifică astfel, termenul "heteroalchilen" singur sau ca parte a altui substituent semnifică un grup bivalent derivat de la heteroalchil (așa cum este definit mai sus). Pentru grupele heteroalchilen, heteroatomii pot de asemenea ocupa fie unul sau ambele capete ale catenei.

Termenul "alcoxi" și "alchiloxi", pot fi folosiți interschimbabil, se referă la un fragment cu Formula -OH, unde R este un alchil cu catena saturată lineară sau fragment alchil saturat cu catena ramificată, precum este definit aici, legate printr-un atom de oxigen. Grupul alcoxi poate fi substituit opțional precum este definit aici. Exemple nelimitatoare de asemenea grupe alcoxi sunt metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, butoxi, izobutoxi, terț-butoxi, pentoxi și alții asemenea.

Termenul "aril" semnifică un sistem aromatic carbociclic ce conține unul sau două inele unde asemenea inele sunt condensate. Dacă inele sunt condensate, unul din inele trebuie să fie complet nesaturat și inelul(le) condensat poate fi complet saturat, parțial saturat sau complet nesaturat. Termenul "fuzionat" semnifică că inelul secundar este prezent (de ex., atașat sau format) în comun de cei doi atomi adiacenți (de ex., partajați) cu primul inel. Termenul "fuzionat" este echivalent cu termenul "condensat". Grupul aril poate fi substituit opțional precum este definit aici. Termenul "aril" include radicalii aromatici precum fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil, bifenil, benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onil, 2,3-dihidro-1H-indenil și 1,2,3,4-tetrahidronaftalenil. Arilii pot fi substituit opțional, după caz, prin 1 la 5 substituenți potriviți precum este definit mai sus precum fluoro, cloro, deuterio, ciano, trifluorometil, (C1-C6)alcoxi, (C6-C10)ariloxi,

trifluorometoxi, difluorometoxi sau (C1-C6)alchil.

Termenul “heteroaril” se referă la o structură ciclică aromatică ce conține de la 5 la 6 atomi în inel și în care cel puțin unul din atomi în inel este un heteroatom (de ex., oxigen, azot, sau sulf), cu atomii rămași în inel fiind selectați independent din grupul ce constă din carbon, oxigen, azot, și sulf. Exemplele de substituenți heteroaril includ substituenți cu inel cu 6 membri precum piridil, pirazil, pirimidinil, și piridazinil; și substituenți cu inel cu 5 membri precum triazolil, imidazolil, furanil, tiofenil, pirazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, sau 1,3,4-oxadiazolil și izotiazolil. Într-un grup care are un substituent heteroaril, atomul din inel al substituentului heteroaril care este legat la un grup poate fi unul din heteroatomi, sau poate fi un atom de carbon din inel. În mod similar, dacă substituentul heteroaril este în schimb substituit cu un grup sau substituent, grupul sau substituentul poate fi legat la unul din heteroatomi, sau poate fi legat la un atom de carbon din inel. Termenul “heteroaril” de asemenea include piridil *N*-oxizii și grupele ce conține un inel piridin *N*-oxidic.

Exemplele suplimentare includ furil, tienil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, izoxazolil, izotiazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, piridin-2(1*H*)-onil, piridazin-2(1*H*)-onil, pirimidin-2(1*H*)-onil, pirazin-2(1*H*)-onil, imidazo[1,2-*a*]piridinil, pirazolo[1,5-*a*]piridinil, 5,6,7,8-tetrahidroizochinolinil, 5,6,7,8-tetrahidrocinolinil, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*b*]piridinil, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridinil, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazolil, 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazolil, 5,6-dihidro-4*H*-pirolo[1,2-*b*]pirazolil, 6,7-dihidro-5*H*-pirolo[1,2-*b*][1,2,4]triazolil, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinil, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridinil, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indazolil și 4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazolil. Heteroarilul poate fi substituit opțional, după caz, prin 1 la 5 substituenți potriviți așa cum este definit aici precum fluoro, cloro, deuterio, ciano, trifluorometil, (C1-C6)alcoxi, (C6-C10)ariloxi, trifluorometoxi, difluorometoxi sau (C1-C6)alchil.

Exemplele de heteroarili și heteroalchili cu un singur inel includ furanil, dihidrofuranil, tetrahidrofuranil, tiofenil, dihidrotiofenil, tetrahidrotiofenil, pirolil, izopirolil, pirolinil, pirolidinil, imidazolil, izoimidazolil, imidazolinil, imidazolidinil, pirazolil, pirazolinil, pirazolidinil, triazolil, tetrazolil, ditiolil, oxatiolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, tiazolinil, izotiazolinil, tiazolidinil, izotiazolidinil, tiaoxadiazolil, oxatiazolil, oxadiazolil (inclusiv oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, sau 1,3,4-oxadiazolil), piranil (inclusiv 1,2-piranil sau 1,4-piranil), dihidropiranil, piridinil, piperidinil, diazinil (inclusiv piridazinil, pirimidinil, piperazinil, triazinil (inclusiv *s*-triazinil, *as*-triazinil și *v*-triazinil), oxazinil (inclusiv 2*H*-1,2-oxazinil, 6*H*-1,3-oxazinil, sau 2*H*-1,4-oxazinil), izoxazinil (inclusiv *o*-izoxazinil sau *p*-izoxazinil), oxazolidinil, izoxazolidinil, oxatiazinil (inclusiv 1,2,5-oxatiazinil sau 1,2,6-oxatiazinil), oxadiazinil (inclusiv 2*H*-1,2,4-oxadiazinil sau 2*H*-1,2,5-oxadiazinil), și morfolinil.

Termenul “heteroaril” de asemenea include un sistem ciclic condensat ce are unul sau două inele unde asemenea inele sunt condensate, unde condensat este așa cum este definit mai sus. Se va înțelege că dacă un fragment carbociclic sau heterociclic poate fi legat sau în caz contrar atașat la un substrat reprezentat prin diferiți atomi în inel fără a specifica un punct specific de legare, apoi toate punctele posibile sunt destinate, fie printr-un atom de carbon sau, de exemplu, un atom trivalent de azot. De exemplu, termenul “piridil” semnifică 2-, 3- sau 4-piridil, termenul “tienil” semnifică 2- sau 3-tienil, și așa mai departe.

În anumite împrejurări, numărul de atomi într-un substituent ciclic ce conține unul sau mai mulți heteroatomi (de ex., heteroaril sau heterocicloalchil) este indicat prin prefixul “x- la y-membri”, unde x este numărul minim și y este numărul maxim de atomi ce formează fragmentul ciclic al substituentului. Prin urmare, de exemplu, “heteroaril cu de la 5 la 6 membri” se referă la un heteroaril ce conține de la 5 la 6 atomi, inclusiv unul sau mai mulți heteroatomi, în fragmentul ciclic al heteroarilului.

Heteroatomii din această invenție sunt selectați din azot, oxigen și sulf.

Compuși din prezenta invenție pot conține atomi de azot bazic (de ex., alchil amine sau heterocicli precum piridina etc.) care poate fi convertit în *N*-oxizi prin tratare cu un agent de oxidare (de ex., MCPBA și/sau peroxid de hidrogen) pentru a obține alți compuși al acestei invenții. Prin urmare, toți atomii de azot ce îi conțin compușii și care pot fi transformați în *N*-oxid ( sau *N*+*O*-) derivați care sunt parte a invenției.

Un specialist în domeniu ar aprecia ce metaboliți se pot forma ca parte a procesului biochimic natural de degradare și eliminare a compușilor. De exemplu, unii compuși ai invenției pot forma natural un *N*-oxid. Metaboliți precum acestea sau alții formați ca parte a procesului biochimic natural sunt din domeniul de aplicare a invenției.

Dacă substituenții sunt descriși ca “independent” ce are mai mult decât o variabilă, în fiecare caz un substituent este selectat independent de altele din lista de variabile valabile. Fiecare substituent prin urmare poate fi identic cu sau diferent de alți substituent(ți).

“Pacient” sau “subiect” se referă animalele cu sânge cald precum, de exemplu, porcușori de Guineea, șoareci, șobolani, gerbili, pisici, iepuri, câini, bovine, capre, oi, cai, maimuțe, cimpanzei, și oameni.

Termenul “farmaceutic acceptabil” semnifică substanța sau compoziția ce trebuie să fie compatibilă, chimic și/sau toxicologic, cu alte ingrediente ce conțin o Formulă, și/sau mamiferele ce sunt tratate cu acestea.

Termenul “cantitate terapeutic eficientă” semnifică o cantitate de un compus din prezenta invenție care (i) tratează sau previne bolile, stările, sau tulburările particulare, (ii) atenuiază, ameliorează, sau elimină una sau mai multe boli, stări, sau tulburări particulare, sau (iii) previne sau intarzie debutul unuia sau mai multor boli, stări sau tulburări particulare descrise aici.

Termenul “tratare”, precum este folosit aici, cu excepția cazului în care se specifică astfel, semnifică inversarea, atenuarea, inhibarea progresului, încetinirea progresului, încetinirea debutului, sau prevenirea tulburării sau stării la care acești termeni se aplică, sau unuia sau mai multor asemenea tulburări sau stări. Termenul “tratament”, precum este folosit aici, dacă nu este indicat astfel, se referă la actul de tratare așa cum “tratare” este definit imediat mai sus. Termenul “tratare” de asemenea include tratamentul adjuvant și neo-adjuvant a unui subiect. Pentru a evita orice dubiu, referirea aici la “tratament” include referirea la tratamentul curativ, paliativ și profilactic, și la administrarea unui medicament pentru utilizare în asemenea tratamente.

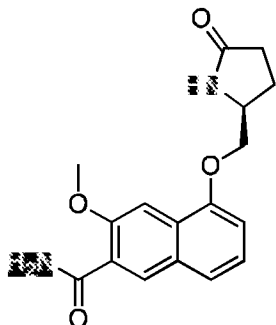
Precum este folosit aici, termenii “Formula III” poate fi în continuare referiți la ca un “compus(și) ai invenției” “prezenta invenție” și colectiv “compusul cu Formula III”. Astfel de termeni sunt de asemenea definiți să includă toate formele compusului cu Formula III, inclusiv hidrați, solvați, izomeri, forme cristaline și necristaline, izomorfi, polimorfi, tautomeri și metaboliți al acestuia. De exemplu, compușii invenției, sau sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora, pot exista în forme nesolvate și solvate. Când solventul sau apă este strâns legată, compusul va avea o stoichiometrie bine definită independent de umiditate. Când, totuși, solventul sau apă este slab legată, ca în solvații de tip canal și compușii higroscopici, conținutul de apă/solvent va fi dependent de umiditate și condițiile de uscare. În asemenea cazuri, non-stoichiometria vor fi norma.

Compușii invenției au atomi de carbon asimetrici. Legăturile carbon-carbon ale compușilor din invenție pot fi reprezentate aici folosind o linie solidă (—), o pană solidă (), sau o pană punctată (). Utilizarea unei linii solide pentru reprezentarea legăturilor la atomii de carbon asimetrici este destinată să indice că toți stereoisomerii posibili (de ex., enantiomeri specifici, amestecuri racemice, etc.) la acel atom de carbon sunt incluși. Utilizarea fie a unei pene solide sau punctate pentru reprezentarea legăturilor la atomii de carbon asimetrici este destinată să indice că doar stereoisomerul arătat este destinat să fie inclus. Este posibil că compușii cu Formula III pot conține mai mult decât un atom de carbon asimetric. În acei compuși, utilizarea unei linii solide pentru reprezentarea legăturilor la atomii de carbon asimetrici este destinată să indice că toți stereoisomerii posibili sunt mențiți să fie incluși. De exemplu, dacă nu se specifică astfel, se subînțelege că compușii cu Formula III pot exista ca enantiomeri și diastereomeri sau ca recemați și amestecurile acestora. Utilizarea unei linii solide pentru reprezentarea legăturilor la unul sau mai mulți atomi de carbon asimetrici într-un compus cu Formula III și utilizarea unei pene solide sau punctate pentru reprezentarea legăturilor la alți atomi de carbon asimetrici în același compus este destinată să indice că un amestec de diastereomeri este prezent.

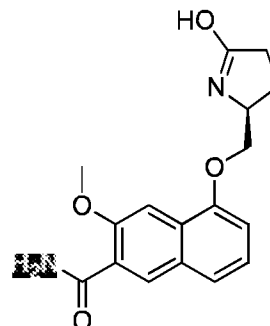
Stereoizomeri cu Formula III include cis și trans izomeri, izomeri optici precum *R* și *S* enantiomeri, diastereomeri, izomeri geometrici, izomeri rotaționali, izomeri de conformație, și tautomeri ai compușilor invenției, inclusiv compușii care prezintă mai mult decât un tip de izomerie; și amestecurile acestora (precum racemați și perechi diastereomerice). de asemenea sunt incluse sărurile de proveniență din adiție de acid sau bază unde contraionul este optic activ, de exemplu, D-lactat sau L-lizina, sau racemic, de exemplu, DL-tartrat sau DL-arginina.

Compușii invenției pot prezenta fenomenul de tautomerie. De exemplu, compusul exemplificat prin 173 poate exista în câteva forme tautomere, inclusiv forma pirolidin-2-ona, Exemplul 173a, și forma 5-hidroxi-3,4-dihidro-2H-pirol, Exemplul 173b. Toate aceste forme tautomere sunt incluse în domeniul de aplicare a compușilor cu Formula III și domeniul de aplicare a invenției. Un specialist cu calificare obișnuită în domeniu ar aprecia și recunoaște că multe din Exemplele descrise aici pot prezenta tautomerism și sunt din domeniul de aplicare ale compușilor cu Formula III. Tautomerii există ca un amestec de un set tautomer în soluție. În formă solidă, de obicei un tautomer predomină. Chiar dacă un tautomer poate fi descris, prezenta invenție include toți tautomerii compușilor din invenție și sărurile acestora. Exemple de tautomeri sunt descrise prin Exemplele 173a și 173b.

Exemplul 173a



Exemplul 173b



Când orice racemat cristalizează, cristale de două tipuri diferite sunt posibile. Primul tip este compusul racemic (racemat adevărat) menționate mai sus unde este produsă o formă omogenă a cristalului ce conține ambii enantiomeri în cantități echimolare. Tipul secund este amestecul racemic sau conglomeratul unde două forme ale cristalului sunt produse în cantități echimolare fiecare conținând un singur enantiomer.

Compușii acestei invenții pot fi folosiți în formă de sare derivată de la acizi anorganici sau organici. În dependență de compusul particular, o sare a compusului poate fi avantajoasă datorită unei sau mai multor proprietăți fizice ale sării, precum stabilitate farmaceutică sporită la temperaturi și umidități diferite, sau datorită solubilității în apă sau ulei. În anumite împrejurări, o sare a unui compus de asemenea poate fi folosită ca un ajutor în izolarea, purificarea, și/sau rezoluția compusului.

Când o sare este destinată să fie administrată la un pacient (spre deosebire, de exemplu, să fie folosită într-un context *in vitro*), sarea de preferință este farmaceutic acceptabilă. Termenul "sare farmaceutic acceptabilă" se referă la o sare obținută prin combinarea unui compus cu Formula III cu un acid al cărui anion, sau o bază al cărui cation, este în mod general considerat potrivit pentru consum uman. Sărurile farmaceutic acceptabile sunt în special folosite ca produsele metodei din prezenta invenție din cauza solubilității lor înalte în apă în comparație cu compusul părinte. Pentru utilizare în medicină, sărurile compușilor al acestei invenții sunt non-toxice "sărurile farmaceutic acceptabile." Sărurile cuprinși în termenul "săruri farmaceutic acceptabil" se referă la sărurile non-toxice ale compușilor ai acestei invenții, care sunt în mod general obținuți prin interacțiunii bazei libere cu un acid organic sau anorganic potrivit.

Sărurile din aditie de acid potrivite și farmaceutic acceptabil ale compușilor prezentei invenții cand este posibil le includ pe cele derivate de la acid anorganic, precum acizii clorhidric, bromhidric, fluorhidric, boric, fluoroboric, fosforic, metafosforic, azotic, carbonic, sulfonic, și sulfuric, și acizii organici precum acizii acetic, benzensulfonic, benzoic, citric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glicolic, izotonic, lactic, lactobionic, maleic, malic, metansulfonic, trifluorometansulfonic, succinic, toluensulfonic, tartric, și trifluoroacetic. Acizii organici potriviți în mod general includ, de exemplu, clasele de acizi organici alifatici, cicloalifatici, aromatic, aralifatici, heterociclici, carboxilici, și sulfonici acizi.

Exemplele specifice de acizi organici potriviți includ acetat, trifluoroacetat, formiat, propionat, succinat, glicolat, gluconat, digluconat, lactat, malat, tartrat, citrat, ascorbat, glucuronat, maleat, fumarat, piruvat, aspartat, glutamat, benzoat, antranilat, sturecheat, salicilat, *p*-hidroxibenzoat, fenilacetat, mandelat, embonat (pamoat), metanesulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, pantoapoiat, toluensulfonat, 2-hidroxietansulfonat, sulfanilat, ciclohexilaminosulfonat, algenat, β -hidroxibutirat, galactarat, galacturonat, adipat, alginat, butirat, camforat, camforsulfonat, ciclopentanpropionat, dodecilsulfat, glicohexanoat, glicerofosfat, heptanoat, hexanoat, nicotinat, 2-naftalensulfonat, oxalat, palmoat, pectinat, 3-fenilpropionat, picrat, pivalat, tiocianat, și undecanoat.

În plus, cand compușii invenției poartă un fragment acid, sărurile farmaceutic acceptabile potrivite ale acestora pot include săruri ale metalelor alcaline, de ex., săruri de sodiu sau potasiu; săruri ale metalelor alcalino-pământoase, de ex., săruri de calciu și magneziu; și săruri formate cu liganzi organici potriviți, de ex., săruri cuaternare de amoniu. În alte exemple, sărurile bazice sunt format din bazele care formează săruri non-toxice, inclusiv săruri de aluminiu, arginină, benzatină, colină, dietilamină, diolamină, glicină, lizină, meglumină, olamină, trometamină și zinc.

Sărurile organice pot obținute din amine secundare, terțiare sau cuaternare, precum trometamina, dietilamina, *N,N'*-dibenziletilenadamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenadamina, meglumina (*N*-metilglucamina), și procaina. Grupele ce conțin azot bazic pot fi cuaternizate cu agenți precum halogenurile de alchil inferiori (C1-C6) (de ex., cloruri, bromuri, și ioduri de metil, etil, propil, și butil), dialchil sulfați (de ex., sulfați de dimetil, dietil, dibutil, și diamil), halogenuri cu catena lungă (de ex., cloruri, bromuri, și ioduri de decil, lauril, miristil, și sturecheil), halogenuri de arilalchil (de ex., bromuri de benzil și fenetil) și altele.

Intr-un exemplu, hemisărurile acizilor și bazelor pot de asemenea fi formate, de exemplu, săruri hemisulfat și hemicalciu.

De asemenea din domeniul de aplicare ale prezentei invenții sunt așa numitele “prodruguri” ai compusului din invenție. Prin urmare, anumiți derivați ai compusului din invenție care pot singuri avea sau nu activitate farmacologică pot, cand sunt administrați în sau pe corp, fi convertiți în compusul invenției ce are activitatea dorită, de exemplu, prin scindare hidrolitică. Astfel de derivați sunt referiți la “prodruguri.” Informație suplimentară despre utilizarea prodrugurilor poate fi găsită în “Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi și V. Stella) și “Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Prodrugurile în corespundere cu invenția pot, de exemplu, fi produse prin înlocuirea funcționalităților potrivite prezente în compuși cu oricare Formulă III cu anumit fragment cunoscut pentru specialiștii din domeniu ca “pro-fragment” precum este descris, de exemplu, în “Design of Prodrugs” de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Prezenta invenție de asemenea include compuși izotopic marcați, care sunt identici cu cei reprezentați prin Formula III, dar pentru faptul că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți printr-un atom ce are o masă atomică sau număr de masă diferit de la masa atomică sau numărul de masă întâlnit de obicei în natură. Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compuși din prezenta invenție includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, sulf, fluor și clor, precum ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , și ^{36}Cl , respectiv. Compuși prezentei invenții, prodrugurile acestora, și sărurile farmaceutice acceptabile ale compusului menționat sau ale prodrugurilor menționate care conțin izotopii menționați mai sus și/sau alți izotopi ai altor atomi sunt din domeniul de aplicare al acestei invenții. Anumiți compuși izotopic marcați din prezenta invenție, de exemplu cei în care izotopii radioactivi precum ^3H și ^{14}C sunt încorporați, sunt utili în medicamente și/sau substrate pentru testări de distribuție în țesuturi.

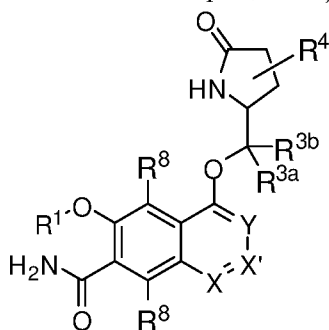
Izotopii tritiați, de ex., ^3H , și carbon-14, de ex., ^{14}C , sunt în special preferați pentru ușurința preparării și detectării. În continuare, substituția cu izotopi mai grei precum deuteriu, de ex., ^2H , pot oferi anumite avantaje terapeutice provenite de la stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu perioadă de înjumătățire in vivo mărită sau necesitatea dozajului redus și, prin urmare, pot fi preferați într-unumite circumstanțe. Compuși invenției precum sunt revendicați în revendicări pot defini specific substituția cu deuterio sau deuteriu. Absența termenului deuterio, deuterio sau deuteriu, toți dintre care sunt folosiți interschimbabil, în substituția unui grup nu trebuie să fie implicați pentru a exclude deuterio.

Compuși izotopic marcați cu Formula III al acestei invenții și prodrugurile acestora pot fi în mod general obținuți prin realizarea procedurilor dezvăluite în Schema și/sau în Exemplele și Preparări, prin substituția unui reagent izotopic marcat ușor accesibil printr-un reagent izotopic nemarcat.

Toate brevetele și publicațiile indentificate aici sunt încorporate prin referință în integral și pentru toate scopurile.

Compuși invenției

Intr-un aspect, invenția vizează un compus cu Formula III,



III

unde

X și X' sunt fiecare independent CR⁸ sau N; Y este independent N sau CR⁸; cu condiția că cel puțin unul din X, X' sau Y nu este N;

R¹ este C₁-C₆alchil sau C₃-C₆cicloalchil, în care alchilul sau cicloalchilul menționat este substituit opțional cu deuteriu, halogen, OH, ciano, C₁-C₃alchil, C₃-C₆cicloalchil, C₁-C₆alcoxi sau C₁-C₆alchiltiolil;

R^{3a} și R^{3b} sunt fiecare independent hidrogen sau C₁-C₃alchil;

R⁴ pentru orice caz (unul, doi, trei, patru sau cinci) este independent și opțional halogen, C₁-C₃alchil, C₁-C₆alchil, C₂-C₆alchenil -OR⁵, -(CR^{3a}R^{3b})_n-(cicloalchil cu de la 3- la 6- membri), -(CR^{3a}R^{3b})_n-(heterocicloalchil cu de la 4- la 6- membri) în care alchilul, cicloalchilul sau heterocicloalchilul menționat este fiecare opțional și independent substituit cu de la unul la cinci deuteriu, halogen, OH, CN, -C(O)(CH₂)_nCN sau -C₁-C₆alcoxi; -NR^{11a}R^{11b}; doi R⁴ luați împreună cu carbonii respectivi la care fiecare sunt legați formează un ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil, în care ciclopropilul, ciclobutilul sau ciclopentilul menționat este opțional substituit cu de la unul la trei F, Cl, OH, metil, etil, propil, C₁-C₃fluoroalchil, C₁-C₃difluoroalchil, C₁-C₃trifluoroalchil, C₁-C₃hidroxialchil, metoxi sau etoxi;

R⁵ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu fluoro;

R⁸ este independent hidrogen, halogen, ciano, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₆alchil, heteroaril sau aril cu de la 5- la 6-membri, în care alchilul sau heteroarilul sau arilul menționat este opțional substituit cu unul, doi sau trei halogeni, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₃ alchil sau oxo;

R^{8'} este hidrogen, deuteriu, halogen sau ciano;

R^{11a} și R^{11b} sunt fiecare independent hidrogen sau C₁-C₆alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu OH;

n este independent 0 sau 1; și

t este 1, 2 sau 3;

sau o sare farmaceutic acceptabilă al compusului menționat.

Intr-un caz, invenția se referă la compuşii în care Y este N, X și X' sunt CR⁸. Intr-un alt caz, X și X' sunt fiecare CR⁸ și Y este CR^{8'}. Intr-un alt caz, X și Y sunt N și X' este CR⁸. Intr-un alt caz, X este N, X' este CR⁸ și Y este CR^{8'}.

Intr-un alt caz, R¹ este C₁-C₃alchil în care alchilul menționat este substituit opțional cu de la unul la trei deuteriu, F, Cl, sau C₁-C₃alcoxy; și R^{3a} și R^{3b} care fiecare sunt hidrogen sau metil. Intr-un alt caz, R⁴ pentru fiecare caz este independent și opțional F; Cl; OH; sau C₁-C₃alchil opțional substituit cu de la unul la cinci deuteriu, Cl, F, OH, C₁-C₃alchil, sau C₁-C₃alcoxi; sau doi R⁴ luați împreună cu atomii de carbon la care ei sunt legați formează un ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil, în care ciclopropilul, ciclobutilul sau ciclopentilul menționat este opțional substituit cu de la unul la trei Cl, F, OH, metil, etil, propil, C₁-C₃hidroxialchil, metoxi sau etoxi.

Intr-un alt caz, R¹ este metil, etil, propil sau izopropil în care fiecare din unitățile R¹ menționate sunt opțional substituite cu deuteriu, fluor sau metoxi; R⁴ este independent și opțional selectat din fluor, OH, metil, etil și propil, în care metil, etil sau propil menționați sunt opțional substituit cu unul, doi sau trei fluor, OH sau metoxi; sau doi R⁴ luați împreună cu carbonii la care ei sunt legați formează un ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil, în care ciclopropilul, ciclobutilul sau ciclopentilul sunt opțional substituiți cu de la unul la trei Cl, F, OH, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, etil, propil, C₁-C₃hidroxialchil, metoxi, sau etoxi; și R⁸ este independent hidrogen, halogen sau C₁-C₆alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu fluoro.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă la compuşii descriși în Tabelele 1 sau 3; sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă la intermediarul compuşilor descriși în Tabelul 2; sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

Intr-un alt exemplu, invenția se referă la un procedeu sintetic și prepararea compuşilor intermediari descriși în Tabelul 2, și detaliat în Scheme și secția de obținere descrise aici. Intr-un alt exemplu, invenția se referă la un procedeu sintetic și prepararea compuşilor din Tabelele 1 sau 3, și detaliat în Scheme și secția de obținere descrise aici.

Indicațiile IRAK4

Compușii invenției sunt de asemenea utili în tratarea și/sau prevenirea unei boli sau stării mediate prin sau în caz contrar asociate cu o enzimă IRAK; metoda include administrarea la un subiect ce are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente de un compus al invenției.

Boala poate fi, dar fără a se limita la, una din următoarele clase: boli autoimune, boli inflamatorii, boli alergice, boli metabolice, boli infecțioase, boli cauzate de traume sau leziuni ale țesutului, boli fibrotice, boli genetice, boli determinate de superactivitatea căilor IL1, boli cardiovasculare, boli vasculare, boli de inimă, boli neurologice, neurodegenerative boli, boli respiratorii, boli pulmonare, boli ale căilor respiratorii, boli renale, boli de piele și/sau dermatologice, boli de ficat,

boli gastrointestinale, boli orale, boli de durere și senzoriale, boli hematopoietice, boli articulare, boli musculare, boli ale oaselor, și boli oftalmice sau oculare.

Specificul bolilor autoimune include, dar nu sunt limitate la: artrite reumatoide, osteoartrite, psoriazis, dermatite alergice, lupus eritematos sistemic (și complicațiile care rezultă), sindromul Sjögren, scleroză multiplă, astm, nefrită glomerulară, sindromul colonului iritabil, boli inflamatorii intestinale, boala Crohn, spondilită anchilozantă, boala Behçet, nefrită lupus, sclerodermă, sclerodermă sistemică, diabet de tip 1 sau juvenil, alopecie universală, encefalomielită diseminată acută, boala Addison, sindromul anticorpului antifosfolipidic, gastrită atrofică a anemiei pernicioase, alopecie autoimună, anemie hemolitică autoimună, hepatite autoimune, encefalomielite autoimune, trombocitopenie autoimună, pemfigoid bulos, boala Chagas, boala celiacă, hepatite cronice, sindrom Cogan, dermatomiozite, endometrioză, sindrom Goodpasture, boala Graves, sindrom Guillain–Barre, boala Hashimoto (sau tiroidită Hashimoto), anemia hemolitică, hidradenită supurativă, purpura trombocitopenică idiopatică, cistită interstițială, glomerulopatie membranoasă, morfea, miastenia gravis, narcolepsie, pemfigus, anemie pernicioasă, poliarterită nodoasă, polimiozită, ciroză biliară primară, sindrom Reiter, schizofrenie, oftalmie simpatică, scleroză sistemică, arterită temporală, tiroidită, vasculite, vitiligo, vulvodinie, granulomatoză Wegner, keratodermie palmoplantară, artrită idiopatică juvenilă cu debut sistemic (SJIA), sau o indicație menționată aici într-o categorie separată.

Bolile inflamatorii specifice includ, dar nu se limitează la: boli pulmonare obstructive cronice, hiperreactivitatea căilor respiratorii, fibroză chistică, sindromul de detresă respiratorie acută, sinuzite, rinite, gingivite, ateroscleroza, prostatită cronică, nefrită glomerulară, colite ulcerative, uveite, boală periodontală, sau o indicație menționată aici într-o categorie separată.

Stările de durere specifice includ, dar nu sunt limitate la: durere inflamatorie, durere chirurgicală, durere viscerală, durere dentală, durere premenstruală, durere centrală, durere provocată de combustii, migrene sau neuralgie migranșă, leziuni ale nervilor, cistite interstițiale, durere provocată de cancer, infecție bacteriană, parazitică sau virală, leziune post-traumatică, durere asociată cu sindromul colonului iritat, gută, durere asociată cu oricare alte indicații menționate în această specificare, sau o indicație menționată aici într-o categorie separată.

Tulburările respiratorii, căilor respiratorii și pulmonare specifice includ, dar nu sunt limitate la: astm (care poate include cronic, târziu, bronhial, alergic, intrinsic, extrinsic sau la praf), boală pulmonară obstructivă cronică, fibroză pulmonară idiopatică, hipertensiune arterială pulmonară, fibroză chistică, boală pulmonară interstițială, leziuni pulmonare acute, sarcoidoză, rinite alergice, tuse cronică, bronșite, obstrucție recurentă a căilor respiratorii, emfizemă, sau bronhospasm, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Tulburările gastrointestinale (GI) specifice includ, dar nu sunt limitate la: sindromul colonului iritat (IBS), boli inflamatorii intestinale (IBD), colic biliar și alte tulburări biliare, colic renal, diaree-dominant IBS, durere asociată cu înflarea GI, colite ulcerative, boala Crohn, sindromul colonului iritat, boala celiacă, proctite, gastroenterită eosinofilică, mastocitoză, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile alergice specifice includ dar nu sunt limitate la: anafilaxie, rinite alergice, dermatite alergice, urticarie alergică, angioedem, astm alergic, reacții alergice la: alimente, medicamente, înțepături de insecte, polen; sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile specifice infecțioase includ, dar nu sunt limitate la: sepsis, șoc septic, boli virale, malaria, boală Lyme, infecții oculare, conjunctivite, boala Whipple, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Stările bazate pe traume specifice și leziuni ale țesutului includ, dar nu sunt limitate la: gaune dlmomerulare renal, leziune de reperfuziune (de exemplu la inimă, rinichi, plămâni), leziuni ale măduvei spinării, cicatrizarea țesutului, adeziune tisulară, repararea țesuturilor, respingerea transplantului (de exemplu la inimă, plămâni, măduvă osoasă, cartilaj, cornee, rinichi, membru, ficat, mușchi, mioblast, pancreas, celule insulare pancreatice, piele, nervi, intestine subțire, trahee), hipersensibilitate, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile fibrotice specific includ, dar nu sunt limitate la: fibroza pulmonară idiopatică, fibroza hepatică, fibroza renală, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile specifice considerate de a fi provocate de superactivitatea căilor IL1 includ, dar nu sunt limitate la: sindromele periodice criopirin-asociate, miozite, și indicațiile incluse în următoarele articole de recapitulare: C. A. Dinarello, A. Simon și J. W. M. van der Meer, Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(8), 633-652, <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.13800> și informația suplimentară conținută acolo, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile oftalmice/oculare specifice includ, dar nu sunt limitate la: uveite, degenerare maculară legată de vârstă, edem macular diabetic, keratoconjunctivite, uveite asociate cu boala Behçet, conjunctivite

vernale, keratite, uveite induse de lentile, keratită herpetică, keratită conică, distrofie epitelială corneală, pemfigus ocular, ulcer Mooren, sclerită, oftalmopatie Graves, sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, keratoconjunctivită sicca, flictenulă, iridociclită, oftalmie simpatică, conjunctivită alergică, neovascularizare oculară, sindromul ochiului uscat, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Tulburările articulare, musculare și ale oaselor specific includ, dar nu sunt limitate la: osteoartrite, osteoporoza, artrite reumatoide, artrite juvenile, artrita psoriatică, osteoartrite erozive ale mainelor, artrofibroza/leziuni traumatice ale genunchilor, ruperea ligamentului anterior încrucișat al genunchiului, policondrită recidivantă, osteomielită multifocală recurentă, sindrom Majeed, spondilită anchilozantă, gută a coloanei vertebrale lumbare, sindrom antisintetază, miopatie inflamatorie idiopatică, condrocalcinoză articulară, artrită idiopatică juvenilă sistemică (SJIA), gută și artrită cu cristale pirofosfat, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile de piele/dermatologice specifice includ, dar nu sunt limitate la: psoriazis, dermatită atopică, lupus cutanos, acnee, dermatomiozite, eczema, prurit, scleroderm, sindrom dulce/dermatoză neutrofilică, paniculită neutrofilică, acrodermatită (formă de psoriazis pustular), sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile renale specific includ, dar nu sunt limitate la: leziuni acute ale rinichilor (AKI) (sepsis - AKI, by-pass al arterilor coronare - AKI, intervenție chirurgicală pe cord - AKI, intervenție non-chirurgicală pe cord - AKI, intervenție chirurgicală de transplant - AKI, cisplatină - AKI, contrast/imagistică indusă de agent - AKI), glomerulonefrită, nefropatie IgA, semilune GN, lupus nefrit, nefropatie HIV-asociată, nefropatie membranoasă, glomerulopatie C3, boala cu deposit dens, vasculite ANCA, nefropatie diabetică, sindrom hemolitic-uremic, sindrom atipic hemolitic-uremic, sindrom nefrotic, sindrom nefritic, nefroscleroza hipertensivă, nefropatie ApoL1, glomeruloscleroză segmental focal, sindrom Alport, sindrom Fanconi, nefropatie cristalică, nefrolitiază, sindrom nefrotic, rejecție de transplant renal, amiloidoză, glomerulonefrită în SJIA, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile genetice specifice includ, dar nu sunt limitate la: febra familială mediteraneană (FMF), CAPS (FCAS, sindrom Muckle-Wells, NOMID/CINCA), infertilitate masculină în CAPS, NLRP12 sindrom autoinflamator, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile hematopoietice specifice includ, dar nu sunt limitate la: anemia hemolitică, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile de ficat specifice includ, dar nu sunt limitate la: fibroza hepatică, ciroza hepatică, steatohepatită nonalcoolică (NASH), sau o indicație menționată aici într-o categorie separată de boli.

Bolile orale specifice includ, dar nu sunt limitate la: gingivite, boală periodontală sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Bolile metabolice specifice includ, dar nu sunt limitate la: diabet de tip 2 (și complicațiile rezultate), gută și hiperuricemie, sindrom metabolic, rezistență la insulină, obezitate, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Compușii invenției curente sunt de asemenea utili în tratamentul unei boli proliferative selectată dintr-o tumoare benignă sau malignă, tumoare solidă, carcinom la creier, rinichi, ficat, glande suprarenale, fiere, sân, stomac, tumori gastrice, ovariene, de colon, rect, prostată, pancreas, plămâni, vagin, col uterin, testicol, tract genitourinar, esofag, laringe, piele, oase sau tiroidă, sarcoma, glioblastoame, neuroblastoame, mielom multiplu, cancer gastrointestinal, în mod deosebit carcinom de colon sau adenom colorectal, o tumoare a gâtului și capului, o hiperproliferare epidermală, psoriazis, hiperplazia prostatei, o neoplazie, o neoplazie cu caracter epitelial, adenom, adenocarcinom, cheratoacantom, carcinom epidermoid, carcinom al celulelor mari, carcinom cu celule mici la plaman, limfome, Hodgkins și Non-Hodgkins, carcinom mamă, carcinom folicular, carcinom nediferențiat, carcinom papilar, seminom, melanom, mielom multiplu indolent înăbușit, sau malignanțe hematologice (inclusiv leucemie, limfom difuz cu celule B mari (DLBCL), ABC DLBCL, leucemie limfocitică cronică (CLL), limfom limfocitic cronic, limfom de efuziune primar, limfom/leucemie Burkitt, leucemie limfocitică acută, leucemie prolimfocitică cu celule B, limfom limfoplasmatic, macroglobulinemie Waldenstrom (WM), limfom al zonei marginale splenice, mielom multiplu, plasmacitom, limfom intravascular cu celule B mari, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Stările cardiovasculare includ, dar nu sunt limitate la boala coronariană, sindrom coronar acut, boala cardiacă ischemică, prim infarct miocardic sau recurent, infarct miocardic secund, infarct miocardic cu denivelări de segment non-ST, sau infarct miocardic cu denivelări de segment ST, moarte subită ischemică, atac ischemic tranzitor, boală arterială ocluzivă periferică, anghină, ateroscleroza, hipertensiune, insuficiență cardiacă (precum insuficiență cardiacă congestivă), disfuncție diastolică (precum disfuncție diastolică a ventricolului stâng, insuficiență cardiacă diastolică, și afectarea implerii diastolice), disfuncție

sistolice (precum insuficiență cardiacă sistolică cu fracție de ejeție redusă), vasculite, vasculite ANCA, remodelarea fibrilării atriale după infarct cardiac, aritmie (ventriculară), ischemie, cardiomiopatie hipertrofică, moarte subită cardiacă, fibroză miocardică și vasculară, complianță arterială depreciată, leziuni necrotice miocardice, leziuni vasculare, hipertrofia ventricolului stâng, scăderea fracției de ejeție, leziuni cardiace, hipertrofie pereților vasculari, îngroșarea endotelială, necroza fibrinoidă a arterelor coronare, remodelare adversă, accident vascular cerebral, și altele asemenea, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată. De asemenea, sunt incluse tromboza venoasă, tromboza venoasă profundă, tromboflebita, embolism arterial, tromboză arterială coronară, tromboză arterială cerebrală, embolism cerebral, embolism renal, embolism pulmonar, și tromboză formată de la (a) valve protetice sau alte implanturi, (b) catetere, (c) stenturi, (d) by-passuri cardiopulmonare, (e) hemodializa, sau (f) alte proceduri în care sangele este expus la o suprafață artificială care promovează tromboza. Se menționează că tromboza include ocluzia (de ex., după un by-pass) și reocluzia (de ex., în timpul sau după angioplastie coronară transluminală percutană).

Complicațiile cardiovasculare ale diabetului de tipul 2 sunt asociate cu inflamație, deci, compușii din prezenta invenție pot fi folosiți pentru tratamentul diabetului și complicațiile diabetului precum bolile macrovasculare, hiperglicemia, sindrom metabolic, toleranță scăzută la glucoză, hiperuricemie, glucozuria, cataractele, neuropatie diabetică, retinopatie diabetică, obezitate, dislipidemie, hipertensiune, hiperinsulinemie, și sindrom de rezistență la insulină, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Legătura dintre imunitatea înăscută și inflamație la boală au fost demonstrată în stările neuroinflamatorii și neurodegenerative. Prin urmare, compușii prezentei invenții sunt în special indicați pentru utilizare în tratamentul stărilor neuroinflamatorii și neurodegenerative (de ex., tulburări sau boli) la mamifere inclusiv oameni precum scleroză multiplă, migrene; epilepsie; boală Alzheimer; boală Parkinson; leziunea creierului; accident vascular cerebral; boli cerebrovasculare (ateroscleroza cerebrală, angiopatie amiloidă cerebrală, hemoragie cerebrală ereditară, și hipoxie-eschémie a creierului); tulburări cognitive (inclusiv amnesia, demență senilă, demență HIV-asociată, demența Alzheimer-asociată, demența Huntington-asociată, demența corpului Lewy, demența vasculară, demență legată de droguri, delir, și dereglări cognitive medii); deficiență mentală (inclusiv sindrom Down și sindrom X fragile); tulburări de somn (inclusiv hipersomnia, tulburarea ritmului de somn circadian, insomnia, parasomnia, și privarea de somn) și tulburări psihiatrice (precum anxietate (inclusiv tulburări de stres acut, tulburări de anxietate generalizată, tulburări de anxietate socială, tulburări de panică, tulburări de stres post-traumatic și tulburări obsesiv-compulsive); tulburări facticioase (inclusiv manie halucinatorie acută); tulburări de control a impulsului (inclusiv ludopatie și tulburări explozive intermitente); tulburări de dispoziție (inclusiv tulburări bipolare I, tulburări bipolare II, manie, stare afectivă mixtă, depresie majoră, depresie cronică, depresie sezonieră, depresie psihotică, și depresie postpartum); tulburări psihomotorii; tulburări psihotice (inclusiv schizofrenie, tulburări schizoafective, schizofreniformă, și tulburări deluzionale); dependență de droguri (inclusiv dependență narcotică, alcoolism, dependență de amfetamină, dependență de cocaină, dependență de nicotină, și sindromul de renunțare la droguri); tulburări de alimentație (inclusiv anorexie, bulimie, tulburări ale consumului excesiv de alimente, hiperfagie, și pagofagie); și tulburări pediatrie psihiatrice (inclusiv tulburări de deficit de atenție, tulburări de deficit de atenție/hiperactivitate, tulburări de conduită, și autism), scleroză miotrofică laterală, sindromul oboselii cronice, sau o indicație menționată aici într-o categorie de boli separată.

Tipic, un compus al invenției este administrat într-o cantitate eficientă pentru a trata o stare precum este descris aici. Compușii invenției sunt administrați prin orice rută potrivită într-o formă a unei compoziții farmaceutice adaptate la asemenea rută, și într-o doză eficientă pentru tratamentul destinat. Doza terapeutică eficientă a compușilor necesară pentru tratarea progresului stării medicale sunt ușor stabilite de un specialist în domeniul folosind abordările preclinice și clinice obișnuite în domeniul medical.

Compușii invenției pot fi administrați oral. Administrarea orală poate include înghițirea, așa ca compusul intră în tractul gastrointestinal, sau administrarea bucal sau sublingvală poate fi implicată, prin care compusul intră direct în fluxul sanguin din gură.

În alte exemple, compușii din invenție pot fi de asemenea administrați direct în fluxul sangvin, în mușchi, sau într-un organ intern. Potrivit semnifică pentru administrare parenterală include intravenos, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracranial, intramuscular și subcutanate. Dispozitivele potrivite pentru administrarea parenterală includ injectoare cu ac (inclusiv microac) injectoare, injectoare fără ac și tehnicile de infuzie.

În alte exemple, compușii invenției pot de asemenea fi administrați topic pe piele sau mucoasă, care este, dermală sau transdermală. În alte exemple, compușii invenției pot de asemenea fi administrat intranasal sau prin inhalare. În alte exemple, compușii din invenție pot fi administrați rectal sau vaginal. În alte exemple, compușii invenției pot de asemenea fi administrați direct în ochi sau ureche.

Regimul de dozaj pentru compușii și/sau compozițiile ce conțin compuși este bazat pe o varietate de factori, inclusiv tipul, vârsta, greutatea, sexul și starea medicală a pacientului; severitatea stării; ruta de administrare; și activitatea compusului particular implicat. Prin urmare regimul de dozaj poate varia foarte larg. Nivelele de dozaj în intervalul de la aproximativ 0.01 mg la aproximativ 100 mg per kilogram de masă corporală pe zi sunt utili în tratamentul stărilor indicate mai sus. Într-un exemplu, doza zilnică totală de un compus al invenției (administrat într-o singură doză sau divizată) este tipic de la aproximativ 0.01 la aproximativ 100 mg/kg. În alte exemple, doza zilnică totală de compusul al invenției este de la aproximativ 0.1 la aproximativ 50 mg/kg, și în alte exemple, de la aproximativ 0.5 la aproximativ 30 mg/kg (de ex., mg compus al invenției per kg de greutate corporală). Într-un exemplu, dozajul este de la 0.01 to 10 mg/kg/zi. În alte exemple, dozajul este de la 0.1 to 1.0 mg/kg/zi. Compozițiile cu unități de dozaj pot conține asemenea cantități sau submultipli al acestora pentru a alcătui doza zilnică. În multe instanțe, administrarea compusului se va repeta de mai multe ori într-o zi (tipic nu mai mult de 4 ori). Dozele multiple pe zi tipic pot fi folosite pentru a crește doza zilnică totală, dacă se dorește.

Pentru administrarea orală, compozițiile pot fi oferite în formă de pastile ce conțin de la aproximativ 0.01 mg la aproximativ 500 mg de ingredient activ, sau în alte exemple, de la aproximativ 1 mg la aproximativ 100 mg de ingredient activ. Intravenos, dozele pot varia de la aproximativ 0.1 la aproximativ 10 mg/kg/minut pe durata unei rate constante de infuzie.

Subiecții potriviți în corespundere cu prezenta invenție includ subiecți mamifere. Mamiferele în corespundere cu prezenta invenție includ, dar nu sunt limitate la, canine, feline, bovine, caprine, equine, ovine, porcine, rozătoare, lagomorfe, primare, și alte asemenea, și includ mamiferele din uter. Într-un exemplu, oameni sunt subiecți potriviți. Subiecții umani pot fi de orice gen și la orice vârstă de dezvoltare.

În alte exemple, invenția include utilizarea unuia sau a mai multor compuși ai invenției pentru obținerea unui medicament pentru tratamentul stării menționate aici.

Pentru tratamentul stării menționate mai sus, compusul invenției poate fi administrat ca și compus în sine. Alternativ, sărurile farmaceutice acceptabile sunt potrivite pentru aplicații medicale din cauza solubilității lor înalte în apă comparativ cu compusul părinte.

În alte exemple, prezenta invenție cuprinde compoziții farmaceutice. Asemenea compoziții farmaceutice conțin un compus al invenției prezentat cu un purtător farmaceutic acceptabil. Purtătorul poate fi un solid, un lichid, sau ambii, și poate fi formulat cu compusul ca o compoziție cu unitate de dozaj, de exemplu, o pastilă, care poate conține de la 0.05% la 95% din greutatea compuşilor activi. Un compus al invenției poate fi cuplat cu polimeri potriviți ca purtători ai medicamentului dorit. Alte substanțe farmacologice active pot fi de asemenea prezente.

Compușii din prezenta invenție pot fi administrați prin orice rută potrivită, de preferință într-o formă a unei compoziții farmaceutice adaptate la asemenea rută, și într-o doză eficientă pentru tratamentul destinat. Compuși activi și compozițiile, de exemplu, pot fi administrați oral, rectal, parenteral, sau topic.

Administrarea orală a unei forme de dozaj solidă poate fi, de exemplu, prezentată în unități discrete, precum capsule tari sau moi, pilule, casete, pastile, sau tablete, fiecare ce conține o cantitate predeterminată de cel puțin un compus din prezenta invenție. În alte exemple, administrarea orală poate fi în formă de pulbere sau granule. În alte exemple, forma orală de dozaj este sub-linguală, precum, de exemplu, o pastilă. În asemenea forme de dozaj solid, compușii cu Formula I sunt de obicei combinați cu unul sau mai mulți adjuvanți. Asemenea capsule sau pastile pot conține o Formulă cu eliberare controlată. În cazul capsulelor, pastilelor, și pilulelor, formele de dozaj de asemenea pot conține agenți de tamponare sau pot fi obținute acoperiri enterice.

În alte exemple, administrarea orală poate fi într-o formă de dozaj lichidă. Formele de dozaj lichide pentru administrarea orală includ, de exemplu, emulsii farmaceutice acceptabile, soluții, suspensii, siropuri, și elixiruri ce conține diluanți inerți folosiți de obicei în domeniu (de ex., apă). Asemenea compoziții de asemenea pot conține adjuvanți, precum agenți de umezire, emulsifiere, suspendare, aromatizare (de ex., îndulcire), și/sau parfumare.

În alte exemple, prezenta invenție cuprinde o formă de dozaj parenterală. "Administrare parenterală" include, de exemplu, injecții subcutanate, injecții intravenoase, injecții intraperitoneale, injecții intramusculare, injecții intrasternale, și infuzie. Preparările injectabile (de ex., suspensii oleaginoase sau apose sterile injectabile) poate fi formulate în corespundere domeniul cunoscut folosind agenți de dispersie, agenți de umezire, și/sau agenți suspendare.

În alte exemple, prezenta invenție cuprinde o formă de dozaj topică. "Administrarea topică" include, de exemplu, administrarea transdermală, precum prin plasturi transdermici sau dispozitive de iontoforeză, administrare intraoculară, sau administrare intranasală sau inhalarea. Compozițiile pentru administrare topică de asemenea includ, de exemplu, geluri topice, spray-uri, unguente, și creme. O

formulare topică poate include un compus care sporește absorbția sau penetrarea ingredientului activ prin piele sau alte suprafețe afectate. Când compuși acestei invenții sunt administrați printr-un dispozitiv transdermal, administrarea va fi realizată folosind un plasture fie rezervorul și membrane de tip poros sau o varietate de matrice solidă. Formulările tipice pentru acest scop includ geluri, hidrogeluri, loțiuni, soluții, creme, unguente, pulbere praf, pansamente, spume, pelicule, plasturi pe piele, vafe, implanturi, bureți, fibre, bandaje și microemulsii. Lipozomii pot de asemenea fi folosiți. Purtătorii tipici includ alcool, apă, ulei mineral, vaselină, vaselină albă, glicerină, polietilenglicol și propilenglicol. Amplificatorii de penetrare pot fi încorporați; vezi, de exemplu, J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958, de Finnin și Morgan (October 1999).

Formulările potrivite pentru administrare topică oftalmică, de exemplu, picături de ochi unde compusul al acestei invenții este dizolvat sau suspendat într-un purtător potrivit. O formulare tipică potrivită pentru administrare oculară sau aurală poate fi într-o formă de picături a unei suspensii micronizate sau soluție izotonică, pH-adjustată, sterilă salină. Alte formulările potrivite pentru administrare oculară sau aurală includ unguente, biodegradabile (de ex., bureți din gel absorbabil, collagen) și non-biodegradabile (de ex., silicon) implanturi, vafe, lentile și sisteme de particule sau vesiculare, precum nizomi sau lipozomi. Un polimer precum acid poliacrilic reticulat, alcool polivinilic, acid hialuronic, un polimer celulozic, de exemplu, hidroxipropil metil celuloza, hidroxietyl celuloza, sau metil celuloza, sau un polimer heteropolisaharidic, de exemplu, guma gelan, pot fi încorporați împreună cu un conservant, precum clorura de benzalconiu. Asemenea formulări pot de asemenea fi administrate prin ionoforeză.

Pentru administrare intranazală sau administrare prin inhalare, compuși activi ai invenției sunt administrați convenabil într-o formă de o soluție sau suspensie dintr-un container pulverizant cu pompă care este stors sau pompat de pacient sau ca un spray cu aerosol dintr-un container presurizat sau un nebulizator, cu utilizarea unui gaz propulsor. Formulările potrivite pentru administrare intranazală sunt tipic administrate într-o formă de o pulbere uscată (fie singure, precum un amestec, de exemplu, într-un amestec uscat cu lactoza, sau ca un amestec de particule componente, de exemplu, amestecat cu fosfolipide, precum fosfatidilcolina) dintr-un inhalator cu pulbere uscată sau ca un spray cu aerosol dintr-un container presurizat, pompă, spray, pulverizator (de preferință un pulverizator folosind electrodinamica pentru a produce o ceață fină), sau nebulizator, cu sau fără utilizarea unui gaz propulsor, precum 1,1,1,2-tetrafluoroetan sau 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan. Pentru uz intranazal, pulberea poate conține un agent bioadeziv, de exemplu, chitizan sau ciclodextrină.

În alte exemple, prezenta invenție cuprinde formă de dozaj rectală. Asemenea formă de dozaj rectală poate fi într-o formă, de exemplu, de un supozitoriu. Untul de cacao este o bază tradițională pentru supozitoriu, dar pot fi folosite variante alternative.

Alte materiale purtătoare și moduri de administrare cunoscute în domeniul farmaceutic pot de asemenea fi folosite. Compozițiile farmaceutice ale invenției pot fi obținute prin oricare din tehnicile bine cunoscute în farmacie, precum formulare eficiente și proceduri de administrare. Considerațiile de mai sus cu privire la formulările efective și procedurile de administrare sunt bine cunoscute în domeniu și sunt descrise în manualele standard. Formularea medicamentelor este discutată în, de exemplu, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman și al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; și Kibbe și al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Compușii din prezenta invenție pot fi folosiți, singuri sau în combinație cu alți agenți terapeutici, în tratamentul diferitor stări sau condiții de boală. Compusul(șii) din prezenta invenție și alt agent(ți) terapeutic poate fi administrat simultan (fie în aceeași formă de dozaj sau forme de dozaj separate) sau secvențial.

Doi sau mai mulți compuși pot fi administrați simultan, concomitent sau secvențial. În plus, administrarea simultană poate fi realizată prin amestecarea compușilor înainte de administrare sau prin amestecarea compușilor în momentul respectiv dar în diferite poziții anatomice sau folosind diferite rute de administrare.

Fraza "administrare curentă" "co-administrare," "administrarea simultană," și "administrat simultan" înseamnă că compușii sunt administrați în combinație.

Prezenta invenție include utilizarea unei combinații a unui compus inhibitor IRAK ca un compus oferit cu Formula III și unul sau mai mulți agent(ți) farmaceutic activi suplimentari. Dacă o combinație a agenților activi este administrată, apoi ea poate fi administrată secvențial sau simultan, forme de dozaj separate sau combinate într-o singură formă de dozaj.

Deci, prezenta invenție de asemenea include compoziții farmaceutice ce includ o cantitate de: (a) un prim agent ce include un compus cu Formula III sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului; (b) un agent farmaceutic activ secund; și (c) un purtător farmaceutic acceptabil, vehicol sau diluant.

Compușii din prezenta invenție pot fi administrați singuri sau în combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Prin "administrat în combinație" sau "terapie combinatorie" semnifică că un compus din prezenta invenție și unul sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari sunt administrați concomitent la mamiferele tratate. Când este administrat în combinație fiecare component

5 poate fi administrat în același timp sau secvențial în orice ordine la intervale de timp diferite. Prin urmare, fiecare component poate fi administrat separat dar suficient de apropiat în timp pentru a obține efectul terapeutic dorit. Prin urmare, metoda de prevenire și tratament descrise aici include utilizarea combinației de agenți.

Combinatiile de agenți sunt administrate la un mamifer, inclusiv la un om, într-o cantitate terapeutică eficientă. Prin "cantitate terapeutic eficientă" se subînțelege o cantitate a unui compus din prezenta invenție care, când este administrat singur sau în combinație cu un agent terapeutic suplimentar la un mamifer, este efectiv pentru tratarea stării/bolii dorite de ex., stare inflamatorie precum lupus eritematos sistemic. Vezi de asemenea, T. Koutsokeras și T. Healy, Systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(3), 173-174, pentru agenți terapeutici utili în tratarea

10 lupus.

În particular, se subînțelege că compușii invenției pot fi administrați cu următorii agenți terapeutici:

Medicamente anti-inflamatorii non-steroidale (NSAIDs), inclusiv dar fără a se limita la, inhibitori COX1/2 non-selectivi precum piroxicam, naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen, ibuprofen, etodolac (Lodine), acid mefanamic, sulindac, apazon, pirazolona (precum fenilbutazona), salicilați (precum aspirina); inhibitori COX2 selectivi precum: celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, meloxicam;

20

Agenți imunomodulatori și/sau anti-inflamatori, inclusiv dar fără a se limita la, metotrexat, leflunomida, ciclesonid cloroquina, hidroxiclوروquina, d-penicilamina, auranofin, sulfasalazina, aurotiomalat de sodiu, ciclosporina, azatioprina, cromolin, hidroxycarbamidă, retinoizi, fumarati (precum monometil și dimetil fumarat), glatiramer acetat, mitoxantrona, teriflunomida, suplastat tosilat, micofenolat de mofetil și ciclofosfamida, laquinimod, voclosporin, PUR-118, AMG 357, AMG 811, BCT197;

25

Antimalariale, inclusiv dar fără a se limita la, hidroxiclوروquina (Plaquenil) și cloroquina (Aralen), ciclofosfamida (Cytosan), metotrexat (Rheumatrex), azatioprina (Imuran), mesalamina (Asacol) și sulfasalazina (Azulfidine); antibiotice, inclusiv dar fără a se limita la, Flagyl sau ciprofloxacina;

30

Agenți anti-TNF α , inclusiv dar fără a se limita la, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab și etanercept;

Agenți anti-CD20, inclusiv dar fără a se limita la, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab și PF-05280586;

35

Antidiareale, precum difenoxilat (Lomotil) și loperamida (Imodium);

Agenți de legare a acizilor biliari, precum colestiramina, alosetron (Lotronex) și ubiprostona (Amitiza);

Laxative, precum hidroxidul de magneziu, polietilenglicol (MiraLax), Dulcolax, Correctol și Senokot, și anticolinargici sau antispasmodice precum dicyclomina (Bentyl); Inhibitori ai activării limfocitelor T, inclusiv dar fără a se limita la, abatacept;

40

Tratamente anti-IL1, inclusiv dar fără a se limita la, anakinra, rilonacept, canakinumab, gevokizumab, MABp1 și MEDI-8968;

Modulatori ai receptorului glucocorticoid care pot fi dozați oral, prin inhalare, prin injectare, topic, rectal, prin administrare oculară, inclusiv dar fără a se limita la, betametazonă, prednizonă, hidrocortizonă, prednizolona, flunizolida, triamcinolin acetonida, beclometazonă, dipropionat, budesonida, fluticazon propionat, ciclesonida, mometazon furoat, fluocinonida, dezoximetazonă, metilprednizolona sau PF-04171327;

45

Derivați ai acidului aminosalicilic, inclusiv dar fără a se limita la, sulfasalazina și mesalazina;

Agenți anti- $\alpha 4$ integrină, inclusiv dar fără a se limita la, natalizumab;

50

Agenți agonști $\alpha 1$ - sau $\alpha 2$ -adrenergici inclusive, dar fără a se limita la: propilhexidrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina sau nafazolin clorhidrat, oximetazolin clorhidrat, tetrahidrozolin clorhidrat, xilometazolin clorhidrat sau etilnorepinefrin clorhidrat;

Agoniști β -adrenergici, inclusiv dar fără a se limita la, metaproterenol, izoprotenerol, izoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, boloterol mezilat, pirbuterol;

55

Agenți anticolinargici, inclusiv dar fără a se limita la, bromură de ipratropiu, bromură de tiotropiu, bromură de oxitropiu, bromură de aclindiniu, glicopirilat, pirenzipina sau telenzepina;

Beta-agonști inhalați cu acțiune lungă, antagoniști muscarinici cu acțiune lungă și corticosteroizi cu acțiune lungă, inclusiv dar fără a se limita la, cei incluși în următoarele referințe: Y.

60

Mushtaq, conduite COPD, Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(4), 253-254.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrd425>;

Modulatori ai căii leucotrenice, inclusiv dar fără a se limita la, inhibitorii 5-LO precum zileuton), antagoniști FLAP (precum veliflapon, fiboflapon), antagoniști LTD4 (precum montelukast, zafirlukast sau pranlukast;

Antagoniști ai receptorului H1, inclusiv dar fără a se limita la, cetirizina, loratidina, desloratidina, fexofenadina, astemizol, azelastina sau clorfeniramina;

Inhibitorii PDE4, inclusiv dar fără a se limita la, apremilast, roflumilast sau AN2728;

Modulatori ai receptorului vitamininei D, inclusiv dar fără a se limita la, paricalcitol;

Activatorii căii Nrf2, inclusiv dar fără a se limita la, fumarati, sulfofan și bardoxolon metil;

Modulatori ai familiei receptorului orfan RAR-inrudit (ROR), in particular ROR γ ; Modulator și/ sau antagoniști ai receptorilor chemocinetici, inclusiv dar fără a se limita la, antagoniști CCR2 (precum CCX140, BMS-741672, PF-4634817, CCX-872, NOX-E36), antagoniști CCR2/5 (precum PF-4634817), CCR9 (precum vercirnon, CCX507), modulatori CCR1, modulatori CCR4, modulatori CCR5, modulatori CCR6, modulatori CXCR6, modulatori CXCR7) și modulatori CXCR2 (precum danirixin, AZD5069);

Prostaglandine, inclusiv dar fără a se limita la, prostaciclina;

Inhibitorii PDE5, inclusiv dar fără a se limita la, sildenafil, PF-489791, vardenafil și tadalafil;

Antagoniști ai receptorului endotelin, inclusiv dar fără a se limita la, bosentan, ambrisentan, sparsentan, atrasentan, zibotentan și macitentan;

Activatori ai ciclazei guanilat solubile, inclusiv dar fără a se limita la, riociguat;

Interferoni, inclusiv dar fără a se limita la, interferon beta-1a, interferon beta-1b;

Modulatori ai receptorului sfingozin 1-fosfat, inclusiv dar fără a se limita la, fingolimod, ponesimod;

Inhibitorii ai căilor complementare, inclusiv dar fără a se limita la, antagoniști C5aR (precum CCX168, PMX-53, NN8210), inhibitorii C5 (precum eculizumab), inhibitorii ai factorilor complementari B și D, inhibitorii ai MASP2 (precum OMS-721) și ARC-1905;

Inhibitorii ai kinazelor Janus (unul sau mai mulți din JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), inclusiv dar fără a se limita la, decernotinib, cerdulatinib, JTE-052, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, peficitinib, GLPG-0634, INCB-47986, INCB-039110, PF-04965842, XL-019, ABT-494, R-348, GSK-2586184, AC-410, BMS-911543 și PF-06263276;

Inhibitorii ai altor kinaze anti-inflamatorii sau imunomodulatorii, inclusiv dar fără a se limita la, inhibitori ai tirozin kinazelor splinei (SYK), inhibitori ai kinazăi p38 MAP (precum PF-3715455, PH-797804, AZD-7624, AKP-001, UR-13870, FX-005, semapimod, pexmetinib, ARRY-797, RV-568, dilmapimod, ralimetinib), inhibitori PI3K (precum GSK-2126458, pilaralisib, GSK-2269557), inhibitori PI3K γ și/ sau PI3K δ (precum CAL-101/GS-1101, duvelisib), inhibitori JNK, ERK1 și/ sau inhibitori 2, inhibitori IKK β , inhibitori BTK, inhibitori ITK, inhibitori ASK1 (precum GS-4997), inhibitori PKC (precum sotrastaurin), antagoniști TrkA (precum CT-327), inhibitori MEK1 (precum E6201);

Antioxidanți, inclusiv dar fără a se limita la, inhibitori ai mieloperoxidazei (precum unZD-3241), NOX4 și alte enzime NOX (precum GKT-137831) și N-acetil cisteina;

Inhibitorii ai IL5, inclusiv dar fără a se limita la, mepolizumab, reslizumab și benralizumab;

Inhibitorii ai IL4, inclusiv dar fără a se limita la, pascolizumab, altrakincept și pitrakinra;

Inhibitorii ai IL13, inclusiv dar fără a se limita la, talokinumab, anrukinzumab și lebrikizumab;

Agenti anti-IL6, inclusiv dar fără a se limita la, tocilizumab, olokizumab, siltuximab, PF-4236921 și sirukumab;

Inhibitori/antagoniști ai IL17/IL17R, inclusiv dar fără a se limita la, secukinumab, RG-7624, brodalumab și ixekizumab;

Antagoniști ai IL12 și/ sau IL23, inclusiv dar fără a se limita la, tildrakizumab, guselkumab, MEDI2070 și AMG 139;

Inhibitorii ai IL33, inclusiv dar fără a se limita la, AMG 282;

Inhibitorii ai IL9, inclusiv dar fără a se limita la, MEDI-528;

Inhibitorii ai GM-CSF, inclusiv dar fără a se limita la, MT203;

Agenti anti-CD4, inclusiv dar fără a se limita la, tregalizumab și rigerimod;

Antagoniști CRTH2, inclusiv dar fără a se limita la, AZD-1981;

Inhibitorii ai stimulatorului limfocitelor B (BLYS; de asemenea cunoscut ca BAFF), o proteină care este des marită la pacienții cu SLE, inclusiv dar fără a se limita la, belimumab, tabalumab, blisibimod, și atacicept;

Anticorpi monoclonali CD22-specifici, inclusiv dar fără a se limita la, epratuzumab;

Inhibitorii ai interferon- α , inclusiv dar fără a se limita la, sifalimumab și rontalizumab;

Inhibitor ai receptorilor interferonici de tip I, inclusiv dar fără a se limita la, MEDI-546;

Agoniști Fc γ RIIB, inclusiv dar fără a se limita la, SM-101;

Versiuni modificate și/sau recombinante ale proteinei șocului termic 10 (Hsp10, de asemenea cunoscut ca Chaperonin 10 sau EPF), inclusiv dar fără a se limita la, INV-103;

Inhibitorii ai superfamiliei receptorului TNF 12A (TWEAK receptor), inclusiv dar fără a se limita la, BIIB-023, enavatuzumab, și RG-7212;

5 Inhibitori ai xantin oxidazei, inclusiv dar fără a se limita la, alopurinol, benzbromarona, febuxostat, topiroxostat, tizopurina și inositol;

Inhibitorii ai URAT1 (de asemenea cunoscut ca SLC22A12), inclusiv dar fără a se limita la, lesinurad, RDEA 3170, UR1102 și levotofispan;

10 Tratamentele suplimentare pentru gută și/sau micșorarea nivelurilor de acid uric, inclusiv fără a se limita la, colchicine, pegloticaza, benziodarona, izobrominidiona, BCX4208 și arhalofenat;

Inhibitorii ai receptorilor de tip toll (TLRs), inclusiv dar fără a se limita la, unul sau mai mulți din TLR7, TLR8, TLR9 (precum IMO-8400, IMO-3100, DV-1179), TLR2 și/sau TLR 4 (precum VB-201, OPN-305);

15 Agoniști ai TLRs, inclusiv dar fără a se limita la, TLR7 (precum GSK2245035, AZD8848), TLR9 (precum AZD1419);

Activatori SIRT1, inclusiv dar fără a se limita la,

Agoniști ai receptorului SRT2104; A3, inclusiv dar fără a se limita la, CF101;

20 Alți agenți pentru utilizare în tratamentul psoriazisului, inclusiv dar fără a se limita la, IDP-118, LAS41004, LEO 80185, LEO 90100, PH-10, WBI-1001, CNT01959, BT-061, cimzia, ustekinumab, MK-3222/SCH 900222, ACT-128800, AEB071, alitretinoin, ASP015K, Apo805K1, BMS-582949, FP187, hectoral (doxercalciferol), LEO 22811, Ly3009104 (INCB28050), spumă de calcipotrienă (STF 115469), tofacitinib (CP-690,550), M518101 și CicloPso™;

25 Agenți antifibrotici, inclusiv dar fără a se limita la: pirfenidona, inhibitorii ai LOXL2 (precum Simtuzumab), FT-011, modulatori ai epiregulinei și/sau TGFα (precum LY-3016859), modulatori ai TGFβ (precum LY-2382770, fresolimumab);

Inhibitori ai prolil hidroxilazei, inclusiv dar fără a se limita la, GSK1278863, FG-2216, ASP-1517/FG-4592, AKB-6548, JTZ-951, BAY-85-3934 și DS-1093;

Inhibitorii ai factorului de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage, inclusiv dar fără a se limita la, GSK3196165 (MOR103), PD-0360324 și mavrilimumab;

30 Inhibitorii ai MAdCAM și/sau α4β7 integrin, inclusiv dar fără a se limita la, PF-00547659 și MEDI7183 (abrilumab);

Inhibitorii ai factorului de creștere a țesutului conjunctiv (CTGF), inclusiv dar fără a se limita la, PF- 06473871;

Inhibitorii ai catepsinei C, inclusiv dar fără a se limita la, GSK2793660;

35 Inhibitorii ai epoxid hidrolazei solubile, inclusiv dar fără a se limita la, GSK2269557;

Inhibitorii ai TNFR1 asociat cu proteina domeniului de moarte, inclusiv dar fără a se limita la, GSK2862277;

Agenți anti-CD19, inclusiv dar fără a se limita la, MEDI-551 și AMG 729;

40 Agenți/inhibitori ai ligandului ICOS Anti-B7RP1, inclusiv dar fără a se limita la, MEDI5872 și AMG-557;

Inhibitorii ai limfoproteinei stromale timice, inclusiv dar fără a se limita la, AMG157;

Inhibitorii ai IL2, inclusiv dar fără a se limita la, daclizumab;

Inhibitorii ai proteinei neuronale 6A cu repetare înaltă a leucinei, inclusiv dar fără a se limita la, anti-lingo (Biogen);

45 Inhibitorii ai integrinelor, inclusiv dar fără a se limita la, alpha-V/beta-6 (STX-100) și alpha-V/beta-3 (VPI-2690B);

Agenți anti-CD40L, inclusiv dar fără a se limita la, CDP-7657;

Modulatori ai receptorului dopaminei D3, inclusiv dar fără a se limita la, ABT-614;

50 Inhibitorii și/ sau modulatori ai galectinei-3, inclusiv dar fără a se limita la, GCS-100 și GR-MD-02;

Agenți pentru tratarea neuropatiei diabetice, inclusiv dar fără a se limita la, DA-9801 și ASP-8232;

Agenți pentru tratarea leziunilor acute a rinichilor, inclusiv dar fără a se limita la, THR-184, TRC-160334, NX-001, EA-230, ABT-719, CMX-2043, BB-3 și MTP-131;

55 Modulatori ai inflamazomilor, inclusiv dar fără a se limita la, inhibitori ai NLRP3;

Modulatori ai bromodomeniilor, inclusiv dar fără a se limita la, BRD4;

Modulatori ai GPR43; și

Inhibitorii ai canalelor TRP, inclusiv dar fără a se limita la, TRPA1, TRPC3, TRPC5, TRPC6 și TRPC6.

60 Agenții terapeutici suplimentari include agenți inhibitori anti-coagulanți sau coagulanți, agenți

inhibitori anti-trombocit sau trombocit, inhibitorii trombin, agenți trombolitici sau fibrinolitici, agenți anti-aritmici, agenți anti-hipertensivi, blocanți ai canalelor de calciu (L-tip și T-tip), glicozide cardiace, diuretice, antagoniști ai receptorului mineralocorticoid, agenți care nu formează NO precum organonitrați, agenți care promovează NO precum inhibitorii fosfodiesterazei, agenți de micșorare a colesterolului/lipidelor și a profilului terapiei lipidice, agenți anti-diabetici, agenți anti-depresanți, agenți anti-inflamatorii (steroidali și non-steroidali), agenți anti-osteoporoză, terapii de înlocuire a hormonilor, contraceptive orale, agenți anti-obezitate, agenți anti-anxietate, agenți anti-proliferativi, agenți anti-tumorali, agenți anti-ulcer și a bolii de reflux gastroesofagian, hormon de creștere și/sau hormon de creștere secretagog, mimetici ai tiroidei (inclusiv antagonist al receptorului hormonului tiroidian), agenți anti-infecțivi, agenți anti-virali, agenți anti-bacterieni, și agenți anti-fungali.

Agenți utilizați într-un set ICU sunt incluși, de exemplu, dobutamin, dopamin, epinefrina, nitroglicerina, nitroprusidul, etc.

Combinațiile agenților utili pentru tratarea vasculitelor includ, de exemplu, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolat, mofetil, rituximab, etc.

În alt exemplu, prezenta invenție dezvăluie o combinație unde agentul secundar este cel puțin un agent selectat dintr-un inhibitor al factorului Xa, un agent anti-coagulant, un agent anti-trombotic, un agent de inhibare a trombinei, un agent trombolitic, și un agent fibrinolitic.

De obicei inhibitorii factorului Xa includ apixaban și rivaroxaban. Exemplele de anti-coagulanți potriviți pentru utilizare în combinație cu compuși din prezenta invenție includ heparine (de ex., heparine nefracționate și greutate moleculară mică precum enoxaparin și dalteparin).

În alte exemple agentul secundar este cel puțin un agent selectat din warfarin, heparină nefracționată, heparină cu greutate moleculară mică, pentasaharide sintetice, hirudin, argatroban, aspirina, ibuprofen, naproxen, sulindac, indometacina, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, disulfatohirudina, activator al plasminogenului din țesut, activator modificat al plasminogenului din țesut, anistreplaze, urochinaza, și streptokinaza.

În alte exemple, agentul este cel puțin un agent anti-trombotic. În mod deosebit sunt preferați agenții anti-trombotici aspirina și clopidogrelul. Termenul agenți anti-trombotici (sau agenți inhibitori ai trombocitelor), precum este folosit aici, denumește agenții care inhibă funcția trombocitelor, de exemplu prin inhibarea agregării, adeziunii sau secreției granulare a trombocitelor. Agenți includ, dar nu sunt limitați la, variate medicamente anti-inflamatorii non-steroidale cunoscute (NSAIDs) precum aspirina, ibuprofenul, naproxenul, sulindac, indometacina, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfpirazona, piroxicam, și sărurile farmaceutic acceptabile sau prodrogurile acestora. Sunt preferați NSAIDs, aspirina (acid acetilsalicilic sau ASA) și inhibitori COX-2 precum celecoxib sau piroxicam. Alți inhibitori ai agenților trombotici potriviți includ antagoniștii IIb/IIIa (de ex., tirofiban, eptifibatida, și abciximab), antagoniști ai receptorului tromboxan-A₂ (de ex., ifetroban), inhibitorii ai tromboxan-A₂-sintetazei, inhibitorii PDE-II (de ex., pletal, dipiridamol), și sărurile farmaceutic acceptabile sau prodrogurile acestora.

Termenul agenți anti-trombotici (sau agenți inhibitori ai trombocitelor), așa cum este utilizat aici, este de asemenea destinat să includă antagoniști ai receptorului ADP (adenozin difosfat), de preferință antagoniști ai receptorului purinergic P₂Y₁ și P₂Y₁₂, P₂Y₁₂ fiind chiar mai preferat. Antagoniști preferați ai receptorului P₂Y₁₂ includ ticagrelor, prasugrel, ticlopidina și clopidogrel, inclusiv sărurile farmaceutic acceptabile sau prodrogurile acestora. Clopidogrel este un agent chiar mai preferat. Ticlopidina și clopidogrel sunt de asemenea compuși preferați deoarece aceștia sunt cunoscuți a fi blânzi în utilizare asupra tractului gastro-intestinal.

Termenul inhibitori ai trombinei (sau agenți anti-trombinici), precum este folosit aici, denumește inhibitorii serin-proteaz trombinei. Prin inhibarea trombinei, variate procese trombin-mediate, precum activarea trombocitelor trombin-mediate (care este, de exemplu, agregarea trombocitelor, și/sau secreția granulară a activatorului plasminogen a inhibitorului-1 și/sau serotoninei) și/sau formarea fibrinei sunt perturbate. Un număr de inhibitori ai trombinei este cunoscut unui specialist din domeniu și acești inhibitori sunt considerați a fi utilizați în combinație cu compuși prezenți. Asemenea inhibitori includ, dar nu sunt limitați la, derivații boroargininei, boro peptide, heparina, hirudin, argatroban, și melagatran, inclusiv sărurile farmaceutic acceptabile și prodrogurile acestora. Derivații boroargininei și boro peptidele includ N-acetil și derivați peptidici ai acidului boronic, precum derivați cu acid alfa-aminoboronic la C-terminal al lizinei, ornitinei, argininei, homoargininei și analogi izotiuronici corespunzători ai acestora. Termenul hirudin, precum este folosit aici, include derivații sau analogii potriviți ai hirudinei, denumite aici ca hirulogi, precum disulfatohirudin. Termenul trombolitice sau agenți fibrinolitici (sau trombolitice sau fibrinolitice), precum este folosit aici, denumește agenții care lizează cheagurile de sânge (thrombii). Asemenea agenți includ activatori ai plasminogenului din țesut (natural sau recombinant) și formele modificate ale acestuia, anistreplaze, urokinaza, streptokinaza, tenecteplaza (TNK), lanoteplaza (nPA),

inhibitori ai factorului VIIa, inhibitorii PAI-1 (de ex., inactivatori ai inhibitorilor activatorului plasminogenului din țesut), inhibitorii ai α 2-antiplasminei, și complexul activator al streptokinazei plasminogen anizolată, inclusiv sărurile farmaceutic acceptabile sau prodrogurile acestora. Termenul anistreplaza, așa cum este utilizat aici, se referă la complexul activator al streptokinazei plasminogen anizolată, precum este descris, de exemplu, în EP 028,489, dezvoltarea din care este încorporată aici prin referință. Termenul urokinază, precum este folosit aici, este destinată să denumească ambele catene ale urokinazei, dublă și singulară, cea din urmă de asemenea fiind denumită aici ca prourokinază. Exemplele de agenți anti-aritmici potriviți includ: Clasa I de agenți (precum propafenona); Clasa II de agenți (precum metoprolol, atenolol, carvedilol și propranolol); Clasa III de agenți (precum sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida și ibutilida); Clasa IV de agenți (precum diltiazem și verapamil); deschizători ai canalelor de K^+ precum inhibitorii I_{ACh} , și inhibitorii I_{Kur} (de ex., compuși precum cei dezvoltăți în WO01/40231).

Compuși prezentei invenții pot fi utilizați în combinație cu agenți antihipertensivi și asemenea activitate antihipertensivă este ușor determinată de specialiștii în domeniu în corespundere cu testele standard (de ex., măsurările presiunii arteriale). Exemplele potrivite de agenți anti-hipertensivi includ: blocați alfa adrenergici; blocați beta adrenergici; blocați ai canalului de calciu (de ex., diltiazem, verapamil, nifedipina și amlodipina); vasodilatori (de ex., hidralazina), diuretici (de ex., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, trichlorometiazida, politiazida, benzotiazida, acid etacrinic, tricinafen, clortalidona, torsemida, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtrenena, amilorida, spironolactona); renin inhibitorii; inhibitorii ACE (de ex., captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagoniști ai receptorului AT-1 (de ex., losartan, irbesartan, valsartan); antagoniști ai receptorului ET (de ex., sitaxsentan, atrisentan și compuși dezvoltăți în U.S. Patent Nos. 5,612,359 și 6,043,265); antagonist dual ET/AII (de ex., compuși dezvoltăți în WO 00/01389); inhibitori ai endopeptidazei neutre (NEP); inhibitori ai vasopepsidazei (inhibitori duali NEP-ACE) (de ex., gemopatrilat și nitrati). Un agent antianginal obișnuit este ivabradina.

Exemplele de blocați potriviți ai canalului de calciu (L-tip sau T-tip) includ diltiazem, verapamil, nifedipina și amlodipina și mibefradil. Exemplele de glicozide cardiace potrivite includ digitalis și ouabain.

Intr-un exemplu, un compus al invenției poate fi co-administrat cu unul sau mai multe diuretice. Exemple de diuretice potrivite includ (a) diuretice de ansă precum furosemida (precum LASIXTM), torsemida (precum DEMADTM), bumetanida (precum BUMEXTM), și acid etacrinic (precum EDECRINTM); (b) diuretice de tip tiazid precum clorotiazida (precum DIURILTM, ESIDRIXTM sau HIDRODIURILTM), hidroclorotiazida (precum MICROZIDETM sau ORETICTM), benzotiazida, hidroflumetiazida (precum SALURONTM), bendroflumetiazida, metilclortiazida, politiazida, trichlorometiazida, și indapamida (precum LOZOLTM); (c) diuretice de tip flalimidin precum clortalidonA (precum HYGROTONTM), și metolazon (precum ZAROXOLYNTM); (d) diuretice de tip chinazolin precum quinetazonă; și (e) diuretice de protecție a potasiului precum triamterena (precum DYRENIUMTM), și amilorida (precum este MIDAMORTM sau MODURETICTM). În alte exemple, un compus al invenției poate fi co-administrat cu un diuretic de ansă. În alte exemple suplimentare, diureticul cu ansă este selectat din furosemide și torsemide. În alte exemple suplimentare, unul sau mai mulți compuși ai prezentei invenții poate fi co-administrat cu furosemide. În alte exemple suplimentare, unul sau mai mulți compuși ai invenției poate fi co-administrat cu torsemide care poate fi opțional o formă de eliberare controlată sau modificată a torsemidei.

În alte exemple, un compus al invenției poate fi co-administrat cu a tiazide-tip diuretic. În alte exemple suplimentare, diureticul de tip tiazid este selectat din grupul ce constă din clorotiazide și hidroclorotiazide. În alte exemple suplimentare, unul sau mai mulți compuși ai prezentei invenții pot fi co-administrați cu clorotiazidele. În alte exemple suplimentare, unul sau mai mulți compuși ai prezentei invenții pot fi co-administrați cu hidroclorotiazidele. În alte exemple, unul sau mai mulți compuși ai prezentei invenții pot fi co-administrați cu un diuretic de tip flalimidin. În alte exemple suplimentare, diureticul de tip flalimidin este clortalidona.

Exemplele de combinații potrivite ai agoniștilor receptorului mineralocorticoid includ spironolactone și eplerenone. Exemplele de combinație potrivite de inhibitori ai fosfodiesterazei includ: inhibitorii PDE III (precum cilostazol); și inhibitorii PDE V (precum sildenafil).

Compuși din prezenta invenție pot fi folosiți în combinație cu agenți de modelare a colesterolului (inclusiv agenți de micșorare a colesterolului) precum un inhibitor al lipazei, un inhibitor al HMG-CoA reductazei, un inhibitor al HMG-CoA sintezei, un inhibitor al expresiei genice a HMG-CoA reductazei, un inhibitor al expresiei genice a HMG-CoA sintezei, un al secreției MTP/Apo B, un inhibitor CETP, un inhibitor al absorbției acizilor biliari, un inhibitor al absorbției colesterolului, un inhibitor de sinteză a colesterolului, un inhibitor al squalen sintezei, un inhibitor al squalen epoxidazei, un inhibitor

al squalen ciclazei, un inhibitor combinat al squalen epoxidazei/squalen ciclazei, un fibrat, niacina, o rășină schimbătoare de ioni, un antioxidant, un inhibitor ACAT sau un acid biliar sequestrant sau un agent precum mipomersen.

Exemplele potrivite de agenți de micșorare a colesterolului/lipidelor și terapiile de profil ale lipidelor includ: inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de ex., pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, NK-104 (cunoscuți ca: itavastatin, sau nisvastatin sau nisbastatin) și ZD-4522 (cunoscuți ca: rosuvastatin, sau atavastatin sau visastatin)); inhibitorii ai squalen sintetazei; fibrați; sequestranți ai acizilor biliari (precum questran); inhibitorii ACAT; inhibitorii MTP; inhibitori ai lipooxigenazei; inhibitori de absorbție a colesterolului; și inhibitorii ai proteinei de transfer a colesterolului esterului.

Agenții anti-inflamatorii de asemenea includ inhibitorii sPLA2 și lpPLA2 (precum darapladib), inhibitorii 5 LO (precum atrelueton) și antagoniști IL-1 și IL-1r (precum canakinumab).

Alți agenți aterosclerotici includ agenți care modulează acțiunea PCSK9, de exemplu, numit bococizumab.

Complicațiile cardiovasculare ale diabetului de tipul 2 sunt asociate cu nivelurile dăunătoare ale MPO, deci, compușii din prezenta invenție pot fi folosiți în combinație cu agenți anti-diabetici, în special agenți anti-diabetic de tip 2. Exemplele de agenți anti-diabetici potriviți includ (de ex., insulinele, metformin, inhibitorii DPPIV, agoniști GLP-1, analogi și mimetici, inhibitorii SGLT1 și SGLT2). Agenții anti-diabetici potriviți includ un inhibitor al acetyl-CoA carboxilazei (ACC) precum cei descriși în WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 și WO2008065508, un inhibitor al diacilglicerol O-aciltransferazei 1 (DGAT-1), precum cele descrise în WO09016462 sau WO2010086820, AZD7687 sau LCQ908, inhibitor al diacilglicerol O-aciltransferazei 2 (DGAT-2), inhibitori ai monoacilglicerol O-aciltransferazei, un inhibitor al fosfodiesterazei (PDE)-10, un activator AMPK, o sulfoniluree (de ex., acetohexamida, clorpropamida, diabineza, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentide, gliclidona, glizolamida, tolazamida, și tolbutamida), o meglitinidă, un inhibitor al α -amilazei (de ex., tendamistat, trestatin și AL-3688), un inhibitor al α -glucozid hidrolazei (de ex., acarboza), un inhibitor al α -glucosidazei (de ex., adipozina, camigliboza, emiglitat, miglitol, vogliboza, pradimicin-Q, și salbostatin), un agonist PPAR γ (de ex., balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, izaglitazona, pioglitazona și roziglitazona), un agonist al PPAR α/γ (de ex., CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 și SB-219994), o biguanidă (de ex., metformin), un glucagon de tip peptidă 1 (GLP-1) modulator precum un agonist (de ex., exendin-3 și exendin-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, lixizenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibitor al proteinei tirozin fosfataza-1B (PTP-1B) (de ex., trodusquemina, extract hirtiozal, și compușii dezvăluți de Zhang, S., și al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), inhibitor SIRT-1 (de ex., resveratrol, SK2245840 sau GSK184072), un inhibitor al dipeptidil peptidazei IV (DPP-IV) (de ex., cei din WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin și saxagliptin), un secretagog al insulin, un inhibitor al oxidării acizilor grași, un antagonist A2, un inhibitor al kinazei amino-terminale c-jun (JNK), activatori ai glucokinazei (GK α) precum cei descriși în WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 sau GKM-001, insulină, un mimetic al insulinei, un inhibitor al glicogen fosforilazei (de ex., GSK1362885), un agonist al receptorului VPAC2, inhibitori SGLT2, precum cei descriși în E.C. Chao și al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (July 2010) inclusiv dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 și LX4211 precum și cei din WO2010023594, un modulator al receptorului glucagonic precum cele descrise în Demong, D.E. și al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, modulatori GPR119, în special agoniști, precum cei descriși în WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. și al. în Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (de ex., MBX-2982, GSK1292263, APD597 și PSN821), derivați FGF21 sau analogs precum cei descriși în Kharitonov, A. și al. și al., Current Opinion in Investigational Medicaments 2009, 10(4)359-364, modulatori ai receptorului TGR5 (de asemenea termed GPBAR1), în special agoniști, precum cei descriși în Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 și INT777, agoniști GPR40, precum cei descriși în Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, inclusiv dar fără a se limita la TAK-875, GPR120 modulatori, în special agoniști, activatori ai receptor de afinitate înaltă la acid nicotinic (HM74A), și inhibitorii SGLT1, precum GSK1614235. În continuare poate fi găsită o listă reprezentativă de agenți anti-diabetici care pot fi combinați cu compușii din prezenta invenție, de exemplu, de la pagina 28, rândul 35 până la pagina 30, rândul 19 din WO2011005611. Agenții anti-diabetici preferați sunt metformin și inhibitorii DPP-IV (de ex., sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin și saxagliptin). Alți agenți antidiabetici pot include inhibitorii sau modulatori ai enzimei carnitin palmitoil transferaza, inhibitorii ai fructoz 1,6-difosfataza, inhibitorii ai aldoz reductazei, inhibitori ai receptorului mineralocorticoid, inhibitorii ai TORC2, inhibitorii ai CCR2

și/sau CCR5, inhibitorii ai izoformelor PKC (de ex., PKC α , PKC β , PKC γ), inhibitorii ai sintetazei acizilor grași, inhibitorii ai serin palmitoil transferazei, modulatori ai GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteina 4 de lagare a retinolului, receptor glucocorticoid, receptori somatostatinici (de ex., SSTR1, SSTR2, SSTR3 și SSTR5), inhibitorii sau modulatori ai PDHK2 sau PDHK4, inhibitorii ai MAP4K4, modulatori ai familiei IL1 inclusiv IL1beta, modulatori ai RXRalfa. Suplimentar agenții anti-diabetice potriviți includ mecanismele menționate de Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Specialiștii din domeniu vor recunoaște că compușii acestei invenții pot de asemenea fi folosiți în conjugare cu alte tratamente cardiovasculare sau cerebrovasculare inclusiv PCI, stentarea, stenturi pentru eluarea medicamentelor, terapia cu celule stem și dispozitive medicale precum stimuloare cardiace implantate, defibrilatoare, sau terapie de resincronizare cardiac.

Compușii prezentei invenții pot fi utilizați în combinație cu agenți neuroinflamatorii și neurodegenerativi la mamifere. Exemplele suplimentare de agenți neuroinflamatorii și neurodegenerativi includ antidepresanți, antipsicotice, agenți anti-durere, agenți anti-Alzheimer și agenți anti-anxietate. Exemplele de clase particulare de antidepresanți care pot fi folosiți în combinație cu compușii invenției includ inhibitorii de recaptare a norepinefrinei, inhibitorii recaptării selective a serotoninei (SSRIs), antagoniști ai receptorului NK-1, inhibitori ai monoamin oxidazei (MAOIs), inhibitori reversibili ai monoamin oxidazei (RIMAs), inhibitorii a recaptării serotoninei și noradrenalinee (SNRIs), antagoniști ai factorului de eliberare a corticotropinei (CRF), și antidepresanți atipici. Inhibitorii de recaptare a norepinefrinei potriviți includ și exemplele de amine triciclice terțiare și amine triciclice secundare potrivite include amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepină, butriptilina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina și maprotilina. Exemplele potrivite de SSRIs includ fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, și sertralina. Exemplele de inhibitori ai monoamin oxidazei includ izocarboxazida, fenelzina, și tranilciclopamina. Exemplele de inhibitori reversibili potriviți ai monoamin oxidazei includ moclobemida. Exemplele de SNRIs potrivite pentru utilizare în prezenta invenție includ venlafaxina. Exemplele de anti-depresanți atipici potriviți includ bupropion, litiu, trazodona și viloxazina. Exemplele de agenți anti-Alzheimer includ antagoniști ai receptorului NMDA precum memantina; și inhibitori ai colinasterazei precum donepezil și galantamina. Exemplele de clase potrivite de agenți anti-anxietate care pot fi folosiți în combinație cu compușii din invenției includ benzodiazepine și agoniști ai receptorului serotoninei 1A (5-HT1A), și antagoniști CRF. Benzodiazepinele potrivite includ alprazolam, clordiazepoxid, clonazepam, clorazepate, diazepam, lorazepam, oxazepam, și prazepam. Agoniștii ai receptorului 5-HT1A potriviți includ buspirona și ipsapirona. Antagoniștii CRF potriviți includ verucerfont. Antipsihoticele atipice potrivite includ paliperidona, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina, și quetiapina.

Agoniștii potriviți ai nicotin acetilcolinei CP-601927 includ și vareniclina. Agenții anti-durere includ pregabalin, gabapentin, clonidina, neostigmina, baclofen, midazolam, ketamina și ziconotida.

Prezenta invenție în continuare cuprinde truse care sunt potrivite pentru utilizare în realizarea metodei de tratament descrisă mai sus. Într-un exemplu, trusa include o primă formă de dozaj ce conține unul sau mai mulți compuși ai prezentei invenții și un container pentru dozaj, în cantități suficiente pentru realizarea metodei din prezenta invenție.

În alte exemple, trusa din prezenta invenție cuprinde unul sau mai mulți compuși ai prezentei invenții.

Prezenta invenție în continuare cuprinde compuși intermediari utili în sinteza compușilor din invenție, inclusiv săruri și/sau tautomeri ai acestora.

Schemele Sintetice Generale

Compușii cu Formula III pot fi obținuți prin metodele descrise mai jos, împreună cu metodele sintetice cunoscute în domeniul chimiei organgheață, sau modificările și transformările care sunt familiare pentru cei cu calificare obișnuită în domeniu. Materialele inițiale folosite aici sunt comercial accesibile sau pot fi obținute prin metode de rutină cunoscute în domeniu precum metodele dezbănuite în cărțile standard de referință precum Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII (publicat de Wiley-Interscience)]. Metodele preferate includ, dar nu sunt limitate la, cele descrise mai jos.

Pe durata oricărei din secvențele sintetice ce urmează poate fi necesar și/sau dorit de protejat grupele senzibile sau reactive în unele din moleculele implicate. Aceasta poate fi realizat prin intermediul grupelor de protecție convenționale, precum cele descrise în T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; și T. W. Greene și P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, care sunt incorporate aici prin referință.

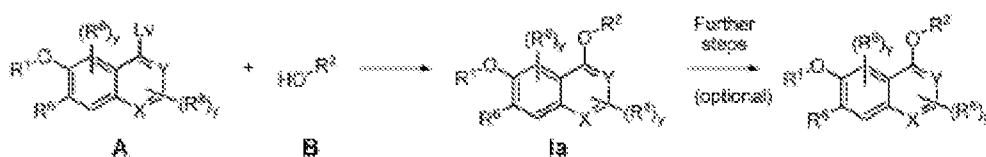
Compușii cu Formula III, sau sărurile farmaceutiv acceptabile a acestora, pot fi preparate în corespundere cu Schemele de reacție discutate în cele ce urmează. Cu excepția cazului în care se specifică

astfel, substituenții în Schema sunt definiți ca mai sus. Izolarea și purificarea produselor este realizat prin proceduri standard, care sunt cunoscute la un chimist cu calificare obișnuită.

Se va înțelege de către un specialist în domeniu că diferite simboluri, superscripte și subscripte folosite în Schema, metode și exemple sunt folosite pentru confortul reprezentării și/sau a reflecta ordinea în care ele sunt introduse în Schema, și nu sunt destinate să corespundă neapărat la simboluri, superscripte sau subscripte în revendicările atașate. În plus, un specialist în domeniu va recunoaște că în multe cazuri, acești compuși vor fi amestecuri și enantiomeri care pot fi separați la diferite etape ale Schemelor de sinteză folosind tehnici convenționale, precum, dar fără a se limita la, cristalizare, cromatografie pe fază normală, cromatografie pe fază inversă și cromatografie chirală, pentru a obține enantiomeri individuali. Schemele sunt reprezentative metodele folosite în sinteza compușilor din prezenta invenție.

Ei nu sunt pentru a constrânge domeniul de aplicare a invenției în orice fel.

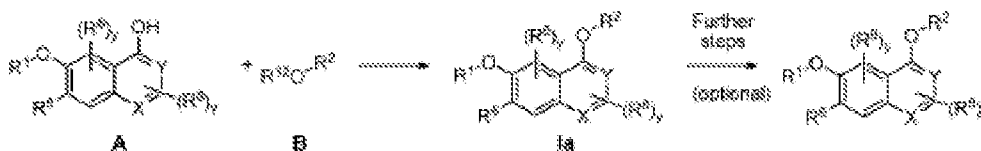
Schema 1



Schema 1 ilustrează o metodă de obținere a a compușilor cu Formula Ia. Un compus cu Formula A, în care Lv este o grupare fugace deplasabilă (precum cloro sau fluoro, de exemplu) este tratat cu un compus cu Formula B (de exemplu, vezi Schema 9, sau comercial accesibil) pentru a obține un produs cu Formula Ia. Reacția este tipic realizată în prezența unei baze potrivite precum carbonat de sodiu, tert-butoxid de potasiu, hidru de sodiu sau hexametildisilazidă de potasiu într-un solvent potrivit sau amestec de solvenți, precum THF sau dimetilformamidă. Compușii cu Formula A pot fi obținuți așa cum este descris în Schemele ulterioare. Compușii compușii cu Formula R^2-OH pot fi obținuți de la furnizorii comerciali, sau obținuți prin metode descrise în literatura chimică, sau pot fi obținuți așa cum este descris în Schemele ulterioare. Dacă transformările dorite următoare pot fi aplicate pentru compusul cu Formula Ia.

De exemplu, compusul cu Formula Ia unde $R^6 = CN$ poate fi supus unei reacții de hidroliză a nitrilului pentru a obține un compus cu Formula Ia în care $R^6 = CONH_2$. Reacția poate fi realizată printr-o varietate de metode cunoscute unui specialist în domeniu, de exemplu prin utilizarea acizilor sau bazelor, opțional în prezența unui oxidant precum peroxidul de hidrogen, sau prin utilizarea catalizatorilor chimici sau enzimatici. În alte cazuri, compusul cu Formula Ia poate fi în continuare tratat cu reagenți, precum acizi, pentru a scinde grupa de protecție, precum grupele t-butoxicarbonil, și/sau cu alți reagenți pentru a derivatiza grupele funcționale precum grupele carboxil, amino, sau hidroxil.

Schema 2

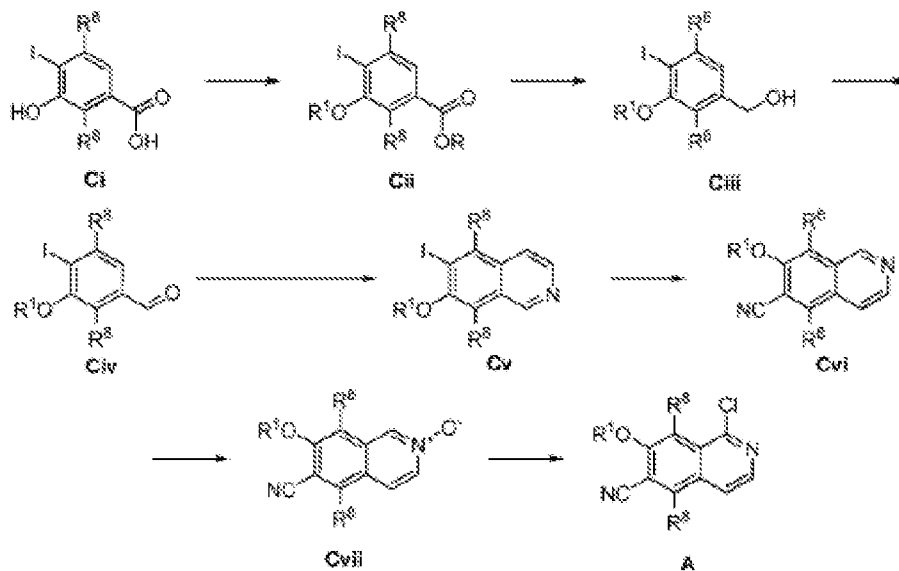


Schema 2 ilustrează o altă metodă pentru obținerea compușilor cu Formula Ia, deosebit de potriviți pentru acele cazuri în care X și Y în compusul cu Formula A sunt ambii carbon. Această metodă prevede alchilarea unui compus cu Formula A cu un compus cu Formula B (unde grupa $R^{12}O$ este fie hidroxil sau un ester sulfonat precum p-toluensulfonat sau metanesulfonat; de exemplu, vezi Schema 9, sau comercial accesibil), folosind metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, pentru a obține un produs cu Formula Ia. De exemplu, această reacție poate fi realizată prin tratarea unui compus cu Formula A cu un compus cu Formula B ($R^{12} = H$) în prezență de trifenilfosfină și un ester azodicarboxilat ("Reacția Mitsunobu") într-un solvent potrivit precum THF. Alternativ, alchilarea unui compus cu Formula A poate fi realizată folosind un compus cu Formula B ($R^{12}O = TsO$ sau alți esteri

sulfonați) în prezența unei baze precum carbonatul de sodiu, într-un solvent potrivit precum THF sau dimetilformamida.

Dacă transformările dorite următoare pot fi aplicate pentru compusul cu Formula **Ia**. De exemplu, compusul cu Formula **Ia** unde $R^6 = \text{CN}$ poate fi supus unei reacții de hidroliză a nitrilului pentru a obține un compus cu Formula **Ia** în care $R^6 = \text{CONH}_2$. Reacția poate fi realizată printr-o varietate de moduri cunoscute unui specialist în domeniu, de exemplu prin utilizarea acizilor și bazelor, opțional în prezența unui oxidant precum peroxidul de hidrogen, sau prin utilizarea catalizatorilor chimici sau enzimatici. În alte cazuri, compusul cu Formula **Ia** poate fi în continuare tratat cu reagenți, precum acizi, pentru a scinde grupa de protecție, precum grupele t-butoxicarbonil, și/sau cu alți reagenți pentru a derivatiza grupele funcționale precum grupele carboxil, amino, sau hidroxil.

Schema 3

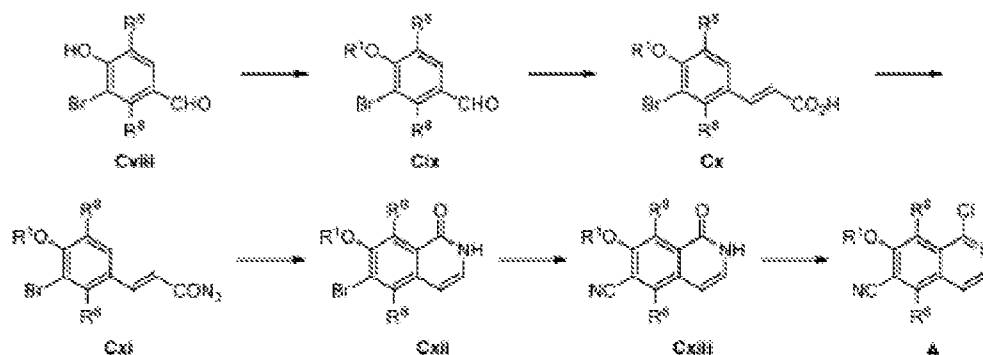


Schema 3 ilustrează o metodă de obținere a compușilor cu Formula **A**, unde $Y = \text{N}$ și $X = \text{CH}$, așa cum este ilustrat mai sus. Un acid cu Formula **Ci** este tratat cu agent de alchilare, de exemplu, iodometan ($R^1 = \text{metil}$), și o bază, precum K_2CO_3 , într-un solvent potrivit precum DMF. Esterii rezultați cu Formula **Cii** este apoi reduși într-un compus cu Formula **Ciii** prin tratare cu un agent de reducere potrivit, precum NaBH_4 , într-un solvent precum THF. Alcoolul cu Formula **Ciii** este oxidat într-o aldehydă cu Formula **Cniv** folosind metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, precum tratarea cu clorocromat de piridiniu sau dioxid de magneziu.

Inelul izochinolinic se formează din alhida cu Formula **Civ** prin reducere cu un acetal al aminoacetaldehidei urmată de tratarea cu trifluoroetart de bor, așa cum este descris în Synthetic Communications 1999, 29 (9), p. 1617. Izochinolina formată cu Formula **Cv** este cianată, folosind metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, precum tratarea cu cianură de cupru(I) într-un solvent precum DMF sau piridină, pentru a obține un nitril cu Formula **Cvi**.

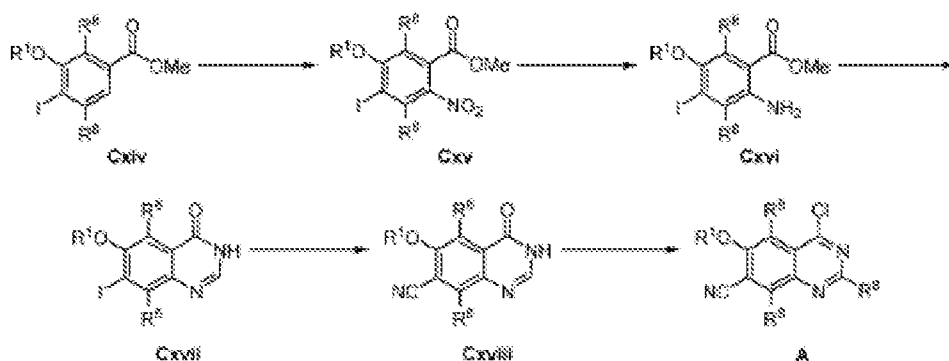
Oxidarea cu un agent de oxidare potrivit, precum peroxidul de hidrogen sau un peracid precum acid m-cloroperbenzoic sau acid peracetic, conduce la obținerea unui izochinolin N-oxid cu Formula **Cvii**. Acesta poate fi halogenat prin metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, frecvent prin tratare cu oxicleorura de fosfor cu sau fără un solvent adițional, pentru a obține intermediarul cu Formula **A** ($L_v = \text{Cl}$).

Schema 4



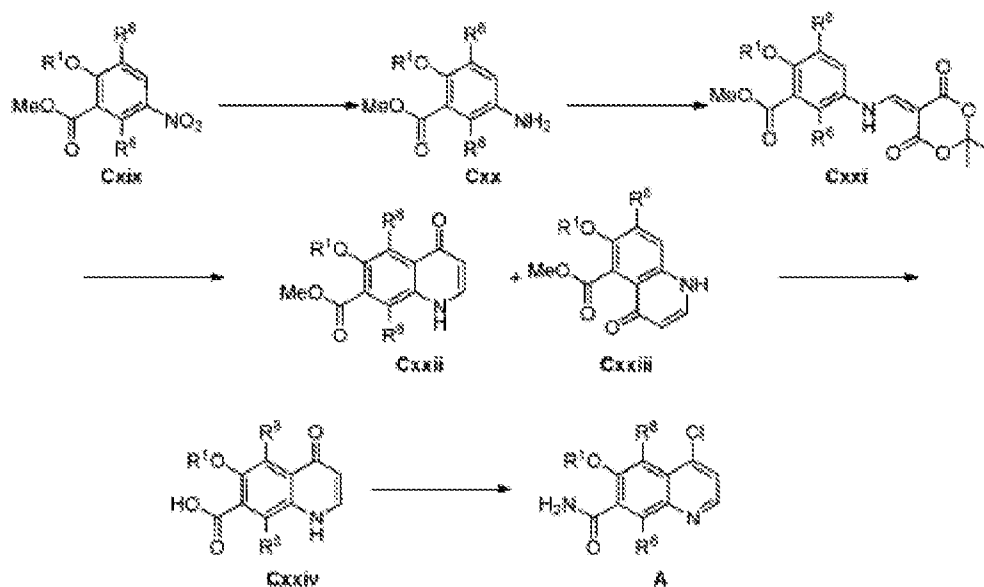
- Schema 4 ilustrează o metodă de obținere a compușilor cu Formula **A** unde $Y = N$ și $X = CH$. O aldehydă cu Formula **Cviii** este tratat cu agent de alchilare, de exemplu, 2-bromopropan ($R^1 = \text{izopropil}$), și o bază precum K_2CO_3 într-un solvent potrivit precum DMF sau DMSO. Aldehida cu Formula **Cix** este apoi folosiți în condensarea Knoevenagel cu acid malonic, tipic în prezența of piridină și piperidină, pentru a obține un acid cu Formula **Cx**. Acidul poate fi convertit într-o acil azidă cu Formula **Cxi** printr-o varietate de metode cunoscute unui specialist în domeniu, de exemplu prin tratare sequețială cu un ester cloroformat urmată de prin reducere cu azidă de sodiu. Prin încălzire, acil azida poate participa în reacția Curtius formând un compus cu Formula **Cxii**. Reacția Curtius poate fi efectuată într-un solvent potrivit, de exemplu difenil eter, la o temperatură tipic în exces de $200^\circ C$. Compusul cu Formula **Cxii** este cianată, folosind metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, precum tratarea cu cianură de zinc în prezență de catalizator de paladiu, pentru a obține un compus cu Formula **Cxiii**. Acesta poate fi halogenat prin metode cunoscut pentru specialiștii din domeniu, frecvent prin tratare cu oxiclorigura de fosfor cu sau fără un solvent adițional, pentru a obține intermediarul cu Formula **A** ($Y = N$, $X = CH$, $Lv = Cl$).

Schema 5



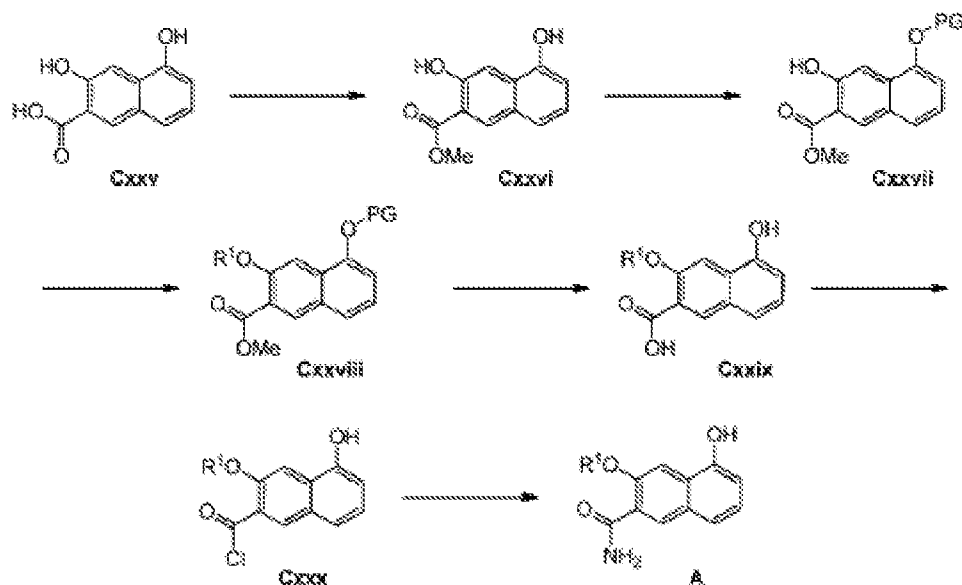
- Schema 5 ilustrează o metodă de obținere a compușilor cu Formula **A** unde X și $Y = N$. Un ester cu Formula **Cxiv** este nitră cu aciz azotic pentru a obține un compus cu Formula **Cxv**, care poate fi apoi redus într-o amină cu Formula **Cxvi** prin metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, de exemplu prin tratare cu clorură de staniu(II) în soluție acidă. Tratarea ulterioară cu formaldehidă sau reagenți similari poate fi folosită pentru a realiza formarea unei chinazolinone cu Formula **Cxvii**. Chinazolinona rezultată cu Formula **Cxvii** este cianată, folosind metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, precum tratarea cu cianură de zinc și un catalizator de paladiu precum tetra(kis)trifenilfosfin paladiu(0), într-un solvent precum THF pentru a obține un nitril cu Formula **Cxviii**. Acesta poate fi halogenat prin metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, frecvent prin tratare cu oxiclorigura de fosfor cu sau fără un solvent adițional, pentru a obține intermediarul cu Formula **A** ($Lv = Cl$).

Schema 6



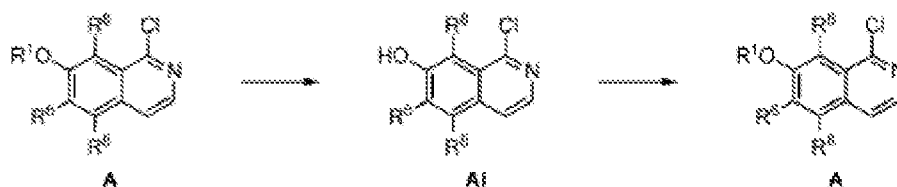
Schema 6 ilustrează o metodă de obținere a compușilor cu Formula A. Un ester nitrobenzoat cu Formula Cxix este redus prin metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, de exemplu cu hidrogen în prezența unui catalizator de paladiu într-un solvent precum etanolul, într-o amină cu Formula Cxx. Această amină este condensată cu un derivat al acidului malonic precum acidul Meldrum în prezența unui trialchilortoformiat, precum trietil ortoformiat, într-un solvent potrivit precum etanol pentru a obține un compus cu Formula Cxxi. Ciclizarea termică este efectuată prin încălzirea unui compus cu Formula Cxxi la o temperatură tipică în exces de 200 °C și tipic într-un solvent precum difenil eter sau Dowtherm A, pentru a obține o chinolină cu Formula Cxxii, în unele cazuri acompaniată de regioizomerul cu Formula Cxxiii. Separarea acestor izomeri poate fi realizată printr-o saponificare selectivă cu un alcaliu, de exemplu, hidroxid de litiu, într-un solvent precum THF apos pentru a obține chinolona dorită cu Formula Cxxiv. Acest compus poate fi halogenat prin metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu, frecvent prin tratare cu oxichelura de fosfor cu sau fără un solvent adițional. Acidul carboxilic poate fi apoi convertit în carboxamidă prin metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu; de exemplu, prin tratarea cu un exces de amoniu într-un solvent de reacție compatibil precum 1,4-dioxan oferă intermediarul cu Formula A.

Schema 7



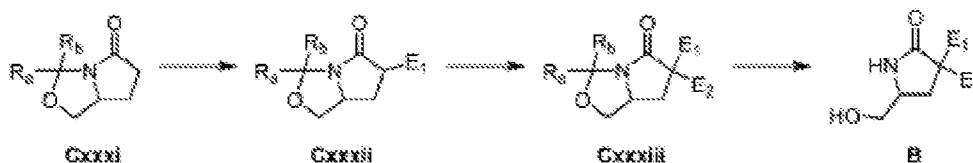
Schema 7 ilustrează o metodă de obținere a compușilor cu Formula A unde X și Y sunt ambii carbon. Un naftol cu Formula Cxxv poate fi supus esterificării Fischer pentru a obține un compus cu Formula Cxxvi. Grupul hidroxil distal poate fi mascat folosind un grup de protecție potrivit (GP), de exemplu, prin formarea unui eter silil folosind procedurile standard cunoscute unui specialist în domeniu, pentru a obține un compus cu Formula Cxxvii. Alchilarea grupei hidroxil proximale poate fi realizată cu un alcool R^1 -OH în prezența de trifenilfosfină și un ester azodicarboxilat ("Reacția Mitsunobu") într-un solvent potrivit precum THF pentru a obține un compus cu Formula Cxxviii, care poate fi saponificat cu un alcali pentru a obține un compus cu Formula Cxxix. Conversia într-o amidă primară poate fi realizată folosind metode standard cunoscute unui specialist în domeniu, de exemplu prin conversie într-o clorură de acid folosind un reagent precum clorura de oxalil pentru a obține un compus cu Formula Cxxx, care poate fi convertit într-o amidă primară cu Formula A, prin metode cunoscute pentru specialiștii din domeniu; de exemplu, prin expunerea la un exces de amoniu, tipic în prezența unui solvent potrivit precum THF, apă, sau un amestec de solvenți.

Schema 8



Schema 8 ilustrează o metodă de obținere unor compuși adiționali cu Formula A. În această metodă, un compus cu Formula A este dealchilat pentru a elimina grupul alchil R^1 pentru a obține un compus cu Formula Ai. Dealchilarea poate fi efectuată prin metode standard cunoscute pentru un specialist în domeniu, de exemplu prin utilizarea clorurii de aluminiu anhidre sau tribromurii de bor într-un solvent precum DCM, și poate fi cel mai avantajos efectuată când $R^6 = \text{CN}$. Alchilarea ulterioară un grupei OH poate fi efectuată pentru a instala o nouă grupă R^1 pentru a obține un compus nou cu Formula A, folosind metode cunoscute unui specialist în domeniu, de exemplu prin tratarea cu un alcool R^1 -OH în prezența de trifenilfosfină și un ester azodicarboxilat ("Reacția Mitsunobu") într-un solvent potrivit precum THF, sau prin tratare cu un agent de alchilare precum o clorură, bromură, sau iodură de alchil (R^1 -Cl, R^1 -Br, sau R^1 -I) și o bază precum K_2CO_3 într-un solvent potrivit precum THF sau DMF.

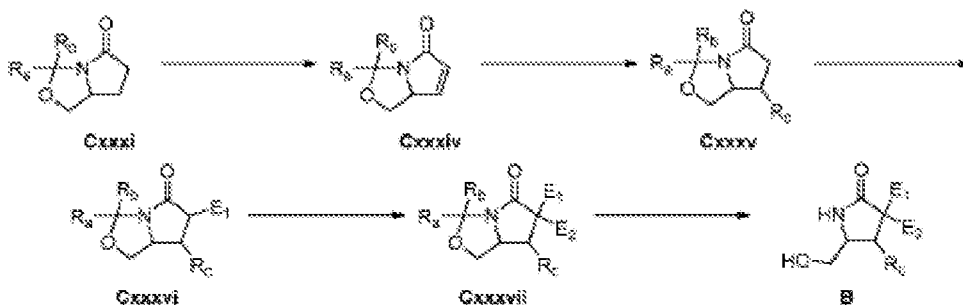
Schema 9



Schema 9 ilustrează o metodă de obținere a unor compuși cu Formula B de tipul R^2 -OH așa cum este folosit în Schemele 1 și 2. Compușii cu Formula Cxxxi sunt bine cunoscuți în literatura chimică, în special acei compuși în care R_a și R_b sunt ambii metil, și în care R_a este fenil(substituit) și R_b este H. În această metodă, compusul cu Formula Cxxxi este tratat cu o bază potrivită, frecvent hexametildisilazidă de litiu sau diizopropilamidă de litiu, într-un solvent potrivit precum THF, eter, MTBE sau 2-metilTHF folosind condiții bine stabilite în literatura chimică. Amestecul poate fi apoi tratat cu un electrophil pentru a instala electrophilul E1 în inelul lactamic. Electrophilii potriviți sunt bine cunoscuți pentru specialiștii din domeniu și includ, dar nu sunt limitați la, agenții de halogenare precum speciile electrophile de halogen, agenți de alchilare precum halogenuri de alchil, compuși carbonilici precum aldehide, cetone, sau esteri, agenți de oxidare precum oxigenul molecular sau sulfonyloxaziridine, agenți de aminare precum sulfonyl azidele, și electrophilii ce conțin sulf precum disulfide, tiocianați, sulfinati, și sulfonyl clorurile. Lactamele substituie ce rezultă cu Formula Cxxxii pot fi supuse acestui proces a doua oară pentru a instala un alt electrophil în inelul lactamic, reprezentat în Schema prin E2. Se va recunoaște de către un specialist în domeniu că electrophilii E1 și E2 pot fi supuși transformărilor chimice ulterioare. Va

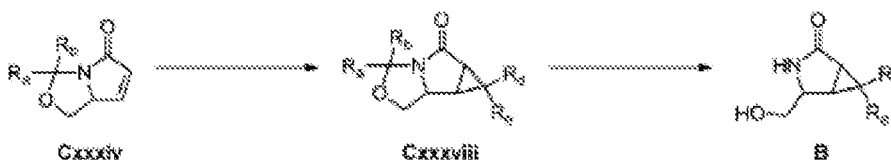
fi de asemenea recunoscut că introducerea electrofililor E1 și E2 poate genera un amestec de stereoizomeri, care pot fi separați prin metode cunoscute în compuși stereoizomerici puri discreți. În final, tratarea cu un acid este folosit în mod obișnuit pentru a elimina grupa aminică protectivă ce conține Ra și Rb de compus R²-OH cu Formula B. Va fi de asemenea recunoscut că electrofilii E1 și E2 vor permite în cele din urmă obținerea substituenților R⁴ în compusul cu Formula III.

Schema 10



Schema 10 ilustrează o metodă de obținere a unor compuși de tipul R² -OH așa cum este folosit în Schemele 1 și 2. În această metodă, compusul cu Formula Cxxxix este oxidat compusul olefinic cu Formula Cxxxiv folosind metode care sunt cunoscute literatura chimică. Aceasta este frecvent realizată prin reacția de eliminare a unui sulfoxid sau selenoxid, sau ea poate fi realizată prin tratare cu o bază potrivită precum diizopropilamida de litiu și clorotrimetilsilan urmată de oxidarea silil ketenei aminale obținute cu o sare de paladiu și un ester carbonat al alcoolului alilic, într-o transformare cunoscută pentru un specialist în domeniu precum Oxidarea Saegusa – Tsuji. Olefina cu Formula Cxxxiv poate transformată într-un compus cu Formula Cxxxv folosind metode care sunt cunoscute în literatura chimică, frecvent prin tratare cu un reagent metaloorganic precum metiltitru (Rc = metil) sau clorură de etilmagneziu (Rc = etil) în prezența de clorotrimetilsilan și un compus la cuprului. Compusul cu Formula Cxxxv poate fi apoi tratat cu un electrofil, reprezentat în Schema 10 prin E1, pentru a instala electrofilul E1 în inelul lactamic așa cum este descris anterior în Schema 9. De asemenea, compusul ce rezultă cu Formula Cxxxvi poate fi supus acestui proces a doua oară pentru a instala un alt electrofil în inelul lactamic, reprezentat în Schema 10 prin E2. Se va recunoaște de un specialist în domeniu că electrofilii E1 și E2, și grupul Rc, pot fi supuse unor transformări chimice suplimentare. Va fi de asemenea recunoscut că introducerea unui grup Rc și electrofilii E1 și E2 poate genera un amestec de stereoizomeri, care pot fi separați în compuși stereoizomerici puri discreți. Ca în Schema 9, tratarea cu un acid este folosită în mod obișnuit pentru a elimina grupa aminică protectivă ce conține Ra și Rb de compus R²-OH cu Formula B. Va fi de asemenea recunoscut că grupul Rc și electrofilii E1 și E2 vor permite în cele din urmă obținerea substituenților R⁴ în compusul cu Formula III.

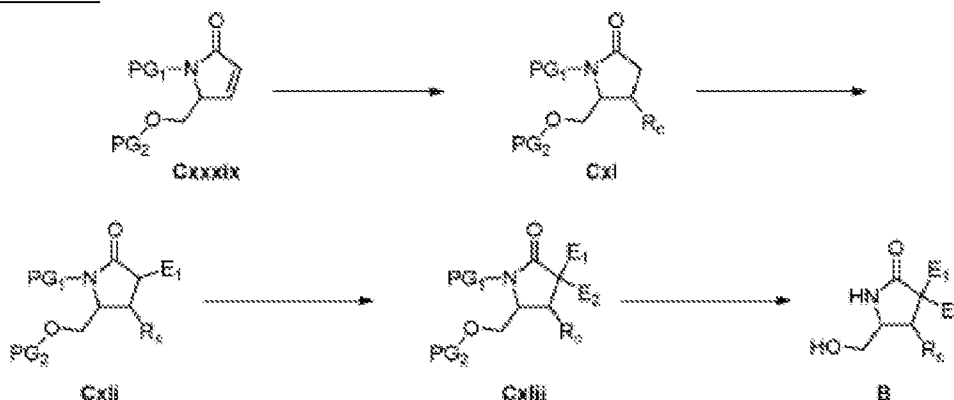
Schema 11



Schema 11 ilustrează o metodă de obținere a unor compuși de tipul R²-OH așa cum este folosit în Schemele 1 și 2. În această metodă, compusul olefinic cu Formula Cxxxiv este supus ciclopropanării folosind metode care sunt cunoscute în literatura chimică, frecvent prin tratare cu o sare sulfoniu substituită potrivit și o bază potrivită. Se va recunoaște de către un specialist în domeniu că grupele Rd și Re pot fi supuse transformărilor chimice ulterioare. Va fi de asemenea recunoscut că introducerea inelului ciclopropanic ce conține the Rd și Re grupe poate genera un amestec de stereoizomeri, care pot fi separați prin metode cunoscute în compuși stereoizomerici puri discreți. Ca în Schema 9, tratarea cu un acid este folosit în mod obișnuit pentru a elimina grupa aminică protectivă ce conține Ra și Rb pentru a obține the R²-OH compus cu Formula B. De asemenea va fi recunoscut că inelul ciclopropanic ce conține

grupele R_d și R_e va oferi neaparat substituenții R⁴ în compusul cu Formula **III**.

Schema 12

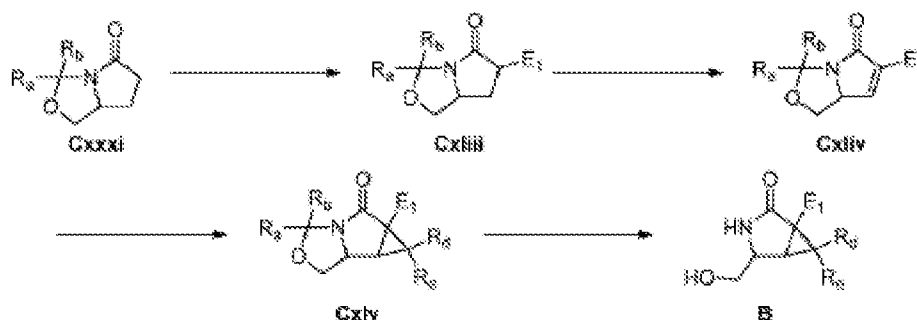


5

Schema 12 ilustrează o metodă de obținere a unor compuși de tipul R²-OH așa cum este folosit în Schemele 1 și 2. În această metodă, olefina cu Formula **Cxxxix** ce poartă grupa de protecție potrivită PG1 și PG2, unde PG1 este, de exemplu, un carbamat precum t-butil carbamat și PG2, de exemplu, este a tralchilsilil precum TBDMS, poate fi transformată într-un compus cu Formula **Cxi** folosind metode care sunt cunoscute în literatura chimică. Aceasta este frecvent realizată prin tratare cu un reagent metaloorganic precum metililitiu (R_c = metil) sau clorură de etilmagneziu (R_c = etil) în prezența de clorotrimetilsilan și un compus al cuprului.

Compusul cu Formula **Cxi** poate fi apoi tratat cu un electofil (E1), pentru a instala electofilul E1 în inelul lactamic așa cum este descris anterior în Schema 9. De asemenea, compusul ce rezultă cu Formula **Cxli** poate fi supus acestui proces a doua oară pentru a instala un alt electofil (E2). Se va recunoaște de către un specialist în domeniu că electrofilii E1 și E2, și grupul R_c, pot fi supuși transformărilor chimice suplimentare. Va fi de asemenea recunoscut că introduceun grupei R_c și electrofililor E1 și E2 poate genera un amestec de stereozomeri, care pot fi separați prin metode cunoscute în compuși stereozomerici puri discreți. Ca în Schema 9, tratarea cu un acid este folosită în mod obișnuit pentru a elimina grupa aminică protectivă ce conține R_a și R_b de compus R²-OH cu Formula **B**. Va fi de asemenea recunoscut că grupa R_c și electrofilii E1 și E2 vor oferi neaparat substituenții R⁴ în compusul cu Formula **III**.

Schema 13



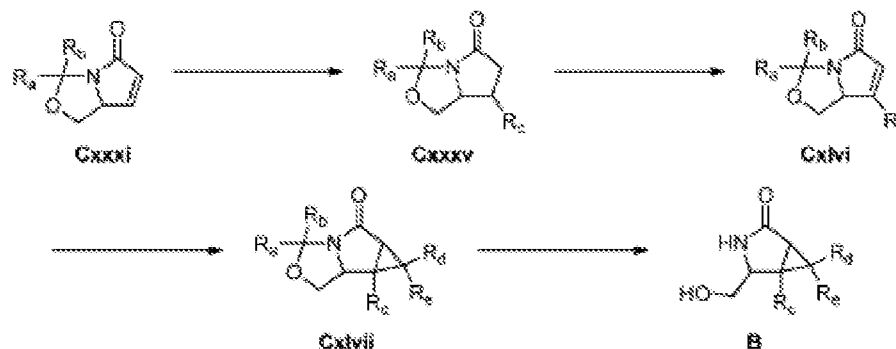
25

Schema 13 ilustrează o metodă de obținere a unor compuși de tipul R²-OH așa cum este folosit în Schemele 1 și 2. În această metodă, compusul cu Formula **Cxxxi** este tratat cu o bază potrivită, urmată de un electofil (E1), pentru a instala electofilul E1 în inelul lactamic, așa cum este descris anterior în Schema 9. Compusul cu Formula **Cxliii** este oxidat până la un compus olefinic cu Formula **Cxliiv** folosind metode care sunt cunoscute în literatura chimică, așa cum este descris anterior în Schema 10. Compusul olefinic cu Formula **Cxliiv** este supus ciclopropanării, așa cum este descris anterior în Schema 11. Se va recunoaște de către un specialist în domeniu că grupele E1, R_d și R_e pot fi supuse transformărilor

30

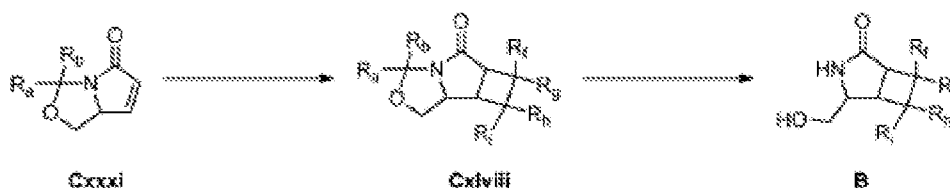
chimice suplimentare. Va fi de asemenea recunoscut că introducerea inelului ciclopropanic ce conține grupele E1, Rd și Re poate genera un amestec de stereoisomeri, care pot fi separați prin metode cunoscute în compuși stereoisomerici puri discreți. Ca în Schema 9, tratarea cu un acid este folosită în mod obișnuit pentru a elimina grupa aminică protectivă ce conține Ra și Rb de compus R²-OH cu Formula B. Va fi de asemenea recunoscut că inelul ciclopropanic ce conține grupele E1, Rd și Re va oferi neapărat substituții R⁴ în compusul cu Formula III.

Schema 14



Schema 14 ilustrează o metodă de obținere a unor compuși de tipul R²-OH așa cum este folosit în Schemele 1 și 2. În această metodă, compusul olefinic cu Formula Cxxxix este convertit într-un compus cu Formula Cxxxv folosind metode care sunt cunoscute în literatura chimică așa cum este descris anterior în Schema 10. Compusul cu Formula Cxxxv este oxidat într-un compus olefinic cu Formula Cxlv folosind metode care sunt cunoscute în literatura chimică așa cum este descris anterior în Schema 10. Compusul olefinic cu Formula Cxxxv este supus ciclopropanării așa cum este descris anterior în Schema 11. Se va recunoaște de către un specialist în domeniu că grupele Rc, Rd și Re pot fi supuse transformărilor chimice suplimentare. Va fi de asemenea recunoscut că introducerea inelului ciclopropanic ce conține grupele Rc, Rd și Re poate genera un amestec de stereoisomeri, care poate fi separat prin metode cunoscute în compuși stereoisomerici puri discreți. Ca în Schema 9, tratarea cu un acid este folosită în mod obișnuit pentru a elimina grupa aminică protectivă ce conține Ra și Rb de compus R²-OH cu Formula B. Va fi de asemenea recunoscut că inelul ciclopropanic ce conține grupele Rc, Rd și Re vor permite în cele din urmă obținerea substituenților R⁴ în compusul cu Formula III.

Schema 15



Schema 15 ilustrează o metodă de obținere a unor compuși de tipul R²-OH așa cum este folosit în Schemele 1 și 2. În această metodă, olefina cu Formula Cxxxix poate fi transformată într-un compus cu Formula Cxlviii folosind metode care sunt cunoscute în literatura chimică, frecvent prin tratare cu un reagent olefinic precum etilena sau propilen la iradiere cu lumină ultravioletă într-un solvent potrivit precum acetona. Se va recunoaște de un specialist în domeniu că grupele Rf, Rg, Rh și Ri pot fi supuse transformărilor chimice suplimentare. Va fi de asemenea recunoscut că introducerea inelului ciclobutanic ce conține grupele Rf, Rg, Rh și Ri poate genera un amestec de stereoisomeri, care pot fi separați prin metode cunoscute în compuși stereoisomerici puri discreți. Ca în Schema 9, tratarea cu un acid este folosită în mod obișnuit pentru a elimina grupa aminică protectivă ce conține Ra și Rb de compus R²-OH cu Formula B. Va fi de asemenea recunoscut că inelul ciclobutanic ce conține grupele Rf, Rg, Rh și Ri va permite în cele din urmă obținerea substituenților R⁴ în compusul cu Formula III.

Proceduri Experimentale și Exemple de lucru

Următoarele ilustrează sinteza variațiilor compuși ai prezentei invenții. Compuși adiționali din domeniul de aplicare al acestei invenții pot fi obținuți folosind metodele ilustrate în aceste Exemple, fie singure sau în combinație cu tehnicile generale cunoscute în domeniu. Se va înțelege că compușii intermediari ai invenției descriși mai sus nu sunt limitați la stereoisomerul particular arătat, dar de asemenea include toți stereoisomerii și amestecurile acestora. Se va înțelege de asemenea că compușii cu Formula **III** pot include intermediarii compușilor cu Formula **III**.

Proceduri experimentale

Experimentele au fost în general realizate în atmosferă inertă (azot sau argon), în special în cazurile când au fost folosiți reagenți sau intermediari sensibili la oxigen sau umiditate. Solvenții și reagenții comerciali au fost în general folosiți fără purificare ulterioară, inclusiv solvenții anhidri când a fost cazul (în mod general produsul utilizarea Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Produsele au fost în general uscate în vid înainte de a fi folosite în reacțiile viitoare sau pentru testele biologice. Datele spectrometriei de masă sunt raportate fie de cromatografia cu lichide-spectrometrie de masă (LCMS), ionizare chimică la presiune atmosferică (APCI) sau cromatografia de gaze-spectrometrie de masă (GCMS). Deplasările chimice pentru datele rezonanței magnetice nucleare (RMN) sunt exprimate în părți per milion (ppm, δ) raportate la semnalele reziduale ale solvenților deuterati utilizați. Pentru procedurile sintetice de referință în alte Exemple sau Metode, condițiile de reacție (durata reacției și temperatura) pot varia. În general, reacțiile au fost monitorizate prin cromatografie în strat subțire și/sau cromatografie cu lichide-spectrometrie de masă, și prelucrate când a fost cazul. Se va recunoaște de către un specialist în domeniu că purificările pot varia între experimente: în general, sorbenți, solvenți și rapoartele solvenților folosiți pentru eluanți/gradienți au fost alese pentru a obține un R_fs sau timpi de retenție potriviți. Va fi de asemenea recunoscut de către un specialist în domeniu că purificările HPLC pot fi efectuate printr-o varietate de metode, inclusiv utilizarea fazelor staționare normale, fazelor staționare inverse, fazelor staționare chirale, și eluanți supercritici. Alegerea condițiilor potrivite pentru purificările cromatografice și HPLC vor fi înțelese de către un specialist în domeniu. Preparările ce urmează descriu obținerea anumitor intermediari folosiți în Metodele și Exemplele care urmează. Următoarele Preparări, Metode și Exemple sunt destinate să ilustreze Exemplele particulare ale invenției și Preparările acestora și nu sunt destinate să limiteze cererea, inclusiv revendicările, în orice mod. Cu excepția cazului în care se menționează astfel, toți reactanții au fost obținuți comercial. Cu excepția cazului când este specificat astfel, următoarele abrevieri au sensurile indicate:

APCI - ionizare chimică la presiune atmosferică

br. - picuri largi

°C - grade Celsius

CDCl₃ - cloroform deuterat

CD₃OD- metanol deuterat

d – dublet

dd - dublet de dublete

D₂O - apă deuterată

dms₂-d₆ - dimetilsulfoxid deuterat

dt - dublet de triplet

g - gram(e)

H (de ex., 1 oră, 2 H) - hidrogen(i)

hr - oră(e)

LC – cromatografie cu lichide

m – multiplut

M – molaritate

mg - miligram(e)

MHz - megahertz

min - minut(e)

mL - mililitru(e)

mmol - milimol(i)

5 mp - punct de topire

MS - spectru de masa

RMN - rezonanță magnetică nucleară

pH - logaritmul negativ al concentrației ionilor de hidroniu

psi - presiune în livre pe țol pătrat

10 q - cuartet

s – singlet

t – triplet

td - triplet de dublete

μL – microlitru

15 Cu excepția cazului când este specificat astfel, următoarele formule chimice și acronime au sensurile indicate:

AcOH – acid acetic glacial

BF₃-Et₂O – trifluoroetart de bor

BHT – 2,6-di-t-butil-4-metilfenol

20 CHCl₃ – chloroform

DAST – (dietilamino)sulfo trifluorură

DCM – diclorometan

DMAP – (4-dimetilamino)piridină

DMF – dimetilformamidă

25 DMSO – dimetilsulfoxid

EDCI - N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidă hidroclorură

Et₃N – trietilamina

EtOAc – etil acetat

EtOH – etanol

30 HCl – acid clorhidric

HNO₃ – acid azotic

H₂SO₄ – acid sulfuric

H₃PO₄ – acid fosforic

LDA - diizopropilamidă de litiu

35 MeCN - acetonitril

MeOH – metanol

MgSO₄ – sulfat de magneziu anhidru

K₂CO₃ – carbonat de potasiu

K₃PO₄ – fosfat de potasiu tribazic anhidru

KOH – hidroxid de potasiu

MTBE – eter metil t-butilic

Na₂CO₃ – carbonat de sodiu

Na₂SO₄ – sulfat de sodiu anhidru

5 NaBH₄ – borohidru^ă de sodiu

NaHCO₃ – bicarbonat de sodiu

NaOH – hidroxid de sodiu

NFSI – N-fluoro(bisbenzensulfonil)imida, CAS 133745-75-2

NH₄Cl – clorura de amoniu

10 POCl₃ – oxiclorigura de fosfor

TFA – acid trifluoroacetic

THF – tetrahidrofuran

TMSCl - clorotrimetilsilan

15 PREPARĂRI

Prepararea 1: 1-cloro-7-metoxiizochinolin-6-carbonitril (P1)

Etapa 1. Sinteza metil 4-iodo-3-metoxibenzoatului (CAS 35387-92-9, C1).

20 La o soluție de acid 3-hidroxi-4-iodobenzoic (CAS 58123-77-6, C12) (10800 g, 40.9 moli) în DMF (65 L) s-a adăugat K₂CO₃ (25398 g, 184 moli), urmat de adăuția lentă a dimetil sulfatului (11352 g, 90 moli). Acest amestec a fost încălzit până la aproximativ 50 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, diluat cu EtOAc (50 L) și filtrat printr-un filtru de Celite®. Solidul a fost spălat complet cu EtOAc (10 L X 3). Filtratele combinate de EtOAc au fost turnate în apă. După agitare timp aproximativ 30 min, stratul de EtOAc a fost separat și spălat în continuare secvențial cu apă,

25 1 M NaOH și soluție de sare de bucatărie. Stratul de EtOAc a fost separat, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat, obținându-se compusul din titlu C1. Randament: 11750 g (98%).

Etapa 2. Sinteza (4-iodo-3-metoxifenil)metanolului (CAS 244257-61-2, C2).

30 La o soluție de compus C1 (11750 g, 40.2 moli) în THF (35 L) s-a adăugat NaBH₄ (7645 g, 201.09 moli) și s-a refluxat. În timpul refluxului, în amestecul de reacție s-a adăugat lent MeOH (25 L) în rate câte 1 L pe oră. După terminarea reacției, ea a fost turnată într-o soluție rece diluată de HCl. După ce excesul de NaBH₄ a fost neutralizat, soluția a fost filtrată și extrasă cu EtOAc (2.5 L X 3). Extractele combinate de EtOAc au fost spălate secvențial cu apă, soluție de sare de bucatărie și uscate pe Na₂SO₄. Solventul a fost evaporat la presiune redusă și materialul crud obținut a fost tratat cu MTBE. Solidul format a fost filtrat și filtratul a fost spălat cu apă, soluție de sare de bucatărie, uscat pe Na₂SO₄, și filtrat.

35 Solventul a fost evaporat la presiune redusă, obținându-se compusul din titlu C2. Randament: 9900 g (93%).

Etapa 3. Sinteza 4-iodo-3-metoxibenzaldehidei (CAS 121404-83-9, C3).

40 La o soluție de compus C2 (9900 g, 34.5 moli) în CHCl₃ (186 L), s-a adăugat dioxid de magneziu (18000 g, 207 moli) și amestecul format a fost refluxat timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 25 °C și filtrat printr-un filtru cu Celite, a fost spălat complet cu CHCl₃. CHCl₃ a fost evaporat la presiune redusă, obținându-se compusul din titlu C3. Randament: 9330 g (95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H).

Etapa 3. Sinteza 6-iodo-7-metoxiizochinolinei (CAS 244257-63-4, C4).

45 La o soluție de compus C3 (9300 g, 35 moli) în toluen (60 L) s-a adăugat dimetilacetalul aldehidei aminoacetice (5590 g, 53 moli) și amestecul a fost refluxat timp de 4 ore, timp în care a fost evacuată apa formată prin utilizarea unui separator de apă Dean-Stark. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 0 °C, după care s-au adăugat anhidrida trifluoroacetică (22305 g, 106 moli) urmată de BF₃-Et₂O (15080 g, 106 moli), menținând temperatura internă sub 5 °C. Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore și diluat prin turnare într-un amestec de gheață și hidroxid de amoniu.

Produsul a fost extras cu EtOAc (10 L X 3), și extractele combinate de EtOAc au fost spălate secvențial cu apă și soluție de sare de bucătărie. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate pentru a obține o rămășiță colorată cafeniu închis. Aceasta a fost tratată cu un amestec de MTBE și hexan (1:1 v/v, 30 L), urmat de 6 M HCl (9 L), la agitare. Precipitatul solid a fost filtrat și spălat cu MTBE. Solidul a fost suspendat în EtOAc (5 L) și care a fost alcalinizat cu hidroxid de amoniu. Stratul de EtOAc a fost separat, spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat de compus crud **C4** ca un solid brun. HPLC (230 nm) a arătat o puritate de 83%. Materialul crud (1000 g) a fost dizolvat în AcOH (2.5 L) și agitat timp de 90 min la 25 °C. Solidul a fost filtrat și spălat cu AcOH (500 mL). Filtratul a fost neutralizat cu soluție apoasă saturată de de Na₂CO₃. Precipitatul solid obținut a fost filtrat, spălat cu apă (4 L), și uscat în cuptor la 70 - 75 °C timp de 5 ore pentru a obține aproximativ 780 g de **C4** pur. În mod similar, produsul crud rămas **C4** (4 kg) a fost purificat, obținându-se compusul din titlu **C4**. Randament: 4300 g (42%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 7.15 (s, 1 H) 4.00 (s, 3 H).

Etapă 4. Sinteza 7-metoxiizochinolin-6-carbonitrilului (**C5**).

La o soluție de compus **C4** (4300 g, 15 moli) în DMSO (39 L) s-a adăugat cianura de cupru(I) (2954 g, 33 moli) și amestecul a fost încălzit până la aproximativ 120 °C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizat prin turnare într-un amestec de gheață și hidroxid de amoniu (40 L) și filtrat. Filtratul a fost extras cu EtOAc (10 L X 2). Pe durata agitării, rămășița solidă a fost tratată din nou cu soluție de hidroxid de amoniu (10 L) și EtOAc (10 L). După filtrare, materialul precipitat a fost spălat în mod repetat cu un amestec de MeOH și CHCl₃ (1:9, v/v) de câteva ori și extractele combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie. Extractele au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate la presiune redusă. Materialul crud obținut a fost triturat cu hexan formând compusul din titlu **C5**. Randament: 2250 g (87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.25 (br. s, 1 H), 8.55 (br. s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H).

Etapă 5. Sinteza 7-metoxiizochinolin-6-carbonitril N-oxidului (**C6**).

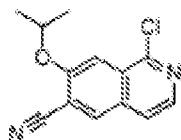
La o soluție de compus **C5** (500 g, 2.7 moli) în DCM (5 L) s-a adăugat lent 30% acid peracetic (413 g, 5.4 moli, 2 echivalenți) la 40 - 45 °C timp de 4 ore. Amestecul format a fost agitat la această temperatură timp de 16 ore. La această etapă, 50% din materialul inițial s-a consumat, și pentru conversie suplimentară s-au adăugat alți 2 echivalenți de acid peracetic. Amestecul de reacție a fost încălzit la 40 - 45 °C și monitorizat prin TLC. După aproximativ alte 8 ore, o urmă de material inițial a mai rămas. S-au adăugat încă 0.5 echivalenți adăugători de acid peracetic și reacția a fost continuată timp de 5 ore. Masa de reacție heterogenă a fost răcită până la aproximativ 25 °C și filtrată. Solidul format a fost spălat cu apă (2 L x 3) și triturat subsecvent cu acetonă (2 L). După uscare, 250 g de compus **C6** s-au obținut. Stratul DCM format după filtrare a fost spălat cu soluție apoasă saturată de de NaHCO₃ (15 L). Stratul apos format a fost extras repetat cu DCM (1.5 L X 2) și straturile combinate de DCM au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie. După concentrare, 150 g de compus **C6** s-au obținut. Stratul de apă acidă din filtrarea originală a fost alcalinizat cu soluție apoasă saturată de de Na₂CO₃ (5 L) și extrasă cu DCM (1 L X 2). Stratul DCM a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat formând 30 g de compus **C6**. Porțiile de compus **C6** au fost combinate, obținându-se compusul din titlu **C6**. Randament: 430 g (80%). ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s. l., 1 H), 8.05 - 8.18 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H).

Etapă 5. Sinteza 1-cloro-7-metoxiizochinolin-6-carbonitrilului (**P1**).

La suspensia compusului **C6** (700 g, 3.5 moli) în DCM (14 L) s-a adăugat clorura de fosforil (333.5 mL, 3.5 moli) cu picătura timp de 1 oră. După terminarea adității, amestecul de reacție era o soluție omogenă și ea a fost agitată la 25 °C peste noapte. După terminarea reacției, amestecul a fost turnat în apă cu gheață (5 L) și solidul format a fost filtrat. Solidul a fost spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (1 L X 2), urmată de apă. După uscare, 360 g de compus **P1** cu puritatea HPLC de 93% s-au obținut. Stratul DCM format după filtrare a fost separat. Stratul apos format după filtrare a fost extras cu DCM (1 L X 2). Soluțiile DCM combinate au fost spălate cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, urmată secvențial de apă și soluție de sare de bucătărie. Soluția DCM a pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrată pentru a obține 300 g de compus **P1** cu puritatea HPLC de 75%. Acest material a fost dizolvat într-un amestec de AcOH (900 mL) și EtOAc (1200 mL), apoi încălzit la aproximativ 70 - 75 °C timp de 30 min. Solidul a fost filtrat în timpul când amestecul a fost încă fierbinte (aproximativ 70 °C). Solidul a fost spălat suplimentar cu EtOAc (300 mL), urmat de hexan (350 mL) și uscat pentru a obține 200 g de compus **P1** cu puritatea HPLC de 95%. **P1** cu puritatea HPLC de 93% (360 g, 93%) a fost purificat suplimentar prin triturare cu un amestec de EtOAc și MTBE (1:1, v/v) și filtrat. După uscare, 300 g de compus **P1** a fost recuperată.

Porțiile de **P1** au fost combinate, obținându-se compusul din titlu **P1**. Randament: 500 g (65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.15 (s, 3 H).

Prepararea 2: 1-cloro-7-izopropoxiizochinolin-6-carbonitril (**P2**)



5

Etapa 1. Sinteza 3-bromo-4-izopropoxibenzaldehidei (CAS 191602-84-3, **C7**).

Un amestec de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehidă (1500 g, 7.5 mol) și K₂CO₃ (1290 g, 9.3 mol) în DMSO anhidru (15 L) a fost tratat cu 2-bromopropan (1010 g, 8.2 mol) și agitat la aproximativ 55 °C peste noapte. Suplimentar de 200 g (1.6 mol) de 2-bromopropan s-a adăugat și reacția a fost continuată pentru aproximativ 4 ore adăugătoare. Reacția a fost răcită până la aproximativ 30°C și EtOAc (22.5 L) și apă (22.5 L) s-au adăugat. Faza EtOAc a fost separată și faza apoasă a fost reextrasă EtOAc (2 X 7.5 L). Fazele EtOAc combinate au fost spălate cu apă (2 x 15 L) urmată de soluția de sare de bucătărie (15 L), uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate, obținându-se compusul din titlu **C7**. Randament: 1800 g (99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1 H), 8.07 - 8.08 (d, 1 H), 7.76 - 7.79 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.67 - 4.74 (m, 1 H), 1.42 - 1.44 (d, 6 H).

Etapa 2. Sinteza acidului (E)-3-(3-bromo-4-izopropoxifenil)acrilic (CAS 1344851-82-6, **C8**).

Compusul **C7** (1800 g, 7.4 mol) în piridină anhidră (7.56 L) a fost tratat cu acid malonic (1002 g, 9.6 mmol) și piperidină (316 g, 3.7 mmol) și încălzit la reflux timp de 2 ore. Solventul a fost înlăturat prin distilare la presiune redusă. Aceasta a fost tratată cu apă rece (37.8 L) și agitat timp de 0.5 ore, apoi acidulată pentru a ajusta pH-ul la aproximativ 4.0 cu AcOH (aproximativ 300 mL). Suspensia a fost agitată energic timp de 1 oră pentru a despărți toate solidele și apoi produsul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă (3.6 L) și uscate în vid, obținându-se compusul din titlu **C8**. Randament: 2014 g (95%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.94 - 7.95(d, 1 H) 7.64 - 7.67 (dd, 1 H), 7.48 - 7.52 (d, 1 H), 7.14 - 7.16 (d, 1 H), 6.43 - 6.47 (d, 1 H), 4.71 -4.77 (m, 1 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H).

Etapa 3. Sinteza (E)-3-(3-bromo-4-izopropoxifenil)acrilil azidei (**C9**).

La o soluție agitată a compusului **C8** (1000 g, 3.5 mol) în acetonă (17.5 L), Et₃N (355 g, 3.5 mol) s-a adăugat și amestecul a fost răcit până la aproximativ -5 °C. Etil cloroformat (495 g, 4.56 mol) s-a adăugat cu picătura, menținând temperatura la -5 °C. După terminarea adiției, amestecul a fost agitat pentru aproximativ încă 1 oră la -5 °C. O soluție de azidă de sodiu (342 g, 5.3 mol) în apă (1264 mL) s-a adăugat lent la -5 °C. După adiția soluției de azidă de sodiu, amestecul de reacție a fost încălzit lent la aproximativ 25 °C și agitat timp de 0.5 ore. Masa de reacție a fost neutralizată prin adiție de apă (50 L) și agitată timp de 30 minute la 25 °C. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă (2 L) și uscat, obținându-se compusul din titlu **C9**. Randament: 978 g (90%). ¹H RMN (300 MHz, dmsd-d₆) δ 8.07 - 8.08 (d, 1 H), 7.74 - 7.77 (dd, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (d, 1 H), 6.60 - 6.66 (d, 1 H), 4.74 - 4.82 (m, 1 H), 1.29 - 1.32 (d, 6 H).

Etapa 4. Sinteza 6-bromo-7-izopropoxiizochinolin-1(2H)-un (**C10**).

La un amestec de difenil eter (8 L) și tri n-butil amină (328 g, 1.77 mol) pre-încălzit la aproximativ 230 °C, s-a adăugat compusul **C9** (550 g, 1.77 mol) dizolvat în difenil eter (2.5 L) timp în care temperatura a fost menținută la 230 °C. După terminarea adiției, agitarea și încălzirea au continuat timp de 0.5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C și s-a adăugat lent la hexan (27.5 L). Suspensia obținută a fost răcită până la aproximativ 0 °C și agitată timp de 0.5 ore. Precipitatul crud a fost filtrat, precipitatul a fost spălat cu hexan rece (5.5 L). Rămășița udă a fost uscată în vid pentru a obține 310 g de **C10** crud. Această reacție a fost repetată încă de ori trei ori pentru a obține 1064 g de **C10** crud. Acesta a fost dizolvat în THF (5.3 L) la reflux și răcit la aproximativ 0 °C. Rămășița a fost agitată timp de 0.5 ore și apoi filtrată și rămășița de pe filtru a fost uscată în vid pentru a obține 574 g of **C10**. Filtratul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pentru a obține suplimentar 181 g, obținându-se compusul din titlu **C10**. Randament: 755 g (46%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 - 8.26 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 - 7.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.91 (m, 1 H), 1.51 - 1.52 (d, 6 H).

Etapă 5. Sinteza 7-izopropoxi-1-oxo-1,2-dihidroizochinolin-6-carbonitrilului (C11).

Compusul **C10** (490 g, 1.74 mol) și cianură de zinc (265 g, 2.25 mol) s-au adăugat la DMF anhidră (9.8 L) și s-a agitat bine timp de 5 min la 25 °C. Amestecul de reacție a fost degazat cu azot pentru
 5 aproximativ 20 minute, după care tetra(kis)trifenilfosfinpaladiu (0) (120 g, 0.104 mol) s-a adăugat și amestecul de reacție a fost agitat pentru aproximativ 5 min la aproximativ 25 °C înainte de a fi încălzit la aproximativ 100 °C. Amestecul a fost menținut timp de 16 ore la 100 °C. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, diluat cu EtOAc (4.9 L), și agitat timp de 0.5 ore. Amestecul a fost filtrat prin celite, care au fost spălate cu EtOAc (1 L). Filtratele combinate a fost concentrate la presiunea de
 10 aproximativ 10 torr la 75 °C. Apă (4.9 L) s-a adăugat la reziduu și amestecul a fost agitat timp de 0.5 ore. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă (1 L) și uscat în vid la 60 °C. Precipitatul a fost agitat timp de 0.5 ore cu MTBE (4.9 L) și filtrat. Acest proces a fost repetat încă de ori două ori, după care rămășița de pe filtru a fost spălată cu MTBE (0.5 L) și uscată în vid la 60 °C, obținându-se compusul din titlu **C11**. Randament: 390 g (98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 -8.26 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H),
 15 7.54 - 7.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.99 (m, 1 H), 1.51 - 1.52 (d, 6 H).

Etapă 6. Sinteza 1-cloro-7-izopropoxiizochinolin-6-carbonitrilului (P2).

Compusul **C11** (390 g, 1.7 mol) și POCl₃ (10.97 kg, 71.5 mol) au fost agitați timp de 5 min la aproximativ 25 °C, apoi încălzit la aproximativ 100 °C și menținut la 100 °C timp de 0.5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C și concentrat la presiune redusă la 60 °C. Reziduu a fost
 20 neutralizat cu gheață (7.8 kg), apoi neutralizat cu soluție de 25% K₂CO₃ (7.8 L) la agitare până când amestecul a avut aproximativ pH = 7. Soluția a fost extrasă cu DCM (3 x 5 L), și extractele combinate au fost spălate cu soluție de 10% NaHCO₃ (2 x 3.9 L). DCM-ul a fost separat, uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat. n-Heptan (3.9 L) s-a adăugat la reziduu și amestecul a fost agitat timp de 0.5 ore la 25 °C. Precipitatul a fost filtrat și rămășița de pe filtru a fost spălată cu n-heptan (390 mL) și uscată în vid la 60
 25 °C, obținându-se compusul din titlu **P2**. Randament: 338 g (80%). ¹H RMN (300 MHz, dmsd-d₆) δ 8.73 (s, 1 H), 8.29 - 8.31 (d, 1 H), 7.89 - 7.91 (d, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.02 - 5.06 (m, 1 H), 1.41- 1.43 (d, 6 H).

Prepararea 3: 4-cloro-6-metoxichinazolin-7-carbonitril (P3)Etapă 1. Sinteza acidului 3-hidroxi-4-iodobenzoic (CAS 58123-77-6, C12).

La soluția agitată de acid 3-hidroxibenzoic (25 g, 181 mmol) în apă (180 mL) s-au adăugat NaOH
 30 apos 1 M (188 mL) și iodură de sodiu (28.1 g, 188 mmol), urmată de adăugarea lentă a soluției apoase de hipoclorit de sodiu (0.9 M, 209 mL). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 2 ore, apoi răcit în gheață și acidulat cu HCl concentrat până la pH = 3. O cantitate suficientă de soluție de 10% de acid ascorbic s-a adăugat pentru a obține un amestec incolor. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă, și dizolvat în EtOAc. Soluția de EtOAc a fost spălată cu soluție de sare de bucătărie, uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată,
 35 obținându-se compusul din titlu **C12**. Randament: 34 g (71%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 12.98 (br s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H).

Etapă 2. Sinteza metil 4-iodo-3-metoxibenzoatului (CAS 35387-92-9, C13).

La o soluție agitată a compusului **C12** (84 g, 318 mmol) în DMF (300 mL) la 0 °C s-a adăugat K₂CO₃ (177 g, 1273 mmol) urmat de iodura de metil (79.3 mL, 1273 mmol). Amestecul a fost agitat la
 40 25 °C timp de 16 ore, apoi diluat cu EtOAc (2 L) și spălat cu apă (600 mL x 2), urmată de soluție de sare de bucătărie (100 mL x 2). EtOAc a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat, obținându-se compusul din titlu **C13**. Randament: 84 g (90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H).

Etapă 3. Sinteza metil 4-iodo-5-metoxi-2-nitrobenzoatului (C14).

La o soluție agitată a compusului **C13** (10 g, 38 mmol) în AcOH (92 mL) a fost tratat cu 70% HNO₃ concentrat (11.9 mL) cu răcire până la 25 °C într-o baie cu apă, după care s-a adăugat anhidridă acetică (46 mL). Amestecul apoi a fost plasat într-o baie cu ulei pre-încălzit la 70 °C. După aproximativ 2
 45 ore, amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, diluat cu soluție de 1 M NaOH (200 mL), și extras cu EtOAc (200 mL x 2). Extractele combinate au fost spălate cu NaHCO₃, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană, obținându-se compusul din titlu **C14**. Randament: 10 g (78%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 8.50 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H).
 50

Etapă 4. Sinteza metil 2-amino-4-iodo-5-metoxibenzoatului (C15).

La o soluție agitată a compusului **C14** (19 g, 56 mmol) în MeOH (300 mL) s-a adăugat o soluție de clorură de staniu dihidrat (40.7 g, 180 mmol) în 120 mL de 6 M HCl. Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore, apoi concentrat. Reziduul a fost agitat cu soluție apoasă saturată de fluorură de potasiu și extrasă de două ori cu EtOAc. Extractele combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost triturat cu un amestec de DCM și hexan, obținându-se compusul din titlu **C15**. Randament: 14 g (81%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 7.35 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H).

Etapa 5. Sinteza 7-iodo-6-metoxiquinazolin-4(3H)-onei (**C16**).

La o soluție agitată a compusului **C15** (17 g, 55 mmol) în formaldehidă (170 mL) a fost încălzit la 160 °C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, diluat cu apă (170 mL), și agitat la 10 °C timp de 30 minute. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă urmată de eter dietilic, și uscat in vid, obținându-se compusul din titlu **C15**. Randament: 12 g (71%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 8.14 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 3.93 (s, 3 H).

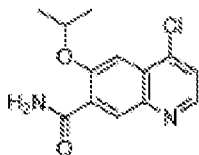
Etapa 6. Sinteza 6-metoxi-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-7-carbonitrilului (**C17**).

La o soluție agitată a compusului **C16** (16 g, 53 mmol) în dimetil acetamidă (80 mL) a fost degazat cu argon timp de 15 minute, după care cianură de zinc (6.22 g, 53 mmol) s-a adăugat, urmat de TMEDA (2.38 mL, 16 mmol), tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0) (4.85 g, 5.3 mmol) și Xantphos (3.06 g, 5.3 mmol). Amestecul a fost încălzit la 80 °C timp de 5 ore sub argon, apoi răcit la aproximativ 25 °C, diluat cu eter dietilic (1 L), și filtrat. Precipitatul a fost dizolvat într-un amestec de MeOH și DCM (1/4, v/v) și filtrat prin Celite®. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană, obținându-se compusul din titlu **C17**. Randament: 5.4 g (50%) ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 12.47 (br. s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H).

Etapa 7. Sinteza 4-cloro-6-metoxichinazolin-7-carbonitrilului (**P3**).

Un amestec de compus **C17** (10 g, 49.8 mmol) și POCl₃ (250 mL) a fost încălzit la 100 °C timp de 16 ore, apoi răcit la aproximativ 25 °C și concentrat. Reziduul a fost diluat cu EtOAc și soluția de etilacetat a fost spălată cu apă, soluție apoasă saturată de NaHCO₃, soluție de sare de bucătărie, uscată pe Na₂SO₄, filtrată și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană, obținându-se compusul din titlu **P3**. Randament: 2.8g (27%) ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 9.11 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 4.14 (s, 3 H).

Prepararea 4: 4-cloro-6-izopropoxichinolin-7-carboxamida (**P4**)



Etapa 1. Sinteza metil 2-hidroxi-5-nitrobenzoatului (**C18**).

H₂SO₄ concentrat (150 mL) s-a adăugat lent la o soluție de acid 2-hidroxi-5-nitrobenzoic (1000 g, 5.4 mol) în MeOH anhidru (5 L). După terminarea aditiei, amestecul a fost încălzit la reflux pentru aproximativ 24 ore. După terminarea reacției, amestecul a fost filtrat și precipitatul a fost rezervat. Filtratul a fost concentrat pentru a obține un reziduu solid. Acest reziduu și precipitatul precedent au fost dizolvați în EtOAc și spălați cu apă de două ori. EtOAc a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat, și concentrat, obținându-se compusul din titlu **C18**. Randament: 900 g (84%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.42 (s, 1 H), 8.80 - 8.79 (d, 1 H), 8.31 - 8.35 (dd, 1 H), 7.07 - 7.10 (d, 1 H), 4.04 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza metil 2-izopropoxi-5-nitrobenzoatului (**C19**).

Compus **C18** (900 g, 4.56 mol), trifenilfosfina (1.33 kg, 5.02 mol) și 2-propanolul (3.8 kg, 5.02 mol) au fost dizolvați în THF anhidru (18 L) și răciți la aproximativ 5 °C. Di-izopropil-azodicarboxilat (1.01 kg, 5.02 mol) s-a adăugat, și reacția a fost lăsată să se încălzească la aproximativ 25 °C și a fost agitată peste noapte. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost tratat cu EtOAc (5 L). Solidele nedizolvate care au rămas au fost îndalurate prin filtrare, și filtratul a fost evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană, obținându-se compusul din titlu **C19**. Randament: 760 g (70%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, 1 H), 8.29 - 8.34 (dd, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.73 - 4.77 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.33 (d, 6H).

Etapa 3. Sinteza metil 5-amino-2-izopropoxibenzoatului (C20).

O soluție a compusului **C19** (760 g, 3.17 mol) în EtOH (12 L) a fost tratată cu paladiu pe carbon (76 g) și acest amestec a fost agitat timp de 1 oră la 25 °C în atmosferă de hidrogen la 50 psig. După terminarea reacției, amestecul a fost filtrat prin celite și rămasă de pe filtru a fost spălată cu EtOH suplimentar. Filtratul a fost evaporat, obținându-se compusul din titlu **C20**. Randament: 600 g (60%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 6.83 - 6.85 (d, 1 H), 6.76 - 6.79 (dd, 1 H), 4.31 - 4.37 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.80 - 3.60 (br. s, 2 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H).

Etapa 4. Sinteza metil 5-(((2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)metil)amino)-2-izopropoxibenzoatului (C21).

Un amestec de compus **C20** (600 g, 2.88 mol), acidul Meldrum's (640 g, 3.44 mol), și trietil ortoformiat (560 g, 3.44 mol) în EtOH (7 L) au fost încălziți la reflux peste noapte. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 20 °C și precipitatul format a fost colectat prin filtrare pentru a obține compusul din titlu **C21**. Randament: 620 g (60%) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11.07 - 11.17 (br. d, 1 H), 8.53 - 8.58 (d, 1 H), 7.69 - 7.70 (d, 1 H), 7.29 - 7.33 (dd, 1 H), 7.02 - 7.05 (d, 1 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 1.75 (d, 6 H), 1.38 - 1.40 (d, 6 H).

Etapa 5. Sinteza metil 6-izopropoxi-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-7-carboxilatului (C22).

Compusul **C21** (20 g, 55 mmol) s-a adăugat în porții la Dowtherm A pre-încălzit (480 mL) la aproximativ 240 °C. Încălzirea și agitarea la această temperatură au continuat pentru aproximativ încă 5 minute după terminarea aditiei. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 20 °C și purificat prin cromatografie pe coloană formând 6.2 g de un amestec de compus **C22** și metil 6-izopropoxi-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-5-carboxilat. Această procedură a fost repetată încă de 29 ori în aceleași condiții pentru a obține un amestec din compusul din titlu **C22** și și metil 6-izopropoxi-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-5-carboxilat. Randament: 311 g (72%) ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 11.90 (s, 2 H), 7.94 - 7.92 (d, 1 H), 7.87 - 7.86 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 3 H), 6.01 - 6.02 (d, 1 H), 5.93 - 5.91 (d, 1 H), 4.72 - 4.66 (m, 1 H), 4.62 - 4.56 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 1.29 - 1.31 (d, 6 H), 1.20 - 1.22 (d, 6 H).

Etapa 6. Sinteza acidului 6-izopropoxi-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-7-carboxilic (C23).

Amestecul de compus **C22** și metil 6-izopropoxi-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-5-carboxilat (311 g, 1.19 mol) s-a adăugat la THF (1.55 L) și apă (1.55 L). Hidroxid de litiu monohidrat (199 g, 4760 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost agitat la 25 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc de 4 ori până când metil 6-izopropoxi-4-oxo-1,4-dihidrochinolin-5-carboxilatul a fost absent în faza apoasă. Stratul apos a fost ajustat la aproximativ pH = 1 prin aditie de 1 M HCl și stratul apos a fost extras cu EtOAc de două ori. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate, obținându-se compusul din titlu **C23**. Randament: 129 g (44%) ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 11.6 - 13.0 (br. s, 1 H), 8.04 - 8.06 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 6.20 - 6.22 (d, 1 H), 4.69 - 4.73 (m, 1 H), 1.30 - 1.32 (d, 6 H).

Etapa 7. Sinteza 4-cloro-6-izopropoxichinolin-7-carboxamidei (P4).

Un amestec de compus **C23** (129 g, 520 mmol) și POCl₃ (2 L) a fost încălzit la reflux timp de 6 ore. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă formând un ulei întunecat, care a fost imediat tratat cu 10 L de soluție saturată de amoniu în dioxan la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 25 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost diluat cu DCM (1 L) și spălat cu apă. Extractul DCM a fost concentrat pentru a obține un reziduu solid care a fost purificat prin triturare cu eter dietilic, obținându-se compusul din titlu **P4**. Randament: 55 g (40%) ¹H RMN (300 MHz, dmsd-d6) δ 8.90 (s, 1 H), 8.71 - 8.72 (d, 1 H), 7.80 (br. s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 1.47 (d, 6 H).

Prepararea 5: 5-hidroxi-3-metoxi-2-naftamida (P5)Etapa 1. Sinteza metil 3,5-dihidroxi-2-naftanoatului (C24).

O soluție de acid 3,5-dihidroxi-2-naftoic (2.2 kg, 10.8 mol) în MeOH anhidru (16 L) a fost răcit sub 25 °C, după care clorura de tionil (2.56 kg, 21.5 mol) s-a adăugat timp de 3 ore. După aditie, amestecul a fost agitat la 25 °C peste noapte. Un supliment de 500 g de clorură de tionil s-a adăugat lent și amestecul a fost agitat pentru aproximativ alte 16 ore până când reacția s-a terminat. Amestecul de reacție a fost concentrat până la uscat și reziduul a fost trecut în apă rece. Suspensia formată a fost ajustată la aproximativ pH = 8 cu NaHCO₃ apos. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă (0.5 L x 3) și uscat in vid, obținându-se compusul din titlu **C24**. Randament: 2.25 kg (96%) ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 10.19 (s, 1 H), 10.18 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.39 - 7.42 (d, 1 H), 7.14 - 7.18 (t, 1

H), 6.88 - 6.90 (d, 1 H), 3.95 (s, 3 H).

Etapă 2. Sinteza metil 5-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxi-2-naftanoatului (C25).

La o soluție de compus **C24** (500 g, 2.3 mol) în 1,2-dicloroetan (7.5 L) s-a adăugat imidazol (233 g, 3.4 mol). După adăugare, amestecul a fost încălzit până la aproximativ 45 °C și agitat timp de 45 minute înainte ca clorura de t-butildifenilsilil (453 g, 2.7 mol) să fie adăugată cu picătura. Amestecul a fost încălzit la aproximativ 65 °C și ținut la această temperatură timp de două ore. Apă (3 L) s-a adăugat la amestec și stratul dicloroetic a fost separat. Faza apoasă a fost extrasă cu DCM (1 L x 2). Extractele DCM combinate au fost spălate cu apă (2 L x 2) și soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate la presiune redusă. MeOH rece s-a adăugat la reziduu și a fost agitat timp de 10 minute. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu MeOH rece, și uscat in vid, obținându-se compusul din titlu **C25**. Randament: 900 g (86%) Acest proces a fost repetat pentru a obține suplimentar compus **C25**. ¹H RMN (300 MHz, dmsd-d₆) δ 10.35 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.69 - 7.72 (t, 4 ore), 7.52 (m, 7 H), 6.90 - 6.96 (t, 1 H), 6.37 - 6.41 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H).

Etapă 3. Sinteza metil 5-((tert-butildifenilsilil)oxi)-3-metoxi-2-naftanoatului (C26).

Trifenilfosfina (1.15 kg, 4.4 mol) a fost dizolvată în THF (13 L) și tratată cu diizopropilazodicarboxilat (885 g, 4.4 mol) la agitare și răcire pentru a menține temperatura sub aproximativ 25 °C. După terminarea adăugării, amestecul a fost agitat timp de 10 minute. Metanol (876 mL, 21.9 mol) s-a adăugat la amestec în perioada de aproximativ 1 oră cu răcire pentru a menține temperatura aproximativ sub 25 °C. Compusul **C25** (1.0 kg, 2.2 mol) s-a adăugat la amestec în porții. Soluția formată a fost încălzită până la aproximativ 80 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C și concentrat până la uscat. Reziduu a fost purificat prin cromatografie pe coloană, după care el a fost încălzit la reflux cu un amestec de 3/1 de EtOH și eter de petrol pentru aproximativ 1 oră pentru a obține compusul din titlu **C26**. Randament: 500 g (49%) Acest proces a fost repetat pentru a obține suplimentar compus **C26**. ¹H RMN (300 MHz, dmsd-d₆) δ 8.24 (s, 1 H), 7.61 - 7.77 (m, 5 H), 7.42 - 7.52 (m, 7 H), 7.01 - 7.06 (t, 1 H), 6.50 - 6.53 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 1.13 (s, 9 H).

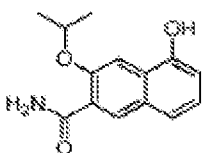
Etapă 4. Sinteza acidului 5-hidroxi-3-metoxi-2-naftoic (C27).

Compus **C26** (1.33 kg, 2.8 mol) și hidroxid de litiu monohidrat (475 g, 11.3 mol) au fost adăugați la un amestec de THF (3 L), MeOH (500 mL) și apă (3 L). Amestecul a fost agitat la aproximativ 25 °C peste noapte, după care amestecul a fost diluat cu EtOAc (4 L) și apă (2 L). Faza apoasă a fost separată și faza EtOAc a fost extrasă cu apă (2 L x 2). Fazele apoase combinate au fost extrase cu EtOAc (2 L x 2) și apoi acidulate la aproximativ pH = 3 cu HCl concentrat. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă (1 L x 3), și uscat in vacuum, obținându-se compusul din titlu **C27**. Randament: 533 g (86%). Acest proces a fost repetat pentru a obține suplimentar compusul **C27**. ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 12.80 (br. s, 1 H), 10.16 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 3.90 (s, 3 H).

Etapă 5. Sinteza 5-hidroxi-3-metoxi-2-naftamidei (P5).

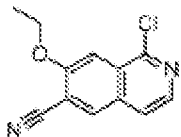
O suspensie a compusului **C27** (80 g, 360 mmol) într-un amestec de DMF (15 mL) și THF anhidru (2 L) a fost tratat cu clorura de oxalil (64 mL) la 25 °C. Suspensia formată a fost agitată timp de 1 oră, apoi ea a fost concentrată până la uscat și reziduu a fost suspendat în 2 L de THF anhidru și răcită în gheață. Hidroxid de amoniu concentrat (220 mL) s-a adăugat într-o perioadă de la aproximativ cinci la zece minute. Amestecul format a fost apoi agitat la aproximativ 25 °C pentru aproximativ alte douăzeci de minute. Soluția apoasă saturată de NaHCO₃ (100 mL) s-a adăugat și THF a fost evaporat la presiune redusă. Apă (1 L) s-a adăugat și precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă, și uscat in vid. Solidul format a fost suspendat în EtOAc și încălzit la reflux timp de 2 ore. Solidul a fost filtrat, spălat cu EtOAc, și uscat, obținându-se compusul din titlu **P5**. Randament: 51 g (65%) Prin repetarea acestor etape un total de 1.0 kg de **P5** a fost obținut. ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 10.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.80 - 7.81 (br. s, 1 H), 7.60 - 7.61 (br. s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.38 - 7.41 (d, 2 H), 7.19 - 7.20 (t, 1 H), 6.97 - 6.99 (d, 1 H), 3.96 (s, 3 H).

Sinteza 5-hidroxi-3-izopropoxi-2-naftamidei (P6).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P5**, substituind 2-propanolul prin MeOH în reacția compusului **C25** în Etapa 3, obținându-se compusul din titlu **P6**. ^1H RMN (400 MHz, dms -d_6) δ 9.00 - 10.8 (br. s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.35 - 7.37 (d, 1 H), 7.16 - 7.20 (t, 1 H), 6.90 - 6.91 (d, 1 H), 4.80 - 4.86 (m, 1 H), 1.39 - 1.41 (d, 1 H).

5 Prepararea 6: 1-cloro-7-etoxiizochinolin-6-carbonitril (**P7**)



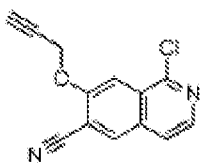
Etapa 1. Sinteza 1-cloro-7-hidroxiizochinolin-6-carbonitrilului (**C28**).

10 La soluția agitată a compusului **P2** (10.0 g, 40.6 mmol) în 250 mL de DCM s-a adăugat clorură de aluminiu anhidră (16.3 g, 122 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 4 ore. Lichidul supernatant a fost înlăturat prin decantare și gheață s-a adăugat la reziduu rămas în balon, care a fost separat manual pentru a obține o suspensie galbenă deschisă. Acest solid a fost filtrat și spălat cu apă, uscat, și a fost spălat cu eter pentru a obține compusul din titlu **C28**. Randament: 8.1 g (97%) ^1H RMN (400 MHz, dms -d_6) δ 11.95 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

Etapa 2. Sinteza 1-cloro-7-etoxiizochinolin-6-carbonitrilului (**P7**).

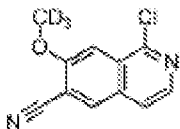
15 La o soluție agitată a compusului **C28** (9.0 g, 44.1 mmol) în 190 mL de DMF s-a adăugat t-butoxid de potasiu (6.9 g, 61.8 mmol) la 0 °C. După aproximativ 2 ore 15 minute, iodoetan (8.8 mL, 110 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C și a fost agitat timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și precipitatul format a fost filtrat și uscat. Precipitatul a fost triturat cu un amestec de MeOH și eter dietilic (9/1, v/v), obținându-se compusul din titlu **P7**.
20 Randament: 7.6 g (83%) ^1H RMN (400 MHz, dms -d_6) δ 8.72 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.37 (q, 2 H), 1.47 (t, 3 H).

Sinteza 1-cloro-7-(prop-2-in-1-iloxi)izochinolin-6-carbonitrilului (**P8**).



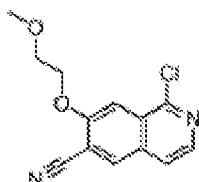
25 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P7**, substituind 3-bromoprop-1-ina prin iodoetan în reacția de compus **C28** în Etapa 2, obținându-se compusul din titlu **P8**. ^1H RMN (400 MHz, dms -d_6) δ 8.78 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 3.79 (s, 1 H).

Sinteza 1-cloro-7-metoxi-d₃-izochinolin-6-carbonitrilului (**P9**).



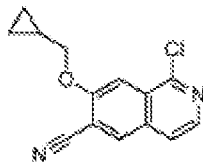
30 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P7**, substituind metil-d₃ 4-metilbenzensulfonatul prin iodoetan în reacția de compus **C28** în Etapa 2, obținându-se compusul din titlu **P9**. ^1H RMN (400 MHz, dms -d_6): δ 8.73 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.63 (s, 1 H).

Sinteza 1-cloro-7-(2-metoxietoxi)izochinolin-6-carbonitrilului (**P10**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P7**, substituind 1-bromo-2-metoxietanul prin iodoetan în reacția de compus **C28** în Etapa 2, obținându-se compusul din titlu **P10**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 4.40 (t, 2 H), 3.90 (t, 2 H), 3.51 (s, 3 H).

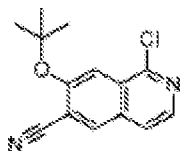
5 Prepararea 7: 1-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)izochinolin-6-carbonitrilului (**P11**)



Etapa 1. Sinteza 1-cloro-7-(ciclopropilmetoxi)izochinolin-6-carbonitrilului (**P11**).

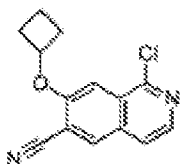
10 O soluție de trifenilfosfină (0.78 g, 3.0 mmol) în THF (8 mL) a fost tratată cu diizopropilazodicarboxilat (0.61 g, 3 mmol). După aproximativ 2 ore 5 minute, ciclopropilmetanol (0.29 g, 4.0 mmol) s-a adăugat, urmat de compusul **C28** (0.41 g, 2.0 mmol). Amestecul a fost încălzit timp de 1.5 ore, apoi răcit și concentrat. Reziduul a fost triturat cu MeOH și filtrat, obținându-se compusul din titlu **P11**. ^1H RMN (400 MHz, dmsO-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 1.35 (m, 1 H), 0.65 (d, 2 H), 0.46 (d, 2 H).

15 Sinteza 1-cloro-7-tert-butoxiizochinolin-6-carbonitrilului (**P12**).



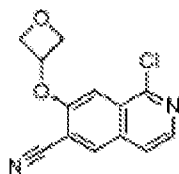
20 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P11**, substituind 2-metil-2-propanolul prin ciclopropilmetanol în reacția de compus **C28** în Etapa 1, pentru a obține compusul din titlu **P12**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 1.63 (s, 9 H).

Sinteza 1-cloro-7-ciclobutoxiizochinolin-6-carbonitrilului (**P13**).



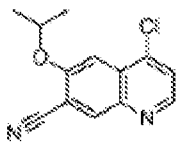
25 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P11**, substituind ciclobutanolul prin ciclopropilmetanol în reacția de compus **C28** în Etapa 1, obținându-se compusul din titlu **P13**. ^1H RMN (400 MHz, dmsO-d_6) δ 8.75 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 5.10 (quin, 1 H), 2.60 – 2.56 (m, 2 H), 2.26 – 2.18 (m, 2 H), 1.93 – 1.83 (m, 1 H), 1.83 – 1.73 (m, 1 H).

Sinteza 1-cloro-7-(oxetan-3-iloxi)izochinolin-6-carbonitrilului (**P14**).



30

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P11**, substituind oxetan-3-olul prin ciclopropilmetanol în reacția de compus **C28** în Etapa 1, obținându-se compusul din titlu **P14**. ^1H RMN (400 MHz, dmsO-d_6) δ 8.81 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.63 – 5.81 (m, 1 H), 5.06 (t, 1 H), 4.69 (m, 2 H).

Prepararea 8: 4-cloro-6-izopropoxichinolin-7-carbonitril (P15)Etapa 1. Sinteza 4-cloro-6-izopropoxichinolin-7-carbonitrilului (P15)

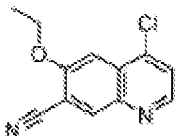
- 5 Oxiclorura de fosfor (28.2 mL, 303 mmol) s-a adăugat cu picătura la agitare la o soluție de compus **P4** (20 g, 75.8 mmol), piridină (91 mL, 1.13 mol) și imidazol (10.3 g, 151.5 mmol) în DCM (300 mL). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost răcit în gheață și diluat cu apă rece (100 mL), adăugată lent suficientă ca să mențină temperatura sub 5 °C. Agitarea a fost continuată pentru aproximativ alte 20 de minute cu răcire. Amestecul a fost turnat în 1 M HCl (500 mL) și separat.
- 10 Faza apoasă a fost extrasă cu DCM. Extractele DCM combinate au fost spălate cu 1 M HCl, apă, soluție de Na₂CO₃, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate, obținându-se compusul din titlu **P15**. Randament: 12 g (64%) ¹H RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.85 (quin, 1 H), 1.50 (d, 6 H).

Prepararea 9: 4-cloro-6-metoxichinolin-7-carbonitril (P16)Etapa 1. Sinteza 4-cloro-6-hidroxichinolin-7-carbonitrilului (C29)

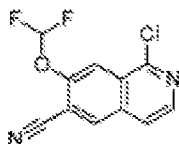
- La o soluție agitată a compusului **P15** (12.0 g, 48.6 mmol) în 180 mL de DCM s-a adăugat clorură de aluminiu anhidră (20.6 g, 155 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux peste noapte. Solventul a fost evaporată la presiune redusă, și reziduul a fost agitat cu 0.1 M HCl (400 mL) at 25 °C
- 20 timp de 2 ore. Solidul rămă a fost filtrat, spălat cu apă, MeOH, și uscat, obținându-se compusul din titlu **C29**. Randament: 9.6 g (96%) ¹H RMN: (400 MHz, dmsd-d₆) δ 11.82 (s, 1 H), 8.74 (d, 1 H); 8.56 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H).

Etapa 2. Sinteza 4-cloro-6-metoxichinolin-7-carbonitrilului (P16)

- 25 La o soluție agitată a compusului **C29** (9.6 g, 46.9 mmol) în DMF (190 mL) s-a adăugat t-butoxid de potasiu (6.8 g, 61 mmol) at 0 °C. După aproximativ 2 ore 15 minute, iodometan (7.3 mL, 117 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost lăsată să se încălzească la aproximativ 25 °C și a fost agitat timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și precipitatul format a fost filtrat și uscat. Acest solid a fost spălat cu apă, hexan, și uscat în vid, obținându-se compusul din titlu **P15**. Randament: 8.1 g (79%) ¹H
- 30 RMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H); 7.52 (s, 1 H), 4.09 (s, 3 H).

Sinteza 4-cloro-6-etoxichinolin-7-carbonitrilului (P17).

- Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **P16**, substituind iodoetanul prin iodometan în reacția de compus **C30** in Etapa 3, , obținându-se compusul din titlu **P17**. ¹H RMN: (400 MHz, dmsd-d₆) δ 8.72 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.38 (q, 2 H), 1.46 (t, 3 H).

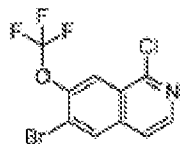
Prepararea 10: 1-cloro-7-(difluorometoxi)izochinolin-6-carbonitril (P18)

- 40 Etapa 1. Sinteza 1-cloro-7-(difluorometoxi)izochinolin-6-carbonitrilului (P18).

O soluție a compusului **C27** (164 mg, 0.8 mmol) în DMF (2 mL) a fost tratată cu difluoroacetat de sodiu (95 mg, 0.8 mmol) și carbonat de sodiu (285 mg, 0.9 mmol). Amestecul a fost încălzit la 60 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu 25 mL de apă și 25 mL de EtOAc, și EtOAc a fost separat, spălat cu

soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană, obținându-se compusul din titlu **P18**. Randament 133 mg (65%). ^1H RMN: (400 MHz, dms $\text{O}-d_6$) δ 8.93 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.70 (t, 1 H).

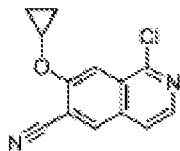
Prepararea 11: 6-bromo-1-cloro-7-(trifluorometoxi)izochinolina (**P19**)



Etapa 1. Sinteza 6-bromo-1-cloro-7-(trifluorometoxi)izochinolinei (**P19**).

O suspensie de 6-bromo-7-(trifluorometoxi)izochinolin-1(2H)-onă (CAS 1445564-99-7, 410 mg, 1.3 mmol) în 6 mL de POCl_3 a fost încălzită la reflux timp de 40 minute. Amestecul a fost răcit în gheață și apoi turnată în apă cu gheață cu agitare puternică. După ce gheața s-a topit, amestecul a fost extras cu EtOAc (100 mL). EtOAc a fost separat și agitat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (100 mL) până când nu s-au mai format bule. EtOAc a fost separat, spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicvârstal, obținându-se compusul din titlu **P19**. Randament 130 mg (31%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H).

Prepararea 12: 1-Cloro-7-ciclopropoxiizochinolin-6-carbonitril (**P21**)



Etapa 1. Sinteza 1-cloro-7-(2-cloroetoxi)izochinolin-6-carbonitrilului (**C166**).

Un amestec de compus **C28** (2.4 g, 11.8 mmol), 2-cloroetanol-1-(4-metilbenzensulfonat) (CAS 80-41-1, 5.5 g, 23.5 mmol), Triton-405 (6.63 g, 11.8 mmol) și carbonat de sodiu (4.58 g, 14.1 mmol) în 96 mL de THF a fost încălzit timp de 8 ore la 65 °C. Amestecul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu **C166**. Randament: 2.0 g (64%). LCMS: $\text{MH}^+ = 267.0$.

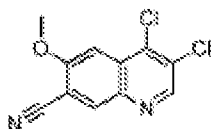
Etapa 2. Sinteza 1-cloro-7-(viniloxi)izochinolin-6-carbonitrilului (**C167**).

O soluție a compusului **C166** (1.4 g, 5.3 mmol) în THF (50 mL) a fost tratat cu o soluție de t-butoxid de potasiu (1.2 g, 10.6 mmol) în 15 mL de THF la -20 °C, după care amestecul a fost încălzit la aproximativ 25 °C și agitat timp de 1 oră. Soluție apoasă saturată de NH_4Cl s-a adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C167**. Randament: 1.1 g (90%). LCMS: $\text{MH}^+ = 230.9$.

Etapa 3. Sinteza 1-Cloro-7-ciclopropoxiizochinolin-6-carbonitrilului (**P21**).

O soluție a compusului **C167** (220 mg, 0.9 mmol) în 50 mL de DCM a fost tratat secvențial la 0 °C cu soluție eterică a dizometanului (150 mL), urmată de acetat de paladiu(II) (25 mg). Amestecul a fost agitat peste noapte la 25 °C, apoi amestecul a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **P21**. Randament: 30 mg (13%). ^1H RMN (400 MHz, dms $\text{O}-d_6$) δ 8.22 - 8.21 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.51 - 7.50 (d, 1 H), 3.99 - 3.95 (m, 1 H), 0.97 - 0.88 (m, 4 H).

Prepararea 13: 3,4-dicloro-6-metoxichinolin-7-carbonitril (**P22**)

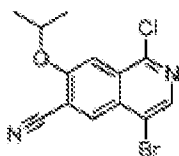


Etapa 1. Sinteza 3-cloro-7-iodo-6-metoxiquinolin-4(1H)-nei (C168).

O soluție de 7-iodo-6-metoxiquinolin-4(1H)-onă (CAS 1300031-68-8, 2.0 g, 6.6 mmol) și N-clorosuccinimidă (976 mg, 7.3 mmol) în AcOH (20 mL) a fost încălzită la 35 °C timp de 18 ore. Ea a fost filtrată și precipitatul a fost uscat, obținându-se compusul din titlu **C168**. Randament: 1.4 g (63%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 12.25 (br. s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza 3,4-dicloro-6-metoxichinolin-7-carbonitrilului (P22).

Un amestec de compus **C168** (2.6 g, 7.7 mmol) și cianură de cupru (1.31 g, 15.5 mmol) în piridină (26 mL) a fost încălzit la 120 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 25 °C, filtrat, și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost suspendat în toluen și concentrat, apoi tratat cu POCl₃ (15 mL, 160 mmol) și hidroclorură de trietilamină (1.47 g, 10.7 mmol). Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 3 ore, apoi răcit la aproximativ 25 °C și concentrat. Reziduul a fost agitat cu NaHCO₃ apos. Precipitatul format a fost filtrat, spălat cu n-hexan, și uscat în vid. Solidul anhidru a fost suspendat în MeOH/DCM într-un raport 9/1 și s-a adăugat NaHCO₃ solid. Acest amestec a fost agitat timp de 5 ore, filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost triturat cu eter dietilic și uscat în vid, obținându-se compusul din titlu **P22**. Randament: 1.5 g (56%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 8.98 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.11 (s, 3 H).

Prepararea 14: 4-bromo-1-cloro-7-izopropoxiizochinolin-6-carbonitril (P23)Etapa 1. Sinteza 7-izopropoxi-1-oxo-1,2-dihidroizochinolin-6-carbonitrilului (C169).

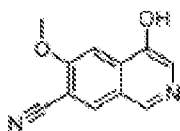
O soluție a compusului **P2** (10.0 g, 40 mmol) și clorura de hidrogen în 1,4-dioxan (4 M, 100 mL) în apă (100 mL) a fost încălzit într-un tub sudat la 120 °C timp de 18 ore. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 25 °C și diluat cu apă. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu apă, și uscat, obținându-se compusul din titlu **C169**. Randament: 7.5 g (81%). ¹H RMN (300 MHz, dmsd-d6) δ 11.5 (br. s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.12 - 7.16 (t, 1 H), 6.53 - 6.56 (d, 1 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 1.35 - 1.37 (d, 6 H).

Etapa 2. Sinteza 4-bromo-7-izopropoxi-1-oxo-1,2-dihidroizochinolin-6-carbonitrilului (C170).

O soluție de N-bromosuccinimidă (14 g, 78 mmol) în acetonitril (150 mL) s-a adăugat cu picătura la suspensia compusului **C169** (15 g, 65 mmol) în acetonitril (1.38 L) la 25 °C și agitat timp de 24 ore pentru a obține o suspensie galbenă. Amestecul de reacție a fost concentrat la o jumătate de volum. Precipitatul a fost filtrat, spălat cu eter dietilic și uscat, obținându-se compusul din titlu **C170**. Randament: 13.0 g (65%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 11.8 (br. s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.52 - 7.53 (d, 1 H), 4.92 - 4.98 (m, 1 H), 1.36 - 1.38 (d, 6 H).

Etapa 3. Sinteza 4-bromo-1-cloro-7-izopropoxiizochinolin-6-carbonitrilului (P23).

O suspensie a compusului **C170** (10.0 g, 32 mmol) în POCl₃ (120 mL) a fost încălzită la reflux timp de 1.5 ore. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost dizolvat în DCM. Extractul DCM a fost spălat cu K₂CO₃, soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **P23**. Randament: 9 g (85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.87 - 4.93 (m, 1 H), 1.52 - 1.53 (d, 6 H).

Prepararea 15: 4-hidroxi-6-metoxiizochinolin-7-carbonitril (P24)

Etapa 1. Sinteza etil 2-((3-bromo-4-metoxibenzil)amino)acetatului (C173).

La o soluție de ester etilic al glicinei clorhidrat (17 g, 126 mmol) și Et₃N (25.2 g, 252 mmol) în DCM (100 mL) și MeOH (100 mL) s-a adăugat triacetoxiborohidru de sodiu (53.1 g, 252 mmol) la 0 °C. Amestecul a fost agitat timp de 30 min înainte ca 3-bromo-4-metoxibenzaldehida (26.8 g, 126 mmol) să fie adăugată, apoi amestecul a fost lăsat să se încălzească până la aproximativ 25 °C pentru aproximativ 18 ore. Apă (200 mL) și soluție apoasă saturată de NH₄Cl (100 mL) s-au adăugat și amestecul a fost extras cu DCM. Extractele DCM combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C173**. Randament: 15 g (45%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.52 (d, 1 H), 7.26 (dd, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.08 (q, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.67 (s. l., 1 H), 1.19 (t, 3 H).

Etapa 2. Sinteza etil 2-(N-(3-bromo-4-metoxibenzil)-4-metilfenilsulfonamido)acetatului (C174).

La o soluție de compus **C173** (18 g, 60 mmol) și piridină (24 g, 298 mmol) în THF (400 mL) s-a adăugat clorură de tozil (11.4 g, 60 mmol) la 0 °C. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore la 25 °C, apoi acidulat la aproximativ pH 3 cu HCl concentrat și extras cu DCM (3 x 300 mL). Extractele DCM combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C174**. Randament: 17 g (63%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.76 (d, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.94 (q, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.08 (t, 3 H).

Etapa 3. Sinteza acidului 2-(N-(3-bromo-4-metoxibenzil)-4-metilfenilsulfonamido)acetic (C175).

La o soluție de compus **C174** (17 g, 37 mmol) în THF (100 mL) și MeOH (100 mL) s-a adăugat o soluție de hidroxid de litiu (1.7 g, 74 mmol) în apă (100 mL) la 25 °C. Amestecul a fost agitat timp de 4 ore, apoi amestecul a fost concentrat parțial pentru a elimina THF și MeOH. Soluția rămasă a fost acidulată la aproximativ pH 3 cu HCl concentrat și extrasă cu DCM (3 x 100 mL). Extractele DCM combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate, obținându-se compusul din titlu **C175**. Randament: 15 g (94%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

Etapa 4. Sinteza 7-bromo-6-metoxi-2-tosyl-2,3-dihidroizochinolin-4(1H)-onei (C176).

La o soluție de compus **C175** (4.27 g, 10 mmol) în DCM (120 mL) s-au adăugat 2 picături de DMF urmată de clorura de oxalil (6.3 g, 50 mmol) la 25 °C. După aproximativ 2 ore, amestecul a fost evaporat. Reziduul a fost dizolvat în DCM (100 mL) și răcit la aproximativ -78 °C. Clorură de aluminiu anhidră (3.32 g, 25 mmol) s-a adăugat în porții. Amestecul a fost agitat timp de 40 min la -78 °C, apoi agitat timp de 2 ore la 0 °C. Apă s-a adăugat, și DCM a fost separat și spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost triturat cu un amestec de MeOH (7.5 mL) și EtOAc (7.5 mL). Precipitatul a fost colectat prin filtrare și uscat, obținându-se compusul din titlu **C176**. Randament: 1.9 g (46%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H).

Etapa 5. Sinteza 7-bromo-6-metoxiizochinolin-4-olului (C177).

Un amestec de compus **C176** (1.9 g, 4.6 mmol) și NaHCO₃ (1.54 g, 18.5 mmol) în EtOH (50 mL) a fost încălzit la reflux timp de 2 ore, apoi răcit la aproximativ 25 °C și concentrat. Reziduul a fost tratat cu EtOAc și apă. EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C177**. Randament: 300 mg (26%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 10.50 (s. l., 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H).

Etapa 6. Sinteza 4-hidroxi-6-metoxiizochinolin-7-carbonitrilului (P24).

Un amestec de compus **C177** (100 mg, 0.39 mmol), cianură de zinc (231 mg, 2 mmol) și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (45 mg, 0.04 mmol) în 5 mL de DMF a fost agitat timp de 10 min la aproximativ 25 °C, apoi încălzit la aproximativ 140 °C pentru aproximativ 6 ore. Amestecul a fost răcit, concentrat, reziduul a fost tratat cu apă, și extras cu EtOAc. Extractul EtOAc a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **P24**. Randament: 65 mg (82%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 10.74 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H).

Prepararea 16: 8-fluoro-5-hidroxi-3-metoxi-2-naftamida (P25)Etapa 1. Sinteza metil 5-hidroxi-3-metoxi-2-naftanoatului (C178)

O soluție a compusului **C26** (40 g, 85 mmol) în THF (150 mL) a fost tratată cu fluorură de tetra-
n-butilamoniu (31 g, 119 mmol) și agitat timp de 30 minute la 25 °C. Amestecul de reacției a fost
5 neutralizat cu AcOH înainte de a fi diluat cu apă și EtOAc. Extractele EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄,
filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C178**.
Randament: 16.50 g (89%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 10.19 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H),
7.39 - 7.42 (d, 1 H), 7.19 - 7.22 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza metil 8-fluoro-5-hidroxi-3-metoxi-2-naftanoatului (C179)

O soluție de SelectFluor (3.18 g, 8.6 mmol) în DMF (10 mL) s-a adăugat lent la o soluție de
compus **C178** (2.00 g, 8.6 mmol) în DMF (20 mL) la 0 °C. După agitare peste noapte, amestecul a fost
dilat cu soluție de sare de bucătărie și extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate
pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din
titlu **C179**. Randament: 90 mg (4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 6.86
15 (dd, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -130.68.

Etapa 3. Sinteza 8-fluoro-5-hidroxi-3-metoxi-2-naftamidei (P25)

O soluție a compusului **C179** (90 mg, 0.36 mmol) în THF (4 mL) și apă (2.5 mL) a fost tratat cu
hidroxid de litiu (88 mg, 3.6 mmol) la 20 °C. După agitare peste noapte, amestecul a fost acidulat cu 1 M
HCl și concentrat până la uscat. Reziduul a fost agitat în DCM (5 mL) și tratat cu soluție de clorura de
20 oxalil (2 M, 0.27 mL) împreună cu o cantitate catalitică de DMF. După aproximativ 1 oră la 20 °C,
amestecul a fost filtrat și concentrat până la uscat. Reziduul a fost trecut în THF (2 mL) și tratat cu
amoniac în soluție de dioxan (0.5 M, 1 mL) la 20 °C. După aproximativ 1 oră, amestecul a fost filtrat și
concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **P25**. Randament
27 mg (32%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 10.17 (s. l., 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.81 (s. l., 1 H), 7.66 (s. l.,
25 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 3.98 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ -
134.39.

Prepararea 17: (S)-3,3-dimetil-1,7a-dihidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (P20)Etapa 1. Sinteza (S)-3,3-dimetil-5-(trimetilsililoxi)-1,3,7,7a-tetrahidropirolo[1,2-c]oxazolului (C30)

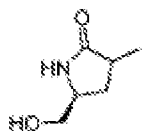
O soluție de diizopropilamină (147 mL, 1.05 mol) în THF anhidru (875 mL) a fost răcită la
aproximativ -25 °C și tratată cu n-nutilitiu (2.5 M în hexan, 387 mL, 970 mmol). Amestecul a fost agitat
la -20 °C timp de 30 minute, apoi răcit la aproximativ -70 °C. O soluție de (S)-3,3-dimetiltetra-
hidropirolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-nă (CAS 99208-71-6, 125 g, 806 mmol) în THF (163 mL) s-a adăugat,
menținând temperatura aproximativ sub -60 °C. După terminarea aditiei, amestecul a fost agitat pentru
aproximativ încă 5 minute înainte de aditia TMSCl (132 mL, 1.05 mol) la -60 °C. Amestecul a fost lăsat
să se încălzească la aproximativ -10 °C înainte de a fi concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost agitat
cu hexan anhidru (1 L) și concentrat, apoi agitat din nou cu hexan anhidru (1 L) și concentrat. Reziduul a
fost agitat cu hexan anhidru (1 L), filtrat, și concentrat la presiune redusă, obținându-se compusul din titlu
C30 care a fost folosit în Etapa 2 fără purificare ulterioară. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (m, 1 H),
4.00 (dd, 1 H), 3.75 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H),
45 0.24 (s, 9 H).

Etapa 2. Sinteza (S)-3,3-dimetil-1,7a-dihidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (P20)

Compusul crud **C30** din Etapa 1 a fost dizolvat în THF (915 mL) și tratat cu alil metil carbonat
(104 mL, 911 mmol) și acetat de paladiu(II) (9.0 g, 40 mmol). Amestecul a fost încălzit la aproximativ 65
C până când eliminarea gazului va înceta, și a fost încălzit pentru aproximativ încă 1 oră după ce a încetat
eliminarea gazului. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C și concentrat la presiune redusă. Reziduul
a fost purificat prin cromatografie pe coloană obținându-se compusul din titlu **P20**. Randament: 90 g

(73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (dd, 1 H) 6.09 (dd, 1 H) 4.60 - 4.71 (m, 1 H) 4.13 (dd, 1 H) 3.33 (dd, 1 H) 1.67 (s, 3 H) 1.56 (s, 3 H).

Prepararea 18: (5S)-5-(hidroximetil)-3-metilpirolidin-2-ona (**L1**)



5

Etapă 1. Sinteza (7aS)-3,3,6-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C31**).

La o soluție de (S)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(1H)-onă (CAS 99208-71-6, 3.0 g, 19 mmol) în 50 mL de THF s-a adăugat LDA (2 M, 12.1 mL, 20 mmol) la -78°C . Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 minute, apoi iodometan (3.03 g, 21 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost menținut timp de 10 minute la -78°C , apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25°C timp de 1 oră. Reacția a fost neutralizat prin adăugare la EtOAc (10 mL) și apă (10 mL). EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu EtOAc (50 mL x 2). Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate, obținându-se compusul din titlu **C31**. Randament 3.1 g (92%). ^1H RMN(400 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (m, 2 H), 3.42 (m, 1 H), 2.87 (dt, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.20 (s, 1.5 H), 1.19 (s, 1.5 H).

10

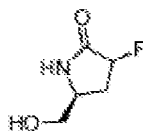
15

Etapă 2 Sinteza (5S)-5-(hidroximetil)-3-metilpirolidin-2-onei (**L1**).

O soluție a compusului **C31** (58 mg, 0.34 mmol) în MeOH (1.1 mL) a fost tratată cu acid 4-toluensulfonic (1.4 mg, 7 μmol). Amestecul format a fost agitat la 60°C timp de 4 ore. Amestecul a fost concentrat in vid, obținându-se compusul din titlu **L1**. Randament 38 mg (86%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.51 - 2.64 (m, 1 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 1.23 (s, 1.5 H), 1.21 (s, 1.5 H).

20

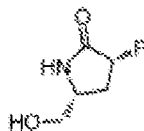
Sinteza (5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L2**).



25

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind NFSI prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.24 - 5.11 (m, 1 H), 3.83 - 3.32 (m, 3 H), 2.68 - 1.88 (m, 2 H).

Sinteza (3R,5R)-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L3**)

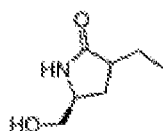


30

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind (R)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(1H)-ona (CAS 103630-36-0, Chemical Communications, **2011**, 47, 10037 - 10039) prin (S)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(1H)-onă (CAS 99208-71-6), și NFSI prin iodometan, în Etapa 1, urmat de Separarea produsilor diastereoizomerice. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.96 - 5.16 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 2 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 2.53 - 2.63 (m, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 1 H).

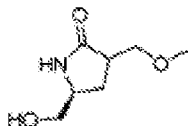
35

Sinteza (5S)-3-etil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L4**).



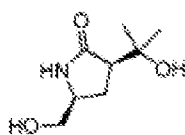
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind bromoetanul prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 - 4.17 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 2.51 - 2.65 (m, 1 H), 2.37 (s, 1 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.02 (t, 1 H), 0.95 (t, 3 H).

5 Sinteza (5S)-5-(hidroximetil)-3-(metoximetil)pirolidin-2-onei (**L5**).



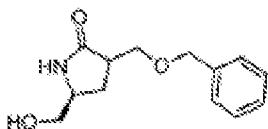
10 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind cloro(metoxi)metanul prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63 - 3.84 (m, 2 H), 3.46 - 3.63 (m, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.17 - 2.39 (m, 2 H), 1.75 - 2.05 (m, 1 H).

Sinteza (3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)pirolidin-2-onei (**L11**).



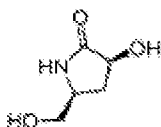
15 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind acetone prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.27 - 6.42 (m, 1 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 2.59 - 2.72 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 2 H), 1.23 (s, 6 H).

Sinteza (5S)-3-((benziloxi)metil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L12**).



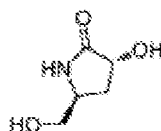
20 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind CAS 3587-60- 8 ("clorura de benziloximetil") prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 - 7.41 (m, 5 H), 6.58 (s. l., 1 H), 4.46 - 4.63 (m, 2 H), 3.61 - 3.85 (m, 4 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.98 (s, 1 H).

Sinteza o(3S,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L13**).



25 Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind CAS 104372- 31- 8 prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}-d_6$) δ 4.41 (dd, 1 H), 4.07 (dd, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.41 - 2.49 (m, 1 H), 1.45 - 1.53 (m, 1 H).

Sinteza (3R,5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L14**).

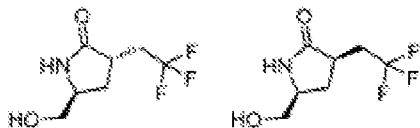


30

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind CAS 127184- 05-

8 prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ 5.79 (d, 1 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H), 4.16 (td, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.17 (d, 1 H), 1.84 - 1.95 (m, 2 H).

Sinteza (3S,5S)-5-(hidroximetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-onei (L15) și (3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-onei (L16).

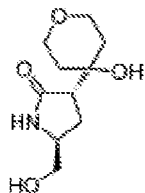


5

Acești compuși au fost obținuți în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind 1,1,1-trifluoro-2-iodoetanul, adăugat lent, prin iodometan în Etapa 1, urmat de Separarea produsilzareaelor diastereizomerice prin cromatografie pe silicvarstal înainte de Etapa 2. Aplicarea Etapei 2 la diastereoizomerii individuali a oferit compușii din titlu **L15** și **L16**. **L15**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (s. l., 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 2.74 - 2.91 (m, 2 H), 2.28 (dd, 1 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H). **L16**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (s. l., 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 2.83 - 2.98 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.45 - 2.56 (m, 1 H) 1.99 - 2.15 (m, 1 H) 1.89 (dd, 1 H) 1.51 - 1.58 (m, 1 H).

10

Sinteza (5S)-5-(hidroximetil)-3-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)pirolidin-2-onei (L20).

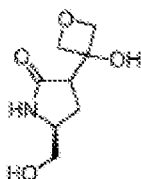


15

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind tetrahidro-4H-piran-4-ona (CAS 29943-42-8) prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 4.30 (d, 1 H), 3.60 - 3.77 (m, 4 H), 3.51 - 3.60 (m, 1 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 2.93 (t, 1 H), 2.51 (t, 1 H), 1.98 - 2.08 (m, 1 H), 1.86 - 1.94 (m, 2 H), 1.80 (ddd, 1 H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.24 (dd, 1 H).

20

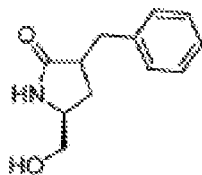
Sinteza (5S)-5-(hidroximetil)-3-(3-hidroxioxetan-3-il)pirolidin-2-onei (L22).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind CAS 6704-31-0 (oxetan-3-ona) prin iodometan în Etapa 1 pentru a obține (6S,7aS)-6-(3-hidroxioxetan-3-il)-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C81**), care a fost folosită în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ 5.82 (d, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 2 H), 4.46 (d, 1 H), 4.36 - 4.44 (m, 2 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.27 - 3.31 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H).

25

Sinteza (5S)-3-benzil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L28).

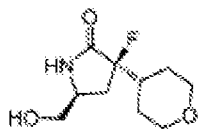


30

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind bromura de benzil prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ 7.64 (s, 1 H), 7.31 (t, 2 H), 7.24 (m, 3 H),

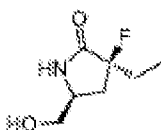
4.74 (t, 1 H), 3.16 (q, 2 H), 3.02 (dd, 1 H), 2.64 (m, 2 H), 2.54 (s, 1 H), 1.82 (m, 2 H).

Sinteza (3R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirolidin-2-onei (L31).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L1**, substituind compusulul **C49** prin compusul **C30** și NFSI prin iodometan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (dd, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.73 (d, 1 H), 3.66 – 3.64 (m, 1 H), 3.58 – 3.55 (m, 1 H), 3.47 – 3.38 (m, 2 H), 2.51 – 2.40 (m, 1 H), 2.32 – 2.26 (m, 2 H), 1.91 (ddd, 1 H), 1.80 (d, 1 H), 1.56 – 1.36 (m, 2 H).

Prepararea 19: (3S,5S)-3-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L7)



Etapa 1. Sinteza (7aS)-6-etil-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C32).

La o soluție de (S)-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(1H)-onă (CAS 99208-71-6, 1.0 g, 6.4 mmol) în 30 mL de THF s-a adăugat LDA (2 M, 4.0 mL, 8.0 mmol) la -78°C . Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 minute, apoi bromoetan (0.80 g, 7.2 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost menținut timp de 10 minute la -78°C , apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25°C timp de 25 minute. Reacția a fost neutralizată prin adăugare la EtOAc (10 mL) și apă (10 mL). EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extras suplimentar cu EtOAc (50 mL x 2). Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate, obținându-se compusul din titlu **C32**. Randament 0.80 g (68%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 - 4.18 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 1 H), 2.71 - 2.84 (m, 1 H), 2.50 - 2.65 (m, 1 H), 2.13 - 2.38 (m, 1 H), 1.77 - 1.96 (m, 1 H), 1.68 (s, 1 H), 1.64 (s, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 1.35 - 1.44 (m, 1 H), 1.02 (t, 1 H), 0.94 (t, 2 H).

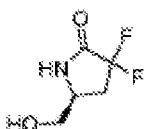
Etapa 2. Sinteza (6S,7aS)-6-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C33) și (6R,7aS)-6-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C34).

La o soluție de compus **C32** (0.80 g, 4.4 mmol) în 5 mL de THF s-a adăugat LDA (2 M, 2.8 mL, 5.6 mmol) la -78°C . Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 minute, apoi tratat cu o soluție de N-fluorobis(benzensulfonil)imidă (NFSI) (1.65 g, 5.3 mmol) în 10 mL de THF. Amestecul de reacție a fost menținut timp de 10 minute la -78°C , apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25°C timp de 1 oră. Reacția a fost neutralizată prin adăugare la EtOAc (10 mL) și apă (10 mL). EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu EtOAc (50 mL x 2). Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost dizolvat în DCM (20 mL) și filtrat. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost separat prin cromatografie pe coloană oferind compusul din titlu **C33** (Randament: 180 mg, 20%) și **C34** (Randament: 403 mg, 45%). **C33**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.17 (dd, 1 H), 3.84 - 3.95 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 2.54 (ddd, 1 H), 1.95 - 2.11 (m, 2 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.07 (t, 3 H). **C34**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 2.42 (ddd, 1 H), 1.98 - 2.11 (m, 1 H), 1.76 - 1.83 (m, 1 H), 1.71 (ddd, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.01 (t, 3 H).

Etapa 3; Sinteza (3S,5S)-3-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L7).

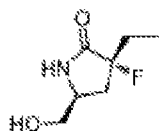
O soluție a compusului **C33** (180 mg, 0.9 mmol) în MeOH (5 mL) a fost tratat cu acid 4-toluensulfonic (23 mg, 135 μmol). Amestecul format a fost agitat la 70°C timp de 4 ore. Amestecul a fost concentrat in vid, obținându-se compusul din titlu **L7**. Randament 150 mg (100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.75 (dd, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.31 - 2.44 (m, 1 H), 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 1.68 - 1.85 (m, 1 H), 1.03 (t, 3 H).

Sinteza (S)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L6)



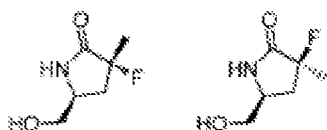
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L7**, substituind NFSI prin bromoetan în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 - 4.18 (m, 1 H), 3.78 - 3.92 (m, 1 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H), 2.04 - 2.18 (m, 1 H).

Sinteza α -(3R,5S)-3-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L8**).



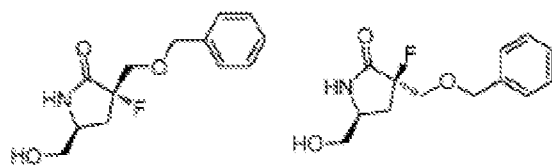
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L7**, substituind compusul **C34** prin compusul **C33** în Etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.29 - 2.47 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 1 H), 1.64 - 1.83 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H).

Sinteza (3R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-metilpirolidin-2-onei (**L9**) și (3S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-metilpirolidin-2-onei (**L10**).



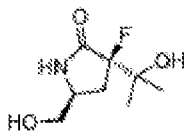
Acești compuși au fost obținuți în aceeași manieră ca și compușii **L7** și **L8**, substituind iodometanul prin bromoetan în Etapa 1, urmat de Separarea produsilor diastereoizomerice prin cromatografie înainte de Etapa 2. **L9**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.77 - 3.83 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.53 - 3.62 (m, 1 H), 2.42 - 2.60 (m, 2 H), 1.53 - 1.64 (m, 3 H). **L10**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.70 (td, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 2.26 - 2.40 (m, 1 H), 2.07 - 2.22 (m, 1 H), 1.59 (d, 3 H).

Sinteza (3S,5S)-3-((benziloxi)metil)-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L17**) și (3R,5S)-3-((benziloxi)metil)-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L18**).

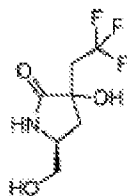


Acești compuși au fost obținuți în aceeași manieră ca și compușii **L7** și **L8**, substituind NFSI prin bromoetan în Etapa 1 și clorura de benziloximetil (CAS 3587-60-8) prin NFSI în Etapa 2, urmat de Separarea produsilor diastereoizomerice prin cromatografie. Diastereoizomerii individuali au fost apoi folosiți în Etapa 3. **L17**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 - 7.42 (m, 5 H), 6.40 - 6.55 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.88 - 4.00 (m, 1 H), 3.69 - 3.85 (m, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.35 - 2.56 (m, 1 H), 2.16 - 2.33 (m, 1 H). **L18**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1 H), 7.24 - 7.39 (m, 5 H), 4.52 - 4.63 (m, 2 H), 3.63 - 3.86 (m, 4 H), 3.48 (s, 1 H), 2.61 (d, 1 H), 1.95 - 2.13 (m, 1 H).

Sinteza (3R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-(2-hidroxipropan-2-il)pirolidin-2-onei (**L19**).

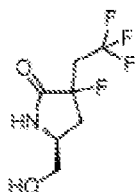


Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L7**, substituind NFSI prin bromoetan în Etapa 1 și acetona prin NFSI în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.45 - 3.42 (m, 1 H), 3.27 (s, 1 H), 2.57 - 2.49 (m, 1 H), 1.98 - 1.90 (m, 1 H), 1.86 - 1.83 (m, 3 H), 1.32 - 1.31 (m, 3 H).

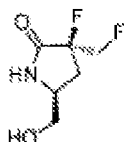
Sinteza (5S)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-onei (L21).

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L7**, substituind 1,1,1-trifluoro-2-iodoetanul, adăugat lent, prin bromoetan în Etapa 1 și CAS 104372-31-8 prin NFSI în Etapa 2. LCMS: R_t

5 = 1.128 min (213.7, MH^+); 1.258 (213.7, MH^+).

Sinteza (5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-onei (L26).

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L7**, substituind (3R,7aS)-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (CAS 170885-05-9) prin (S)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(1H)-onă (CAS 99208-71-6) și 1,1,1-trifluoro-2-iodoetanul, adăugat lent, prin bromoetan în Etapa 1. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.57 – 3.53 (m, 1 H), 3.46 – 3.38 (m, 2 H), 2.93 – 2.80 (m, 1 H), 2.70 – 2.35 (m, 2 H), 2.27 – 2.10 (m, 1 H).

Prepararea 20: (3S,5S)-3-fluoro-3-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L23).

15 Etapa 1. Sinteza (7aS)-metil 3,3-dimetil-5-oxohexahidropirol[1,2-c]oxazol-6- carboxilatului (C35).

La o soluție de (S)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onă (CAS 99208-71-6, 7.0 g, 45 mmol) în THF (70 mL) s-a adăugat LDA (2.0 M, 56.4 mL, 113 mmol) cu picătura la -78 °C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min înainte de a fi tratat cu dimetil carbonat (10.2 g, 113 mmol) într-o porție. Amestecul a fost agitat pentru aproximativ alte 10 min la -78 °C și a fost încălzit la aproximativ 25 °C și agitat timp de 1 oră. Soluția apoasă saturată de dihidrogenofosfat de potasiu s-a adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C35**. Randament: 6.8 g (71%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.43 - 4.53 (m, 1 H, diastereomer minor), 4.16 - 4.25 (m, 1 H, diastereomer major), 4.08 - 4.16 (m, 1 H, ambii diastereomeri), 3.85 (dd, 1 H, diastereomer major), 3.81 (s, 3 H, diastereomer major), 3.79 (s, 3 H, diastereomer minor), 3.64 (d, 1 H, diastereomer minor), 3.53 - 3.60 (m, 1 H, diastereomer major), 3.43 - 3.51 (m, 1 H, diastereomer minor), 2.49 - 2.57 (m, 1 H, diastereomer minor), 2.34 - 2.44 (m, 1 H, diastereomer major), 2.22 - 2.33 (m, 1 H, diastereomer major), 1.98 (dt, 1 H, diastereomer minor), 1.68 (s, 3 H, diastereomer minor), 1.67 (s, 3 H, diastereomer major), 1.48 (s, 3 H, ambii diastereomeri).

25 Etapa 2. Sinteza (7aS)-metil 6-fluoro-3,3-dimetil-5-oxohexahidropirol[1,2-c]oxazol-6- carboxilatului (C36).

O soluție a compusului **C35** (6.8 g, 32 mmol) în THF (128 mL) a fost tratată cu DBU (5.8 g, 38 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 15 min la 25 °C, apoi răcită la aproximativ 0 °C și tratată cu NFSI (12.1 g, 38 mmol). Ea a fost ținută la 0 °C timp de 15 min, apoi încălzită la aproximativ 25 °C timp de 3 ore. Amestecul a fost concentrat, și reziduul a fost diluat cu EtOAc și spălat cu 10% K_2CO_3 apos. Amestecul a fost separat și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din

titlu **C36**. Randament: 5.0 g (68%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37 - 4.33 (m, 1 H), 4.13 - 4.10 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.51 - 3.43 (m, 1 H), 2.49 - 2.42 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

Etapă 3. Sinteza (6R,7aS)-6-fluoro-6-(hidroximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C37**) și (6S,7aS)-6-fluoro-6-(hidroximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C38**).

O soluție a compusului **C36** (6.0 g, 26 mmol) în EtOH (100 mL) la 0 °C a fost tratată cu NaBH_4 (1.7 g, 44 mmol) adăugată într-o porție. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 1.5 ore înainte de a fi tratat cu 1 M HCl și apoi concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compuși din titlu **C37** (Randament: 1.8 g, 34%) și **C38** (Randament: 400 mg, 8%). **C37**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.19 (dd, 1 H), 3.80 - 4.06 (m, 3 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 2.79 (ddd, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H). **C38**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 4.19 (dd, 1 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.39 - 3.49 (m, 1 H), 2.49 (dd, 1 H), 2.40 (ddd, 1 H), 1.97 - 2.14 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H).

Etapă 4. Sinteza (6S,7aS)-6-fluoro-6-(fluorometil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C39**).

O soluție a compusului **C37** (1.5 g, 7.4 mmol) în CHCl_3 (30 mL) și piridină (3.0 mL, 37 mmol) a fost răcit până la aproximativ -78 °C și tratat cu DAST (2.1 mL, 16 mmol). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C și agitat timp de 18 ore, și apoi a fost încălzit la 45 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit până la aproximativ -78 °C și diluat prin adăugare de MeOH. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C, agitat timp de 30 min și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C39**. Randament: 450 mg (30%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.68 - 4.62 (m, 1 H), 4.58 - 4.51 (m, 1 H), 4.19 (dd, 1 H), 4.03 - 3.95 (m, 1 H), 3.49 (t, 1 H), 2.84 - 2.79 (m, 1 H), 2.14 - 2.03 (m, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).

Etapă 5. Sinteza (3S,5S)-3-fluoro-3-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L23**).

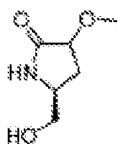
La o soluție agitată a compusului **C39** (450 mg, 2.2 mmol) în 50.4 mL de acetonitril și 5.6 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (19 mg, 0.11 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore și apoi încălzit la 90 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L23**. Randament: 260 mg (72%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (br s, 1 H), 4.73 - 4.65 (m, 1 H), 4.62 - 4.51 (m, 1 H), 3.80 - 3.74 (m, 1 H), 3.58 (br s, 1 H), 2.72 - 2.62 (m, 1 H), 2.16 - 2.07 (m, 1 H), 2.03 - 2.00 (m, 1 H).

Sinteza (3R,5S)-3-fluoro-3-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L24**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L23**, substituind **C38** prin **C37** în Etapa 4. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4.67 (dd, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 2 H).

Prepararea 21: (5S)-5-(hidroximetil)-3-metoxipirolidin-2-ona (**L25**)



Etapă 1. Sinteza (3R,7aS)-6-hidroxi-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C40**).

La o soluție de (3R,7aS)-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onă (CAS 170885-05-9, 1.0 g, 4.3 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat LDA (2.0 M, 3.0 mL) la -78 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 0.5 ore, apoi o soluție de (1R)-(-)-10-camforsulfoniloxaziridin (CAS 104372-31-8, 1.0 g, 4.7 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat cu picătura la -78 °C. Amestecul a fost agitat

la -78 °C timp de 10 min și apoi la 25 °C timp de 1.5 ore. 10 mL de EtOAc și 10 mL de apă s-au adăugat și amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu EtOAc. Extractele EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C40**. Randament: 450 mg (42%). LCMS: m/z, 250.1 (M+1), timp de retenție: 0.748 min

Etapa 2. Sinteza (3R,7aS)-6-metoxi-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C41**).

Un amestec de compus **C40** (468 mg, 1.8 mmol), oxid de argint (I) (232 mg, 1.0 mmol) și iodometan (710 mg, 5.0 mmol) în acetonitril (20 mL) a fost agitat la 25 °C timp de 6 ore. Suplimentar oxid de argint (I) (464 mg, 2.0 mmol) și iodometan (710 mg, 5.0 mmol) s-au adăugat și după aproximativ 18 ore, amestecul a fost filtrat și concentrat pentru a obține compusul din titlu **C41** care a fost folosit fără purificare ulterioară. Randament: 370mg (75%). LCMS: m/z, 263.9 (M+1), timp de retenție: 0.883 min

Etapa 3. Sinteza (5S)-5-(hidroximetil)-3-metoxipirolidin-2-onei (**L25**).

O soluție a compusului **C41** (430 mg, 1.6 mmol) în AcOH (8 mL) și apă (2 mL) a fost agitat la 75 °C timp de 30 min. Amestecul a fost concentrat, MeOH s-a adăugat, și amestecul format a fost concentrat din nou. Reziduul a fost purificat prin cromatografie oferind compusul din titlu **L25**. Randament: 204 mg (86%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6.19 (br. s, 1 H) 3.89 - 3.86 (m, 1 H), 3.68 - 3.65 (m, 2 H), 3.49 - 3.43 (m, 4 H), 2.45 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 - 2.00 (m, 1 H), 1.68 - 1.64 (m, 1 H).

Prepararea 22: (S)-6-(hidroximetil)-5-azaspiro[2.4]heptan-4-ona (**L27**)



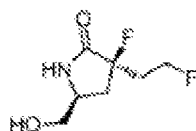
Etapa 1. Sinteza (S)-3,3'-dimetildihidro-1'H-spiro[ciclopropan-1,6'-pirolo[1,2-c]oxazol]-5'(3'H)-onei (**C42**).

O soluție de (S)-3,3-dimetiltetra-hidropirolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on[(CAS 99208-71-6, 233 mg, 1.5 mmol) în THF (10 mL) a fost tratat[cu LDA (2.0 M, 1.6 mL) la -78 °C. O soluție de 1,3,2-dioxatiolan 2,2-dioxid (CAS 1072-53-3, 242 mg, 1.9 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat într-o rată pentru a menține temperatura internă mai joasă de -65 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 10 min apoi încălzit la aproximativ -20 °C. Amestecul a fost agitat timp de 45 min și încălzit gradual la aproximativ -3 °C înainte de a fi răcit din nou la aproximativ -78 °C. LDA (2.0 M, 1.95 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost agitat timp de 10 min la -78 °C, apoi lent încălzit la aproximativ 25 °C și ținut timp de 8 ore. Amestecul a fost tratat cu o jumătate din soluția apoasă saturată de NH₄Cl și extrasă cu EtOAc. Extractele EtOAc au fost spălate cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl, uscate pe MgSO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C42**. Randament: 120 mg (44%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 - 4.21 (m, 1 H), 4.08 - 4.05 (m, 1 H), 3.43 - 3.38 (m, 1 H), 2.04 - 1.99 (m, 1 H), 1.94 - 1.90 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.19 - 1.14 (m, 1 H), 1.25 - 1.17 (m, 1 H), 1.16 - 1.14 (m, 1 H), 0.95 - 0.94 (m, 1 H), 0.93 - 0.90 (m, 1 H).

Etapa 2. Sinteza (S)-6-(hidroximetil)-5-azaspiro[2.4]heptan-4-onei (**L27**).

La o soluție agitată a compusului **C42** (120 mg, 0.66 mmol) în 4.5 mL de acetonitril și 0.5 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (12 mg, 0.06 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 90 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C și concentrat, obținându-se compusul din titlu **L27** care a fost folosită în Etapa următoare fără purificare ulterioară. Randament: 105 mg. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.82 - 3.82 (m, 1 H), 3.80 - 3.50 (m, 1 H), 2.33 - 2.30 (m, 1 H), 1.98 - 1.94 (m, 1 H), 1.04 - 1.02 (m, 2 H), 0.81 - 0.80 (m, 2 H).

Prepararea 23 (3R,5S)-3-fluoro-3-(2-fluoroetil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (**L29**)



Etapa 1. Sinteza (7aS)-6-alil-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C43**).

La soluția agitată (S)-3,3-dimetiltetra-hidropirolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-onă (CAS 99208- 71-6, 10 g, 64.5 mmol) în THF (160 mL) la -78 °C s-a adăugat LDA (2 M, 40.3 mL) și amestecul a fost agitat timp

de 0.5 ore. Bromură de alil (6.2 mL, 71 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost agitat timp de 10 min la -78 °C, apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C și agitat timp de 1 oră. Ea a fost neutralizată cu EtOAc-apă (1:1, 60 mL) și separată. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc, și extractele combinate de EtOAc uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L29**. Randament: 8.85 g (70%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 - 5.71 (m, 1 H), 5.14 - 5.02 (m, 2 H), 4.13 - 4.03 (m, 2 H), 3.40 - 3.36 (m, 1 H), 2.90 - 2.72 (m, 1 H), 2.63 - 2.42 (m, 1 H), 2.35 - 2.15 (m, 2 H), 1.95 - 1.87 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (6S,7aS)-6-alil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C44a**).

La soluția agitată de **L29** (5.0 g, 25.6 mmol) în THF (80 mL) la -78 °C s-a adăugat LDA (2 M, 16.0 mL). După aproximativ 0.5 ore, o soluție de NFSI (8.89 g, 28.2 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat și amestecul a fost agitat timp de 10 min la -78 °C. Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 25 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost neutralizat cu EtOAc - apă (1:1). Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc, și extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie oferind compusul din titlu **C44a**. Randament: 1.9 g (35%). S-a obținut de asemenea diastereomerul **C44b**. Randament: 1.1 g (20%). **C44a**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.78 - 5.68 (m, 1 H), 5.19 - 5.15 (m, 2 H), 4.30 - 4.25 (m, 1 H), 4.11 (dd, 1 H), 3.33 (t, 1 H), 2.72 - 2.65 (m, 1 H), 2.55 - 2.47 (m, 1 H), 2.37 - 2.27 (m, 1 H), 1.85 - 1.70 (m, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H). **C44b**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.85 - 5.76 (m, 1 H), 5.29 - 5.23 (m, 2 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.89 - 3.81 (m, 1 H), 3.44 (t, 1 H), 2.75 - 2.67 (m, 1 H), 2.62 - 2.51 (m, 2 H), 2.06 - 1.95 (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H).

Etapa 3. Sinteza (6R,7aS)-6-fluoro-6-(2-hidroxietil)-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C45**).

Un flux de oxigen ozonizat a fost barbotat printr-o soluție a compusului **C44a** (500 mg, 1.4 mmol) în DCM (20 mL) la -78 °C timp de 15 min. Un flux de argon a fost trecut prin amestec timp de 15 min, apoi amestecul a fost tratat cu sulfă de metil (5 mL) la -78 °C și agitat pentru aproximativ 1 oră la aproximativ -78 °C. Amestecul de reacție a fost evaporat până la uscat și reziduul a fost dizolvat în THF (18 mL) și apă (2 mL). NaBH₄ (183 mg, 4.6 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost agitat la 25 °C pentru aproximativ 2 ore. Amestecul a fost tratat cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate, obținându-se compusul din titlu **C45** ca un lichid incolor care a fost folosit fără purificare ulterioară. Randament: 370 mg (71%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 4.61 (t, 1 H), 4.11 - 4.08 (m, 1 H), 4.00 - 3.94 (m, 1 H), 3.62 - 3.52 (m, 2 H), 3.47 (t, 1 H), 2.74 - 2.69 (m, 1 H), 2.05 - 1.91 (m, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H).

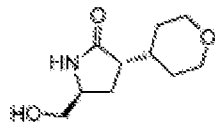
Etapa 4. Sinteza (6R,7aS)-6-fluoro-6-(2-fluoroetil)-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C46**).

La o soluție de compus **C45** (370 mg, 1.7 mmol) în CHCl₃ (15 mL) s-a adăugat piridină (0.69 mL, 8.5 mmol) urmat de DAST (0.4 mL, 3.07 mmol) la -78 °C. Amestecul a fost încălzit la aproximativ 25 °C și agitat timp de 18 ore. Amestecul a fost răcit la aproximativ -78 °C și diluat prin adăugarea lentă a MeOH. După aproximativ 2 ore 30 min la -78 °C, amestecul a fost încălzit la aproximativ 25 °C și agitat timp de 30 min înainte de a fi evaporat până la uscat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C46**. Randament: 120 mg (32%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.80 - 4.53 (m, 2 H), 4.17 - 4.14 (m, 1 H), 3.96 - 3.91 (m, 1 H), 3.46 (t, 1 H), 2.76 - 2.71 (m, 1 H), 2.34 - 2.19 (m, 2 H), 2.09 - 1.98 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H).

Etapa 5. Sinteza (3R,5S)-3-fluoro-3-(2-fluoroetil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L29**).

La o soluție agitată a compusului **C46** (130 mg, 0.62 mmol) în 5 mL de acetonitril și 0.5 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (11 mg, 0.06 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 90 °C pentru aproximativ 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu **L29**. Randament: 170 mg (83%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (s. l., 1 H), 4.52 - 4.96 (m, 2 H), 3.72 - 3.90 (m, 2 H), 3.55 - 3.72 (m, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 1 H), 2.31 - 2.51 (m, 1 H), 2.05 - 2.31 (m, 2 H).

Prepararea 24: (3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirolidin-2-ona (**L30**)



Etapa 1. Sinteza (6S,7aS)-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-3,3-dimetiltetrahidropirol-1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C47).

O soluție agitată de (S)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onă (CAS 99208-71-6, 10.0 g, 64 mmol) în THF (200 mL) a fost răcit până la aproximativ -78 °C și LDA (2 M, 80 mL, 160 mmol) s-a adăugat. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 30 min înainte ca tetrahidro-4H-piran-4-ona (CAS 29943-42-8, 15 mL, 160 mmol) în THF (50 mL) să fie adăugată. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C și agitat timp de 2 ore înainte ca reacția a fost neutralizată cu EtOAc-apă (1:1). EtOAc a fost separat și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C47**. Randament: 12 g (74%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 4.14 (m, 1 H), 3.97 – 4.07 (m, 3 H), 3.34 – 3.42 (m, 3 H), 2.59 – 2.63 (m, 1 H), 1.99 – 2.05 (m, 2 H), 1.44 – 1.67 (m, 10 H).

Etapa 2. Sinteza (S)-6-(dihidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C48).

Trietilamina (38 mL, 274 mmol) s-a adăugat la o soluție agitată a compusului **C47** (7.0 g, 27 mmol) în DCM (150 mL). Amestecul format a fost răcit până la aproximativ 0 °C și clorura de metansulfonil (10.6 mL, 137 mmol) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 25 °C și agitat timp de 16 ore înainte de a fi diluat cu DCM și apă. DCM a fost separat și stratul apos a fost extras cu DCM. Extractele DCM combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C48**. Randament 1.0 g (16%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 5.61 (dd, 1 H), 4.22 – 4.27 (m, 1 H), 4.14 – 4.15 (m, 2 H), 4.05 – 4.08 (dd, 1 H), 3.79 – 3.81 (m, 2 H), 3.40 – 3.45 (m, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 2.15 – 2.20 (m, 2 H), 2.10 (ddd, 1 H), 1.92 – 2.04 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H).

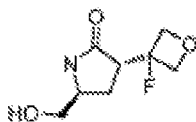
Etapa 3. Sinteza (6R,7aS)-3,3-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C49).

La o soluție agitată a compusului **C48** (1.1 g, 4.6 mmol) în EtOAc (50 mL) s-a adăugat dioxid de platină (105 mg, 0.46 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat sub aproximativ 50 psi de hidrogen la 25 °C timp de 4 ore. Amestecul a fost filtrat și solidele au fost spălate cu EtOAc. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C49**. Randament 0.75 g (68%) ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 4.14 (m, 1 H), 4.04 – 4.07 (dd, 1 H), 3.96 – 4.00 (m, 2 H), 3.34 – 3.42 (m, 3 H), 2.59 – 2.62 (m, 1 H), 1.98 – 2.05 (m, 2 H), 1.83 – 1.89 (m, 1 H), 1.65 – 1.66 (m, 3 H), 1.44 – 1.61 (m, 7 H).

Etapa 4. Sinteza (3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirolidin-2-onei (L30).

O soluție a compusului **C49** (300 mg, 1.25 mmol) în acetonitril (5 mL) și apă (0.5 mL) a fost tratată cu acid 4-toluensulfonic (11.9 mg, 0.06 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 90 °C pentru aproximativ 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L30**. Randament 225 mg (90%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.69 (s, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.47 – 3.36 (m, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.48 – 2.43 (m, 1 H), 1.99 – 2.07 (m, 2 H), 1.82 – 1.88 (m, 1 H), 1.63 – 1.66 (m, 1 H), 1.41 – 1.49 (m, 3 H).

Prepararea 25: (3R,5S)-3-(3-fluorooxetan-3-il)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L32)



Etapa 1. Sinteza (6R,7aS)-6-(3-fluorooxetan-3-il)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C50).

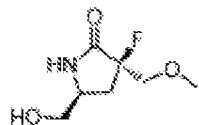
DAST (0.41 mL, 2.9 mmol) s-a adăugat cu picătura la o soluție de compus **C81** (0.51 g, 2.2 mmol) în DCM (20 mL) la -78 °C. După aproximativ 2 ore, temperatura reacției a fost mărită la

aproximativ 0 °C și ea a fost diluată cu 50 mL de soluție tampon fosfat până la aproximativ pH 7 și a fost lăsată să se încălzească la aproximativ 25 °C. DCM a fost separat și stratul apos a fost extras de două ori cu DCM. Straturile combinate de DCM au fost spălate cu NaHCO₃, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține o probă de compus **C50** (0.47 g) care a fost contaminat cu un produs secundar olefinic. Pentru a înlătura această olefină, proba a fost dizolvată în EtOH (15 mL), tratată cu catalizator Purechelman's (170 mg), și hidrogenat la 40 psi timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C50**. Randament 0.14 g (36%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 - 5.09 (m, 2 H) 4.74 - 4.87 (m, 1 H) 4.53 - 4.65 (m, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.10 - 4.15 (m, 1 H) 3.52 - 3.67 (m, 1 H) 3.47 (t, 1 H) 2.32 (ddd, 1 H) 1.75 (td, 1 H) 1.65 (s, 3 H) 1.48 (s, 3 H). S-a obținut de asemenea în Etapa 1 (6S,7aS)-3,3-dimetil-6-(oxetan-3-il)tetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C51**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 (dd, 1 H), 4.79 (dd, 1 H), 4.60 - 4.68 (m, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 1 H), 4.06 - 4.13 (m, 3 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.16 - 3.35 (m, 2 H), 2.37 (ddd, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.46 - 1.56 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (3R,5S)-3-(3-fluorooxetan-3-il)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L32**).

Compusul **C50** (130 mg, 0.56 mmol) a fost dizolvat în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă și tratat cu acid 4-toluensulfonic (5 mg, 0.03 mmol). Amestecul format a fost agitat la 25 °C timp de 18 ore, suplimentar cu agitare la aproximativ 95 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L32**. Randament 68 mg (64%). Acesta a fost folosit fără caracterizare ulterioară.

Prepararea 26: (3R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-(metoximetil)pirolidin-2-ona (**L33**)



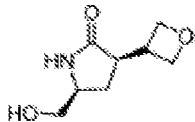
Etapa 1. Sinteza (6R,7aS)-6-fluoro-6-(metoximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C52**).

Hexametildisilazida de litiu (1 M, 1.3 mL) s-a adăugat la o soluție a compusului **C37** (180 mg, 0.89 mmol) în THF (6 mL) la 0 °C. După aproximativ 0 minute, iodometan (0.55 mL, 8.8 mmol) s-a adăugat. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C și a fost agitat timp de 12 h. Suplimentar hexametildisilazidă de litiu și iodometan s-au adăugat, și amestecul a fost agitat pentru aproximativ alte 12 ore. Reacția a fost tratată cu apă și EtOAc. EtOAc a fost separat, și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C52**. Randament: 116 mg (60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.17 (dd, 1 H), 3.99 (dd, 1 H), 3.64 - 3.78 (m, 2 H), 3.40 - 3.52 (m, 4 H), 2.78 (ddd, 1 H), 1.94 - 2.11 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (3R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-(metoximetil)pirolidin-2-onei (**L33**).

Compusul **C52** (116 mg, 0.53 mmol) a fost dizolvat în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă și tratat cu acid 4-toluensulfonic (5 mg, 0.03 mmol). Amestecul format a fost agitat la 25 °C timp de 18 ore, suplimentar cu agitare la 95 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L33**. Randament: 89 mg (94%). Acesta a fost folosită fără caracterizare ulterioară.

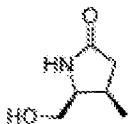
Prepararea 27: (3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-(oxetan-3-il)pirolidin-2-ona (**L34**)



Etapa 1. Sinteza (3R,5S)-5-(hidroximetil)-3-(oxetan-3-il)pirolidin-2-onei (**L34**).

La o soluție agitată a compusului **C51** (130 mg, 0.62 mmol) în 8 mL de acetonitril și 0.5 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (6 mg, 0.03 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L34**. Randament: 35 mg (33%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.04 (bs, 1 H), 4.91 (t, 1 H), 4.80 (t, 1 H), 4.69 (t, 1 H), 4.46 (t, 1 H), 3.75 - 3.80 (m, 2 H), 3.42 - 3.47 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 1 H), 2.89 - 2.96 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 2 H).

Prepararea 28: (4R,5S)-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-ona (**L36**)



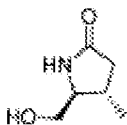
Etapa 1. Sinteza (7R,7aS)-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C53).

O suspensie de complex de bromură de cupru - sulfă de metil (11.9 g, 57 mmol) în eter (100 mL) a fost răcit până la aproximativ -10 °C și o soluție de metililitiu (1.6 M, 71.4 mL, 114 mmol) s-a adăugat lent. Amestecul a fost răcit la aproximativ -73 °C și TMSCl (7.18 mL, 57 mmol) s-a adăugat lent. După terminarea aditiei, amestecul a fost menținut timp de 15 min înainte ca compus **P20** (3.50 g, 23 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat lent. Amestecul a fost menținut suplimentar pentru aproximativ alte 75 min la -78 °C înainte de a fi lăsat să se încălzească la aproximativ 0 °C. Amestecul a fost menținut la 0 °C timp de 45 min înainte de a fi tratat cu un amestec de soluție apoasă saturată de NH₄Cl și hidroxid de amoniu. Stratul eteric a fost separat și faza apoasă a fost extrasă de două ori cu EtOAc. Extractele combinate au fost uscate pe MgSO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C53**. Randament: 2.27 g (59%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (dt, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.42 - 2.56 (m, 1 H), 2.13 (dd, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.02 (d, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (4R,5S)-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (L36).

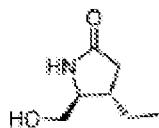
La o soluție agitată a compusului **C53** (1.00 g, 5.9 mmol) în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (8 mg, 0.04 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 95 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L36**. Randament: 0.67 g (88%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.53 - 3.71 (m, 3 H), 2.57 - 2.74 (m, 1 H), 2.36 (dd, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.11 (d, 3 H).

Sinteza (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (L35).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L36**, substituind (S)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirol-1-carboxilat (CAS 81658-27-7) prin **P20** în Etapa 1 pentru a obține (2S,3S)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metil-5-oxopirolidin-1-carboxilat (**C78**), care a fost folosit în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.60 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.27 (d, 1 H), 2.55 (dd, 1 H), 2.32 - 2.22 (m, 1 H), 1.95 (dd, 1 H), 1.15 (d, 3 H).

Sinteza (4S,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L46).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L36**, substituind CAS 170885-07-1 prin **P20**, și bromura de etilmagneziu prin metililitiu, în Etapa 1, pentru a obține (3R,7S,7aS)-7-etil-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C63**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 - 3.64 (m, 1 H), 3.42 - 3.35 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 2.01 - 1.92 (m, 2 H), 1.54 - 1.47 (m, 1 H), 1.39 - 1.32 (m, 1 H), 0.88 - 0.84 (m, 3 H).

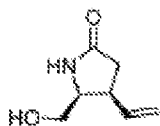
Sinteza (4R,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L47).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L36**, substituind bromura de etilmagneziu prin metililitiu în Etapa 1, pentru a obține (7R,7aS)-7-etil-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C54**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (d, 1 H),

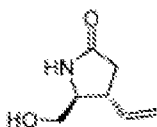
1.48 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H).

Sinteza (4S,5S)-5-(hidroximetil)-4-vinilpirolidin-2-onei (L50)



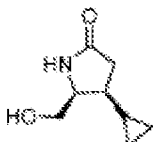
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L36**, substituind bromura de vinilmagneziu prin metililitiu în Etapa 1, pentru a obține (7S,7aS)-3,3-dimetil-7-viniltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C55**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (s. l., 1 H), 5.88 (ddd, 1 H), 5.18 (d, 1 H), 5.15 (d, 1 H), 3.75 (td, 1 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H).

Sinteza (4R,5S)-5-(hidroximetil)-4-vinilpirolidin-2-onei (L51)



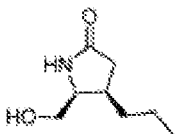
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L36**, substituind CAS 170885-07-1 prin **P20**, și bromura de vinilmagneziu prin metililitiu, în Etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.61 (s. l., 1 H), 5.74 - 5.91 (m, 1 H), 5.06 - 5.20 (m, 2 H), 3.80 (d, 1 H), 3.46 - 3.62 (m, 2 H), 2.70 - 2.87 (m, 1 H), 2.56 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 2 H).

Sinteza (4S,5S)-4-ciclopropil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L58).



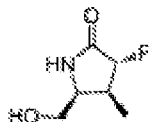
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L36**, substituind bromura de ciclopropilmagneziu prin metililitiu în Etapa 1, pentru a obține (7S,7aS)-7-ciclopropil-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C56**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.80 (d, 2 H), 3.64 (dt, 1 H), 2.23 - 2.42 (m, 2 H), 1.69 - 1.87 (m, 1 H), 0.89 (dtd, 1 H), 0.52 (dd, 2 H), 0.04 - 0.23 (m, 2 H).

Sinteza (4R,5S)-5-(hidroximetil)-4-propilpirolidin-2-onei (L59)



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L36**, substituind bromura de propilmagneziu prin metililitiu în Etapa 1, pentru a obține (7R,7aS)-3,3-dimetil-7-propiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C57**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, dmsO-d₆) δ 7.46 (br. s, 1 H), 4.63 (t, 1 H), 3.44 - 3.36 (m, 3 H), 2.37 - 2.31 (m, 1 H), 2.07 - 2.01 (dd, 1 H), 1.95 - 1.89 (dd, 1 H), 1.48 - 1.41 (m, 1 H), 1.39 - 1.20 (m, 3 H), 0.86 (t, H).

Prepararea 29: (3R,4S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-ona (L37)



Etapa 1. Sinteza (6R,7S,7aS)-6-fluoro-3,3,7-trimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C58**).

O soluție a compusului **C53** (0.93 g, 5.5 mmol) în THF (22 mL) a fost răcit până la aproximativ -78 °C și tratat cu LDA (2.0 M, 3.44 mL, 6.88 mmol). Amestecul a fost menținut la aproximativ -78 °C timp de 25 min înainte de a fi tratat cu NFSI (2.23 g, 6.8 mmol) în THF (8 mL). După agitare la -78 °C pentru alte aproximativ 5 min, amestecul a fost încălzit la aproximativ 25 °C timp de 1 oră. Etil acetat și apă s-au adăugat, și amestecul a fost concentrat la presiune redusă pentru a elimina THF prezent. Amestecul a fost extras de două ori cu EtOAc, și extractele combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C58**. Randament: 0.56 g (55%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.58 - 4.77 (m, 1 H), 4.54 (dtd, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.05 (d, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -184.92. S-a obținut de asemenea (6S,7S,7aS)-6-fluoro-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C59**). Randament: 0.11 g (11%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.25 (dd, 1 H), 3.95 - 4.10 (m, 2 H), 3.71 - 3.82 (m, 1 H), 2.86 - 3.03 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.01 (dd, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -202.08.

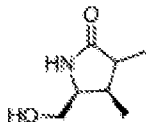
Etapă 2. Sinteza (3R,4S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (**L37**).

La o soluție agitată a compusului **C58** (590 mg, 3.1 mmol) în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (27 mg, 0.16 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L37**. Randament: 451 mg (97%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94 (s. l., 1 H), 4.94 (dd, 1 H), 3.66 - 3.77 (m, 2 H), 3.60 - 3.66 (m, 1 H), 2.93 (t, 1 H), 2.61 - 2.81 (m, 1 H), 1.29 (d, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -194.85.

Sinteza (3S,4S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (**L38**).

Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind compusul **C59** prin compusul **C58** în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (s. l., 1 H), 4.86 (dd, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 2.67 - 2.80 (m, 1 H), 1.96 (s. l., 1 H), 1.10 (dd, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -201.74.

Sinteza (4R,5S)-5-(hidroximetil)-3,4-dimetilpirolidin-2-onei (**L48**).

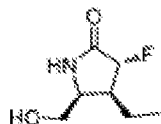


Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind iodometanul prin NFSI în Etapa 1, pentru a obține (7R,7aS)-3,3,6,7-tetrametiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C60**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.75 - 3.50 (m, 3 H), 2.70 - 2.58 (m, 1 H), 2.29 - 2.15 (m, 1 H), 1.21 - 1.05 (d suprapus, 6 H).

Sinteza (3S,4S,5S)-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L54**).

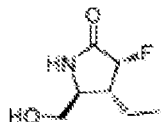
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind compusul **C54** prin compusul **C53** în Etapa 1, obținându-se (6S,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C61**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s. l., 1 H), 4.80 (dd, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.48 (br. s, 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.49 (dt, 1 H), 1.04 (t, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -198.72. S-a obținut de asemenea în Etapa 1 (6R,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C62**). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 4.78 (dd, 1 H), 4.40 (dt, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.30 - 2.46 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.52 (ddd, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H).

Sinteza (3R,4S,5S)-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L55**).



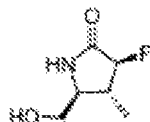
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind compusul **C62** prin compusul **C58** în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, dms_o-d₆) δ 8.05 (br. s, 1 H), 4.88 (dd, 1 H), 3.48 - 3.46 (m, 1 H), 3.41 - 3.38 (m, 2 H), 2.32 - 2.23 (m, 1 H), 1.62 - 1.55 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -189.64.

Sinteza (3R,4R,5S)-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L57**).



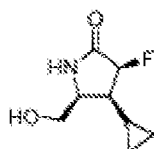
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind compusul **C63** prin compusul **C53** în Etapa 1, pentru a obține (3R,6R,7R,7aS)-7-etil-6-fluoro-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirolidin-2-one (**C64**), care a fost folosită în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.92 (dd, 1 H), 3.83 – 3.80 (m, 1 H), 3.56 – 3.48 (m, 2 H), 2.17 – 2.10 (m, 1 H), 1.76 – 1.70 (m, 1 H), 1.52 – 1.46 (m, 1 H), 0.99 (t, 1 H).

Sinteza (3S,4R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (**L90**).



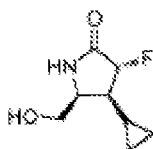
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind compusul **C78** prin compusul **C53** în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s. l., 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 3.28 - 3.37 (m, 1 H), 2.24 - 2.37 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H).

Sinteza (3S,4S,5S)-4-ciclopropil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L119**).



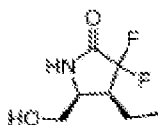
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind compusul **C56** prin compusul **C53** în Etapa 1, pentru a obține (6S,7S,7aS)-7-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolidin-2-one (**C162**), care a fost folosită în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4.85 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 1.74 - 1.94 (m, 1 H), 0.78 - 0.94 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 2 H), 0.23 - 0.37 (m, 2 H). A fost de asemenea obținut în Etapa 1 (6R,7S,7aS)-7-ciclopropil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolidin-2-one (**C163**). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (d, 1 H), 4.44 - 4.57 (m, 1 H), 3.94 - 4.09 (m, 2 H), 1.70 - 1.76 (m, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 0.55 - 0.73 (m, 3 H), 0.29 - 0.38 (m, 1 H), 0.17 - 0.27 (m, 1 H).

Sinteza (3R,4S,5S)-4-ciclopropil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L120**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L37**, substituind compusul **C163** prin compusul **C58** în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.13 (dd, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 2 H), 1.71 - 1.92 (m, 1 H), 1.08 (dtd, 1 H), 0.51 - 0.70 (m, 2 H), 0.37 (dq, 1 H), 0.14 - 0.26 (m, 1 H).

Prepararea 30: (4S,5S)-4-etil-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L40**).



Etapa 1. Sinteza (7S,7aS)-7-etil-6,6-difluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolidin-2-onei (**C65**).

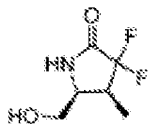
O soluție a compusului **C62** (0.80 g, 4.0 mmol) în THF (30 mL) a fost tratat cu LDA (2 M, 4.97 mL, 9.94 mmol) lent la -78°C . Amestecul a fost ținut la aproximativ -78°C timp de 45 min înainte de

adiția soluției de NFSI (1.63 g, 5.17 mmol) în THF (10 mL). Amestecul a fost menținută la -78 °C timp de 15 min după terminarea adiției, apoi a fost încălzit la aproximativ 25 °C timp de 2 ore. Apă și EtOAc s-au adăugat și EtOAc a fost separat. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc, și extractele EtOAc combinate au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C65**. Randament: 350 mg (40%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 4.24 (dd, 1 H), 4.09 (dd, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 2.80 – 2.76 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.53 – 1.38 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 0.92 (t, 3 H).

Etapă 2. Sinteza (4S,5S)-4-etil-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L40**).

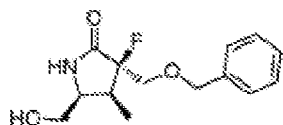
La o soluție agitată a compusului **C65** (350 mg, 1.91 mmol) în 14 mL de acetonitril și 1.6 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (18 mg, 0.09 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L40**. Randament: 260 mg (76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (br. s, 1 H), 3.78 – 3.75 (m, 2 H), 3.53 – 3.51 (m, 1 H), 2.65 – 2.52 (m, 1 H), 1.89 (br. s, 1 H), 1.79 – 1.69 (m, 1 H), 1.52 – 1.45 (m, 1 H), 1.08 (t, 3 H).

Sinteza (4S,5S)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-unul (**L39**)



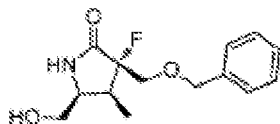
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L40**, substituind compusul **C58** prin compusul **C62** în Etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 - 3.48 (m, 2 H), 3.29 - 2.71 (m, 1 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 1.18 - 1.06 (d, 3 H).

Sinteza (3R,4S,5S)-3-((benziloxi)metil)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (**L41**)



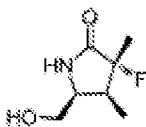
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L40**, substituind compusul **C58** prin compusul **C62**, și clorura de benziloximetil (CAS 3587-60-8) prin NFSI, în Etapa 1 pentru a obține (6R,7S,7aS)-6-((benziloxi)metil)-6-fluoro-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C66**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 7.41 (m, 5 H), 4.57 (d, 2 H), 3.47 - 3.86 (m, 5 H), 2.71 - 2.93 (m, 1 H), 1.04 (d, 3 H). A fost de asemenea obținut în Etapa 1 (6S,7S,7aS)-6-((benziloxi)metil)-6-fluoro-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C67**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.40 (m, 5 H), 4.68 (d, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 4.45 - 4.51 (m, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.59 - 3.74 (m, 2 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 0.99 (d, 3 H).

Sinteza (3S,4S,5S)-3-((benziloxi)metil)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (**L42**).



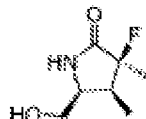
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L40**, substituind compusul **C67** prin compusul **C65** în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 - 7.45 (m, 5 H), 6.85 (s. l., 1 H), 4.60 (s, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 1 H), 3.65 - 3.86 (m, 3 H), 3.44 (dd, 1 H), 2.32 - 2.55 (m, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H).

Sinteza (3R,4S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3,4-dimetilpirolidin-2-onei (**L44**)



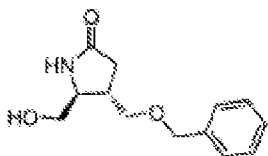
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L40**, substituind compusul **C60** prin compusul **C62** în Etapa 1, pentru a obține (6R,7S,7aS)-6-fluoro-3,3,6,7-tetrametiltetrahidropirolidin-2-one (**C68**), care a fost folosită în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.90 – 4.78 (m, 2 H), 3.74 – 3.59 (m, 1 H), 2.81 – 2.66 (m, 1 H), 1.42 (dd, 3 H), (1.04 (d, 3 H). De asemenea a fost obținut în etapa 1 (6S,7S,7aS)-6-fluoro-3,3,6,7-tetrametiltetrahidropirolidin-2-one (**C69**).

Sinteza (3S,4S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3,4-dimetilpirolidin-2-onei (**L45**)



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L40**, substituind compusul **C69** prin compusul **C65** în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.59 - 3.56 (m, 2 H), 3.46 - 3.44 (m, 1 H), 2.41 - 2.22 (m, 1 H), 1.48 - 1.39 (m, 3 H), 1.10 - 1.01 (m, 3 H).

Prepararea 31: (4S,5S)-4-((benziloxi)metil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L43**)



Etapa 1. Sinteza (3R,7R,7aS)-3-(4-metoxifenil)-7-(2-metilprop-1-en-1-il)tetrahidropirolidin-2-onei (**C70**).

La o soluție de bromură de cupru/sulfă de metil (6.24 g, 30.2 mmol) în THF (120 mL) s-a adăugat lent bromura de 2-metil-1-propenilmagneziu (0.5 M, 121.605 mmol) la -15 °C. După aproximativ 2 ore 15 min, amestecul a fost răcit până la aproximativ -78 °C. O soluție de CAS 170885-07-1 (1.4 g, 6.0 mmol) și TMSCl (1.3 g, 12.1 mmol) în THF (25 mL) s-a adăugat timp de 15 min. După aproximativ 2 ore 1 oră, NH₄Cl apos s-a adăugat la amestec și ea a fost lăsată să se încălzească la aproximativ 25 °C. Etil acetat s-a adăugat și EtOAc a fost separat, uscat pe Na₂SO₄ filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C70**. Randament: 1.1 g (64.0%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.30 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 5.27 (dt, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.59 - 3.65 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.46 - 2.52 (s, 1 H), 1.67 (d, 3 H), 1.61 (d, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (3R,7S,7aS)-7-(hidroximetil)-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirolidin-2-onei (**C71**).

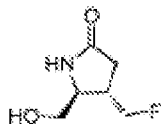
O soluție a compusului **C70** (1.1 g, 3.8 mmol) în DCM (20 mL) a fost tratat cu ozon la -78 °C. Deoarece mai era prezent un exces de ozon, sulfă de metil (5 mL) s-a adăugat lent. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 1 oră înainte de a fi evaporat până la uscat. Reziduul a fost dizolvat în 9 mL de THF și 1 mL de apă și tratat cu NaBH₄ (307 mg, 7.6 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 25 °C înainte de a fi tratat cu NH₄Cl apos și EtOAc. Extractele EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C71**. Randament: 460 mg (46%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.29 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 4.87 (t, 1 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.40 - 3.55 (m, 3 H), 2.39 - 2.55 (m, 3 H).

Etapa 3. Sinteza (4S,5S)-4-((benziloxi)metil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L43**).

O soluție a compusului **C71** (220 mg, 0.84 mmol) în DMF (4.2 mL) a fost răcit până la aproximativ 0 °C și tratată cu hidruură de sodiu (60%, 40 mg, 1.0 mmol) urmată de (bromometil)benzen (0.11 mL, 0.92 mmol). Amestecul a fost ținut timp de 1 oră la 0 °C înainte de a fi diluat cu apă. Amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele au fost uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost folosit în tratarea cu acid 4-toluensulfonic în acetonitril și apă, obținându-se compusul din titlu **L43**. Randament: 100 mg (51%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.52 (s, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 5 H), 4.77 (t, 1

H), 4.48 (s, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 3 H), 3.26 - 3.35 (m, 2 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H).

Prepararea 32: (4S,5S)-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L49)



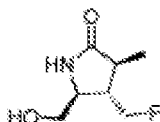
Etapă 1. Sinteza (3R,7S,7aS)-7-(fluorometil)-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C72).

O soluție a compusului **C71** (460 mg, 1.75 mmol) și 2,6-lutidină (468mg, 4.37 mmol) în DCM la 0 °C a fost tratat cu DAST (563 mg, 3.5 mmol). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 5 ore înainte de a fi diluat cu NaHCO₃ saturat apos și extras cu DCM. Extractele DCM combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C72**. Randament: 410 mg (88%). LCMS: m/z, 265.3 (M+1), timp de retenție: 1.602 min.

Etapă 2. Sinteza (4S,5S)-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L49).

La o soluție agitată a compusului **C71** (100 mg, 0.38 mmol) în 9 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (3 mg, 0.02 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C până când solventul a fost evaporat. Suplimentar acetonitril și apă s-au adăugat și operația a fost repetată de câteva ori. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L49**. Randament: 50 mg (90%). Na₂SO₄ RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.53 - 4.51 (m, 1 H), 4.41 - 4.40 (m, 1 H), 3.66 - 3.53 (m, 3 H), 2.65 - 2.54 (m, 2 H), 2.21 - 2.16 (m, 1 H).

Prepararea 33: (3S,4S,5S)-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)-3-metilpirolidin-2-ona (L52)



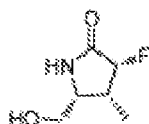
Etapă 1. Sinteza (3R,7S,7aS)-7-(fluorometil)-3-(4-metoxifenil)-6-metiltetrahidro-pirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C73).

La o soluție de compus **C73** (160 mg, 0.61 mmol) în THF (3 mL) la -78 °C s-a adăugat LDA (2 M, 0.38 mL). Amestecul a fost agitat timp de 0.5 ore înainte ca iodometanul (107 mg, 0.76 mmol) să fie adăugat. Amestecul a fost menținut timp de 10 min la -78 °C înainte ca el să fie încălzit la aproximativ 25 °C și agitat timp de 1 oră. EtOAc și apă s-au adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele EtOAc combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu **C73**. Randament: 140 mg (82%). LCMS: m/z, 279 (M+1), timp de retenție: 1.244 min.

Etapă 2. Sinteza (3S,4S,5S)-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)-3-metilpirolidin-2-onei (L52).

O soluție a compusului **C73** (140 mg, 0.5 mmol) în 6.5 mL de AcOH și 3.5 mL de apă a fost încălzit până la aproximativ 90 °C timp de 40 min înainte de a fi evaporat până la uscat. Reziduul a fost dizolvat în 25 mL de MeOH și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L52**. Randament: 70 mg (87%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.62 - 4.51 (d, 2 H), 3.71 - 3.68 (m, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 2.41 - 2.39 (m, 1 H), 2.23 - 2.10 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H).

Prepararea 34: (3R,4R,5R)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-ona (L53)



Etapă 1. Sinteza (7aR)-3,3-dimetil-6-(fenilselanil)tetrahidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei

(C74). LDA (2 M, 41.9 mL) s-a adăugat la soluția de (R)-3,3-dimetiltetra-hidropirolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-onă (CAS 103630-36-0, 10 g, 64.4 mmol) în THF (130 mL) la aproximativ -78 °C. După aproximativ 2 ore 30 min, difenil diselenid (24.13 g, 77.3 mmol) în THF (125 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost ținut la -78 °C timp de 30 min înainte de a fi încălzit la aproximativ 25 °C timp de 1 oră. Etil acetat și apă s-au adăugat, și amestecul a fost concentrat parțial înainte de a fi extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu C74. Randament: 12.0 g (60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 - 7.64 (m, 2 H), 7.38 - 7.27 (m, 3 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.12 - 4.07 (m, 1 H), 3.98 - 3.92 (m, 2 H), 3.72 - 3.64 (m, 1 H), 3.31 (t, 1 H), 3.13 (t, 1 H), 2.59 - 2.53 (m, 1 H), 2.33 (dd, 2 H), 1.84 - 1.75 (m, 1 H), 1.62 și 1.56 (s, 3 H), 1.59 (s, 3 H), 1.44 și 1.28 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (R)-3,3-dimetil-1,7a-dihidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C75).

O soluție a compusului C74 (12.0 g, 38.7 mmol) în DCM (150 mL) și piridină (6.8 mL) la 0 °C a fost tratat cu soluție de peroxid de hidrogen de 30% (17.86 mL, 128 mmol). Amestecul a fost ținut la 0 °C timp de 30 min înainte de a fi încălzit lent la aproximativ 25 °C. După aproximativ 2 ore 3 ore, amestecul a fost diluat cu DCM (100 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Extractul DCM au fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu C75. Randament: 4.0 g (68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (dd, 1 H), 6.09 (dd, 1 H), 4.66 - 4.62 (m, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H).

Etapa 3. Sinteza (7S,7aR)-3,3,7-trimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C76).

Metilitiu (1.6 M, 34.7 mL) s-a adăugat la o suspensie de complex de bromură de cupru – dimetilsulfă (5.7g, 27.8 mmol) în eter dietilic (40 mL) la -10 °C. După terminarea adiecției, soluția a fost răcit până la aproximativ -78 °C. După aproximativ 2 ore 10 min, TMSCl (3.5 mL, 27.7 mmol) s-a adăugat, urmat de o soluție a compusului C75 (1.7 g, 11.1 mmol) în THF (28 mL). Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 2 ore. apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 20 °C timp de 1 oră. Un amestec de NH₄Cl apos și hidroxid de amoniu s-a adăugat la agitare, după care amestecul a fost diluat cu EtOAc. EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu C76. Randament: 1.75 g (93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.33 - 4.28 (m, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.71 (t, 1 H), 2.97 (dd, 1 H), 2.50 - 2.43 (m, 1 H), 2.11 (d, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.01 (d, 3 H).

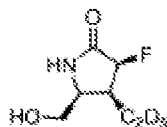
Etapa 4. Sinteza (6R,7R,7aR)-6-fluoro-3,3,7-trimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C77).

LDA (1.8 M, 7.03 mL) s-a adăugat la -78 °C la soluția compusului C76 (1.427 g, 8.4 mmol) în THF (27 mL). După aproximativ 1 oră, o soluție de NFSI (3.43 g, 10.5 mmol) în THF (8 mL) s-a adăugat. După aproximativ 5 min, amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C. După aproximativ 3 ore, EtOAc și apă s-au adăugat, și amestecul a fost concentrat parțial înainte de a fi extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe MgSO₄, filtrate, și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în DCM și filtrat. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu C77. Randament: 282 mg (18%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 5.27 (dd, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.72 (t, 1 H), 2.94 (quind, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 0.90 (dd, 3 H).

Etapa 5. Sinteza (3R,4R,5R)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-onei (L53).

La o soluție agitată a compusului C77 (280 mg, 1.5 mmol) în 9 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (15 mg 0.07 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu L53. Randament: 169 mg (77%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 6.56 (br. s, 1 H), 4.83 (dd, 1 H), 3.52 - 3.67 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 2.83 - 2.94 (m, 1 H), 2.63 - 2.80 (m, 1 H), 0.98 (dd, 3 H).

Prepararea 35: (3S,4S,5S)-4-etil-d5-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L56).



Etapa 1. Sinteza (7R,7aS)-7-etil-d₅-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C79).

O soluție de perdeuterobromură de etilmagneziu a fost obținută din 11.06 g (97 mmol) de etil-d₅ bromură și magneziu metalic (2.73 g, 112 mmol) în 80 mL de THF. O porție din această soluție (43.5 mL) s-a adăugat la o suspensie de complex de bromură de cupru – sulfă de metil (6.78 g, 32.6 mmol) complex în THF (40 mL) la -10 °C. Amestecul a fost agitat la -10 °C timp de 10 min înainte de a fi răcit la aproximativ -78 °C. Clorotrimetilsilan (3.55 g, 32.6 mmol) s-a adăugat. După aproximativ 2 ore 15 min, compusul **P20** (2.0 g, 13.1 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost ținut la -78 °C timp de 30 min înainte de a fi încălzit la aproximativ 25°C timp de 18 ore. Un amestec de NH₄Cl apos și hidroxid de amoniu s-a adăugat la agitare, după care amestecul a fost diluat cu EtOAc și filtrat. EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu NaHCO₃, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C79**. Randament: 850 mg (35%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H).

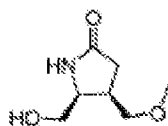
Etapa 2. Sinteza (6S,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C80).

O soluție a compusului **C79** (512 mg, 2.7 mmol) în 2-metilTHF (12.5 mL) a fost tratat la -78 °C cu hexametildisilazidă de litiu (1 M, 3.0 mL) și amestecul a fost ținut timp de 45 min la -78 °C înainte de a fi adăugat la -78 °C în soluție de NSFI (1.12 g, 3.54 mmol) în 2-metilTHF (12.5 mL). Amestecul a fost ținut la -78 °C pentru aproximativ 30 min, apoi apă (10 mL) și EtOAc (10 mL) s-au adăugat. EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (10 mL). Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de iodură de sodiu, soluție de tiosulfat de sodiu, soluție de NaOH, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu **C80**. Randament: 94 mg (17%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 5.26 (dd, 1 H), 3.95 - 4.08 (m, 2 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 2.62 - 2.75 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H).

Etapa 3. Sinteza (3S,4S,5S)-4-etil-d₅-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L56).

La o soluție agitată a compusului **C80** (94 mg, 0.46 mmol) în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (4 mg, 0.02 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 90 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L56**. Randament: 51 mg (67%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 6.76 (s. l., 1 H), 4.73 (dd, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 1 H), 2.85 (t, 1 H), 2.40 (dt, 1 H).

Prepararea 36: (4R,5S)-5-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-ona (L60)



Etapa 1. Sinteza (7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C82).

Un flux de oxigen ozonizat a fost barbotat printr-o soluție a compusului **C55** (1.95 g, 10.8 mmol) în DCM (49 mL) și MeOH (16 mL) la -78 °C timp de 2 ore. Sulfură de metil (10 mL) s-a adăugat la -78 °C, urmată de NaBH₄ (2.44 g, 64.6 mmol) la aceeași temperatură. După aproximativ 2 ore 30 min, reacția a fost încălzită la aproximativ 0 °C și agitată timp de 2 ore. Etil acetat s-a adăugat, și amestecul a fost spălat cu apă, apoi soluție de sare de bucătărie. Extratele EtOAc combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C82**. Randament: 1.2 g (60%). ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 – 4.34 (m, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.86 (dd, 1 H), 3.72 – 3.62 (m, 2 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.58 – 2.53 (m, 1 H), 2.25 (d, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (7R,7aS)-7-(metoximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei

(C83).

La o soluție agitată a compusului **C55** (1.4 g, 7.5 mmol) în THF (40 mL) s-a adăugat oxid de argint (I) proaspăt preparat (17.48 g, 75.7 mmol), urmat de iodometan (5.37 g, 37.8 mmol). Amestecul a fost încălzit la 70 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C83**. Randament: 1.1 g (73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36 – 4.30 (m, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.39 – 3.25 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.93 (dd, 1 H), 2.61 – 2.53 (m, 1 H), 2.22 (dd, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H).

Etapa 3. Sinteza (4R,5S)-5-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-onei (L60).

La o soluție agitată a compusului **C83** (200 mg, 1.0 mmol) în 18.8 mL de acetonitril și 2.1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (9 mg, 0.05 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L60**. Randament: 150 mg (93%). ¹H RMN (400 MHz, dms_o-d₆) δ 3.49 – 3.34 (m, 5 H), 3.32 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 2.73 – 2.60 (m, 1 H), 2.09 – 1.95 (m, 2 H).

Prepararea 37: (4R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-ona (L61)

Etapa 1. Sinteza (7R,7aS)-6-fluoro-7-(metoximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C84).

O soluție a compusului **C83** (250 mg, 1.3 mmol) în THF (10 mL) a fost tratată cu hexametildisilazidă de litiu (1 M, 2.13 mL) la -78 °C și ținută timp de 30 min înainte de adăugarea soluției de NFSI (436 mg, 1.4 mmol) în THF (10 mL). Amestecul a fost menținut timp de 30 min la -78 °C și apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C pentru aproximativ 1 oră. Apă și EtOAc s-au adăugat și fazele au fost separate. Extractele EtOAc au fost spălate cu soluție de iodură de sodiu, soluție de tiosulfat de sodiu, soluție de NaOH, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C84**. Randament: 90 mg (33%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.88 (d, 1 H), 4.51 – 4.46 (m, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.70 (dd, 1 H), 3.49 – 3.44 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.74 – 2.63 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H). S-a obținut de asemenea (7R,7aS)-6,6-difluoro-7-(metoximetil)-3,3-dimetiltetrahidro-pirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-unul (**C85**). Randament 45 mg (15%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 – 4.19 (m, 1 H), 4.08 (dd, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.55 (dd, 1 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.94 – 2.85 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H).

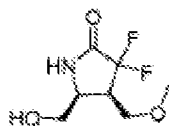
Etapa 2. Sinteza (7R,7aS)-6-fluoro-7-(metoximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C86).

O soluție a compusului **C84** (125 mg, 0.575 mmol) în THF (10 mL) a fost tratată cu hexametildisilazidă de potasiu (1 M, 0.115 mL) la 0 °C. După aproximativ 2 ore 5 min, amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 2 ore. Dihidrogenofosfat de sodiu apos s-a adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate, obținându-se compusul din titlu **C86**. Randament: 115 mg (92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (dd, 1 H, diastereomer 1), 4.89 (d, 1 H, diastereomer 2), 4.51 – 4.47 (m, 1 H, diastereomer 2), 4.07 – 4.01 (m, 2 H, diastereomer 1), 3.96 (dd, 1 H, diastereomer 2), 3.83 – 3.78 (m, 1 H, diastereomer 1), 3.70 (dd, 1 H, diastereomer 2), 3.57 – 3.53 (m, 1 H, diastereomer 1), 3.49 – 3.44 (m, 2 H, diastereomer 2), 3.47 – 3.43 (m, 1 H, diastereomer 1), 3.31 (s, 3 H, diastereomer 2), 3.30 (s, 3 H, diastereomer 1), 3.04 – 3.00 (m, 1 H, diastereomer 1), 2.74 – 2.63 (m, 1 H, diastereomer 2), 1.67 (s, 3 H, diastereomer 1), 1.63 (s, 3 H, diastereomer 2), 1.49 (s, 3 H, diastereomer 1), 1.46 (s, 3 H, diastereomer 2).

Etapa 3. Sinteza (4R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-onei (L61).

La o soluție agitată a compusului **C86** (130 mg, 0.6 mmol) în 10 mL de acetonitril și 0.6 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (6 mg, 0.03 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu **L61**. Randament: 80 mg (76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (dd, 1 H, diastereomer 1), 4.94 (dd, 1 H, diastereomer 2), 3.85 – 3.54 (m, 10 H, diastereomeri 1 și 2), 3.42 (s, 3 H, diastereomer 1), 3.37 (s, 3 H, diastereomer 2), 2.95 – 2.84 (m, 2 H, diastereomeri 1 și 2).

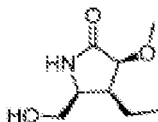
Sinteza (4R,5S)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-onei (L63)



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L61**, substituind compusul **C85** prin compusul **C86** în Etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.88 – 3.81 (m, 2 H), 3.75 – 3.71 (m, 1 H), 3.66 – 3.61 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.05 – 2.95 (m, 1 H).

5

Prepararea 38: (3S,4S,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)-3-metoxipirolidin-2-onei (**L66**)



Etapa 1. Sinteza (7S,7aS)-7-etil-6-hidroxi-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (**C87**).

10 O soluție a compusului **C54** (1.0 g, 5.5 mmol) în THF (25 mL) a fost tratată cu LDA (3.4 mL, 6.8 mmol) la -78°C . Amestecul a fost ținut timp de 20 min și apoi tratat cu o soluție de (1R)-(-)-(10-camforsulfonyl)oxaziridină (CAS 104372-31-8, 1.50 g, 6.5 mmol) în THF (5 mL). După aproximativ 30 min, amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25°C timp de 30 min. Metanol (2 mL) s-a adăugat și amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se

15 compusul din titlu **C87**. Randament: 800 mg (73%). Acesta a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Etapa 2. Sinteza (6S,7S,7aS)-7-etil-6-metoxi-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (**C88**).

20 La o soluție agitată a compusului **C87** (800 mg, 4.0 mmol) în THF (50 mL) s-a adăugat oxid de argint (I) proaspăt preparat (9.3 g, 40.2 mmol), urmat de iometan (1.25 mL, 20.1 mmol). Amestecul a fost încălzit la 75°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25°C , filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **C88**. Randament: 180 mg (21%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.09 (d, 1 H), 4.04 – 3.96 (m, 2 H), 3.70 – 3.66 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.52 – 2.50 (m, 1 H), 1.69 – 1.64 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.48 – 1.41 (m, 1 H), 1.47 (s, 3 H), 0.90 (t, 3 H). A fost obținută de asemenea (6R,7S,7aS)-7-etil-6-metoxi-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-

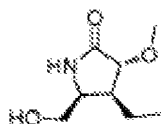
25 5(3H)-ona (**C89**). Randament: 375 mg (44%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.44 – 4.40 (m, 1 H), 3.92 – 3.89 (m, 1 H), 3.66 (s, 1 H), 3.64 – 3.59 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.17 – 2.12 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.50 – 1.41 (m, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.38 – 1.30 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H).

Etapa 3. Sinteza (3S,4S,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)-3-metoxipirolidin-2-onei (**L66**).

30 La o soluție agitată a compusului **C88** (180 mg, 0.8 mmol) în 9 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (7 mg, 0.04 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 90°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25°C , concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie, obținându-se compusul din titlu **L66**. Randament: 75 mg (51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (l, 1 H), 3.68 – 3.64 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.57 (d, 1 H), 3.48 (s.l., 1 H), 2.84 (s.l., 1 H), 2.42 – 2.30 (m, 1 H), 1.64 – 1.58 (m, 1 H), 1.47 – 1.33 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H).

35

Sinteza (3R,4S,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)-3-metoxipirolidin-2-onei (**L67**).

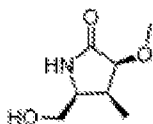


Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L66**, substituind compusul **C89** prin compusul **C88** în Etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.10 (s.l., 1 H), 3.75 – 3.70 (m, 2 H), 3.63

40

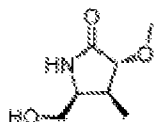
(s, 3 H), 3.62 – 3.60 (m, 2 H), 2.35 – 2.27 (m, 1 H), 2.12 (s.l., 1 H), 1.73 – 1.64 (m, 1 H), 1.61 – 1.52 (m, 1 H), 1.00 (t, 3 H).

Sinteza (3S,4S,5S)-5-(hidroximetil)-3-metoksi-4-metilpirolidin-2-onei (L64).



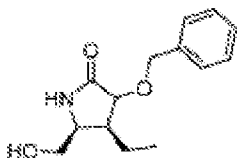
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L66**, substituind compusul **C53** prin compusul **C54** în Etapa 1 pentru a obține (7S,7aS)-6-hidroxi-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C90**). Aplicarea Etapei 2 la compusul **C90** a oferit (6S,7S,7aS)-6-metoksi-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C91**) și (6R,7S,7aS)-6-metoksi-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C92**). Aplicarea Etapei 3 la compusul **C91** a oferit compusul din titlu **L64**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65 – 3.62 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 3.48 (s.l., 1 H), 2.69 – 2.64 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H).

Sinteza (3R,4S,5S)-5-(hidroximetil)-3-metoksi-4-metilpirolidin-2-onei (L65).



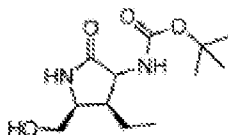
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L64**, substituind compusul **C92** prin compusul **C91** în Etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.37 (s.l., 1 H), 3.74 – 3.64 (m, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 – 3.55 (m, 1 H), 2.53 – 2.47 (m, 1 H), 2.45 (s.l., 1 H), 1.20 (d, 3 H).

Sinteza (4S,5S)-3-(benziloxi)-4-etil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L68).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L66**, substituind (bromometil)benzen pentru iodometan în Etapa 2 și folosind amestecul de diastereomeri format în Etapa 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.26 (m, 5 H, ambii diastereomeri), 6.27 (s.l., 1 H, ambii diastereomeri), 5.15 (d, 1 H, diastereomer 1), 5.01 (d, 1 H, diastereomer 2), 4.71 (d, 1 H, ambii diastereomeri), 3.93 (d, 1 H, diastereomer 1), 3.78 (d, 1 H, diastereomer 2), 3.69 – 3.60 (m, 3 H, ambii diastereomeri), 2.40 – 2.32 (m, 1 H, ambii diastereomeri), 1.69 – 1.63 (m, 1 H, ambii diastereomeri), 1.54 – 1.40 (m, 1 H, ambii diastereomeri), 0.98 (t, 3 H, diastereomer 1), 0.92 (t, 3 H, diastereomer 2).

Prepararea 39: tert-butil ((4S,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)-2-oxopirolidin-3-il)carbamatului (L70)



Etapa 1. Sinteza (7S,7aS)-6-azido-7-etil-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C93).

LDA (2.0 M, 1.7 mL) s-a adăugat la o soluție de compus **C54** (500 mg, 2.7 mmol) în THF (20 mL) la -78°C . După aproximativ 30 minute la -78°C , o 10% soluție 2,4,6-triizopropilbenzensulfonil azidă (CAS 36982-84-0, 2.0 mL, 0.66 mmol) s-a adăugat. După agitare la -78°C timp de 10 min, soluția a fost lăsată să se încălzească la aproximativ 25°C pentru aproximativ 1 oră. Soluție apoasă de NH_4Cl s-a adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele EtOAc au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C93**.

Randament: 500 mg (82%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (d, 1 H), 4.13 – 4.08 (m, 1 H), 4.00–3.97 (m, 1 H), 3.70 – 3.65 (m, 1 H), 2.49 – 2.47 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.75 – 1.42 (m, 2 H), 1.47 (s, 3 H), 0.90 (t, 3 H).

5 Etapa 2. Sinteza (7R,7aS)-6-amino-7-etil-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C94).

La o soluție de compus **C93** (500 mg, 2.2 mmol) în MeOH (30 mL) s-a adăugat paladiu pe carbon (100 mg) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen (1 atm) timp de 16 ore. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat pentru a obține compusul din titlu **C94**. Randament: 380 mg (86%). Acesta a fost folosit în etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

10 Etapa 3. Sinteza (4R,5S)-3-amino-4-etil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (C95).

La o soluție agitată a compusului **C94** (380 mg, 1.9 mmol) în 27 mL de acetonitril și 3 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (0.40 g, 2.3 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C și concentrat obținându-se compusul din titlu **C95**. Randament: 300 mg (47%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 7.47 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 4.13 – 4.10 (m, 1 H), 3.71 – 3.56 (m, 2 H), 3.46 – 3.43 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.06 – 1.91 (m, 1 H), 1.50 – 1.47 (m, 1 H), 1.39 – 1.35 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H).

20 Etapa 4. Sinteza tert-butil ((4S,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)-2-oxopirolidin-3- il)carbamatului (L70).

La o soluție de compus **C95** (300 mg, 1.9 mmol) și Et_3N (0.78 mL, 5.7 mmol) în THF (10 mL) și apă (10 mL) s-a adăugat dicarbonat de di-*t*-butil (0.83 mL, 3.8 mmol). Amestecul a fost ținut la 25 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L70**. Randament: 280 mg (ca. 100%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ 7.76 (s.l., 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 4.07 – 3.93 (m, 1 H), 3.48 – 3.43 (m, 2 H), 3.37 (br. m, 1 H), 2.36 – 2.33 (m, 1 H), 1.55 – 1.45 (m, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.33 – 1.28 (m, 1 H), 0.83 (t, 3 H).

Prepararea 40: (1R,4S,5S,6S)-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L74**)

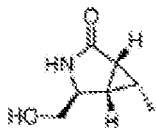
Etapa 1. Sinteza (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-3-(4-metoxifenil)-6-metiltetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C96).

La o suspensie agitată de tetrafluoroborat de etildifenilsulfoni (CAS 893-69-6, 31.36 g, 104 mmol) în THF (200 mL) s-a adăugat LDA (2 M, 65 mL, 130 mmol) lent la -78 °C. Amestecul de reacție a fost păstrat la -78 °C timp de 1.5 ore, moment în care o soluție de (3R,7aS)-3-(4-metoxifenil)-1,7a-dihidropirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (CAS 170885-07-1, 12.0 g, 51.9 mmol) în THF (90 mL) s-a adăugat lent. Amestecul de reacție a fost menținut la -78 °C timp de 1.5 ore și apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C. Acesta a fost agitat timp de 1.5 ore la 25 °C înainte de a fi diluat cu EtOAc și NaHCO_3 soluție. EtOAc a fost separat, și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc . Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na_2SO_4 filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C96**. Randament 6.5 g (48%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 4.14 (dd, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.38 (dd, 1 H), 1.88 - 1.86 (m, 1 H), 1.79 - 1.77 (m, 1 H), 1.51 - 1.47 (m, 1 H), 1.14 (d, 3 H). S-a obținut de asemenea (3R,5aR,6R,6aS,6bS)-3-(4-metoxifenil)-6-metiltetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C97**). Randament: 1.5 g (11%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.20 (t, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.70 (t, 1 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.12 - 2.06 (m, 2 H), 1.61 - 1.55 (m, 1 H), 1.26 (d, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (1R,4S,5S,6S)-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L74).

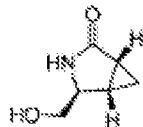
La o soluție agitată a compusului **C96** (1.7 g, 6.6 mmol) în 45 mL de acetonitril și 5 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (64 mg, 0.33 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 45 min. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L74**. Randament: 0.83 g (90%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.40 - 3.59 (m, 3 H), 1.71 (dd, 1 H), 1.57 (dt, 1 H), 1.13 (d, 3 H), 1.02 (dd, 1 H).

Sinteza (1R,4S,5S,6R)-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L75).



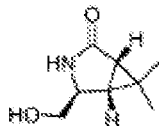
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L74**, substituind compusul **C97** prin compusul **C96** în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 6.12 (s.l., 1 H), 3.45 - 3.54 (m, 2 H), 3.35 (s.l., 1 H), 3.26 - 3.33 (m, 1 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H), 1.02 (d, 3 H).

Sinteza (1R,4S,5S)-4-(hidroximetil)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L72**).



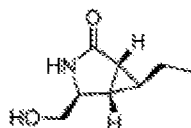
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L74**, substituind (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxifenil)tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol- 5(3H)-ona (CAS 187742-05-8) prin compusul **C96** în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.47 - 3.61 (m, 3 H), 1.97 (ddd, 1 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 1.19 (td, 1 H), 0.59 - 0.68 (m, 1 H).

Sinteza (1S,4S,5R)-4-(hidroximetil)-6,6-dimetil-3-azabiclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L73**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L74**, substituind tetrafluoroboratul (1- metil)etilidifenilsulfoniului (CAS 40447-58-3) prin CAS 893-69-6 în Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (s.l., 1 H), 3.88 (s.l., 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.61 (m, 1 H), 3.44 (d, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.51 (d, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H).

Sinteza (1R,4S,5S,6S)-6-etil-4-(hidroximetil)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L76**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L74**, substituind tetrafluoroboratul de propildifenilsulfoniului (CAS 14264-05-2) prin CAS 893-69-6 în Etapa 1 pentru a obține (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-etil-3-(4-metoxifenil)tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo- [1,2-c]oxazol- 5(3H)-ona (**C98**), care a fost folosită în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.56 (s.l., 1 H), 3.63 - 3.69 (m, 1 H), 3.62 (d, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 1 H), 3.48 (s.l., 1 H), 1.63 (ddd, 1 H), 1.55 (ddd, 1 H), 1.29 - 1.39 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H), 0.95 - 1.05 (m, 1 H). S-a obținut de asemenea în Etapa 1 (3R,5aR,6R,6aS,6bS)-6-etil-3-(4-metoxifenil)-tetrahidro-1H- ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C99**). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 4.22 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.73 (dd, 1 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.14 (d, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 2 H), 1.51 (dd, 1 H), 1.08 (t, 3 H).

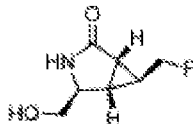
Sinteza (1R,4S,5S,6R)-6-etil-4-(hidroximetil)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L77**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L74**, substituind compusul **C99**

prin compusul **C96** în Etapa 2. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (s.l., 1 H), 4.41 (s.l., 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 3.40 - 3.48 (m, 1 H), 1.95 (ddt, 1 H), 1.71 - 1.77 (m, 1 H), 1.34 - 1.43 (m, 2 H), 1.19 - 1.29 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H).

Prepararea 41: (1S,4S,5R,6S)-6-(fluorometil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei
(L79)



Etapa 1. Sinteza (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-etil 3-(4-metoxifenil)-5-oxohexahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-6-carboxilatului (**C100**). Bromura de (Carbetoximetil)dimetil-sulfoniu (CAS 5187-82-6, 15 g, 64.9 mmol) a fost dizolvat în CHCl_3 (130 mL). O soluție apoasă saturată de K_2CO_3 (61 mL) s-a adăugat lent cu agitare puternică, urmată de soluție apoasă de NaOH (50%, 5.7 mL). Agitare a fost continuată timp de 30 min. Stratul CHCl_3 a fost separat și faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu CHCl_3 . Extractele CHCl_3 au fost uscate pe K_2CO_3 , filtrate și concentrate pentru a obține un lichid limpede de culoare galbenă (9.58 g). Acesta a fost dizolvat în DMSO (100 mL). O soluție de CAS 170885-07-1 (6.17 g, 26.7 mmol) în DMSO (33 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost ținut pentru 3 zile la 25 °C. Etil acetat (500 mL) s-a adăugat și amestecul a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie (3 x 200 mL). Produșii de spălare combinați de soluție de sare de bucătărie au fost extrase cu EtOAc și extractele EtOAc combinate au fost uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C100**. Randament: 4.0 g (47%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.19 - 4.24 (m, 1 H), 4.13 - 4.19 (m, 2 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 2.50 (ddd, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 1.27 (t, 3 ore). S-a obținut de asemenea (3R,5aS,6R,6aR,6bS)-etil 3-(4-metoxifenil)-5-oxohexahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-6-carboxilat (**C101**). Randament: 4.33 g (51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 4.08 (q, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.37 - 2.45 (m, 3 H), 1.10 (t, 3 H).

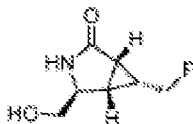
Etapa 2. Sinteza (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-6-(hidroximetil)-3-(4-metoxifenil)tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C102**). Trietilborohidru de litiu (1 M, 22.1 mL) s-a adăugat lent la o soluție de compus **C100** (1.80 g, 5.7 mmol) în THF (5.3 mL) la 78 °C. Amestecul a fost ținut la -78 °C pentru aproximativ 1 oră suplimentară înainte de adăugarea lentă a soluției apoase saturate NaHCO_3 (4.0 mL). Amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 0 °C, după care soluție apoasă de peroxid de hidrogen (30%, 3.0 mL) s-a adăugat cu picătura pentru a controla reacția exotermă care a urmat. Amestecul a fost ținut timp de 20 min la 0 °C. THF a fost evaporat sub presiune redusă și apă (10 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost extras cu DCM și extractele DCM combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C102**. Randament: 900 mg (58%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, 1 H), 6.86 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (d, 2 H), 3.42 (dd, 1 H), 2.36 (s.l., 1 H), 2.14 (dd, 1 H), 2.00 - 2.06 (m, 1 H), 1.73 - 1.81 (m, 1 H). S-a obținut de asemenea 400 mg (25%) aldehydă **C108**. Într-un mod similar, tratamentul de compusului **C101** cu trietilborohidru de litiu a oferit **C104**. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.21 - 2.32 (m, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 2 H).

Etapa 3. Sinteza (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-6-(fluorometil)-3-(4-metoxifenil)tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C103**). O soluție a compusului **C102** (200 mg 0.73 mmol) în DCM (3.6 mL) a fost tratată cu Et_3N (1.1 mL 7.3 mmol) urmat de XtalFluor-E (249 mg 1.1 mmol) și trihidrofluorură de trietilamină (0.24 mL 1.4 mmol) într-o fiolă de polietilenă la 25 °C. Amestecul a fost ținut pentru 3 zile la 25 °C. Trei experimente suplimentare au fost desfășurate în mod similar. NaHCO_3 (4 mL) apos s-a adăugat la fiecare fiolă cu agitare. După aproximativ 2 ore 20 min, experimentele au fost turnate în NaHCO_3 apos și extrase cu DCM. Extractele DCM combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C103**. Randament: 421 mg (52%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.27 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 4.39 (ddd, 1 H), 4.20 - 4.34 (m, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.97 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H),

3.38 (dd, 1 H), 2.25 - 2.32 (m, 1 H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H), 1.90 (dt, 1 H).

Etapa 4. Sinteza (1S,4S,5R,6S)-6-(fluorometil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L79**). La o soluție agitată a compusului **C103** (421 mg, 1.5 mmol) în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (15 mg, 0.08 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 85 °C timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a oferi compusul din titlu **L79**. Randament: 209 mg (87%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.43 (ddd, 1 H), 4.31 (ddd, 1 H), 3.51 - 3.66 (m, 3 H), 2.04 (ddd, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.49 (qt, 1 H).

Sinteza (1S,4S,5R,6R)-6-(fluorometil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L78**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L79**, substituind compusul **C101** prin compusul **C100** în Etapa 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.40 (ddd, 1 H), 4.28 (ddd, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.53 - 3.61 (m, 1 H), 1.89 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H).

Prepararea 42: (1R,4S,5S)-6-(2-fluoroetil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L80**)



Etapa 1. Sinteza (3-fluoropropil)difenilsulfonium tetrafluoroboratului (**C105**). Un amestec de 1-

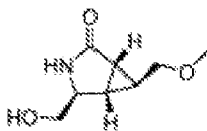
iodo-3-fluoropropan (CAS 462-40-8, 8.80 g, 46.8 mmol), sulfură de difenil (23.5 mL, 140 mmol) și tetrafluoroborat de argint(I) (9.11 g, 46.8 mmol) în DCM (100 mL) a fost încălzit la 38 °C timp de 19 ore. Amestecul a fost diluat cu DCM (100 mL), filtrat, și filtratul a fost concentrat la volum aproximativ de 50 mL. După filtrare, filtratul a fost diluat cu eter etilic (100 mL). Precipitatul alb a fost separat de lichid prin decantare, și precipitatul a fost spălat cu două porții suplimentare de DCM – eter etilic, apoi uscate la presiune redusă obținându-se compusul din titlu **C105**. Randament: 10.0 g (53%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 - 8.00 (m, 4 H), 7.64 - 7.78 (m, 6 H), 4.66 (dt, 2 H), 4.31 (t, 2 H), 2.21 (dt, 2 H).

Etapa 2. Sinteza (3R,5aR,6aS,6bS)-6-(2-fluoroetil)-3-(4-metoxifenil)tetrahidro-1H-cicloproa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C106**). O soluție a compusului **C105** (578 mg, 1.7 mmol) în THF (15 mL) a fost tratat cu soluție de tert-butillitiu (1.7 M, 1.32 mL) la -78 °C. Amestecul a fost ținut timp de 30 min la -78 °C, apoi o soluție de CAS 170885-07-1 (200 mg, 0.87 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat. După aproximativ 3 ore la -78 °C, soluție apoasă de NH₄Cl s-a adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C106**. Randament: 170 mg (67%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7.27 (d, 2 H, diastereomer 1), 7.26 (d, 2 H, diastereomer 2), 6.90 (d, 2 H, diastereomer 1), 6.89 (d, 2 H, diastereomer 2), 6.07 (s, 1 H, diastereomer 1), 6.06 (s, 1 H, diastereomer 2), 4.60 (q, 2 H, diastereomer 1), 4.48 (q, 2 H, diastereomer 2), 4.24 (dd, 1 H, diastereomer 2), 4.20 (dd, 1 H, diastereomer 1), 4.13 (dd, 1 H, diastereomer 2), 3.92 (dd, 1 H, diastereomer 1), 3.78 (s, 3 H, diastereomer 1), 3.77 (s, 3 H, diastereomer 2), 3.48 (dd, 1 H, diastereomer 1), 3.34 (dd, 1 H, diastereomer 2).

Etapa 3. Sinteza (1R,4S,5S)-6-(2-fluoroetil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L80**). La o soluție agitată a compusului **C106** (250 mg, 0.86 mmol) în 6 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (8 mg, 0.04 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L80**. Randament: 140 mg (94%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 4.39 - 4.64 (m, 2 H), 3.31 - 3.56 (m, 2 H), 3.07 - 3.30 (m, 1 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 0.96 - 1.89 (m, 3 H).

Prepararea 43: (1S,4S,5S,6S)-4-(hidroximetil)-6-(metoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan- 2-onei

(L81)



Etapa 1. Sinteza (3R,5aS,6S,6aS,6bS)-6-(metoximetil)-3-(4-metoxifenil)tetrahidro- 1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C107**). La o soluție agitată a compusului **C102** (400 mg, 1.46 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat oxid de argint (I) proaspăt preparat (1.68 g, 7.27 mmol), urmat de iodometan (0.46 mL, 7.27 mmol). Amestecul a fost încălzit la 60 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C107**. Randament: 180 mg (43%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, 2 H), 6.84 (d, 2 H), 4.15 (dd, 1 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.40 (dd, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.21 (dd, 1 H), 2.13 – 2.11 (m, 1 H), 1.99 – 1.97 (m, 1 H), 1.78 – 1.75 (m, 1 H).

Etapa 2. Sinteza (1S,4S,5S,6S)-4-(hidroximetil)-6-(metoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L81**). La o soluție agitată a compusului **C107** (100 mg, 0.35 mmol) în 3.6 mL de acetonitril și 0.4 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (3 mg, 0.02 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L81**. Randament: 45 mg (76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (s.l., 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.17 (m, 1 H), 1.82 (m, 2 H), 1.37 (m, 1 H).

Sinteza (1S,4S,5S,6R)-4-(hidroximetil)-6-(metoximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L82**).



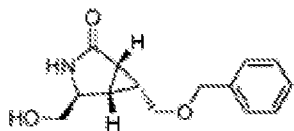
Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L81**, substituind compusul **C104** prin compusul **C102** în Etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.42 (s.l., 1 H), 3.73 – 3.68 (m, 1 H), 3.61 – 3.57 (m, 3 H), 3.42 – 3.38 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.18 (br. m, 1 H), 2.08 – 2.04 (m, 1 H), 1.92 – 1.88 (m, 1 H), 1.68 – 1.62 (m, 1 H).

Sinteza (1S,4S,5S,6S)-6-((benziloxi)metil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan- 2-onei (**L85**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L81**, substituind (bromometil)benzen prin iodometan în Etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, 5 H), 5.67 (s.l., 1 H), 4.49 (dd, 2 H), 3.67 – 3.54 (m 4 ore), 3.30 – 3.24 (m, 1 H), 1.85 – 1.76 (br. m, 2 H), 1.37 – 1.32 (br. m, 1 H).

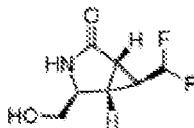
Sinteza (1S,4S,5S,6R)-6-((benziloxi)metil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan- 2-onei (**L86**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L81**, substituind compusul **C104** prin compusul **C102**, și (bromometil)benzen prin iodometan, în Etapa 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

7.35 – 7.27 (m, 5 H), 5.96 (s.l., 1 H), 4.56 (d, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 3.73 – 3.64 (m, 2 H), 3.60 – 3.55 (m, 2 H), 3.47 – 3.43 (m, 1 H), 2.06 – 2.00 (m, 1 H), 1.96 – 1.88 (m, 1 H), 1.72 – 1.64 (m, 1 H).

Prepararea 44: (1S,4S,5R,6S)-6-(difluorometil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L84**)



5

Etapa 1. Sinteza (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-3-(4-metoxifenil)-5-oxohexahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-6-carbalhidei (**C108**). O soluție de compus **C102** (9.20 g, 33 mmol) în DCM (167 mL) și apă (1 mL) a fost tratată cu periodinan Dess Martin (28.3 g, 67 mmol) și agitată la 25 °C timp de 2 ore. Timp în care soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (200 mL) s-a adăugat și agitarea a continuat timp de 30 min. DCM a fost separat și faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu DCM. Extractele DCM combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C108**. Randament: 5.50 g (60%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.40 (d, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.53 (dd, 1 H), 2.89 (dd, 1 H), 2.64 (ddd, 1 H), 2.59 (q, 1 H).

10

15

Etapa 2. Sinteza (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-6-(difluorometil)-3-(4-metoxifenil)tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C109**). O soluție a compusului **C108** (4.0 g, 14.6 mmol) în 1,2-dicloroetan (16.3 mL) și piridină (24.1 mL), și o soluție de DAST (7.7 mL, 58 mmol) în 1,2-dicloroetan (33 mL) au fost preparate. Un Reactor VaporTec Flow echipat cu bucle de 10 mL a fost folosit pentru experiment. O porție de 10 mL de soluție de compus **C108** s-a adăugat la prima buclă. O porție de 10 de soluție de DAST s-a adăugat la a doua buclă. Ambele bucle au fost co-injectate în bobine de încălzire la o rată 0.2 mL/minute la 90 °C. La ieșirea din bobina reactorului, eluatul a fost trecut printr-un dop de carbonat de calcium. După completarea trecerii, eluatul a fost diluat cu 50 mL de DCM și spălat cu NaHCO₃ apos saturat. DCM a fost separat și faza apoasă a fost extrasă suplimentar cu DCM. Extractele DCM combinate au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Experimentul a fost repetat trei ori suplimentare și reziduurile combinate au fost purificate prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C109**. Randament: 2.39 g (55%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, 2 H), 6.87 (d, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 5.87 (td, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.47 (dd, 1 H), 2.42 (dd, 1 H), 2.30 (dd, 1 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) □ -117.50, -120.09.

20

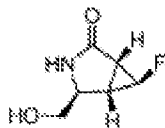
25

30

Etapa 3. Sinteza (1S,4S,5R,6S)-6-(difluorometil)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L84**). La o soluție agitată a compusului **C109** (2.39 g, 8.0 mmol) în 87 mL de acetonitril și 14 mL de apă s-au adăugat acid 4-toluensulfonic (80 mg, 0.4 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 85 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L84**. Randament: 1.41 g (99%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (s.l., 1 H), 5.83 (td, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.55 - 3.63 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 2 H), 1.50 - 1.61 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -116.67, -118.70.

35

Prepararea 45: (1R,4S,5S,6S)-6-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L83**)



Etapa 1. Sinteza (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-fluoro-3-(4-metoxifenil)tetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C110**). O soluție de CAS 170885-07-1 (242 mg, 1.0 mmol) și N-[(fluorometil)oxidofenil]-λ⁴-sulfaniliden]-4-metilbenzensulfonamidă (CAS 1097193-08-2, 513 mg, 1.6 mmol) în THF (10 mL) a fost tratat cu hexametildisilazidă de litiu (1 M, 1.3 mL) la -78 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 10 min, apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 3 ore. Soluție apoasă de NH₄Cl s-a adăugat și amestecul a fost extras de două ori cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C110**.

40

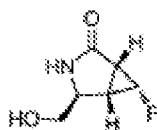
45

Randament: 192 mg (70%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 6.85 - 6.95 (m, 2 H), 6.05 (s, 1 H), 4.88 (dd, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.40 (dd, 1 H), 2.61 (ddd, 1 H), 2.38 (dd, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN) δ -201.68.

Etapă 2. Sinteza (1R,4S,5S,6S)-6-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L83).

La o soluție agitată a compusului **C110** (1.10 g, 4.2 mmol) în 54 mL de acetonitril și 6 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (40 mg, 0.21 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 6 ore, apoi concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L83**. Randament: 534 g (88%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (s.l., 1 H), 4.41 - 4.63 (m, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 2.18 (dd, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -205.65.

Prepararea 46: (1R,4S,5S,6R)-6-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L87)



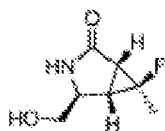
Etapă 1. Sinteza 4-metil-N-[(S)-(fluorometil)oxidofenil- λ^4 -sulfaniliden]benzen-sulfonamidei (**C111**). O soluție de CAS 170885-07-1 (330 mg, 1.4 mmol) și 4-metil-N-[(R)-metiloxidofenil- λ^4 -sulfaniliden]benzen-sulfonamidă (CAS 49620-56-6, 701 mg, 2.1 mmol) în THF (15 mL) a fost tratată cu hexametildisilazidă de litiu (1 M, 1.9 mL) la -78 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 10 min, apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 3 ore. Soluție apoasă NH_4Cl s-a adăugat și amestecul a fost extras de două ori cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C111**. Randament: 60 mg (16%). Acesta a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Etapă 2. Sinteza (1R,4S,5S,6R)-6-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L87).

La o soluție agitată a compusului **C111** (60 mg, 0.23 mmol) în 9 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (6 mg, 0.03 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la aproximativ 90 °C pentru aproximativ 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L87**. Randament: 25 mg (75%). Acesta a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Prepararea 47

(1R,4S,5S,6S)-6-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (L88)

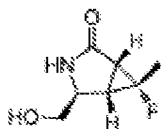


Etapă 1. Sinteza (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-fluoro-3-(4-metoxifenil)-6-metiltetrahydro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C112**). O soluție de CAS 170885-07-1 (430 mg, 1.9 mmol) și 4-metil-N-[(R)-[(1S)-1-fluoroetil]-oxidofenil- λ^4 -sulfaniliden]benzen-sulfonamidă (CAS 1422176-84-8, 952 mg, 2.8 mmol) în THF (19 mL) a fost tratată cu hexametildisilazidă de litiu (1 M, 2.4 mL) la -78 °C. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 10 min, apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 3 ore. Soluție apoasă de NH_4Cl s-a adăugat și amestecul a fost extras de două ori cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C112**. Randament: 200 mg (39%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 2.39 - 2.54 (m, 2 H), 1.56 (s, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -157.20. S-a obținut de asemenea (3R,5aR,6R,6aS,6bS)-6-fluoro-3-(4-metoxifenil)-6-metiltetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**C113**). Aceasta a fost folosită în etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Etapă 2. Sinteza (1R,4S,5S,6S)-6-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metil-3- azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L88**). La o soluție agitată a compusului **C112** (211 mg, 0.76 mmol) în 9 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (7 mg, 0.04 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost

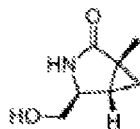
purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L88**. Randament: 110 mg (91%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (s.l., 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.54 - 3.68 (m, 2 H), 2.68 (s, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 2.11 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -161.43.

Sinteza (1R,4S,5S,6R)-6-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L89**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L88**, substituind compusul **C113** prin compusul **C112** în Etapa 2. Acesta a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Prepararea 48: (1R,4S,5S)-4-(hidroximetil)-1-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L91**)

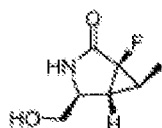


Etapă 1. Sinteza (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxifenil)-5a-metiltetrahidro-1H- ciclopropa[3,4]-pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C114**). LDA (2 M, 0.31 mL) s-a adăugat foarte lent la o soluția de (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxifenil)tetrahidro-1H- ciclopropa[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onă (CAS 187742-05-8, 150 mg, 0.61 mmol) și iodometan (0.20 mL, 3 mmol) în THF (3 mL) la -78 °C. După aproximativ 1 oră, suplimentar 0.31 mL de LDA și 0.2 mL de iodometan s-au adăugat. Amestecul a fost încălzit la aproximativ -20 °C timp de 45 min, și a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 1.5 ore. Amestecul a fost turnat în soluție de NaHCO₃ și a fost extras de două ori cu EtOAc. Extractele combinate EtOAc au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C114**. Randament: 31 mg (20%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7.27 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 4.13 (dd, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.31 (dd, 1 H), 2.06 (dd, 1 H), 1.30 (s, 3 H), 1.08 - 1.18 (m, 2 H).

Etapă 2. Sinteza (1R,4S,5S)-4-(hidroximetil)-1-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L91**). La o soluție agitată a compusului **C114** (41 mg, 0.16 mmol) în 2 mL de acetonitril și 0.2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (2 mg, 0.008 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 45 min. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L91**. Randament: 21 mg (93%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.43 (q, 1 H), 1.75 (dd, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 0.98 (dd, 1 H), 0.68 (t, 1 H).

Prepararea 49

(1S,4S,5R,6S)-1-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (**L92**)



Etapă 1. Sinteza (3R,7aS)-6-fluoro-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirolo[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (**C115**). La o soluție de (3R,7aS)-3-(4-metoxifenil)tetrahidropirolo[1,2- c]oxazol-5(3H)-onă (CAS

170885-05-9, 16.0 g, 68.59 mmol) in THF (160 mL) s-a adăugat LDA (2 M, 48 mL) la -78 °C, și agitat pentru aproximativ 30 min. O soluție de NFSI (22.68 g, 72 mmol) în THF (80 mL) s-a adăugat la -78 °C. După aproximativ 30 min la -78 °C, amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 30 min. EtOAc și apă s-au adăugat și fazele au fost seprite. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. 5 Extractele EtOAc combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C115**. Randament: 12.4 g (72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 5.14 (dd, 1 H), 4.40 – 4.29 (m, 2 H), 3.79 (s, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 2.62 – 2.51 (m, 1 H), 2.23 – 2.07 (m, 1 H).

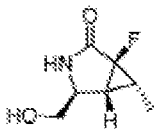
Etapa 2. Sinteza (3R,7aS)-6-fluoro-3-(4-metoxifenil)-6-(fenilselanil)tetrahidropirol- [1,2- 10 c]oxazol-5(3H)-onei (**C116**). La o soluție agitată a compusului **C115** (12.4 g, 49 mmol) in THF (130 mL) s-a adăugat LDA (2 M, 35 mL) la -78 °C și agitat timp de 30 min înainte ca o soluție de difenil diselenidă (16.96 g, 54 mmol) in THF (70 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost ținut la -78 °C timp de 30 min, apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 30 min. EtOAc și apă s-au adăugat și fazele au 15 fost seprite. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C116**. Randament: 13 g (65%). Acesta a fost folosit in Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Etapa 3. Sinteza (3R,7aS)-6-fluoro-3-(4-metoxifenil)-1,7a-dihidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)- 20 onei (**C117**). O soluție a compusului **C116** (13.0 g, 32 mmol) in DCM (260 mL) și piridină (5.7 mL, 70 mmol) a fost tratată cu peroxid de hidrogen (30%, 11.9 mL, 106 mmol) la aproximativ 0 °C. Amestecul a fost ținut la 0 °C timp de 30 min, și a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 2 ore înainte de a fost diluat cu DCM și apă. DCM a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu DCM. Extractele DCM combinate au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C117**. 25 Randament: 4.6 g (58%). ¹H RMN (400 MHz, 30 CD₃CN) δ 7.43 (d, 2 H), 6.96 (d, 2 H), 6.72 (dd, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.29 - 3.36 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃CN) δ -137.11.

Etapa 4. Sinteza (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-5a-fluoro-3-(4-metoxifenil)-6-metiltetrahidro- 1H- 30 ciclopropa[3,4]pirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C118**). La o suspensie agitată de tetrafluoroborat de etildifenilsulfoni (CAS 893-69-6, 5.31 g, 17 mmol) in DME (62 mL) s-a adăugat LDA (2 M, 8.0 mL, 16 mmol) lent la -55 °C. Amestecul de reacție a fost ținut aproximativ -55 °C timp de 45 min, moment in care acesta a fost încălzit la aproximativ -35 °C și o soluție a compusului **C117** (1.99 g, 8.0 mmol) in DME (20 mL) s-a adăugat. Amestecul de reacție a fost menținut la -30 °C timp de 1.5 ore, apoi NaHCO₃ apos și EtOAc s-au adăugat. EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Extractele 35 combinate de EtOAc au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C118**. Randament: 362 mg (16%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7.28 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.12 (s, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 oră), 3.45 (dd, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 1.64 (d, 1 H), 1.25 (dd, 3 H). S-a obținut de asemenea (3R,5aS,6R,6aR,6bS)-5a-fluoro-3-(4-metoxifenil)-6-metiltetrahidro-1H- ciclopropa[3,4]pirol[1,2- 40 c]oxazol-5(3H)-onei (**C119**). Randament: 816 mg (37%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 7.30 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.57 - 3.62 (m, 2 H), 2.72 (dd, 1 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 1.15 (dd, 3 H).

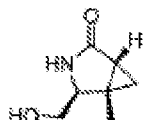
Etapa 5. Sinteza (1S,4S,5R,6S)-1-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]- hexan-2- 45 onei (**L92**) La o soluție agitată a compusului **C118** (400 mg, 1.4 mmol) in 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (14 mg, 0.07 mmol). Amestecul reacției a fost ținut la 25 °C timp de 12 ore, apoi concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L92**. Randament: 181 mg (79%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.07 (s.l., 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 1 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 3.36 - 3.50 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 1.29 (d, 3 H).

Sinteza (1S,4S,5R,6R)-1-fluoro-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L93**).



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L92**, substituind compusul **C119** prin compusul **C118** în Etapa 5. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.63 (dd, 2 H), 3.28 (dt, 1 H), 2.38 (dd, 1 H), 1.95 - 2.07 (m, 1 H), 1.07 (dd, 3 H).

5 Prepararea 50: (1R,4S,5S)-4-(hidroximetil)-5-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L94**)



10 Etapa 1. Sinteza (3R,7S,7aS)-3-(4-metoxifenil)-7-metiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (**C120**). O suspensie complex de bromură de cupru - sulfă de metil (2.24 g, 10.8 mmol) în eter (30 mL) a fost răcită până la aproximativ -10°C și o soluție de metililitiu (1.6 M, 13.5, 5 mL) s-a adăugat lent. Amestecul a fost răcit la aproximativ -78°C și TMSCl (1.36 mL, 10.8 mmol) s-a adăugat lent. După terminarea adității, amestecul a fost ținut timp de 15 min înainte ca (3R,7aS)-3-(4-metoxifenil)-1,7a-dihidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (CAS 170885-07-1, 1.00 g, 4.3 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat lent. Amestecul a fost ținut suplimentar aproximativ 2 ore la -78°C înainte de a fi lăsat să se încălzească la aproximativ 25°C . Amestecul a fost ținut la 25°C timp de 1 oră înainte de a fi tratat cu un amestec de soluție apoasă saturată de NH_4Cl și hidroxid de amoniu. Stratul eteric a fost separat și faza apoasă a fost extrasă de două ori cu EtOAc . Extractele combinate au fost uscate pe MgSO_4 filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C120**. Randament: 457 mg (43%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, 2 H), 6.89 (d, 2 H), 6.31 (s, 1 H), 4.20 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.77 (q, 1 H), 3.59 (dd, 1 H), 2.61 - 2.72 (m, 1 H), 2.44 - 2.55 (m, 1H), 2.29 - 2.42 (m, 1 H), 1.23 (d, 3 H).

25 Etapa 2. Sinteza (3R,7R,7aS)-3-(4-metoxifenil)-7-metil-6-(fenilselanil)tetrahidro- pirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C121**). La o soluție agitată a compusului **C120** (450 mg, 1.8 mmol) în THF (10 mL) s-a adăugat LDA (2 M, 1.18 mL) la -78°C și agitat timp de 30 min înainte ca o soluție de clorură de fenilselenenil (462 mg, 2.4 mmol) în THF (5 mL) s-a se adăuge. Amestecul a fost ținut la -78°C timp de 30 min, apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25°C timp de 2 ore. EtOAc și apă s-au adăugat și fazele au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc . Extractele EtOAc combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu **C121**. Randament: 343 mg (47%). Acesta a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

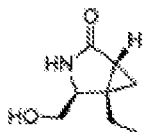
35 Etapa 3. Sinteza (3R,7aS)-3-(4-metoxifenil)-7-metil-1,7a-dihidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (**C122**). O soluție a compusului **C121** (343 mg, 0.85 mmol) în DCM (15 mL) și piridină (0.15 mL) la 0°C a fost tratată cu 30% soluție de peroxid de hidrogen (0.17 mL, 2.8 mmol). Amestecul a fost păstrat la aproximativ 0°C timp de 30 min înainte de a fi încălzit lent la aproximativ 25°C . După aproximativ 3 ore, amestecul a fost diluat cu DCM (10 mL) și spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 . Extractele DCM au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate peste Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C122**. Randament: 143 mg (68%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 6.18 (s, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 4.21 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.47 (s, 1 H), 2.09 (d, 3 H).

40 Etapa 4. Sinteza (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxifenil)-6a-metiltetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C123**). Hexametildisilazidă de sodiu (1 M, 0.57 mL) s-a adăugat la o suspensie de iodură de trimetilsulfoxoniu (128 mg, 0.57 mmol) în DMSO (2 mL) la 25°C . Amestecul a fost ținut la 25°C timp de 30 min apoi încălzit la aproximativ 55°C pentru aproximativ 30 min. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25°C , apoi o soluție de compus **C122** (100 mg, 0.41 mmol) în THF (1 mL) s-a adăugat. După aproximativ 18 ore, NH_4Cl apos s-a adăugat și amestecul a fost extras

extensiv cu eter etilic. Extractele de eter combinate au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C123**. Randament: 55 mg (52%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 7.24 - 7.29 (m, 2 H) 6.86 - 6.92 (m, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 4.11 - 4.16 (m, 1 H) 3.92 (ddd, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.50 (dd, 1 H) 1.72 - 1.77 (m, 1 H) 1.30 (s, 3 H) 1.19 (s, 1 H) 1.17 (d, 1 H).

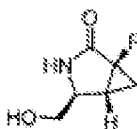
Etapă 5. Sinteza (1R,4S,5S)-4-(hidroximetil)-5-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L94**). La o soluție agitată a compusului **C123** (200 mg, 0.77 mmol) în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (7 mg, 0.04 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 95 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L94**. Randament: 95 mg (87%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.04 (s.l., 1 H) 3.81 (dd, 1 H) 3.62 - 3.68 (m, 1 H) 3.57 - 3.61 (m, 1 H) 2.12 (s.l., 1 H) 1.62 - 1.68 (m, 1 H) 1.30 (s, 3 H) 0.99 (dd, 1 H) 0.85 - 0.89 (m, 1 H).

Sinteza (1R,4S,5S)-5-etil-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L95**)



Acest compus a fost obținut în aceeași manieră ca și compusul **L94**, substituind clorură de etilmagneziu prin metililitiu în Etapa 1. Acesta a fost folosită în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Prepararea 51; (1S,4S,5R)-1-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L96**)



Etapă 1. Sinteza (3R,7R,7aS)-3-fenil-7-viniltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C124**). O suspensie complex de bromură de cupru - sulfă de metil (10.4 g, 50 mmol) în eter (70 mL) a fost răcită până la aproximativ -10 °C și o soluție de bromura de vinilmagneziu (1 M, 100 mL) s-a adăugat lent. Amestecul a fost agitat la -10 °C timp de 30 min. Amestecul a fost apoi răcit la aproximativ -78 °C și TMSCl (9.2 mL, 73 mmol) s-a adăugat lent. După terminarea adiecției, amestecul a fost ținut timp de 15 min înainte ca (3R,7aS)-3-fenil-1,7a-dihidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (CAS 134107-65-6, 6.70 g, 33 mmol) în THF (70 mL) s-a adăugat lent. Amestecul a fost ținut suplimentar aproximativ 4 ore la -78 °C înainte de a fi tratat cu un amestec de NH_4Cl apos saturat și hidroxid de amoniu. Stratul eteric a fost separat și faza apoasă a fost extrasă de două ori cu EtOAc . Extractele combinate au fost uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C124**. Randament: 5.53 g (72%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.31 - 7.40 (m, 3 H), 6.39 (s, 1 H), 5.88 (ddd, 1 H), 5.12 - 5.20 (m, 15 2 H), 4.19 (dd, 1 H), 3.96 (q, 1 H), 3.71 (dd, 1 H), 2.95 (dq, 1 H), 2.63 - 2.81 (m, 2 H).

Etapă 2. Sinteza (3R,7R,7aS)-6-fluoro-3-fenil-7-viniltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C125**). O soluție de LDA a fost generată de n-butilitriu (2.5 M, 1.1 mL) și diizopropilamină (0.73 mL, 5.2 mmol) în THF la 0 °C timp de 1 oră. O soluție a compusului **C124** (1.00 g, 4.4 mmol) în THF (40 mL) a fost tratată cu soluție LDA soluție la -78 °C. După aproximativ 30 min, o soluție de NFSI (1.70 g, 5.2 mmol) în THF (5 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 16 ore. Soluția apoasă saturată NH_4Cl s-a adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc (50 mL). Extractul EtOAc a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C125**. Randament: 441 mg (41%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 - 7.50 (m, 5 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (ddd, 1 H), 5.31 - 5.38 (m,

2 H), 5.22 (dd, 1 H), 4.22 - 4.33 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 2 H), 2.93 - 3.08 (m, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ - 194.19, -198.01.

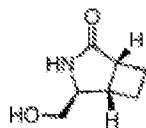
Etapa 3. Sinteza (3R,7S,7aS)-6-fluoro-7-(hidroximetil)-3-feniltetrahidropirol[1,2- c]oxazol-5(3H)-onei (**C126**). Un flux de oxigen ozonizat a fost barbotat printr-o soluție de compus **C125** (440 mg, 1.8 mmol) în DCM (6 mL) și MeOH (2 mL) la -78 °C. După care o culoare albastră a persistat în amestec, amestecul a fost tratat cu sulfă de metil (3 mL). NaBH_4 (202 mg, 5.3 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 30 min înainte de a fi lăsat să se încălzească la aproximativ 0 °C timp de 30 min. Amestecul a fost tratat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și extrasă cu EtOAc. Extractul EtOAc a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe MgSO_4 , filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C126**. Randament: 207 mg (46%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.50 (m, 5 H), 6.44 (s, 1 H), 5.31 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 4.04 (dt, 1 H), 3.87 - 3.97 (m, 2 H), 3.76 (dd, 1 H), 2.49 - 2.69 (m, 1 H), 1.69 (t, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ - 193.64.

Etapa 4. Sinteza (3R,7R,7aS)-7-(bromometil)-6-fluoro-3-feniltetrahidropirol[1,2- c]oxazol-5(3H)-onei (**C127**). O soluție a compusului **C126** (202 mg, 0.8 mmol) în DCM a fost tratat cu piridină (0.13 mL, 1.6 mmol) și tetrabromură de carbon (323 mg, 1.0 mmol). Trifenilfosfină (258 mg, 1.0 mmol) s-a adăugat lent la amestec. Amestecul a fost ținut aproximativ 2 ore la 25 °C, apoi NaHCO_3 apos saturat s-a adăugat și amestecul a fost extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C127**. Randament: 185 mg (73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 - 7.47 (m, 5 H), 6.45 (s, 1 H), 5.21 (dd, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 3.82 - 3.89 (m, 2 H), 3.76 - 3.81 (m, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.74 - 2.88 (m, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -193.19.

Etapa 5. Sinteza (3R,5aS,6aR,6bS)-5a-fluoro-3-feniltetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirolo- [1,2- c]oxazol-5(3H)-onei (**C128**). O soluție a compusului **C127** (185 mg, 0.59 mmol) în THF (10 mL) a fost tratată cu hexametildisilazidă de litiu (1 M, 0.62 mL) la -78 °C. După aproximativ 15 min la -78 °C, amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 0 °C timp de 30 min, apoi o porție suplimentară de hexametildisilazidă de litiu (1 M, 0.31 mL) s-a adăugat. După aproximativ alte 30 min la 0 °C, Amestecul a fost tratat cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl și extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C128**. Randament: 110 mg (80%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 - 7.44 (m, 5 H), 6.40 (s, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.53 - 3.60 (m, 1 H), 2.60 (td, 1 H), 1.90 (ddd, 1 H), 1.44 (dt, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -208.58.

Etapa 6. Sinteza (1S,4S,5R)-1-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L96**). La o soluție agitată a compusului **C128** (110 mg, 0.47 mmol) în 18 mL de acetonitril și 2 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (5 mg, 0.02 mmol). Amestecul de reacție a fost ținut la 25 °C timp de 6 ore, apoi încălzit la 60 °C timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L96**. Randament 53 mg (77%). Acesta a fost folosită în etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Prepararea 52: (1R,4S,5S)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-onei (**L97**)



Etapa 1. Sinteza (1S,2S,5R)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxilatului (**C129**). O soluție de (S)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirol-1-carboxilatului (CAS 81658-27-7, 1.00 g, 3.1 mmol) în acetona (330 mL) a fost saturată cu etilena gazoasă și iradiată cu lumină ultraviolet la -20 °C timp de 6 ore. Un flux puternic de etilena gazoasă a fost menținut prin iradiere. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C129**.

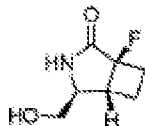
Randament: 250 mg (23%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (s, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 3.59 (d, 1 H), 3.03 (t, 1 H), 2.88 (q, 1 H), 2.49 - 2.44 (m, 1 H), 2.29 - 2.25 (m, 1 H), 2.11 - 1.99 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.06 (m, 6 H).

Etapă 2. Sinteza (1S,2S,5R)-tert-butil 2-(hidroximetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-carboxilatului (C130). O soluție a compusului **C129** (568 mg, 1.6 mmol) în THF (8 mL) a fost tratată cu o soluție de florură de tetrabutilammoniu (1 M, 3.2 mL) la 25 °C. După aproximativ 4 ore, amestecul a fost turnat în apă și extrasă cu EtOAc. Extractele EtOAc combinate au fost uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C130**.

Randament: 357 mg (93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (s.l., 1 H), 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.61 (t, 1 H), 2.91 - 2.99 (m, 1 H), 2.78 - 2.88 (m, 1 H), 2.41 - 2.52 (m, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 1 H), 2.01 - 2.16 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H).

Etapă 3. Sinteza (1R,4S,5S)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-onei (L97). Compus **C130** (357 mg, 1.5 mmol) a fost dizolvat în DCM (1 mL) la 25 °C. Un amestec de DCM (1 mL) și TFA (1 mL) s-a adăugat și amestecul a fost ținut la 25 °C timp de 2 ore. A fost concentrat până la forma uscată a compusului din titlu **L97**. Randament: 211 mg (100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.55 (s.l., 2 H), 4.34 (dd, 1 H), 4.17 (dd, 1 H), 3.82 (t, 1 H), 3.02 - 3.18 (m, 1 H), 2.82 - 2.99 (m, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 1 H), 2.02 - 2.26 (m, 2 H).

Prepararea 53: (1S,4S,5R)-1-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-onei (L98)

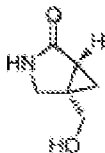


Etapă 1. Sinteza (3R,5aS,7aR,7bS)-5a-fluoro-3-(4-metoxifenil)hexahidrociclobuta[3,4]pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C131). O soluție a compusului **C117** (300 mg, 1.2 mmol) în acetona (450 mL) a fost saturată cu etilena gazoasă și iradiată cu lumina ultraviolet la -20 °C timp de 6 ore. Un flux puternic de etilena gazoasă a fost menținut prin iradiere. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C131**. Randament: 170 mg (51%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 - 3.74 (m, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 3.06 - 3.01 (m, 1 H), 2.65 - 2.56 (m, 2 H), 2.49 - 2.42 (m, 1 H), 1.67 - 1.62 (m, 1 H).

Etapă 2. Sinteza (1S,4S,5R)-1-fluoro-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-onei (L98).

La o soluție agitată a compusului **C131** (200 mg, 0.72 mmol) în 9 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (7 mg, 0.04 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L98**. Randament: 115 (100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s.l., 1 H), 3.55 - 3.71 (m, 2 H), 3.39 - 3.55 (m, 2 H), 2.81 - 3.00 (m, 1 H), 2.41 - 2.60 (m, 2 H), 2.18 - 2.34 (m, 1 H), 1.36 - 1.53 (m, 1 H).

Prepararea 54: (±)-(1S,5S)-5-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L100)



Etapă 1. Sinteza tert-butil 1-((benzoyloxi)metil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului (C132). O soluție de tert-butil 1-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului (CAS 161152-76-7, 427 mg, 2mmol) în DCM (6.4 mL) a fost tratată cu acid benzoic (368 mg, 3 mmol), EDCI clorhidrat (581 mg, 3 mmol), și DMAP (49 mg, 0.4 mmol), și încălzită la aproximativ 40 °C timp de 12 ore. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 25 °C, diluat cu DCM, spălat cu 1 M HCl și 10% apos Na_2CO_3 . Soluția DCM a fost concentrată, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C132**, care a fost folosită în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

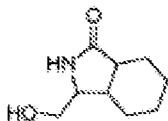
Randament: 0.57 g (90%).

Etapa 2. Sinteza tert-butil 1-((benzoyloxi)metil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului (C133) O soluție a compusului **C132** (0.57 g, 1.8 mmol) în EtOAc (20 mL) a fost tratată cu o soluție de periodat de sodiu (1.5 g, 7.2 mmol) în apă (20 mL) și tricolorură de ruteniu (21 mg (50%), 0.054 mmol). Amestecul a fost agitat la 20 °C timp de 6 ore, apoi tratat cu 2-propanol (20 mL) și agitat timp de 0.5 ore. Acesta a fost diluat cu apă și extrasă de două ori cu EtOAc. Extractele EtOAc combinate au fost uscate pe Na₂SO₄ filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C133**, care a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară. Randament: 0.40 g (60%).

Etapa 3. Sinteza (4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)metil benzoatului (C134) O soluție a compusului **C133** (0.40 g, 0.5 mmol) în DCM (2 mL) a fost tratată cu TFA (0.5 mL) și agitată la 25 °C timp de 15 minute. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost redizolvat în toluen și concentrat din nou obținându-se compusul din titlu **C134**, care a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

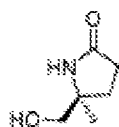
Etapa 4. Sinteza (5-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L100) Compusul **C134** (presupus 0.4 mmol) în THF (2 mL) a fost tratat cu NaOH (0.3 mL de soluție apoasă 2 M, 0.6 mmol) și agitat la 25 °C timp de 1 oră. Această soluție de compus **L100** a fost folosită în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Prepararea 55: (±)-3-(hidroximetil)octahidro-1H-izindol-1-onei (L101)



Etapa 1. Sinteza (±)-3-(hidroximetil)octahidro-1H-izindol-1-onei (L101). Etil 3-oxooctahidro-1H-izindol-1-carboxilatului (CAS 84385-29-5, 400 mg, 1.9 mmol) a fost dizolvat în THF (9.5 mL) la care borohidruură de litiu (59 mg, 2.65 mmol) s-a adăugat. Reacția a fost agitată la 25 °C peste noapte. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 0 °C și 2 M HCl s-a adăugat cu picătura până când eliminarea gazului a încetat. Soluția a fost neutralizată cu K₂CO₃ și filtrată. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L101**. Randament: 0.26 g (81%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 4.63 (t, 1 H), 3.42 – 3.50 (m, 1 H), 3.38 – 3.42 (m, 2 H), 2.35 – 2.40 (m, 1 H), 2.23 – 2.30 (m, 1 H), 1.90 – 1.98 (m, 1 H), 1.40 – 1.63 (m, 3 H), 1.27 – 1.40 (m, 1 H), 0.84 – 1.11 (m, 3 H).

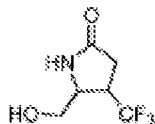
Prepararea 56: (S)-5-(hidroximetil)-5-metilpirolidin-2-onei (L102)



Etapa 1. Sinteza (S)-metil 2-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxilatului (C135). O soluție (S)-1-tert-butil 2-metil 2-metil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilatului (CAS 1109790-91-1, 1.2 g, 4.7 mmol) în DCM a fost tratată cu TFA (0.36 mL, 4.7 mmol) timp de 2 ore la 25 °C. Amestecul a fost concentrat obținându-se compusul din titlu **C135**. Randament: 1.2 g (100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s.l., 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.48 - 2.66 (m, 3 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 1.58 (s, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (S)-5-(hidroximetil)-5-metilpirolidin-2-onei (L102). O soluție de compus **C135** (1.2 g, 4.7 mmol) în THF (76 mL) a fost tratată cu borohidruură de litiu (218 mg, 9.9 mmol). Reacția a fost lăsată să se desfășoare peste noapte, după care soluția a fost răcită până la aproximativ 0 °C și 2 M HCl s-a adăugat cu picătura până când eliminarea gazului a încetat. Soluția a fost neutralizată cu K₂CO₃ și filtrată. Filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C136** care a cristalizat. Acesta a fost triturat cu eter și filtrat obținându-se compusul din titlu **L102**. Randament: 0.30 g (49%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.43 (s.l., 1 H), 4.83 - 4.87 (m, 1 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 2.06 - 2.21 (m, 2 H), 1.96 (ddd, 1 H), 1.59 (ddd, 1 H), 1.09 (s, 3 H).

Prepararea 57: 5-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-2-onei (L104)



Etapa 1. Sinteza Dietil 2-((difenilmetilena)amino)-3-(trifluorometil)pentandioatului (**C136**). Un amestec de etil 2-((difenilmetilena)amino)acetat (CAS 69555-14-2, 1.9 g, 7 mmol), benziltriethyl NH₄Cl (0.3 g, 1.3 mmol), 10% apos NaOH (10 mL) și DCM (10 mL) a fost agitat la 0 °C timp de 15 min. Urmand aditia de (E)-etil 4,4,4-trifluorobut-2-enoat (CAS 25597-16-4, 1 mL, 7 mmol) amestecul a fost agitat puternic timp de 90 min la 0 °C. DCM a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu DCM. Extractele DCM combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate obținându-se compusul din titlu **C136**. Randament: 2.6 g (85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 - 7.50 (m, 4 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H), 4.43 (d, 1 H), 4.13 - 4.25 (overlapping q, 4 ore), 3.62 - 3.74 (m, 1 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 1.27 (suprapunere t, 6 H).

Etapa 2. Sinteza Etil 5-oxo-3-(trifluorometil)pirolidin-2-carboxilatului (**C137**). Un amestec de compus **C136** (2.6 g, 6.0 mmol), 10% acid citric apos (24 mL, 212 mmol) și THF (17 mL) a fost agitat la aproximativ 25 °C pentru 2 zile. Reacția a fost extrasă cu EtOAc și Extractele EtOAc combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C137**. Randament: 1.1 g (85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s.l., 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.52 (dd, 1 H), 1.33 (t, 3 H).

Etapa 3. Sinteza 5-(Hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-2-onei (**L104**). La o soluție de compus **C137** (1.1 g, 5.1 mmol) in THF (25 mL) s-a adăugat borohidru de litium (0.16 g, 7.1 mmol). Amestecul a fost agitat la 25 °C peste noapte. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 0 °C și 2 M HCl s-a adăugat până când eliminarea gazului a încetat. Amestecul a fost neutralizat cu K₂CO₃ și filtrat. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a oferi compusul din titlu **L104**. Randament: 0.44 g (47%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.92 (s.l., 1 H, diastereomer 1), 6.89 (d, 1 H, diastereomer 2), 5.35 (m, 1 H, diastereomer 2), 5.07 (t, 1 H, diastereomer 1), 3.84 (m, 1 H, diastereomer 2), 3.58 (m, 1 H, diastereomer 1), 3.30 - 3.46 (m, 3 H, amestec of 1 oră diastereomer 1 și 2 H diastereomer 2), 3.12 (m, 1 H, diastereomer 1), 10 2.74 (dd, 1 H, diastereomer 2), 2.59 (dd, 1 H, diastereomer 1), 2.42 (dd, 1 H, diastereomer 2), 2.17 (dd, 1 H, diastereomer 1).

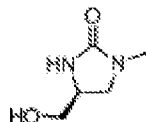
Prepararea 58: (±)-((1R,6S)-3-benzil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metanol (**L105**)



Etapa 1. Sinteza (±)-((1R,6S)-3-benzil-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metanolului (**L105**).

Pentru a obține materialul țintă necesar, (1-benzil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metanol (CAS 244267-39-8, 545 mg, 2.7 mmol) a fost ciclopropanat așa cum este descris în Tetrahedron **2003**, 59, 6363 obținându-se compusul din titlu **L105**. Randament: 252 mg (43%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.13 - 7.41 (m, 5 H), 4.42 (t, 1 H), 3.32 - 3.49 (m, 2 H), 3.28 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 2.74 (d, 1 H), 2.21 - 2.39 (m, 2 H), 1.77 - 1.98 (m, 2 H), 1.49 - 1.70 (m, 1 H), 0.69 - 0.85 (m, 1 H), 0.39 - 0.53 (m, 2 H).

Prepararea 59: (S)-4-(hidroximetil)-1-metilimidazolidin-2-ona (**L106**)



Etapa 1. Sinteza (S)-1-Benzil 5-metil 2-oxoimidazolidine-1,5-dicarboxilatului (**C138**).

La o suspensie de acid (S)-3-((benziloxi)carbonil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilic (CAS 59760-01-9, 3.0 g, 11.4 mmol) in MeOH (40 mL) s-a adăugat clorura de tionil (0.4 mL, 5.7 mmol) lent la 25 °C. Amestecul a fost agitat la 25 °C peste noapte inainte ca produșii volatili sa fie înlăturați la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DCM și DCM a fost spălat cu NaHCO₃ saturat apos. DCM a fost uscat

peste MgSO_4 , filtrat și concentrat obținându-se compusul din titlu **C138**. Randament: 2.9 g (93%). ^1H RMN (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.26 - 7.45 (m, 5 H), 5.19 (q, 2 H), 4.78 (dd, Hz, 1 oră), 3.66 (s, 3 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.37 (dd, 1 H), 2.71 (s, 3 H).

Etapă 2. Sinteza (S)-1-Benzil 5-metil 3-metil-2-oxoimidazolidine-1,5-dicarboxilatului (C139).

- 5 La o soluție de compus **C138** (0.96 g, 3.5 mmol) în DME (17 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (0.96 g, 6.9 mmol) urmat de iodometan (0.87 mL, 13.9 mmol). Amestecul a fost încălzit la 50 °C timp de 19 ore. Amestecul a fost lăsat să se răcească la aproximativ 25 °C și diluat cu apă. Straturile au fost separate și faza apoasă a fost extrasă trei ori cu EtOAc. DME și Extractele EtOAc combinate au fost spălate cu NH_4Cl apos semi-saturat, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul
- 10 a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C139**. Randament: 0.75 g (74%). ^1H RMN (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.31 - 7.44 (m, 5 H), 5.19 (dd, 2 H), 4.78 (dd, 1 H), 3.67 - 3.74 (m, 1 H), 3.37 (dd, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 2.71 (s, 3 H).

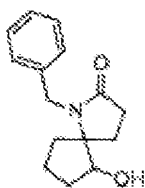
Etapă 3. Sinteza (S)-Benzil 5-(hidroximetil)-3-metil-2-oxoimidazolidin-1-carboxilatului (C140).

- 15 NaBH_4 (119 mg, 3.1 mmol) s-a adăugat lent la o soluție de compus **C139** (0.75 g, 2.6 mmol) în EtOH (7 mL) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 2.5 ore, timp în care după care suplimentar s-a adăugat 119 mg de NaBH_4 . Agitarea a fost continuată la 0 °C pentru aproximativ încă 1.5 ore. Acid clorhidric (10%) s-a adăugat cu picătura la amestecul răcit până când evoluția gazului a încetat. Amestecul a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost trecut în EtOAc. Extractele EtOAc au fost spălate cu NaHCO_3 saturată apoasă, apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și
- 20 concentrate obținându-se compusul din titlu **C140**. Randament: 200 mg (30%). ^1H RMN (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.24 - 7.49 (m, 5 H), 5.10 - 5.28 (m, 2 H), 5.02 (t, 1 H), 4.04 - 4.19 (m, 1 H), 3.42 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 (dd, 1 H), 2.71 (s, 3 H).

Etapă 4. Sinteza (S)-4-(Hidroximetil)-1-metilimidazolidin-2-onei

- 25 La o soluție de compus **C140** (200 mg, 0.74 mmol) în MeOH (19 mL) s-a adăugat paladiu pe carbon (25 mg) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen (1 atm) timp de 6 ore. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L106**. Randament: 61 mg (64%). ^1H RMN (400 MHz, dmso-d_6) δ 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 3.31 - 3.38 (m, 2 H), 3.24 - 3.31 (m, 1 H), 3.05 (dd, 1 H), 2.59 (s, 3 H).
- 30

Prepararea 60: 1-benzil-6-hidroxi-1-azaspiro[4.4]nonan-2-onei (L107)



Etapă 1. Sinteza 1-benzil-1H-pirol-2(5H)-onei (C141). Un amestec de 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuran (12.2 mL, 100 mmol), N-benzilamină (10.9 mL, 100 mmol), HCl conc. (12.5 mL, 150 mmol) și H_2O (400 mL) a fost agitat timp de 5 ore la 25 °C. Amestecul a fost neutralizat cu NaHCO_3 solid și extras cu EtOAc. Extractele EtOAc au fost uscate peste Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C141**. Randament: 5.0 g (29%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.38 (m, 5 H), 6.33 - 6.36 (m, 1 H), 5.29 - 5.32 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 3.14 - 3.15 (m, 2 H).

Etapă 2. Sinteza 1-benzil-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-1H-pirolului (C142).

- 40 La o soluție de compus **C141** (2.0 g, 12 mmol) și Et_3N (3.3 mL, 23 mmol) în DCM anhidru (20 mL) s-a adăugat t-butildimetilsilil triflat (2.4 mL, 12 mmol) la 25 °C. După aproximativ 5 ore amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și H_2O . Faza apoasă a fost separată și extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și concentrate. Reziduul a fost
- 45 purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C142**. Randament: 2.0 g (61%). ^1H RMN

(400 MHz, CDCl₃) δ 7.10 – 7.15 (m, 4 H), 6.90 – 6.93 (m, 1 H), 6.03 – 6.04 (m, 1 H), 5.78 – 5.80 (m, 1 H), 5.07 – 5.09 (m, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 0.073 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

Etapă 3. Sinteza 1-benzil-5-(1-hidroxiciclobutil)-1H-pirol-2(5H)-onei (C143).

La o soluție de compus **C142** (500 mg, 1.7 mmol) în DCM (12 mL) la 25 °C s-a adăugat

20 site moleculare și ciclobutanonă (0.21 mL, 2.8 mmol). Amestecul format a fost agitat timp de 15 min la 25 °C și a fost răcit la aproximativ -78 °C. BF₃-Et₂O (0.32 mL, 370 mg, 2.6 mmol) s-a adăugat cu picătura. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 2 ore apoi încălzit la aproximativ 0 °C și diluat cu H₂O. DCM a fost separat, spălat cu NaHCO₃ apos saturat, și faza apoasă a fost extrasă cu DCM. Extractele DCM au fost spălate cu NaHCO₃ satd., uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C143**. Randament: 300 mg (71%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.09 – 7.24 (m, 5 H), 6.90 – 6.92 (m, 1 H), 6.23 – 6.25 (m, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 4.27 (d, 1 H), 4.05 – 4.06 (m, 1 H), 2.21 – 2.23 (m, 1 H), 1.95 – 2.04 (m, 2 H), 1.82 – 1.86 (m, 2 H), 1.81 (s, 1 H), 1.42 – 1.49 (m, 1 H).

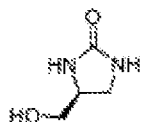
Etapă 4. Sinteza 1-benzil-1-azaspiro[4.4]nonan-2,6-dionei (C144).

La o soluție de compus **C143** (300 mg, 1.2 mmol) în DCM (20 mL) la 0 °C s-a adăugat HCl concentrat (0.2 mL, 2.2 mmol). Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 5 ore și concentrat pentru a obține compus **C144** care a fost folosit fără purificare. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 – 7.30 (m, 5 H), 4.75 (d, 1 H), 3.90 (d, 1 H), 2.37 – 2.59 (m, 2 H), 2.21 – 2.37 (m, 1 H), 1.99 – 2.10 (m, 1 H), 1.83 – 1.99 (m, 3 H), 1.58 – 1.83 (m, 3 H).

Etapă 5. Sinteza 1-benzil-6-hidroxi-1-azaspiro[4.4]nonan-2-onei (L107).

NaBH₄ (38 mg, 0.93 mmol) s-a adăugat la o soluție de compus **C144** (150 mg, 0.62 mmol) în MeOH (4 mL). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 20 min înainte de a fi diluat cu H₂O și extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compusul din titlu **L107** ca un amestec de diastereomeri. Randament: 105 mg (70%). Acesta a fost folosit în Etapa următoare fără caracterizare suplimentară.

Prepararea 61: (S)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona (L108)

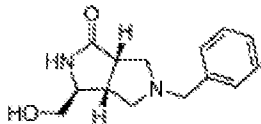


Etapă 1. Sinteza metil (4S)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilatului (C145).

O suspensie de 1-benzil-5-metil (5S)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxilatului (CAS 168399-08-4, 325 mg, 1.2 mmol) și 10% Pd/C (33 mg) în MeOH (4.7 mL) a fost agitată sub o atmosferă de hidrogen la 25 °C timp de 5.5 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat obținându-se compusul din titlu **C145**. Randament: 163 mg (97%). ¹H RMN (400 MHz, dms_o-d₆) δ 6.73 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 4.25 (ddd, 1 H), 3.52 – 3.65 (m, 2 H), 3.32 (2, 3 ore).

Etapă 2. Sinteza (4S)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-onei (L108). Borohidru² de sodiu (56 mg, 1.4 mmol) s-a adăugat la o soluție de compus **C145** (160 mg, 1.1 mmol) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 3 ore, și apoi soluție de 10% HCl s-a adăugat cu picătura până când eliminarea gazului a încetat. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost diluat cu EtOAc. EtOAc a fost spălată cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, soluție de sare de bucătărie, uscată peste Na₂SO₄, filtrată și concentrată obținându-se compusul din titlu **L108**. Randament: 360 mg (un amestec de produs necesar și săruri). Acesta a fost folosit în Etapa următoare fără purificarea. ¹H RMN (400 MHz, dms_o-d₆) δ 3.53 – 3.61 (m, 1 H), 3.30 – 3.36 (m, 2 H), 3.23 – 3.30 (m, 1 H), 3.04 (dd, 1 H).

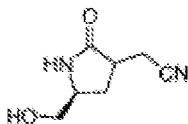
Prepararea 62: (3S,3aR,6aS)-5-benzil-3-(hidroximetil)hexahidropirol[3,4-c]pirol-1(2H)-ona (L109)



Etapă 1. Sinteza (5aS,8aR,8bS)-7-benzil-3,3-dimetilhexahidro-1H-piolo[3',4':3,4]- pirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C146). O soluție a compusului **P20** (100 mg, 0.65 mmol) în DCM (5 mL) și N-(metoximetil)-N-[(trimetilsilil)metil]-benzenmethanamină (CAS 93102-05-7, 232 mg, 0.98 mmol) a fost tratată cu TFA (0.01 mL, 0.13 mmol) la 0 °C. Amestecul a fost ținut la 25 °C timp de 16 ore, apoi încălzit la 40 °C timp de 4 ore, înainte ca să fie adăugat suplimentar 232 mg de CAS 93102-05-7. Încălzire a fost continuată timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, neutralizat cu Et₃N (18 μL, 0.13 mmol), și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C146**. Randament: 110 mg (59%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.16 - 7.41 (m, 5 H), 3.98 (dd, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.35 (dd, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 2.95 (d, 1 H), 2.79 (d, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.24 (t, 1 H), 2.18 (dd, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H).

Etapă 2. Sinteza (3S,3aR,6aS)-5-benzil-3-(hidroximetil)hexahidropiolo[3,4-c]pirol- 1(2H)-onei (L109). La o soluție agitată a compusului **C5146** (110 mg, 0.38 mmol) în 6 mL de acetonitril și 0.6 mL de apă s-a adăugat TFA (36 μL, 0.46 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L109**. Randament: 60 mg (64%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.20 - 7.37 (m, 5 H), 3.61 (s, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.66 - 2.78 (m, 2 H), 2.57 (dd, 1 H), 2.45 - 2.53 (m, 1 H).

Prepararea 63: 2-((5S)-5-(hidroximetil)-2-oxopirolidin-3-il)acetonitril (L110)

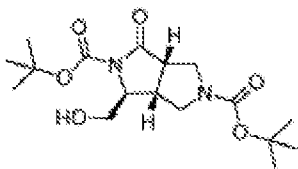


Etapă 1: Sinteza (5S)-tert-butil 5-(((tert-butoxicarbonyl)oxi)metil)-3-(cianometil)-2- oxopirolidin-1-carboxilatului (C147). Soluție LDA (2 M, 2.4 mL) s-a adăugat la o soluție de (S)- tert-butil 2-(((tert-butoxicarbonyl)-oxi)metil)-5-oxopirolidin-1-carboxilatului (CAS 360782-62- 3, 1.0 g, 3.2 mmol) în THF (20 mL) la -78 °C. După aproximativ 30 min, bromoacetonitril (0.22 30 mL, 3.2 mmol) s-a adăugat. Amestecul a fost agitat la -78 °C timp de 20 min, și apoi NaHCO₃ apoasă saturată (2 mL) s-a adăugat. Amestecul a fost diluat cu H₂O și extras cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu H₂O, soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C147**. Randament: 0.86 g (77%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (dd, 1 H), 4.36 - 4.44 (m, 1 H), 4.10 - 4.19 (m, 1 H), 3.08 - 3.22 (m, 1 H), 2.88 (dd, 1 H), 2.60 (dd, 1 H), 2.41 (dd, 1 H), 5 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 1.53 - 1.62 (m, 18 ore).

Etapă 2. Sinteza 2-((5S)-5-(hidroximetil)-2-oxopirolidin-3-il)acetonitrilului (L110).

HCl concentrat (2 mL) s-a adăugat la o soluție de compus **C147** (500 mg, 1.4 mmol) în MeOH (5 mL) și DCM (5 mL). Amestecul a fost agitat la 25 °C peste noapte, apoi concentrat pentru a oferi compusul din titlu **L110**. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.76 - 3.67 (m, 1 H), 3.56 - 3.48 (m, 2 H), 2.90 - 2.87 (m, 1 H), 2.73 - 2.65 (m, 2 H), 2.27 - 2.24 (m, 1 H), 2.12 - 2.05 (m, 1 H).

Prepararea 64: (1S,3aS,6aR)-di-tert-butil 1-(hidroximetil)-3-oxotetrahidropiolo[3,4- c]pirol- 2,5(1H,3H)-dicarboxilatului (L111)



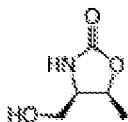
Etapă 1. Sinteza (1S,3aS,6aR)-tert-butil 5-benzil-1-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-oxohexahidropirol[3,4-c]pirol-2(1H)-carboxilatului (C148). O soluție de (S)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirol-1-carboxilatului (CAS 81658-27-7, 3.0 g, 9.2 mmol) și N-(metoximetil)-N-[(trimetilsilil)metil]-benzenmethanamină (CAS 93102-05-7, 3.27 g, 13.8) în DCM (80 mL) a fost tratată cu TFA (208 mg, 1.84 mmol) la 25 °C și ținută timp de 18 ore. Trietilamina (0.26 mL, 1.84 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C148**. Randament: 2.6 g (61%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 3 H), 3.87 - 3.91 (m, 1 H), 3.84 (dd, 1 H), 3.65 (d, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 2.82 - 2.89 (m, 1 H), 2.65 - 2.73 (m, 2 H), 2.54 - 2.63 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.01 (s, 3 H), -0.02 (s, 3 H)

Etapă 2: Sinteza (1S,3aS,6aR)-di-tert-butil 1-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-oxotetrahidropirol[3,4-c]pirol-2,5(1H,3H)-dicarboxilatului (C149).

La o soluție de compus **C148** (2.2 g, 4.8 mmol) și di-t-butil dicarbonat (3.1 g, 14.4 mmol) în MeOH (150 mL) a fost adăugat paladiu pe carbon (200 mg) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen (1 atm) timp de 18 ore. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C149**. Randament: 1.12 g (49%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 3.99 - 4.10 (m, 2 H), 3.68 - 3.88 (m, 4 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.11 (dd, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 1.54 (s, 9 H), 1.45 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H).

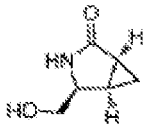
Etapă 3. Sinteza (1S,3aS,6aR)-di-tert-butil 1-(hidroximetil)-3-oxotetrahidropirol[3,4-c]pirol-2,5(1H,3H)-dicarboxilatului (L111). O soluție a compusului **C149** (1.22 g, 2.6 mmol) în THF (100 mL) a fost tratată cu florură de tetrabutilamoniu (1 M, 3.9 mL) la 25 °C. După aproximativ 2 ore, amestecul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L111**. Randament: 600 mg (65%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.18 (dd, 1 H), 4.05 (dd, 1 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.47 (dd, 1 H), 3.21 (dd, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H), 2.87 - 2.99 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H)

Prepararea 65: (4R,5S)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-ona (L112)



Etapă 1. Sinteza (4R,5S)-4-(hidroximetil)-5-metiloxazolidin-2-onei (L112). La un amestec de (4S,5S)-metil 5-metil-2-oxoxazolidin-4-carboxilatului (CAS 182267-22-7, 165 mg, 1.0 mmol) în EtOH (6 mL) la 0 °C s-a adăugat NaBH₄ (43 mg, 1.1 mmol). După ce a încetat eliminarea gazului, amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 4 ore. Amestecul a fost răcit din nou la aproximativ 0 °C și NaBH₄ (35 mg, 0.9 mmol) suplimentar s-a adăugat. Amestecul a fost încălzit la aproximativ 25 °C și după aproximativ 2 ore, NH₄Cl apoasă saturată s-a adăugat și amestecul a fost agitat peste noapte. Amestecul a fost filtrat și produșii solizi au fost spălați cu EtOH. Filtratul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compus din titlu **L112**. Randament: 97 mg (72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1 H), 4.72 - 4.88 (m, 1 H), 3.99 (s.l., 1 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 3.54 - 3.73 (m, 2 H), 1.38 (d, 3 H).

Prepararea 66: (1S,4S,5R)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (L113)



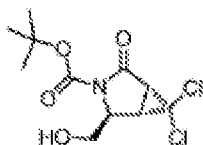
Etapă 1. Sinteza (5aS,6aR,6bS)-3,3-dimetiltetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]pirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C150). O soluție a compusului **P20** (1.0 g, 6.5 mmol) în DCM (40 mL) a fost răcită la 0 °C și o soluție de diazometan (preparat din 6.7 g de N-metil-N-nitrosuree în 65 mL de eter dietilic) s-a adăugat. Acetat de paladiu (72 mg, 0.32 mmol) s-a adăugat în porții la 0 °C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost filtrat și o a doua porție de diazometan și acetat de paladiu s-au adăugat și agitat peste noapte. Adiția de diazometan și acetat de paladiu a fost

repetată încă de două ori. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin HPLC până la compusul din titlu **C150**. Randament: 100 mg (9%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.47 – 3.57 (m, 3 H), 10.90 – 1.98 (m, 1 H), 1.75 – 1.81 (m, 1 H), 1.12 – 1.19 (m, 1 H), 0.58 – 0.63 (m, 1 H).

5 Etapă 2. Sinteza (1S,4S,5R)-4-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-onei (**L113**).

La o soluție agitată a compusului **C150** (95 mg, 0.57 mmol) în 5 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (5 mg, 0.03 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, și reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L113**. Randament: 35 mg (33%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4.61 (s.l., 1 H), 3.95 (d, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.51 (dd, 1 H), 3.34 (dt, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 0.98 - 1.05 (m, 1 H), 0.78 - 0.83 (m, 1 H).

Prepararea 67: (1S,2S,5R)-tert-butil 6,6-dicloro-2-(hidroximetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului (**L114**)



15

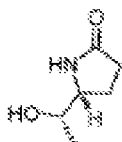
Etapă 1. Sinteza (1S,2S,5R)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,6-dicloro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului (**C151**).

La soluția agitată de (S)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-carboxilatului (CAS 247200-49-3, 5.0 g, 16 mmol) și benziltriethyl NH_4Cl (0.73 g, 3.2 mmol) în CHCl_3 (100 mL) s-a adăugat soluție de 50% NaOH (100 mL). Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 16 ore, apoi diluat cu DCM și separat. Faza apoasă a fost extrasă de două ori suplimentar cu DCM. Extractele DCM combinate au fost spălate cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C151**. Randament: 3.6 g (57%) ca lichid incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90 - 4.09 (m, 1 H), 3.81 - 3.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 2.28 - 2.39 (m, 1 H), 2.22 - 2.29 (m, 1 H), 1.43 (d, 9 H), 0.90 (d, 9 H), 0.03 - 0.10 (m, 6 H).

Etapă 2. Sinteza (1S,2S,5R)-tert-butil 2-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-6,6-dicloro-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului (**C152**). Periodat de sodiu (654 mg, 3.0 mmol) a fost dizolvat în apă (6.5 mL) și o cantitate catalitică de dioxid de ruapoiu hidrat s-a adăugat. După agitare pentru 5 min, o soluție a compusului **C151** (400 mg, 1.0 mmol) în EtOAc (6.5 mL) s-a adăugat. Amestecul format a fost agitat puternic peste noapte. Fazele au fost separate și faza EtOAc a fost spălată cu soluție de bisulfat de sodiu, soluție de sare de bucătărie, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C152**. Randament: 290 mg (70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.16 - 4.21 (m, 1 H), 3.92 - 3.98 (m, 1 H), 3.85 - 3.91 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 2.56 (d, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H).

Etapă 3. Sinteza (1S,2S,5R)-tert-butil 6,6-dicloro-2-(hidroximetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilatului (**L114**). Compusul **C152** (290 mg, 0.7 mmol) în THF (8 mL) a fost tratat cu fluorură de tetrabutilamoniu (1 M, 1.4 mL) la 25 °C. Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 4 ore, apoi apă s-a adăugat și amestecul a fost extras de două ori cu EtOAc (15 mL fiecare). Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L114**. Randament: 124 mg (59%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (s.l., 1 H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 3.90 (t, 1 H), 2.81 (d, 1 H), 2.55 (d, 1 H), 1.51 (s, 9 H).

Prepararea 68: (S)-5-((S)-1-hidroxiethyl)pirolidin-2-onei (**L115**)



45

Etapă 1. Sinteza (S)-5-((S)-1-hidroxiethyl)pirolidin-2-onei (L115). Un amestec de (S)-5-((S)-1-hidroxiethyl)-1-(9-fenil-9H-fluoren-9-yl)pirolidin-2-onă (CAS 191406-21-0, 750 mg, 2.0 mmol) și paladiu pe carbon (350 mg) în MeOH (36 mL) și EtOAc (36 mL) a fost hidrogenat la 40 psi timp de 30 ore la 25 °C. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie

- 5 obținându-se compusul din titlu **L115**. Randament: 220 mg (84%). ¹H RMN (400 MHz, dmsO-d₆) δ 7.51 (s.l., 1 H), 4.66 (d, 1 H), 3.41 – 3.45 (m, 1 H), 3.31 – 3.36 (m, 1 H), 2.08 – 2.13 (m, 2 H), 1.93 – 2.05 (m, 1 H), 1.62 – 1.70 (m, 1 H), 0.98 (d, 3 H).

Prepararea 69: (4S,5S)-4-(2-fluoroethyl)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L116)

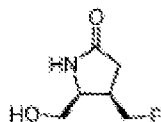
- 10 Etapă 1. Sinteza (7R,7aS)-7-(2-hidroxiethyl)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C153). Ciclohexen (4.3 mL, 42 mmol) s-a adăugat la o soluție de boran în THF (1 M, 21.1 mL) la 0 °C. După 30 min, amestecul a fost încălzit la aproximativ 25 °C și agitat cu aproximativ 30 min mai mult. După răcire la aproximativ 0 °C, o soluție a compusului **C55** (2.55 g, 14.1 mmol) în DCM (70 mL) s-a adăugat cu picătura timp de 15 min. După aproximativ 90 minute la 0 °C, apă (40 mL) s-a adăugat și amestecul a fost agitat pentru aproximativ 30 min la 0 °C. Amestecul a fost concentrat parțial pentru a
- 15 elimina aproximativ 50 mL de DCM și THF (20 mL) s-a adăugat. Perborat de sodiu tetrahidrat (8.93 g, 56 mmol) s-a adăugat și amestecul a fost agitat peste noapte timp în care fiind lăsat să se încălzească la aproximativ 20 °C. Fazele au fost separate și faza apoasă a fost extrasă 5 ori cu DCM și 3 ori cu MTBE. Extractele combinate de DCM și MTBE au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a
- 20 fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C153**. Randament: 2.04 g (73%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (dt, 1 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.68 - 3.77 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 1 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.34 (dd, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H).

- Etapă 2. Sinteza (7S,7aS)-7-(2-fluoroethyl)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C154). La o soluție de compus **C153** (1.43 g, 7.2 mmol) în DCM (36 mL) la aproximativ 0 °C s-au adăugat 2,6-lutidină (2.09 mL, 17.9 mmol), DAST (1.75 mL, 14.4 mmol), și trietilamină trihidrofluorură (1.16 mL, 7.2 mmol). Amestecul a fost agitat peste noapte timp în care s-a încălzit la aproximativ 20 °C, apoi s-a adăugat cu picătura în apoasă saturată NaHCO₃. Amestecul a fost extras de 4 ori cu DCM. Extractele DCM combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat
- 25 prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C154**. Randament: 1.06 g (73%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.55 - 4.52 (m, 1 H), 4.47 - 4.40 (m, 2 H), 3.92 (dd, 1 H), 3.78 - 3.73 (m, 1 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.66 - 2.58 (m, 1 H), 2.36 (dd, 1 oră), 2.01 - 1.86 (m, 1 H), 1.74 - 1.61 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -221.50.

- Etapă 3. Sinteza 4S,5S)-4-(2-fluoroethyl)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L116). La soluție agitată de compus **C154** (130 mg, 0.65 mmol) în 6.5 mL de acetonitril și 1.3 mL de apă s-a adăugat TFA (5 uL, 0.07 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, concentrat, apoi de două ori redizolvat în acetonitril și apă și concentrat obținându-se compusul din titlu **L116**. Randament: 90 mg (86%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.63 - 4.51 (m, 1 H), 4.51 - 4.37 (m, 1 H), 3.70 - 3.57 (m, 3 ore), 2.72 (m, 1 H), 2.38 - 2.18 (m, 2 H), 2.14 - 1.95 (m, 1 H), 1.95 - 1.73 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (376MHz, CD₃OD) δ -220.91.

40

Prepararea 70: (4R,5S)-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L117)



- 45 Etapă 1. Sinteza (7R,7aS)-7-(1,2-dihidroxiethyl)-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C155). La o soluție de compus **C55** (1.50 g, 8.3 mmol) în acetona (30 mL) și H₂O (3 mL) s-a adăugat N-metilmorfolin-N-oxid (1.38 g, 11.8 mmol) urmat de teroxid de osmiu (31 mg, 0.12 mmol) la 25 °C. Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 3 ore, apoi concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C155** as un amestec de doi diastereomeri. Randament:

1.47 g (82%).

Etapă 2. Sinteza (7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C156). La o soluție de compus **C155** (2.00 g, 9.3 mmol) în MeCN (50 mL) a fost adăugată apă (5 mL) urmat de periodat de sodiu (2.19 g, 10.2 mmol) la aproximativ 25 °C. Amestecul a fost agitat la 25 °C timp de 1 oră, apoi răcit la aproximativ 0 °C și tratat cu NaBH₄ (538 mg, 13.9 mmol) și agitat timp de 1 oră. Amestecul a fost filtrat, concentrat, și reziduul a fost trecut în DCM și filtrat. Filtratul a fost concentrat obținându-se compusul din titlu **C156**. Randament: 1.69 g (98%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.43 (td, 1 H), 3.98 - 3.84 (m, 2 H), 3.63 - 3.48 (m, 2 H), 2.98 (dd, 1 H), 2.59 - 2.49 (m, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H).

Etapă 3. Sinteza (7R,7aS)-7-(fluorometil)-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C157). La o soluție de compus **C156** (1.70 g, 9.3 mmol) în DCM (20 mL) la aproximativ 0 °C au fost adăugate 2,6-lutidină (2.7 mL, 23 mmol), DAST (2.3 mL, 18.6 mmol), și trietilamină trihidrofluorură (1.5 mL, 9.3 mmol). Amestecul a fost agitat la aproximativ 25 °C pentru aproximativ 18 ore. Reacția a fost neutralizată cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și extrasă cu DCM. Extractele DCM combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C157**. Randament: 800 mg (46%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 - 4.63 (m, 3 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.03 (ddd, 1 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.26 (dd, 1 H), 1.67 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -218.27.

Etapă 4. Sinteza (4R,5S)-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L117). La o soluție agitată a compusului **C157** (87 mg, 0.46 mmol) în 4 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat TFA (0.1 mL, 1.4 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit până la aproximativ 25 °C, filtrat, concentrat, apoi redizolvat în MeOH și toluen și concentrat. Reziduul a fost dizolvat în MeOH și toluen și concentrat de câteva ori obținându-se compusul din titlu **L117**. Randament: 57 mg (83%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.47 - 4.75 (m, 2 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.58 - 3.73 (m, 2 H), 2.96 (td, 1 H), 2.31 (qd, 2 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -222.48.

Prepararea 71: (3S,4R,5S)-3-fluoro-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L118)

Etapă 1. Sinteza (6S,7R,7aS)-6-fluoro-7-(fluorometil)-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C158). O soluție a compusului **C157** (730 mg, 3.9 mmol) în THF (20 mL) a fost lent tratată cu LDA (2 M, 2.9 mL) la -78 °C. După 30 min la -78 °C, o soluție pre-răcită (-78 °C) de NFSI (1.97 g, 6.2 mmol) în THF (20 mL) s-a adăugat prin canulă. Imediat după completarea ditionării NFSI, reacția a fost diluată cu apă la -78 °C și a fost lăsată să se încălzească la 25 °C. Soluția a fost diluată suplimentar cu apă (15 mL) și extrasă cu MTBE (50 mL). Faza apoasă a fost din nou extrasă cu MTBE (50 mL) și extractele combinate de MTBE au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C158**. Randament: 120 mg (15%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.36 (dd, 1 H), 4.78 - 4.65 (m, 1 H), 4.65 - 4.53 (m, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.96 - 3.86 (m, 1 H), 3.28 - 3.08 (m, 1 H), 1.69 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -202.40, -228.51. S-a obținut de asemenea (6R,7R,7aS)-6-fluoro-7-(fluorometil)-3,3-dimetiltetrahidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onă (**C159**). Randament: 540 mg (68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (dd, 1 H), 4.65 (d, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 2 H), 4.04 (ddd, 1 H), 3.75 (ddd, 1 H), 2.76 - 2.96 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -187.58, -3.88.

Etapă 2. Epimerizarea (6R,7R,7aS)-6-fluoro-7-(fluorometil)-3,3-dimetiltetrahidropirolo- [1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C159). LDA (2 M, 0.89 mL) s-a adăugat la o soluție de compus **C159** (240 mg, 1.2 mmol) în toluen (3 mL) la -78 °C. Amestecul a fost agitat timp de 30 minute, după care la -78 °C o soluție de BHT (517 mg, 2.3 mmol) în toluen (6 mL) s-a adăugat. Imediat după adăugarea de BHT, apă (2 mL) s-a adăugat și amestecul a fost lăsat să se încălzească la 20 °C. EtOAc s-a adăugat și faza apoasă a fost extrasă din nou cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compus **C158**. Randament: 113 mg (47%).

Etapă 3. Sinteza (3S,4R,5S)-3-fluoro-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L118). La o soluție agitată a compusului **C158** (370 mg, 1.8 mmol) în 12 mL de acetonitril și 3 mL de apă s-a adăugat acid 4-toluensulfonic (132 mg, 0.09 mmol). silice-legat Amestecul de reacție a fost încălzit la 80

°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 25 °C și concentrat obținându-se compusul din titlu **L118**. Randament: 250 mg (84%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.03 (dd, 1 H), 4.81 - 4.74 (m, 1 H), 4.74 - 4.61 (m, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.15 - 2.94 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -203.74, -227.31.

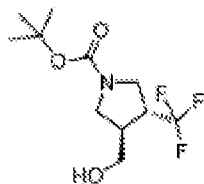
5 Prepararea 72: (3S,4S,5S)-3-fluoro-4-(2-fluoroetil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (**L121**)

Etapa 1. Sinteza (6S,7S,7aS)-6-fluoro-7-(2-fluoroetil)-3,3-dimetiltetrahidropirololo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C160**). O soluție a compusului **C154** (1.01 g, 5.0 mmol) în THF (25 mL) a fost lent tratată cu LDA (2 M, 3.8 mL) la -78 °C. După 30 min la -78 °C, o soluție (-78 °C) pre-răcită de NFSI (2.58 g, 8.0 mmol) în THF (25 mL) s-a adăugat prin canulă. După 20 min, reacția a fost neutralizată cu apă (4 mL) la -78 °C și a fost lăsată să se încălzească la 25 °C. Soluția a fost diluată suplimentar cu apă (25 mL) și extrasă cu MTBE (25 mL). Faza apoasă a fost extrasă 3 ori cu MTBE (20 mL fiecare) și extractele combinate de MTBE au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C160**. Randament: 350 mg (32%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (dd, 1 H), 4.48 - 4.66 (m, 1 H), 4.51 (ddd, 1 H), 4.11 (dt, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 2.98 - 3.08 (m, 1 H), 1.75 - 2.07 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -198.87, -219.80. S-a obținut de asemenea (6R,7S,7aS)-6-fluoro-7-(2-fluoroetil)-3,3-dimetiltetrahidropirololo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onă (**C161**). Randament: 516 mg (47%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (dd, 1 H), 4.58 - 4.64 (m, 1 H), 4.44 - 4.53 (m, 2 H), 3.99 (dd, 1 H), 3.57 (dd, 1 H), 2.64 - 2.79 (m, 1 H), 1.72 - 2.01 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -185.95, -219.45.

Etapa 2. Epimerizarea (6R,7S,7aS)-6-fluoro-7-(2-fluoroetil)-3,3-dimetiltetrahidropirololo[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (**C161**). LDA (2 M, 0.34 mL) s-a adăugat la o soluție a compusului **C161** (100 mg, 0.46 mmol) în toluen (2 mL) la -78 °C. Amestecul a fost agitat pentru 30 min, după care o soluție la aproximativ -78 °C de BHT (201 mg, 0.91 mmol) în toluen (4 mL) s-a adăugat. Imediat după adăugarea BHT, apă (4 mL) s-a adăugat și amestecul a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 20 °C. MTBE s-a adăugat și fazele au fost separate. Extractele MTBE au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compus **C160**. Randament: 36 mg (36%).

Etapa 3. Sinteza (3S,4S,5S)-3-fluoro-4-(2-fluoroetil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L121**). La o soluție agitată a compusului **C160** (460 mg, 0.39 mmol) în 21 mL de acetonitril și 5 mL de apă s-a adăugat TFA (8 μL, 0.1 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 25 °C, concentrat, apoi de două ori redizolvat în acetonitril și apă și concentrat. Reziduul a fost triturat cu CHCl₃ obținându-se compusul din titlu **L121**. Randament: 270 mg (72%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 4.86 (dd, 1 H), 4.62 - 4.70 (m, 1 H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 1.95 - 2.10 (m, 2 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -194.88, -217.30.

Prepararea 73: (±)-(3R,4R)-tert-butil 3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-1-carboxilat(**L122**)



Etapa 1. Sinteza (±)-(3R,4R)-etil 1-benzil-4-(trifluorometil)pirolidin-3-carboxilatului

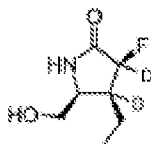
C164. La o soluție de etil (E)-4,4,4-trifluorocrotonat (CAS 25597-16-4, 6.0 g, 36 mmol) și TFA (0.55 mL, 7 mmol) în DCM (60 mL) la 0 °C s-a adăugat N-(metoximetil)-N-[(trimetilsilil)metil]-benzenmethanamină (CAS 93102-05-7, 16.85 g, 71 mmol) timp de aproximativ 20 minute. Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux pentru 16 ore. Acesta a fost diluat cu DCM (100 mL), spălat cu soluție apoasă NaHCO₃ saturată (2 x 100 mL), apă (100 mL), și soluție de sare de bucătărie (50 mL). Extractele DCM au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C164**. Randament: 10.5 g (99%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.23 -

7.34 (m, 5 H), 4.07 - 4.15 (m, 2 H), 3.64 (d, 1 H), 3.54 (d, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 1 H), 3.12 (q, 1 H), 2.81 (t, 2 H), 2.69 - 2.73 (m, 1 H), 2.55 - 2.59 (m, 1 H), 1.17 (t, 3 H).

Etapă 2. Sinteza (±)-(3R,4R)-1-tert-butil 3-etil 4-(trifluorometil)pirolidin-1,3- dicarboxilatului (C165). La o soluție de compus **C164** (2.0 g, 6.6 mmol) și dit-t-butil dicarbonat (2.3 mL, 9.97 mmol) în EtOH (30 mL) s-a adăugat hidroxid de paladiu pe carbon (600 mg) și amestecul a fost agitat sub o atmosferă de hidrogen (1 atm) timp de 16 ore. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C165**. Randament: 1.8 g (87%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 4.13 (q, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.59 (m, 2 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.19 (t, 1 H).

Etapă 3. Sinteza (±)-(3R,4R)-tert-butil 3-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirolidin-1-carboxilatului (L122). O soluție a compusului **C165** (1.8 g, 5.8 mmol) în THF (20 mL) a fost răcită la aproximativ 0 °C și borohidru de litiu (630 mg, 29 mmol) s-a adăugat în porții. Amestecul a fost încălzit la reflux timp de 16 ore. Acesta a fost răcit la aproximativ 25 °C și diluat cu EtOAc (50 mL). Extractul EtOAc a fost spălat cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L122**. Randament: 1.3 g (83%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 4.95 (t, 1 H), 3.55 (s.l., 1 H), 3.33 - 3.46 (m, 4 H), 3.14 - 3.19 (m, 1 H), 3.02 (s.l., 1 H), 2.44 (s.l., 1 H), 1.39 (s, 9 H).

Prepararea 74: (3S,4S,5S)-3,4-d₂-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L123)

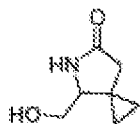


Etapă 1. Sinteza (S)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetil-1,7a-dihidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C172). O soluție a compusului **C62** (2.00 g, 9.9 mmol) și difenil diselenidă (3.32 g, 10.4 mmol) în THF (40 mL) a fost tratată cu hexametildisilazidă de litiu (1 M, 10.4 mL) la aproximativ 0 °C. Amestecul a fost ținut la 0 °C timp de 30 min, apoi a fost încălzit la aproximativ 25 °C timp de 3 ore. Apă și EtOAc s-au adăugat și fazele au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc, și extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost dizolvat în DCM (100 mL) și piridină (5.1 mL, 63 mmol) și a fost tratat cu apă oxigenată (30%, 4.8 mL, 47 mmol) la 0 °C. Amestecul a fost agitat la 0 °C timp de 30 min, apoi a fost lăsat să se încălzească la aproximativ 25 °C pentru aproximativ 2 ore. Amestecul a fost spălat cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃, 1 M NaOH (de două ori), apă, și soluție de sare de bucătărie. Extractul DCM a fost uscat pe MgSO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **C172**. Randament: 1.56 g (55%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36 (dt, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.27 - 3.37 (m, 1 H), 2.31 - 2.50 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.16 (t, 3 H).

Etapă 2. Sinteza (3S,4S,5S)-3,4-d₂-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L123). O soluție a compusului **C172** (1.20 g, 6.0 mmol) în etanol-d₁ (50 mL) a fost tratată cu un catalizator de rodiiu pe carbon (5 mg) și agitat sub o atmosferă de deuteriu la o presiune de 1 atmosferă și o temperatură de aproximativ 20 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu **L123**. Randament: 250 mg (25%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (s.l., 1 H), 3.72 - 3.82 (m, 2 H), 3.55 - 3.66 (m, 1 H), 2.61 (t, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 1 H), 1.44 - 1.57 (m, 1 H), 1.06 (t, 3 H).

Prepararea 75: (3R,4R,5S)-3-fluoro-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-ona (L124)

Etapă 1. Sinteza (3R,4R,5S)-3-fluoro-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (L124). La o soluție agitată a compusului **C159** (70 mg, 0.34 mmol) în 4 mL de acetonitril și 1 mL de apă s-a adăugat TFA (3 uL, 0.03 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 25 °C și concentrat obținându-se compusul din titlu **L124**. Randament: 69 mg (100%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.07 (dd, 1 H) 4.89 - 4.80 (m, 3 H), 4.79 - 4.67 (m, 1 H), 3.76 (td, 1 H), 3.67 - 3.58 (m, 2 H), 3.13 - 2.92 (m, 1 H). ¹⁹F RMN (400 MHz, CD₃OD) δ -193.07, -226.18.

Prepararea 76: 4-(hidroximetil)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-ona (L125)

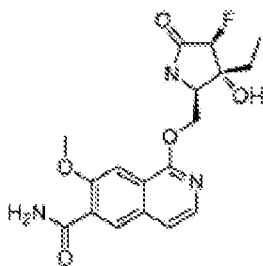
Etapa 1. Sinteza etil 2-ciclopropilideneacetatului (C180). La soluția agitată de 1-etoxi- 1-
 5 [(trimetilsilil)oxi]-ciclopropan (CAS 27374-25-0, 10 g, 57 mmol) în toluen (50 mL) a fost adăugat
 (carbetoximetilen)trifenilfosforan (CAS 1099-45-2, 26 g, 74 mmol) urmat de acid benzoic (0.91 g, 7.5
 mmol) la 25 °C. Amestecul a fost încălzit peste noapte la 90 °C, apoi răcit și concentrat. Reziduul a fost
 purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu C180. Randament: 3.2 g (44%). ¹H RMN
 (400 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (s, 1 H), 4.14 (q, 2 H), 1.40 – 1.46 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H), 1.20 – 1.24 (m, 2 H).

Etapa 2. Sinteza etil 2-(1-(nitrometil)ciclopropil)acetatului (C181). O soluție a compusului C180
 10 (2.3 g, 18 mmol), nitrometan (4.90 mL, 91 mmol) și DBU (2.73 mL, 18 mmol) în MeCN (50mL) a fost
 încălzită peste noapte la 60 °C. Amestecul a fost răcit, diluat cu EtOAc, și spălat cu soluție apoasă
 saturată de NH₄Cl. EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc. Extractele combinate de
 EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie
 15 pentru a obține compusul din titlu C181. Randament: 1.7 g (50%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.41
 (s, 2 H), 4.15 (q, 2 H), 2.48 (s, 2 H), 1.26 (t, 3 H), 0.80 – 0.83 (m, 2 H), 0.70 – 0.74 (m, 2 H).

Etapa 3. Sinteza etil 2-(1-(2-hidroxi-1-nitroetil)ciclopropil)acetatului (C182). O soluție a
 compusului C181 (2.5 g, 13 mmol), paraformaldehidă (0.802 g, 26 mmol) și florură de potasiu (78 mg,
 1.3 mmol) în 2-propanolul (30 mL) a fost agitată timp de 36 ore la 25 °C și apoi concentrată. Reziduul a
 fost purificat prin cromatografie obținându-se compusul din titlu C182. Randament 1.1 g (38%). ¹H
 20 RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, 2 H), 4.03 – 4.10 (m, 2 H), 3.92 – 3.96 (m, 1 H), 3.16 – 3.20 (m, 1
 H), 2.86 (d, 1 H), 2.23 (d, 1 H), 1.27 (t, 3 H), 0.90 – 0.99 (m, 2 H), 0.79 – 0.83 (m, 1 H), 0.64 – 0.68 (m, 1
 H).

Etapa 4. Sinteza 4-(hidroximetil)-5-azaspiro[2.4]heptan-6-onei (L125) La o soluție de compus
 C182 (600 mg, 2.7 mmol) în EtOH (10 mL) s-a adăugat dioxid de platină (60 mg) și amestecul a fost
 25 agitat sub o atmosferă de hidrogen (1 atm) timp de 20 ore la 25 °C. Amestecul a fost filtrat și filtratul a
 fost încălzit la 80 °C timp de 24 ore, apoi concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie
 obținându-se compusul din titlu L125. Randament: 220 mg (56%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d₆) δ 7.70
 (s.l., 1 H), 4.66 (t, 1 H), 3.25 - 3.39 (m, 2 H), 3.08 (t, 1 H), 2.39 (d, 1 H), 1.89 (d, 1 H), 0.73 - 0.86 (m, 1
 H), 0.40 - 0.61 (m, 3 H).

Prepararea 76: 1-[(2R,3R,4S)-3-etil-4-fluoro-3-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-
 30 metoxiizochinolin-6-carboxamida



Etapa 1. Mediul steril a fost obținut folosind apă deionizată ce conține dextroză (10 g/L), glicerol
 35 (20 g/L), Difco Yeast Extract (5 g/L), Nutrizoy flour (5 g/L), NaCl (5 g/L), K₂HPO₄ (5 g/L), P2000 (1
 mL/L), cu pH ajustat la 7.0 înainte de autoclaving to sterilize.

Etapa 2. *Streptomyces spectabilis* ATCC 27465 au fost cultivate în 25 mL de acest mediu care au
 fost adăugate la fiecare dintre cele trei flacoane Nalgene sterile (250 mL, șicane, închideri bine ventilate)
 pe un agitator rotativ cu 2" aruncări la 30°C, 210 rpm, pentru două zile. Conținutul fiecărui flacon au fost
 40 aseptice transferat în fiecare dintre cele trei flacone 2L Nalgene sterile (șicane, închideri bine ventilate) ce
 conține 400 mL de același mediu steril apoi incubat precum mai sus. După două zile, 16 mL de o soluție
 de 1-[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6- carboxamidă în

DMSO (5 mg/mL) s-a adăugat la fiecare flacon. Incubarea a continuat precum mai sus; flacoanele au fost aseptice, eşantionate fiecare 24 ore. După trei zile, conținutul flacoanelor au fost combinat și extras de două ori cu un volume gal de etil acetat. Fazele organice au fost combinate, uscate cu sulfat de sodiu anhidru apoi concentrată în vid pentru a oferi 3.7 g de ulei maro.

Etapa 3. Cromatografia preparativă lichidă de înaltă performanță folosind un acid trifluoroacetic de 0.1% în apă cu acetonitril gradient pe o coloană Phenomenex Luna fenil-hexil a fost utilizată pentru a izola compuși de la prepararea de mai sus. Colectarea de fracție bazată pe timp a fost folosită pentru a colecta toate vârfurile de interes. Fiecare mostră a fost uscată și testate prin LCMS pentru a confirma identificarea timpului de retenție și ionul părinte $m/z = 378$ daltoni. 1-[[[(2R,3R,4S)-3-etil-4-fluoro-3-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamidă (Exemplul 196): ^1H RMN (600 MHz, dmsd- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (s.l., 1H), 7.71 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.30 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 1.72 (q, 2H), 1.01 (t, 3H).

Următoarele două exemple au fost de asemenea preparate:

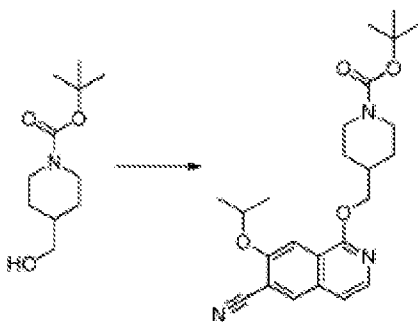
1-[[[(3S,4S)-3-etil-4-fluoro-2-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida (Exemplul 197), ca un amestec de diastereomeri: Diastereomer major: ^1H RMN (600 MHz, dmsd- d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.99 (t, 3H). Diastereomer minor ^1H RMN (600 MHz, dmsd- d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.14 (dd, 1H), 4.5 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

1-[[[(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-(1-hidroxi-2-etil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida (Exemplul 198): ^1H RMN (600 MHz, dmsd- d_6) δ 9.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.916 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H).

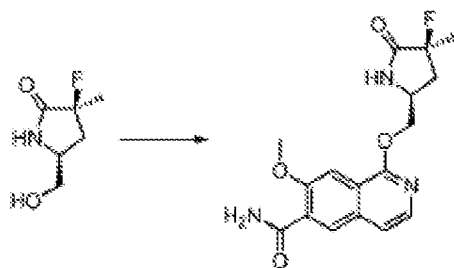
METODE

Metodele descrise în continuare mai jos sunt destinate doar pentru a exemplifica diverse aspecte și exemple ai invenției, și nu sunt destinate a limita domeniul invenției revendicate în orice fel. Va fi clar pentru un specialist în domeniu că Metodele descrise mai jos pot fi modificate în diverse căi, de exemplu prin schimbarea solvenților și volumelor de reacție, prin substituirea reagenților similari celor descriși, sau prin substituirea catalizatorilor similari celor descriși.

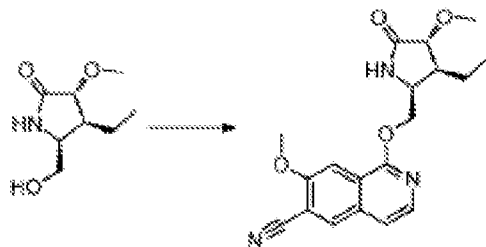
Metoda 1



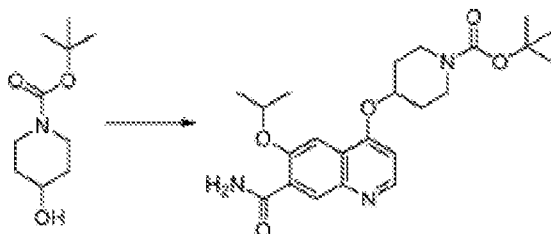
Un reactant **B** precum tert-butil 4-(hidroximetil)piperidină-1-carboxilatul (CAS 123855-51-6, disponibil în surse comerciale, 28 mg, 0.13 mmol) a fost dizolvat în 0.5 mL de DMSO și un reactant **A** precum 1-cloro-7-izopropoxiizochinolin-6-carbonitril (**P2**) (0.2 M în DMSO, 0.5 mL, 0.10 mmol) s-a adăugat. Amestecul a fost tratat cu tert-butoxid de potasiu (1 M în THF, 0.13 mL, 0.13 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C la aproximativ 100 °C timp de aproximativ 2 până la 16 ore până când s-a considerat că reacția a fost completă. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C și filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 2

La o soluție de un reactant **B** precum (3S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-3-metil- pirolidin-2-ona (**L10**) (314 mg, 2.1 mmol) in 15 mL de DMF s-a adăugat hidru⁵ ră de sodiu (60% în ulei mineral, 342 mg, 8.6 mmol) la 25 °C și amestecul a fost agitat timp de 15 minute. Un reactant **A** precum 1-cloro-7-metoxiizochinolin-6-carbonitril (**P1**) (513 mg, 2.3 mmol) s-a adăugat și agitarea a fost continuată timp de 16 ore. Reacția a fost neutralizată cu EtOAc și apă la 0 °C. Amestecul a fost extras cu EtOAc și EtOAc a fost separat, spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 3

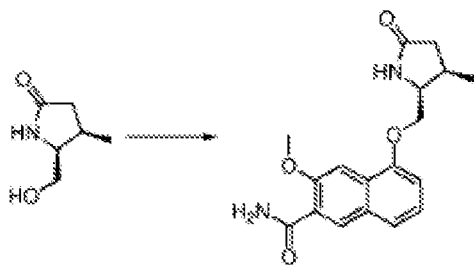
Un reactant **B** precum (3R,4S,5S)-5-(hidroximetil)-3-metoxi-4-metilpirolidin-2-ona (**L65**) (105 mg, 0.66 mmol) și un reactant **A** precum 1-cloro-7-metoxiizochinolin-6- carbonitril (**P1**) (120 mg, 0.55 mmol) au fost agitați în DMF (15 mL) la 25 °C. O soluție de hexametildisilazidă de potasiu (1 M în THF, 1.37 mL) s-a adăugat cu picătura la amestec de reacție. După ce aditie de hexametildisilazidă de potasiu a fost completă, reacția a fost agitată pentru aproximativ încă 50 minute. Amestecul de reacție a fost turnat in un amestec de soluție apoasă saturată de NH₄Cl și EtOAc cu agitare puternică. EtOAc a fost separat, spălat cu apă, soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 4

Un reactant **B** precum tert-butil 4-hidroxi piperidină-1-carboxilatului (CAS 109384-19-2, disponibil in surse comerciale, 50 mg, 0.2 mmol), un reactant **A** precum 4-cloro-6-izopropoxi- chinolin-7-

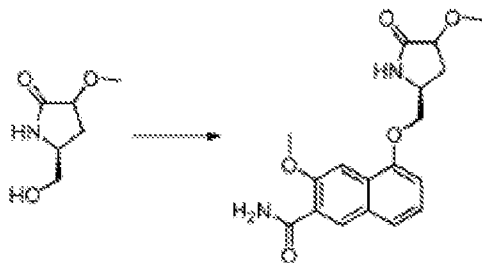
carboxamida (**P4**) (30 mg, 0.1 mmol), și carbonat de sodiu (300 mg, 0.9 mmol) au fost combinate în un vas cu microunde mici și diluate cu 1 mL de DMSO. Vasul a fost acoperit și încălzit într-un reactor cu microunde la 150 °C timp de 15 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și apă și fazele au fost separate. Faza apoasă a fost extrasă trei ori cu EtOAc și extractele combinate de EtOAc au fost uscate și concentrate. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC. Carbonat de potasiu poate fi folosit în loc de carbonat de sodiu în anumite împrejurări.

Metoda 5



Trifenilfosfină (1.59 g, 5.9 mmol) s-a adăugat la o suspensie de un reactant **B** precum (4R,5S)-5-(hidroximetil)-4-metilpirolidin-2-ona (**L36**) (393 mg, 2 mmol) și un reactant **A** precum 5-hidroxi-3-metoxi-2-naftamida (**P5**) (430 mg, 2 mmol) în 10 mL de THF. Diizopropil azodicarboxilatului (0.84 g, 3.9 mmol) s-a adăugat cu picătura. Amestecul a fost agitat la aproximativ 20 °C pentru 6 zile și apoi concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

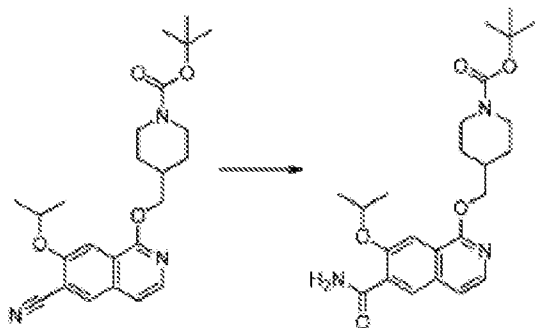
Metoda 6



O soluție de un reactant **B** precum (5S)-5-(hidroximetil)-3-metoxipirolidin-2-ona (**L25**) (264 mg, 2 mmol) în 15 mL de DCM a fost tratată cu clorură de p-toluensulfonil (760 mg, 4 mmol) și DMAP (512 mg, 4 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 12 ore la 25 °C. Amestecul a fost spălat cu apă (15 mL). DCM a fost uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel formând 312 mg (52%) de intermediar ester p-toluensulfonat al **L25**.

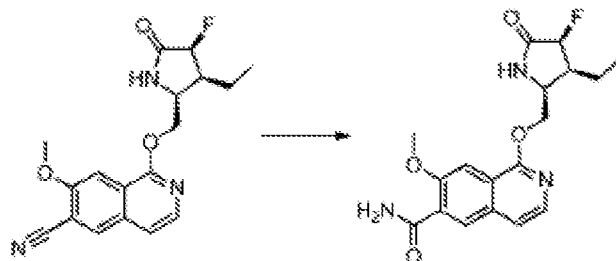
La o soluție de intermediar ester p-toluensulfonat al **L25** preparat mai sus (166 mg, 0.55 mmol) în DMF uscat (5 mL) s-a adăugat carbonat de sodiu (357 mg, 1.1 mmol) și un reactant **A** precum 5-hidroxi-3-metoxi-2-naftamida (**P5**) (132 mg, 0.6 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 65 °C. DMF a fost evaporat, și reziduul a fost agitat cu EtOAc și amestecul a fost filtrat. Rămășița de pe filtru a fost spălată cu apă (5 mL x 2). Rămășița de pe filtru a fost uscată în vid, tratată cu EtOAc și filtrată. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 7



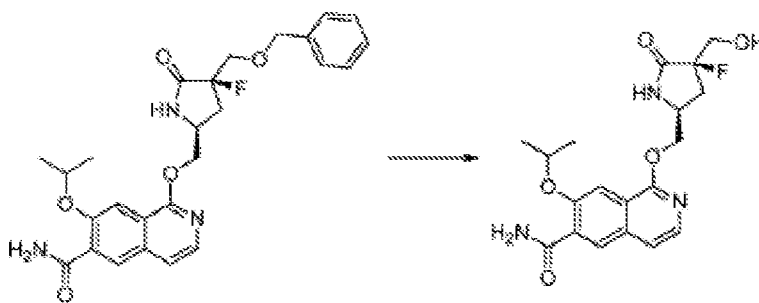
O soluție de un reactant precum tert-butil 4-(((6-ciano-7-izopropoxiizochinolin-1-il)oxi)metil)-piperidină-1-carboxilatul (42 mg, 0.10 mmol) în DMSO (1 mL) a fost tratat cu K₂CO₃ pudră (41 mg, 0.30 mmol) urmată de 30% soluție de peroxid de hidrogen (0.2 mL, 1.8 mmol). Amestecul a fost încălzit la 40 °C la 60 °C timp de aproximativ 15 minute până la 16 ore până când reacția a fost considerată a fi completă. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C și filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC. Hidroxid de sodiu sau hidroxid de potasiu poate fi substituit pentru K₂CO₃ în unele cazuri.

Metoda 8



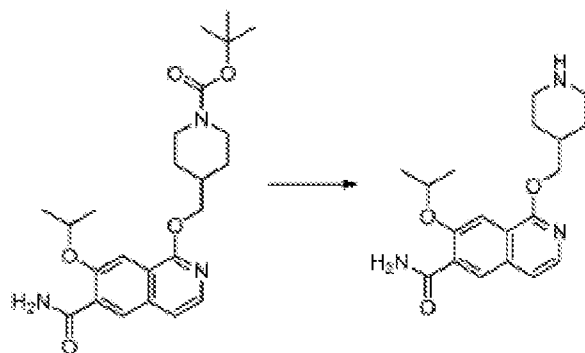
O soluție de un reactant precum 1-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopiperidin-2-il)metoxi)-7-metoxiizochinolin-6-carbonitril (200 mg, 0.5 mmol) în H₂SO₄ concentrat (1.5 mL) a fost încălzit la aproximativ 55 °C timp de două ore, apoi răcită la aproximativ 20 °C. Amestecul de reacție s-a adăugat cu picătura cu agitare puternică la 7.3 mL de hidroxid de amoniu concentrat cu răcire în gheață. Precipitatul solid a fost filtrat și spălat cu apă, heptan, eter, și uscat în vid. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 9



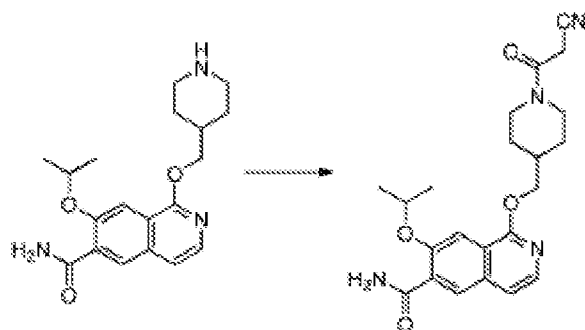
O soluție de un reactant precum 1-(((2S,4R)-4-((benziloxi)metil)-4-fluoro-5-oxopiperidin-2-il)metoxi)-7-izopropoxiizochinolin-6-carboxamida (20 mg, 0.44 mmol) în MeOH (0.46 mL) a fost tratată cu un catalizator de paladiu pe carbon (5 mg) și agitat sub atmosferă de hidrogen la o presiune de aproximativ 1 la 5 atmosfere și o temperatură de aproximativ 20 °C la 65 °C. Amestecul a fost răcit la aproximativ 20 °C și filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 10



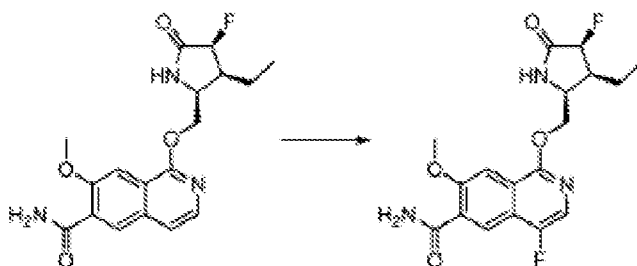
O soluție de un reactant precum tert-butil 4-(((6-carbamoyl-7-izopropoxiizochinolin-1-il)oxi)metil)piperidină-1-carboxilatul (44 mg, 0.1 mmol) în 1.0 la 2.0 mL de un solvent potrivit precum DCM a fost tratat cu fie TFA (0.10 mL) sau clorura de hidrogen (4 M în dioxan, 0.4 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 30 °C la 40 °C timp de 1 la 4 ore până când reacția a fost considerată a fi completă. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C și concentrat în vid și purificat folosind prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 11



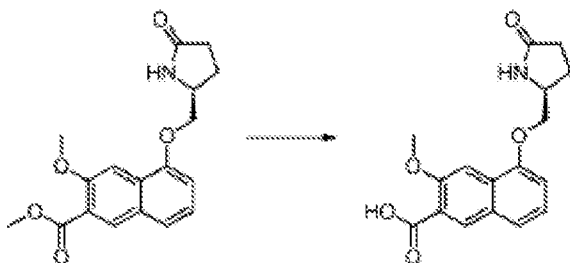
O soluție de un reactant precum 7-izopropoxi-1-(piperidin-4-ilmetoxi)izochinolin-6-carboxamida (41 mg, 0.12 mmol) în DMF (1.0 mL) a fost tratată cu acid cianoacetic (11 mg, 0.12 mmol), urmat de HATU (47 mg, 0.12 mmol) și Et₃N (35 μL, 0.25 mmol). Amestecul de reacție a fost încălzit la 30 °C la 50 °C timp de 4 la 16 ore până când reacția a fost considerată a fi completă. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C și concentrat în vid și purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 12



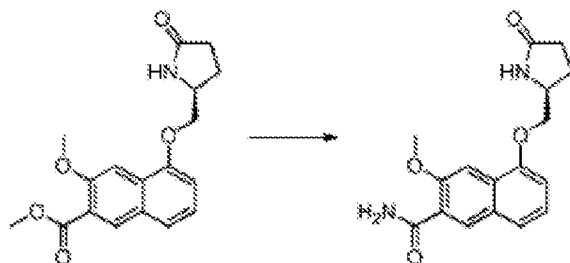
O soluție de un reactant precum 1-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopiperidin-2-il)metoxi)-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida (500 mg, 1.4 mmol) în DMF (15 mL) a fost tratat cu SelectFluor[®] (511 mg, 1.4 mmol) și încălzit la 55 °C timp de 24 ore. Amestecul a fost concentrat, xilen s-a adăugat, și amestecul a fost concentrat din nou. Concentrația cu xilen a fost repetată încă de ori două ori, și reziduul a fost agitat cu EtOAc. Precipitatul solid a fost filtrat și spălat cu EtOAc, și EtOAc filtrații au fost combinați, concentrați, și tratați cu EtOAc și apă. EtOAc a fost separați, concentrați în vid și purificați prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 13



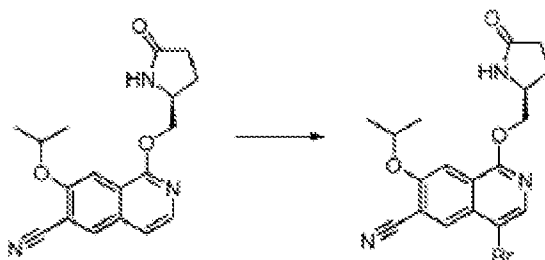
O soluție de un reactant precum (S)-metil 3-metoxi-5-((5-oxopirolidin-2-il)metoxi)- 2-naftanoat (366 mg, 1.1 mmol) în THF (25 mL) și apă (25 mL) a fost tratat cu hidroxid de litiu (272 mg, 11.1 mmol). Amestecul format a fost agitat la 25 °C timp de 1 oră, apoi amestecul a fost concentrat parțial în vid pentru a elimina THF. Soluția rămasă a fost acidulată cu 10% acid citric apos, și precipitatul format a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 14



O soluție de un reactant precum (S)-metil 3-metoxi-5-((5-oxopirolidin-2-il)metoxi)- 2-naftanoat (385 mg, 1.2 mmol) în THF (25 mL) a fost tratat cu Et₃N (0.26 mL, 1.8 mmol) și încălzit la reflux. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 25°C, apoi reagent BOP (CAS56602-33-6, 709 mg, 1.6 mmol) s-a adăugat. Amestecul a fost agitat timp de 25 min până când aproape tot reagentul BOP s-a dizolvat, apoi hidroxid de amoniu (15 M, 1.5 mL) s-a adăugat. După aproximativ 45 min, amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost tratat cu apă, și precipitatul format a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat. Reziduul poate fi utilizat direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

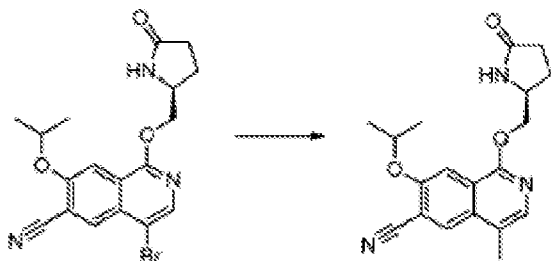
Metoda 15



O soluție de un reactant precum (S)-7-izopropoxi-1-((5-oxopirolidin-2-il)metoxi)-

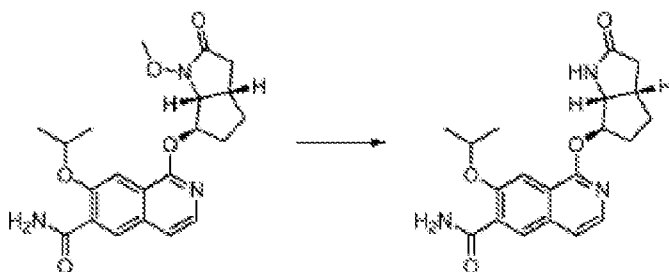
izochinolin-6-carbonitril (100 mg, 0.3 mmol) în acetonitril (6.1 mL) a fost tratată cu N-bromosuccinimida (55 mg, 0.3 mmol) a fost încălzită la 60 °C timp de 1.5 ore. O porție suplimentară de N-bromosuccinimida (30 mg 0.14 mmol) s-a adăugat. După aproximativ 30 min, amestecul a fost răcit până la aproximativ 25 °C și diluat cu 10 mL de EtOAc. Extractul EtOAc a fost spălat cu soluție apoasă saturată de tiosulfat de sodiu (10 mL). Faza apoasă a fost extrasă repetat cu EtOAc (10 mL), și extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție apoasă saturată de tiosulfat de sodiu (15 mL), soluție de sare de bucătărie (15 mL), uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 16



O soluție de un reactant precum (S)-4-bromo-7-izopropoxi-1-((5-oxopirolidin-2-il)metoxi)izochinolin-6-carbonitril (54 mg, 0.1 mmol), paladiu bis(trifenilfosfină)-diclorură (19 mg, 0.03 mmol), metiltrifluoroborat de potasiu (25 mg, 0.2 mmol), și K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol) în acetonitril (0.75 mL) și apă (0.5 mL) a fost încălzită într-un reactor cu microunde la 125 °C timp de 30 min. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (10 mL) și spălat soluție de sare de bucătărie. Faza apoasă a fost extrasă repetat cu EtOAc (10 mL) și extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

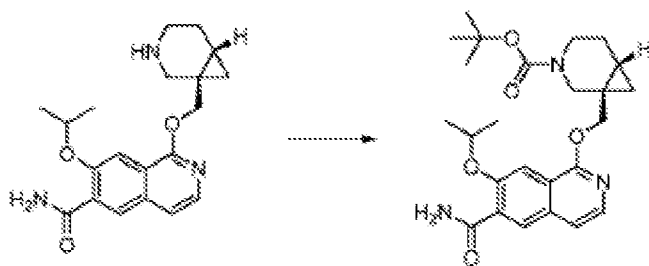
Metoda 17



O soluție de un reactant precum 7-izopropoxi-1-(((3aS,6R,6aR)-1-metoxi-2-

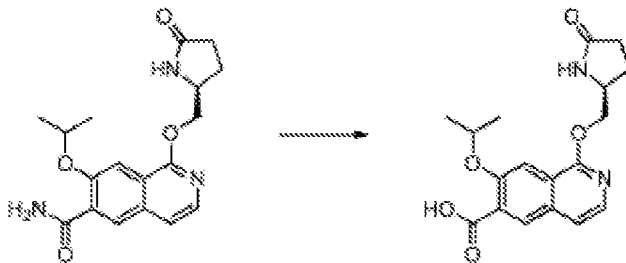
oxooctahidrociclopenta[b]pirol-6-il)oxi)izochinolin-6-carboxamida (42 mg, 0.1 mmol) în 3.25 mL de acetonitril și 0.25 mL de apă a fost tratată cu molibden hexacarbonil (34 mg, 0.12 mmol). Reacția a fost încălzită la reflux timp de 18 ore. Amestecul răcit la aproximativ 25 °C, diluat cu MeOH, filtrat și concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 18



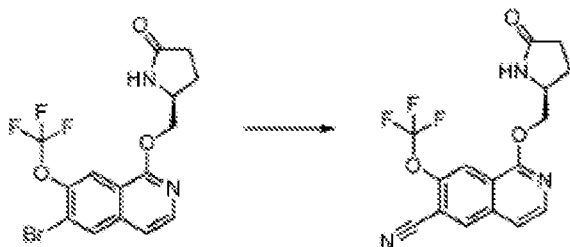
O soluție de un reactant precum (±)-1-((1R,6S)-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-1-ilmetoxi)-7-izopropoxiizochinolin-6-carboxamida (54 mg, 0.15 mmol) și di-t-butil dicarbonat (37 mg, 0.17 mmol) în THF (2 mL) și apă (2 mL) a fost agitată timp de 45 min la 25 °C, apoi diluată cu EtOAc și apă. EtOAc a fost separat, spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscate peste Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 19



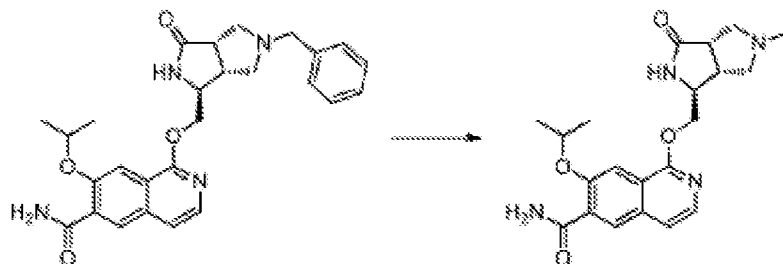
O soluție de un reactant precum (S)-7-izopropoxi-1-((5-oxopirolidin-2-il)metoxi)- izochinolin-6-carboxamida (272 mg, 0.80 mmol) în 1,4-dioxan (20 mL) a fost tratat cu 5 mL de 50% H₂SO₄ rece. Amestecul a fost încălzit la 55 °C timp de 24 ore, apoi răcit la aproximativ 25 °C și a fost lăsat să stea timp de 18 ore. Dioxanul a fost separat și faza apoasă a fost neutralizată la aproximativ pH 5 cu K₂CO₃, apoi extrasă repetat cu EtOAc. Dioxan și Extractele EtOAc combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 20

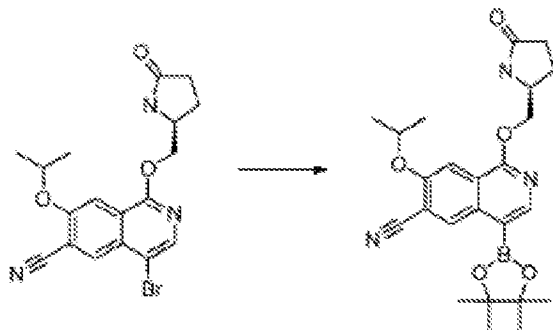


O soluție de un reactant precum (S)-5-(((6-bromo-7-(trifluorometoxi)izochinolin-1-il)oxi)metil)pirolidin-2-onei (78 mg, 0.19 mmol) și cianură de zinc (46 mg, 0.38 mmol) în DMF (2.5 mL) a fost tratat cu tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (45 mg, 0.04 mmol). Amestecul a fost încălzit timp de 20 min la 150 °C, apoi diluat cu gheață apă (35 mL) și filtrat. Precipitatul a fost dizolvat în DCM, spălat cu soluție de sare de bucătărie, uscat pe Na₂SO₄, filtrat și concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 21



O soluție de un reactant precum 1-(((1S,3aS,6aR)-5-benzil-3-oxooctahidropirol[3,4-c]pirol-1-il)metoxi)-7-izopropoxiizochinolin-6-carboxamida (50 mg, 0.10 mmol), soluție apoasă de formaldehidă (37%, 6 mL) în MeOH (50 mL) a fost tratată cu un catalizator de paladiu pe carbon (5 mg) și agitată sub o atmosferă de hidrogen la o presiune de 1 atmosferă și o temperatură de aproximativ 20 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat și concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

Metoda 22

O soluție de un reactant precum (S)-4-bromo-7-izopropoxi-1-((5-oxopiperidin-2-il)metoxi)izochinolin-6-carbonitril (1.0 g, 2.4 mmol) în 1,4-dioxan (20 mL) a fost tratată cu acetat de potasiu proaspăt uscat (729 mg, 7.4 mmol), bis(pinacolato diboron) (880 mg, 3.5 mmol), și tetrakis(trifenilfosfină)paladiu (0) (143 mg, 0.12 mmol). Amestecul a fost încălzit la 100 °C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit până la aproximativ 25 °C, filtrat, și concentrat. Reziduul poate fi folosit direct pentru lucru ulterior, sau acesta poate fi purificat prin cromatografie sau HPLC.

EXAMPLE1-[[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopiperidin-2-il]metoxi]-7- metoxiizochinolin-6-carboxamidaEtapa 1. Sinteza (7R,7aS)-7-etil-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei (C54).

O suspensie complex de bromură de cupru-sulfă de metil (833 g, 4.05 mol) în eter dietilic (6 L) a fost răcită până la aproximativ -20 la -30 °C, și soluție de bromura de etilmagneziu (2 M în THF, 4.05 L, 8 moli) s-a adăugat timp de 1 oră lăsând temperatura să crească la aproximativ -3 °C. După agitare timp de 10 min rămasă a fost răcită până la aproximativ -70 °C, și TMSCl (382 mL, 3.04 mol) s-a adăugat cu picătura timp de 1 oră. După aproximativ 50 min, compusul **P20** (310 g, 2.02 mol) în 500 mL de MTBE s-a adăugat la amestec cu picătura timp de 2 ore. Temperatura a fost menținută la -72 la -68 °C pe parcursul aditiei. Amestecul de reacție a fost agitat la -72 °C timp de 4 ore, după care timp acesta a fost încălzit până la aproximativ -40 °C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu NH₄Cl (4 L) apoasă semi-saturată. După separarea de fază, faza solvent a fost spălată cu apă, uscată pe Na₂SO₄, filtrată, și concentrată. Reacția a fost desfășurată șase ori în total și produșii cruzi combinați au fost purificați prin cromatografie pe silicagel obținându-se compusul din titlu **C54**. Randament 1.4 kg (63%, pe baza la 12.1 mol de **P20**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (dt, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.72 (dd, 1 H), 2.91 (dd, 1 H), 2.31 (dd, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.52 (d, 1 H), 1.48 (s, 3 H), 1.27 - 1.38 (m, 1 H), 0.92 (t, 3 H).

Etapa 2. Sinteza (6S,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (C61)

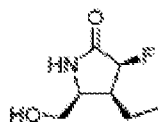
O soluție de diizopropilamină (184 mL, 1.31 mol) în THF (1.65 L) a fost răcită până la aproximativ -20 la -30 °C și tratată cu soluție de n-butilitriu (2.5 M în hexan, 491 mL, 1.23 mol) timp de 10 minute, lăsând temperatura să crească la aproximativ -20 °C. După agitare timp aproximativ 10 minute, soluția a fost răcită până la aproximativ -70 °C, și o soluție a compusului **C54** (235 g, 1.17 mol) în THF (588 mL) s-a adăugat cu picătura timp de 30 minute. Temperatura a fost menținută la -70 la -60 °C pe parcursul aditiei, și după agitare timp aproximativ 30 minute la această temperatură, o soluție de NFSI (387 g, 1.23 mol) în 1.2 L THF s-a adăugat timp de 80 minute la -70 la -72 °C. După agitare timp aproximativ 1 oră la -70 la -60 °C, reacția a fost lăsată să se încălzească la aproximativ 20 °C peste noapte. Precipitații solizi au fost filtrați și spălați cu THF (1 L). Filtratul a fost concentrat până la un reziduu uleios. Această întreagă reacție a fost realizată trei ori la această scară și o dată folosind 500 g de compus **C61**. Produșii cruzi combinați au fost purificați prin cromatografie pe silicagel obținându-se

compusul din titlu **C61**. Randament: 350 g (27% pe baza la 6.6 mol de **C54**). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.23 (dd, 1 H), 3.97 - 4.11 m, 2 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 2.62 - 2.76 (m, 1 H), 1.69 - 1.79 (m, 1 H), 1.68 (s, 3 H), 1.45 - 1.52 (m, 3 H), 1.28 - 1.42 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -199.61. De asemenea s-a obținut (6R,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onă **C62**. Randament: 700 g (54% de la 6.6 mol of **C54**). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ 4.78 (dd, 1 H), 4.40 (dt, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 2.30 - 2.46 (m, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.52 (ddd, 1 H), 1.42 (s, 3 H), 1.35 - 1.48 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3CN) δ -185.41.

Etapă 3. Epimerizarea (6R,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirolol[1,2-c]oxazol- 5(3H)-onei (**C62**).

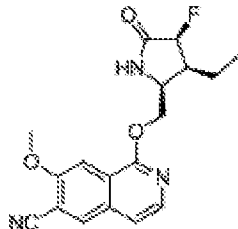
La o soluție de diizopropilamină (310 g, 3.07 mol) în toluen (4 L) s-a adăugat n-butillitiu (2.5 M, 1.22 L, 3.05 mol) cu picătura la -30 °C. Amestecul a fost menținut la -30 °C pentru 30 min suplimentare, apoi s-a adăugat cu picătura la o soluție a compusului **C62** (556 g, 2.77 mol) în toluen (2 L) la -78 °C timp 2 ore. După terminarea aditiei, amestecul a fost ținut -78 °C timp de încă 30 minute înainte ca o soluție de BHT (1.26 kg, 5.73 mol) în toluen (5 L) s-a adăugat cu picătura timp de 3 ore, păstrând temperatura internă sub -65 °C. După terminarea aditiei, amestecul a fost ținut -78 °C timp de 30 minute. Amestecul a fost încălzit la 25 °C, apă s-a adăugat, și toluenul a fost separat. Stratul apos a fost extras cu DCM de două ori, extractele combinate toluen și DCM au fost uscate peste Na_2SO_4 , filtrate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pentru a obține compus **C61**. Randament: 250 g (45%). S-a obținut de asemenea compusul **C62**. Randament: 150 g (27%).

Etapă 4. Sinteza (3S,4S,5S)-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei (**L54**).



O soluție a compusului **C61** (90 g, 0.45 mol) în acetonitril (450 mL) și apă (45 mL) a fost tratată cu TFA (6.8 mL, 90 mmol). Amestecul a fost încălzit la aproximativ 65 °C timp de 1 oră, și ținut la această temperatură timp de 3 ore. Amestecul a fost răcit și aproximativ 350 mL de solvent a fost distilat prin evaporare prin rotire. Reziduul a fost diluat cu acetonitril (400 mL) și evaporat până la uscat. Acetat de izopropil (250 mL) s-a adăugat la reziduu și amestecul a fost concentrat din nou. Reziduul a fost diluat cu heptan (200 mL) și cristalizarea a fost indusă prin înșămânțare. Precipitatul a fost filtrat în două culturi pentru a obține compusul din titlu **L54**. Randament: 46 g (64%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s.l., 1 H), 4.80 (dd, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.48 (s.l., 1 H), 2.27 - 2.52 (m, 1 H), 1.57 - 1.73 (m, 1 H), 1.49 (dt, 1 H), 1.04 (t, 3 H). ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -198.72.

Etapă 5. Sinteza 1-(((2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)-7- metoxiizochinolin-6-carbonitrilului (**C171**).



Un amestec de compus **L54** (8.00 g, 49.6 mmol) și compus **P1** (9.87 g, 45.1 mmol) a fost agitat în DMF (83 mL) și răcit la aproximativ -10 °C. O soluție de hexametildisilazidă de potasiu (1 M în THF, 99 mL, 99 mmol) s-a adăugat la amestecul de reacție timp de aproximativ 45 minute, menținând temperatura internă a reacției la aproximativ -10 °C. După ce aditiei de hexametildisilazidă de potasiu a fost completată, reacția a fost agitată la -10 °C pentru aproximativ încă 30 minute. O soluție de 24.9 g de dihidrogen de sodiu fosfat în 250 mL de apă a fost obținut. Amestecul de reacție a fost turnat în 220 mL de această soluție apoasă de dihidrogenofosfat de sodiu și 250 mL de EtOAc cu agitare puternică.

Flaconul de reactivi a fost clătit cu 30 mL rămași de soluție apoasă de dihidrogenofosfat de sodiu și produsul clătirii s-a adăugat la EtOAc amestec. EtOAc a fost separat. Amestecul apos a fost extras trei ori cu EtOAc. Extractele combinate de EtOAc au fost uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate. Xilen s-a adăugat la reziduu și amestecul a fost concentrat. Aditia de xilen și evaporarea subsecventă a fost realizată

- 5 încă de două ori obținându-se compusul din titlu **C171**. Randament: 15.37 g (90%). ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 8.89 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 oră), 4.56 (dd, 1 H), 4.24 (dd, 1 H), 4.09 (dt, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H). ¹⁹F RMN (376 MHz, dmsd-d6) δ -199.18.

- 10 Etapa 6. Sinteza 1-[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida (Exemplul 296).

- Un amestec de compus **C171** (15.37 g, 44.7 mmol) și acid metansulfonic (218 mL, 3.36 mol) a fost încălzit la 60 °C la agitare timp de 26 ore. Amestecul a fost răcit la aproximativ 25 °C și lent adăugat la 1 kg de gheață mărunțită la agitare. Pe parcursul aditiei, 150 g de gheață suplimentară s-a adăugat pentru a se asigura faptul că, la sfârșirea diției, ar fi rămas gheață în amestec. Etil acetat (1 L) s-a adăugat. Hidroxid de amoniu (274 mL) s-a adăugat lent la agitarea bifazică a amestecului, împreună cu alți 750 g de gheață, până când pH-ul amestecului a crescut la aproximativ 8. Amestecul a fost încălzit la aproximativ 30 °C pentru a dizolva toate substanțele solide prezente. EtOAc a fost separat și faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (4 x 100 mL). Extractele combinate de EtOAc au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie, uscate pe MgSO₄, filtrate și concentrate obținându-se compusul din titlu. Randament 14.72 g (91%). Recristalizarea din EtOH a oferit o mostră pur analitică, mp 286 °C. ¹H RMN (400 MHz, dmsd-d6) δ 8.86 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.69 (s.l., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 4.91 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.09 (s.l., 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.63 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H). ¹⁹F RMN (H de-couplat, 376 MHz, dmsd-d6) δ -199.26.

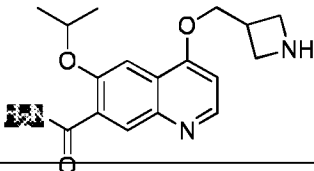
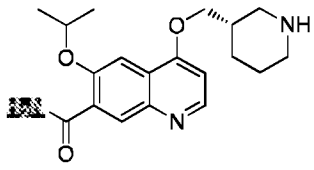
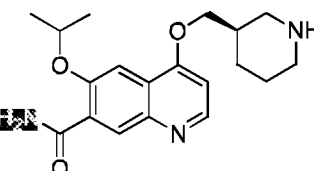
- 25 Următoarii compuși ai invenției au fost obținuți în mod similar folosind metodele descrise mai sus. Reactanții A au fost obținuți așa cum este descris în această specificație. Reactanții B au fost fie compuși cunoscuți că au fost disponibili în surse comerciale, sau compuși cunoscuți că au fost obținuți așa cum este descris în referințele citate, sau compuși preparați așa cum este descris în această specificație. Pentru acele exemple caracterizate prin HPLC timp de retenție, următoarele stări HPLC au fost utilizate:

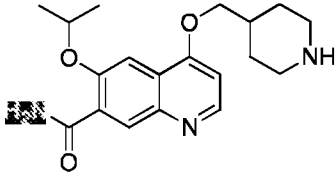
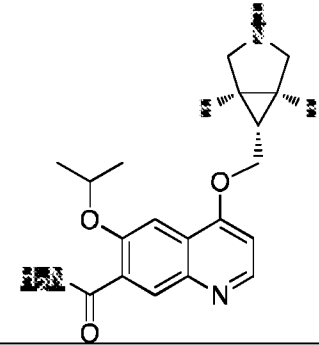
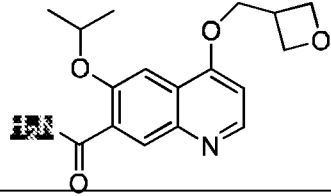
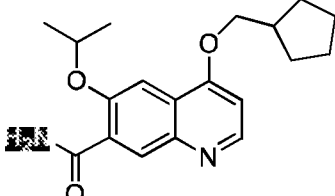
30

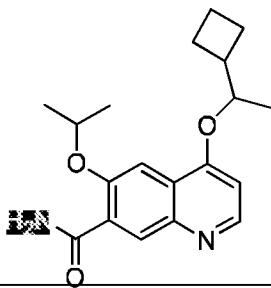
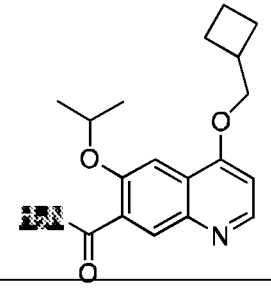
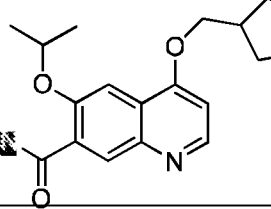
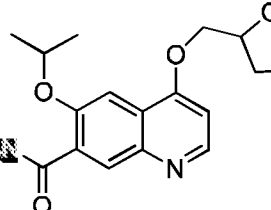
Metoda PF-AB01	Metoda PF-AB10	Metoda PF-CD05
Coloana Xbridge C18 2.1?50mm 5?m	Coloana Xbridge C18 2.1?50mm 5?m	Coloana Xbridge C18 2.1?50mm 5?m
Temperatura 50 °C	Temperatura 50 °C	Temperatura 50 °C
Faza mobilă A 0.0375% TFA în apă	Faza mobilă A 0.0375% TFA în apă	Faza mobilă A 0.05% NH ₄ OH în apă
Faza mobilă B 0.01875% TFA în acetonitril	Faza mobilă B 0.01875% TFA în acetonitrile	Faza mobilă B 100% acetonitril
Gradient - Inițial 1% B	Gradient - Inițial 10% B	Gradient - Inițial 5% B
Timp 0.00 mins 1% B	Timp 0.00 mins 10% B	Timp 0.00 mins 5% B
Timp 0.60 mins 5% B	Timp 0.50 mins 10% B	Timp 0.50 mins 5% B

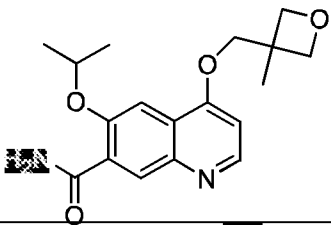
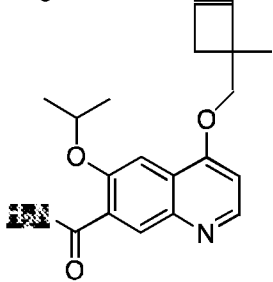
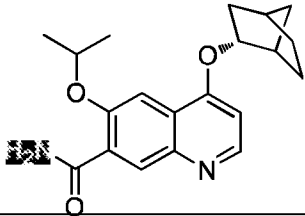
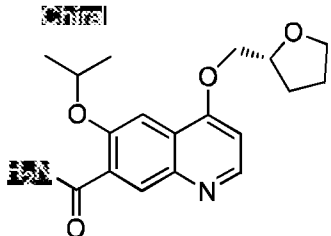
Timp 4.00 mins 100% B	Timp 4.00 mins 100% B	Timp 3.40 mins 100% B
Timp 4.30 mins 1% B	Timp 4.30 mins 10% B	Timp 4.20 mins 100% B
Timp 4.70 mins 1% B	Timp 4.70 mins 10% B	Timp 4.21 mins 5% B
Flow rate 0.8 ml / min	Flow rate 0.8 ml / min	Timp 4.70 mins 5% B
Volum de injecție 2 ?l	Volum de injecție 2 ?l	Rata fluxului 0.8 ml / min
		Volum de injecție 2 ?l
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD
Mod de ionizate API-ES	Mod de ionizate API-ES	Mod de ionizate API-ES
Polaritate - Pozitivă	Polaritate – Pozitivă	Polaritate - Pozitivă

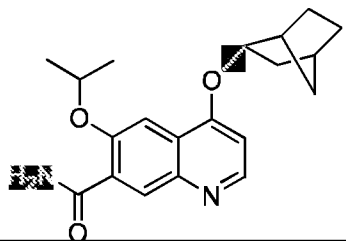
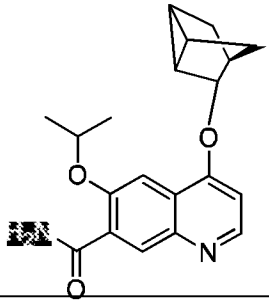
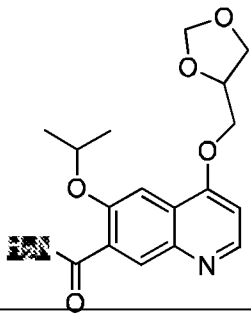
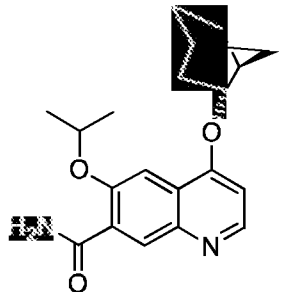
Tabel 1

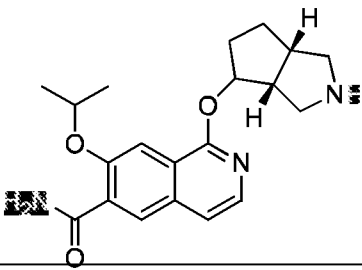
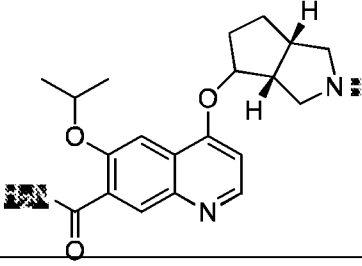
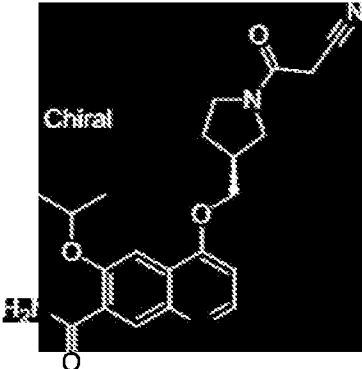
Ex.	Structura	Reactant A	Reactant B	Sursa	Metode	MH ⁺	Caracterizare
1		P4	95849-02-8	comercială	1	316	Rt = 1.752 min; metoda PF-AB01
2		P4	140695-84-7	comercială	4, 10	344	¹ H RMN (400 MHz, CD OD) □ 8.95 (d, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 5.08 (dt, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 1 H), 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.46 (d, 1 H), 2.95 - 3.10 (m, 2 H), 2.64 (td, 1 H), 2.00 - 2.20 (m, 2 H), 1.82 - 2.00 (m, 1
3		P4	140695-85-8	comercială	4, 10	344	¹ H RMN (400 MHz, CD OD) □ 8.59 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 1 H), 3.32 - 3.39 (m, 1 H), 3.03 - 3.13 (m, 1 H), 2.56 - 2.72 (m, 2 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 1.97 - 2.08 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 1.50 (d, 6

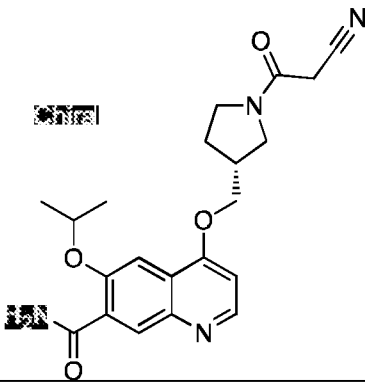
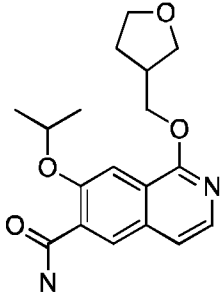
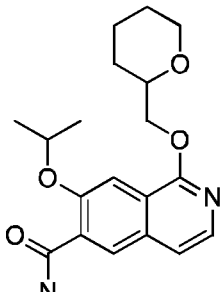
4		P4	123855-51-6	comercială	4, 10	344	¹ H RMN (600 MHz, dmso-d ₆) 8.59 - 8.60 (d, 1 H), 8.26 (s.l., 1 H), 6.98 - 6.99 (d, s., 1 oră), 3.53 - 3.55 (d, 1 H), 1.88 - 1.90 (d, 2 H), 1.45 - 1.46 (d, 6 H)
5		P4	419572-18-2	Ref. 1	1, 10	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 8.60 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 1 oră), 4.80 (quin, 1 H), 4.15 - 4.20 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 1.40 (d, 6 H)
6		P4	6246-06-6	comercială	1	317	Rt = 2.039 min; metoda F
7		P4	3637-61-4	comercială	1	329	Rt = 2.528 min; metoda F

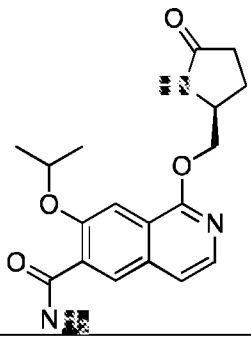
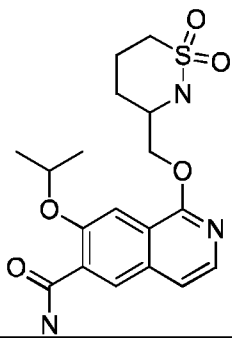
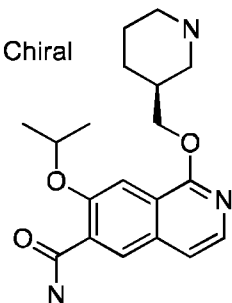
8		P4	7515-29-9	comercială	1	329	Rt = 2.488 min; metoda F
9		P4	4415-82-1	comercială	1	315	Rt = 2.384 min; metoda F
10		P4	15833-61-1	comercială	1	331	Rt = 2.179 min, metoda F
11		P4	97-99-4	comercială	1	331	Rt = 2.210 min, metoda F

12		P4	3143-02-0	comercială	1	331	Rt = 2.175 min; metoda F
13		P4	38401-41-1	comercială	1	329	Rt = 2.533 min; metoda F
14		P4	497-36-9	comercială	1	341	Rt = 2.501 min; metoda F
15		P4	22415-59-4	comercială	1	331	Rt = 2.213 min; metoda F

16		P4	1632-68-4	comercială	1	341	Rt = 2.496 min; metoda F
17		P4	695-04-5	Ref. 2	1	339	Rt = 2.404 min; metoda F
18		P4	5464-28-8	comercială	1	333	Rt = 2.097 min; metoda F
19		P4	61277-90-5	comercială	1	341	Rt = 2.507 min; metoda F

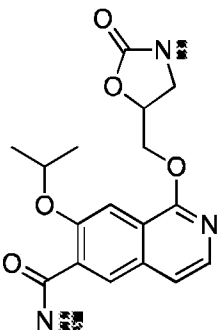
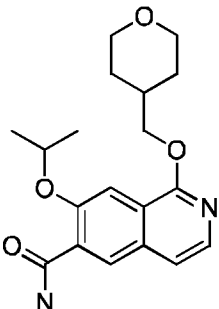
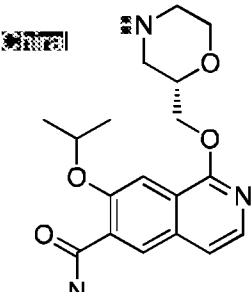
20		P2	130658-13-8	Ref. 3	1, 7, 10	356	¹ H RMN (400 MHz, dms- 6 9.07 (s.l., 2 H), 8.21 (s, 1 7.57 (s, 1 H), 7.43 (d, 1 H (d, 1 H), 3.22 (m, 3 H), 2 H), 1.87 (m, 1 H), 1.67 (s
21		P4	130658-13-8	Ref. 3	1, 10	356	Rt = 2.3
22		P4	199174-24-8	comercială	1, 10, 11	397	¹ H RMN (400 MHz, dms- 6 (s.l., 2 H), 7.51 (d, 1 H), 4.32 (m, 2 H), 3.95 (d, 2 (m, 1 H), 2.12 – 2.23 (m

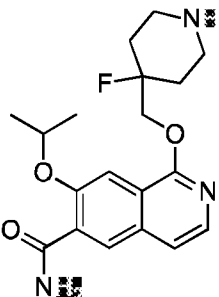
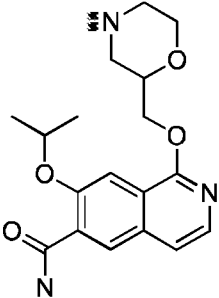
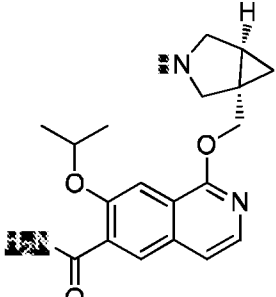
23		P4	138108-72-2	comercială	1, 10, 11	397	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (s.l., 2 H), 7.51 (d, 1 H), 4.32 (m, 2 H), 3.95 (d, 2 H), 2.12 – 2.23 (m, 1 H)
24		P2	15833-61-1	comercială	1, 7	331	Rt = 2.767 min; metoda B
25		P2	100-72-1	comercială	1, 7	345	Rt = 3.053 min; metoda B

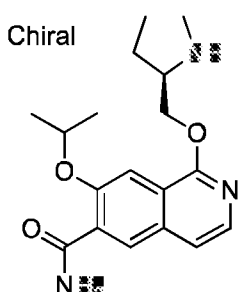
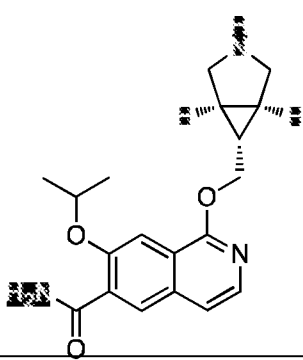
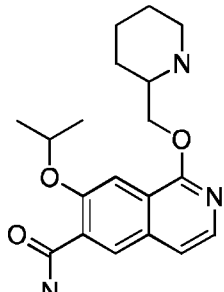
26		P2	17342-08-4	comercială	1, 7	344	¹ H RMN (400 MHz, dms- 6 (d, 1 H), 7.72 (br. d, 2 H) H), 4.47 (dd, 1 H), 4.31 (c H), 1.91 (m, 1 H), 1.39 (c
27		P2	849599-08-2	Ref. 4	1, 7	394	Rt = 2.5
28	Chiral 	P2	140695-84-7	comercială	1, 7, 10	344	¹ H RMN (400 MHz, dms- 6 (s.l., 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7 2 H), 3.32 (s.l., 1 H), 3.07 H), 2.19 (m, 1 H), 2.01 (n H), 1.40 (d, 6 H), 1.25 (m

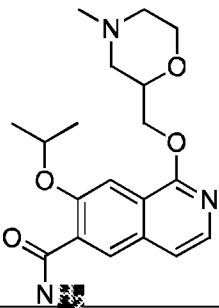
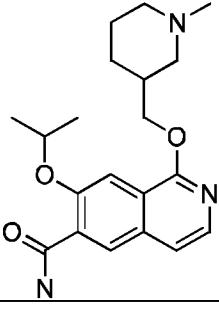
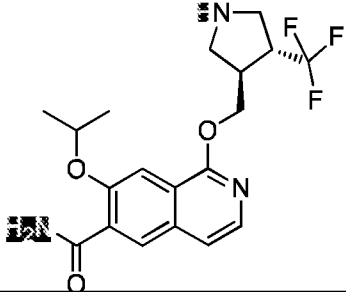
29		P2	1217272-20-2	Ref. 5	1, 7	360	Rt = 2.4
30	Chiral	P2	22415-59-4	comercială	1, 7	331	Rt = 2.8
31	Chiral	P2	34381-71-0	comercială	1, 7	344	Rt = 2.9

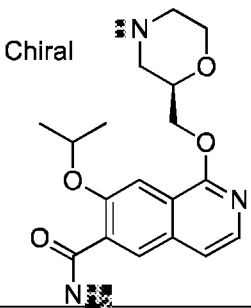
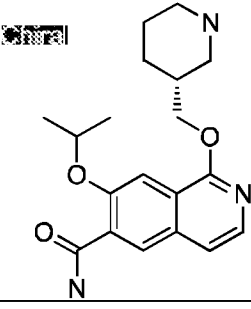
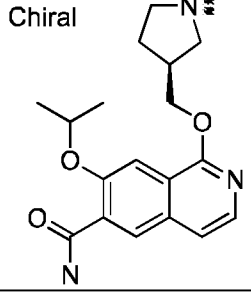
32		P2	66673-40-3	comercială	1, 7	344	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.87 (d, 1 H), 7.76 (s.l., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 2.15 - 2.3 (d, 3 H), 1.38 (d, 3 H)
33		P2	846057-27-0	comercială	1, 7	386	Rt = 2.626 min; metoda B
34		P2	1428775-91-0	Ref. 6	1, 7, 10	360	Rt = 2.208 min; metoda B

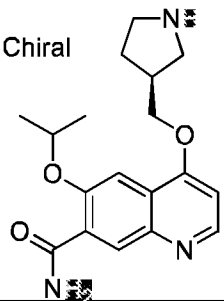
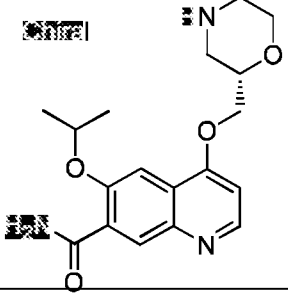
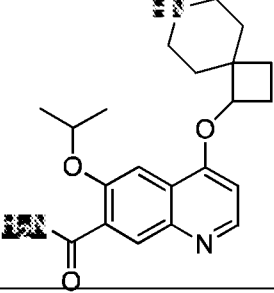
35		P2	7517-99-9	comercială	1, 7	346	Rt = 2.319 min; metoda F
36		P2	14774-37-9	comercială	1, 7	345	Rt = 2.874 min; metoda F
37		P2	135065-76-8	comercială	1, 7, 10	346	Rt = 2.149 min; metoda F

38		P2	614730-97-1	comercială	1, 7, 10	362	Rt = 2.258 min; metoda B
39		P2	135065-69-9	comercială	1, 7, 10	346	Rt = 2.145 min; metoda B
40		P2	161152-76-7	Ref. 7	1, 7, 10	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (s.l., 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.45 (s, 2 H), 2.95 (d, 1 H), 2.70 (d, 1 H), 0.02 (d, 1 H);

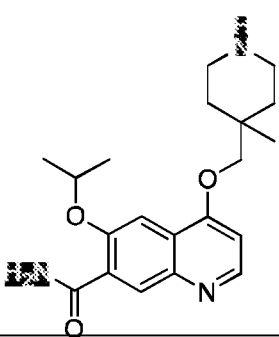
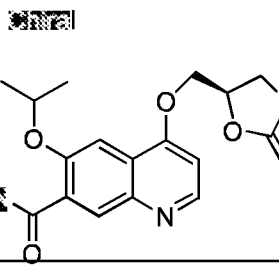
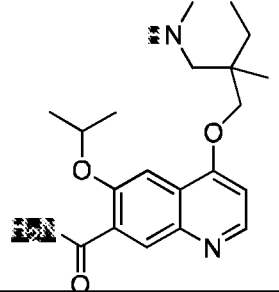
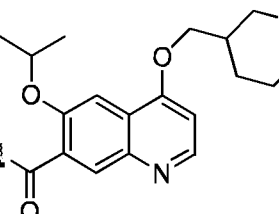
41	Chiral 	P2	83435-58-9	comercială	1, 7, 10	330	Rt = 2.132 min; metoda F
42		P2	419572-18-2	Ref. 8	1, 7, 10	342	Rt = 2.211 min; metoda F
43		P2	157634-00-9	comercială	1, 7, 10	344	Rt = 2.227 min; metoda F

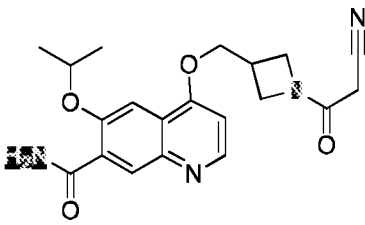
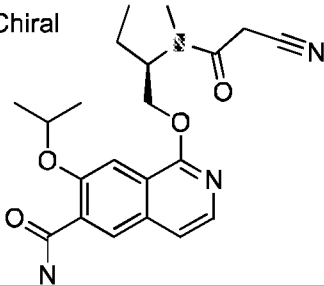
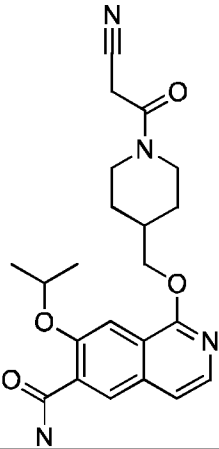
44		P2	40987-46-0	Ref. 9	1, 7	360	Rt = 2.156 min; metoda F
45		P2	7583-53-1	comercială	1, 7	358	Rt = 2.259 min; metoda F
46		P2	L122		1, 7, 10	398	Rt = 2.349 min; metoda F

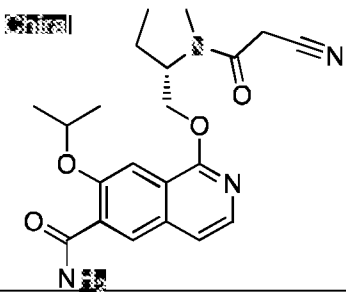
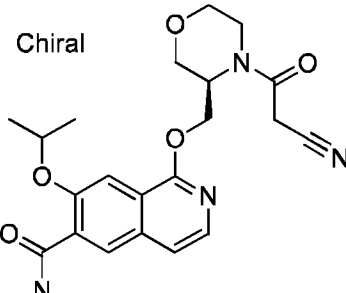
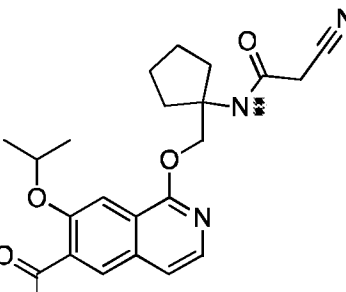
47	Chiral 	P2	135065-71-3	comercială	1, 7, 10	346	Rt = 2.088 min; metoda F
48		P2	140695-85-8	comercială	1, 7, 10	344	Rt = 2.216 min; metoda F
49	Chiral 	P2	199174-24-8	comercială	1, 7, 10	330	Rt = 2.127 min; metoda F

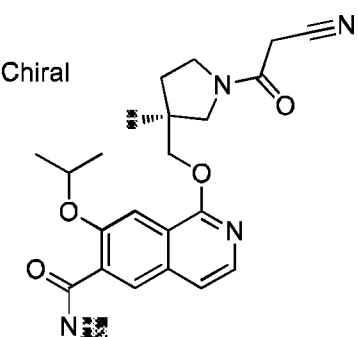
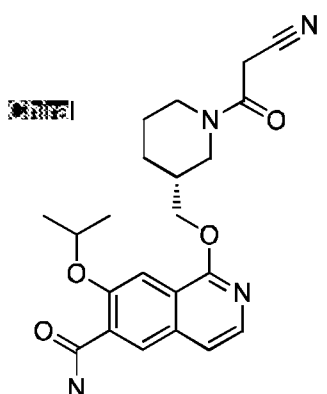
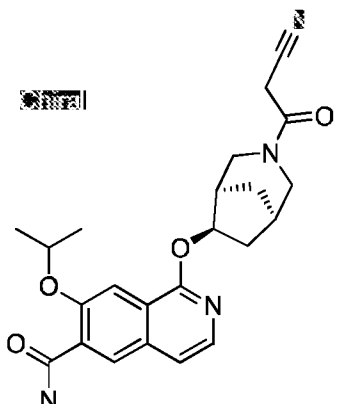
50	Chiral 	P4	199174-24-8	comercială	1, 10	330	Rt = 1.824 min; metoda I
51		P4	135065-76-8	Comercială	1, 10	346	Rt = 1.805 min; metoda I
52		P4	1338247-76-9	comercială	1, 10	370	Rt = 1.963 min; metoda I

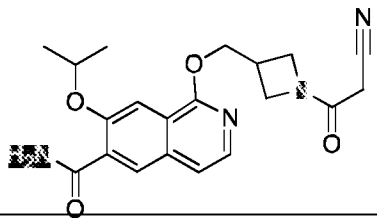
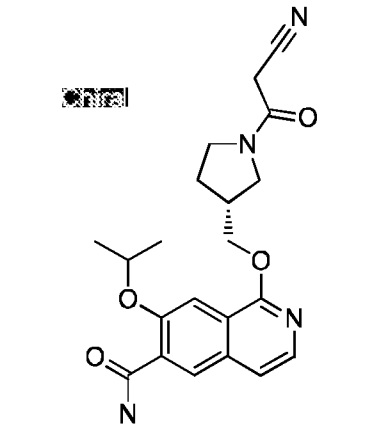
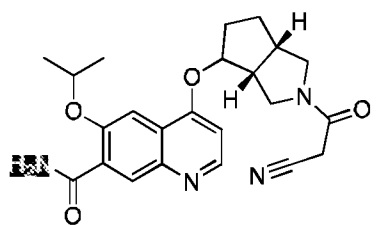
53	Chiral	P4	135065-71-3	comercială	1, 10	346	Rt = 1.812 min; metoda F
54		P4	614730-97-1	comercială	1, 10	362	Rt = 1.887 min; metoda F
55		P4	1239999-37-1	Ref. 10	1, 10	358	Rt = 1.963 min; metoda F

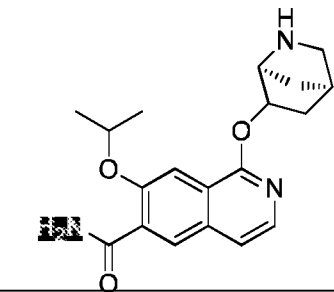
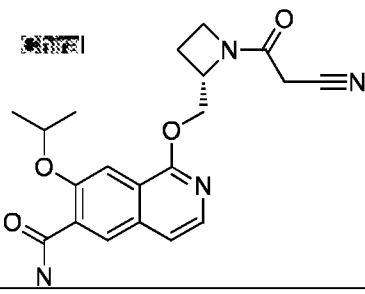
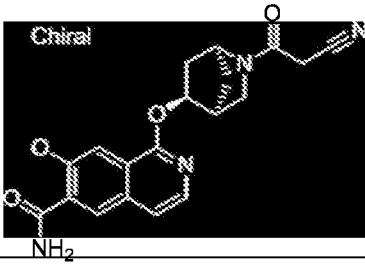
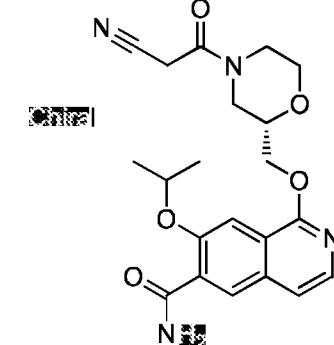
56		P4	236406-21-6	comercială	1, 10	358	Rt = 2.454 min; metoda F
57		P4	97859-49-9	Ref. 11	1, 10	346	Rt = 1.887 min; metoda F
58		P4	221298-00-6	comercială	1, 10	358	Rt = 1.964 min; metoda F
59		P4	4606-65-9	comercială	1	344	Rt = 2.349 min; metoda F

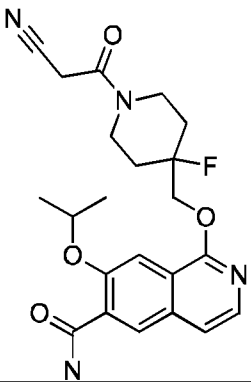
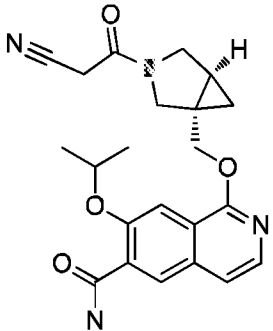
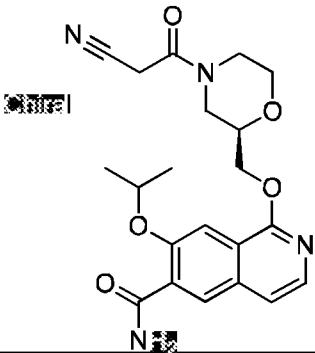
60		P4	142253-56-3	comercială	1, 10, 11	383	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (s.l., 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 4.47 (m, 2 H), 4.29 - 4.37 (m, 2 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.80 (d, 2 H), 2.28 (d, 3 H)
61	Chiral 	P2	83435-58-9	comercială	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.637 min; metoda F
62		P2	123855-51-6	comercială	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.666 min; metoda F

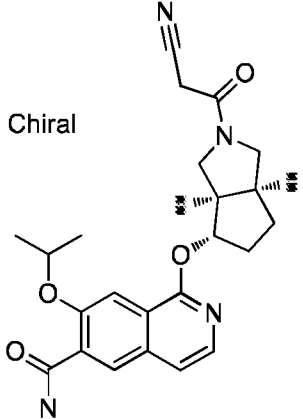
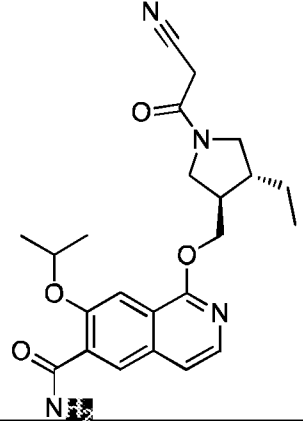
63		P2	69610-40-8	comercială	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.638 min; metoda F
64	Chiral 	P2	714971-28-5	comercială	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.522 min; metoda F
65		P2	168540-07-6	comercială	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.876 min; metoda F

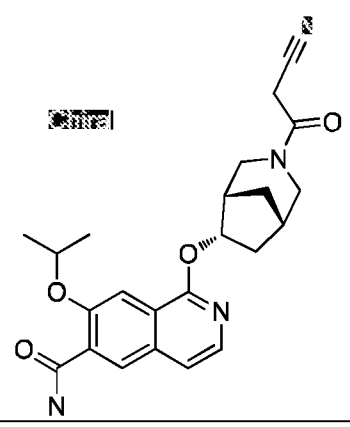
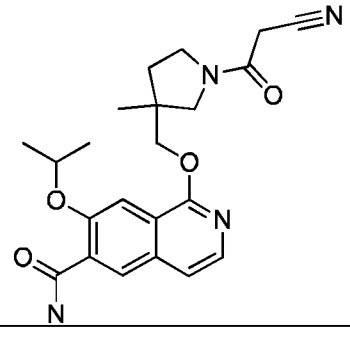
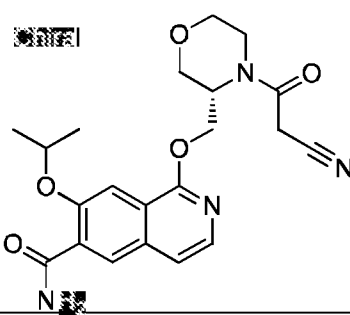
66	Chiral 	P2	199174-24-8	comercială	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.576 min; metoda F
67		P2	140695-85-8	comercială	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.755 min; metoda F
68		P2	1244772-37-9	Ref. 12	1, 7, 10, 11, chiral HPLC	423	Rt = 2.83 min; metoda PL

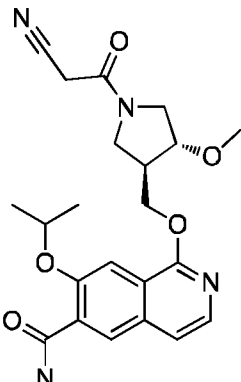
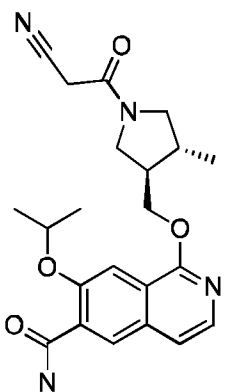
69		P2	142253-56-3	comercială	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2.458 min; metoda B
70		P2	138108-72-2	comercială	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2.577 min; metoda B
71		P4	130658-13-8	Ref. 13	1, 10, 11	423	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 6 diastereomer 1), 8.25 (s, 1 H), 7.44 (s, 0.5 ore, diastereomer 1), 7.18 (m, 1 H), 5.10 - 5.00 (m, 1 H), 4.77 (qu, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 2.80 - 2.97 (m, 1 H), 1.33 - 1.44 (m, 6 H)

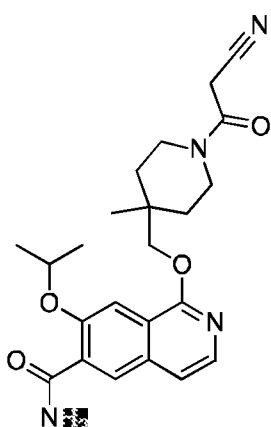
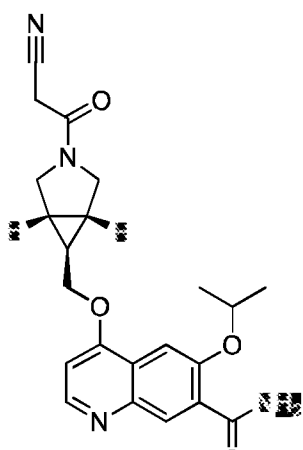
72		P2	1279569-31-1	Ref. 14	1, 7, 10	342	¹ H RMN (400 MHz, dms (s.l., 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.5 2.00 - 2.10 (m, 1 H), 1.7
73		P2	161511-85-9	comercială	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2.518 min; metoda F
74		P2	198835-07-3	Ref. 15	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2.615 min; metoda F
75		P2	135065-76-8	comercială	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.541 min; metoda F

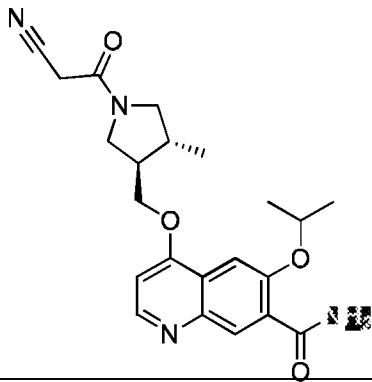
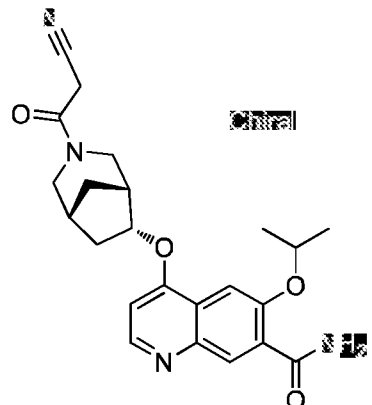
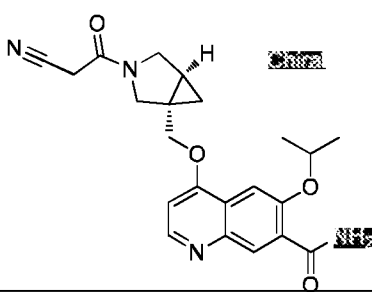
76		P2	614730-97-1	comercială	1, 7, 10, 11	429	Rt = 2.726 min; metoda F
77		P2	161152-76-7	Ref. 7	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2.68 min; metoda PI
78		P2	135065-71-3	comercială	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.542 min; metoda F

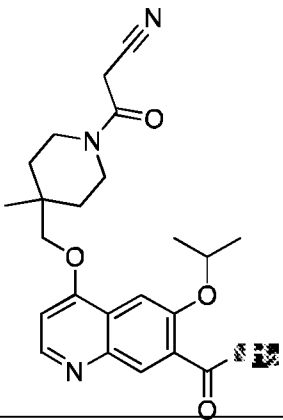
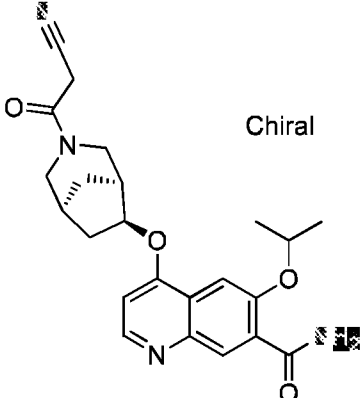
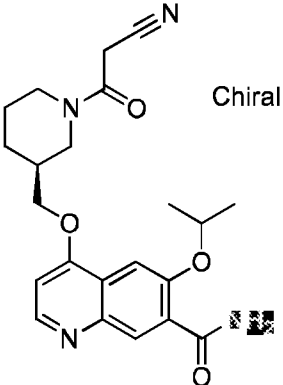
79	Chiral 	P2	130658-13-8	Ref. 13	1, 7, 10, 11	423	Rt = 2.754 min; metoda F
80		P2	1441392-37-5	Ref. 16	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2.874 min; metoda F

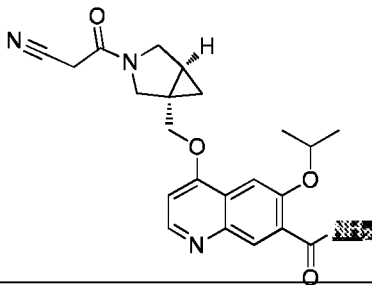
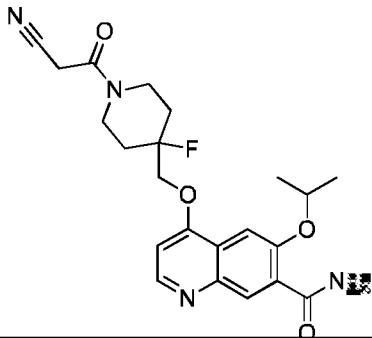
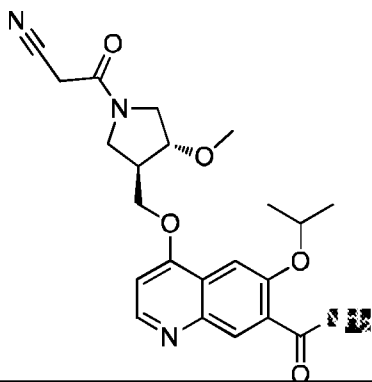
81		P2	1244772-37-9	Ref. 12	1, 7, 10, 11, chiral HPLC	423	Rt = 2.827 min; metoda F
82		P2	1263506-20-2	comercială	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.709 min; metoda F
83		P2	215917-99-0	comercială	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2.521 min; metoda F

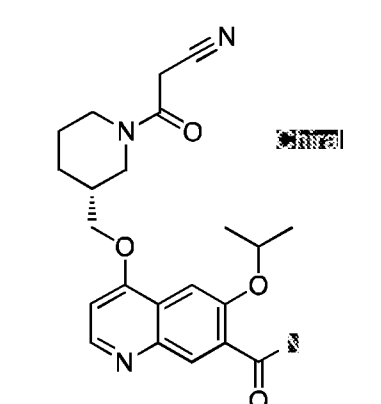
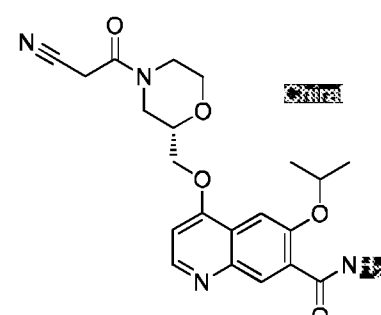
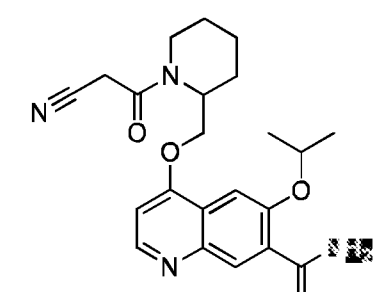
84		P2	1428775-91-0	Ref. 6	1, 7, 10, 11	427	Rt = 2.58 min; metoda PL
85		P2	1349715-96-3	comercială	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2.728 min; metoda P

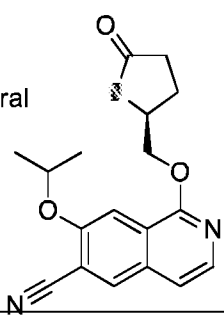
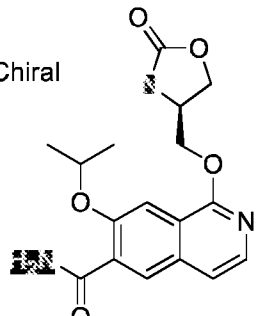
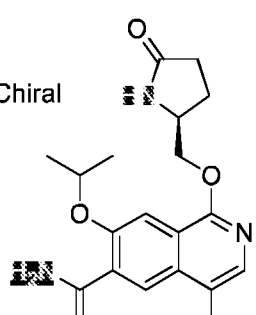
86		P2	236406-21-6	comercială	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2.861 min; metoda F
87		P4	419572-18-2	Ref. 1	1, 10, 11	409	Rt = 2.114 min; metoda F

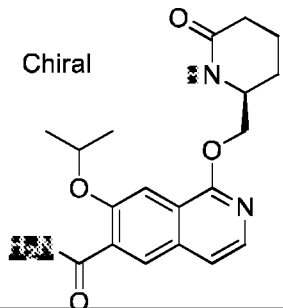
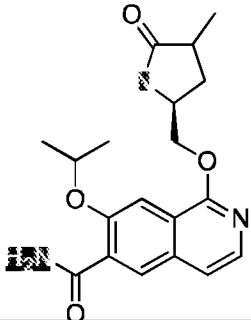
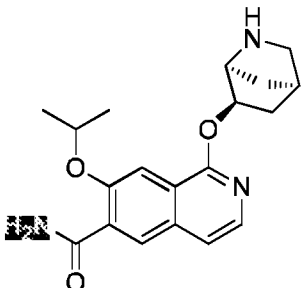
88		P4	1349715-96-3	comercială	1, 10, 11	411	Rt = 2.197 min; metoda F
89		P4	1244772-37-9	Ref. 12	1, 10, 11, chiral HPLC	423	Rt = 2.235 min; metoda F
90		P4	161152-76-7	Ref. 7	1, 10, 11, chiral HPLC	409	Rt = 2.149 min; metoda F

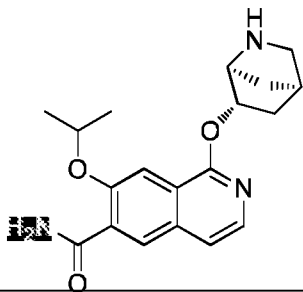
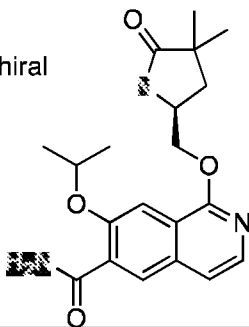
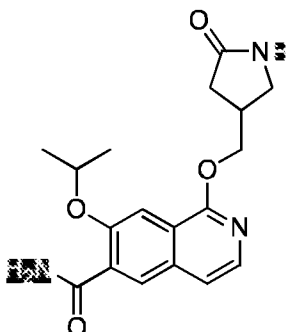
91		P4	236406-21-6	comercială	1, 10, 11	425	Rt = 2.254 min; metoda F
92		P4	1244772-37-9	Ref. 12	1, 10, 11	423	Rt = 2.21 min; metoda PI
93		P4	140695-84-7	comercială	1, 10, 11	411	Rt = 2.221 min; metoda F

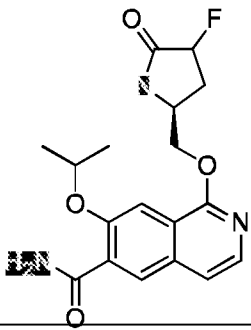
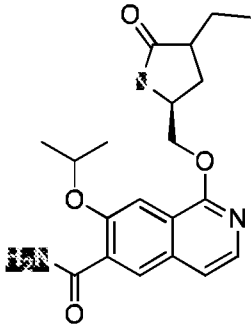
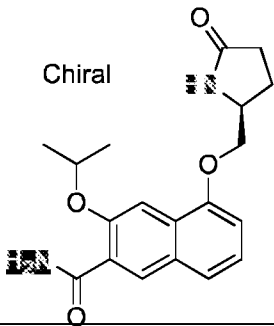
94		P4	161152-76-7	Ref. 7	1, 10, 11	409	Rt = 2.136 min; metoda H
95		P4	614730-97-1	comercială	1, 10, 11	429	Rt = 2.211 min; metoda H
96		P4	1428775-91-0	Ref. 6	1, 10, 11	427	Rt = 2.119 min; metoda H

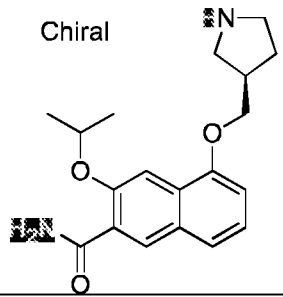
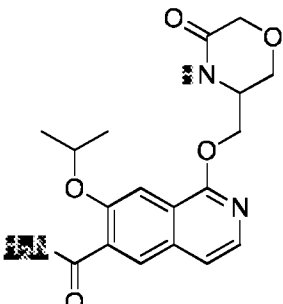
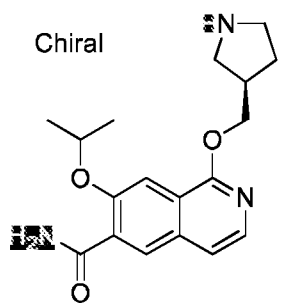
97		P4	140695-85-8	comercială	1, 10, 11	411	Rt = 2.212 min; metoda F
98		P4	135065-76-8	comercială	1, 10, 11	413	Rt = 2.059 min; metoda F
99		P4	157634-00-9	comercială	1, 10, 11	411	Rt = 2.163 min; metoda F

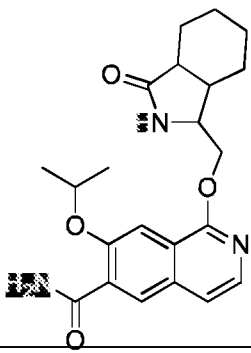
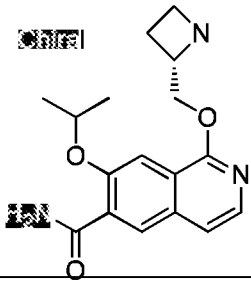
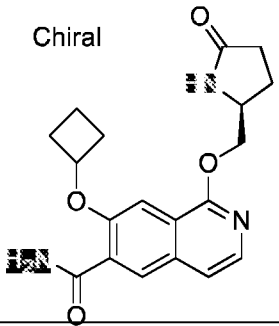
103	Chiral 	P2	17342-08-4	comercială	1	326	¹ H RMN (500 MHz, CD ₃) 8.07 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), s., 1 oră), 4.83 (dt, 1 H), 1 oră), 2.34 - 2.55 (m, 3 H)
104	Chiral 	P2	132682-23-6	Ref. 17	1, 7	346	¹ H RMN (500 MHz, dm) 6 7.84 (d, 1 H), 7.69 (s.l., 7.39 (d, 1 H), 4.84 (quin H), 4.35 (dd, 1 H), 4.28
105	Chiral 	P2	17342-08-4	comercială	1, 15, 16, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dm) 6 7.76 (s.l., 2 H), 7.71 (s, 1 4.42 (dd, 1 H), 4.28 (dd, H), 2.15 - 2.35 (m, 3 H), (d, 3 H)

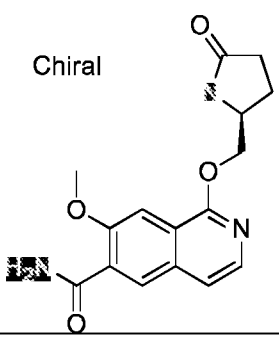
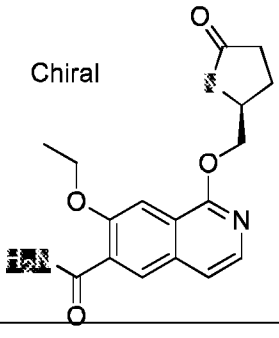
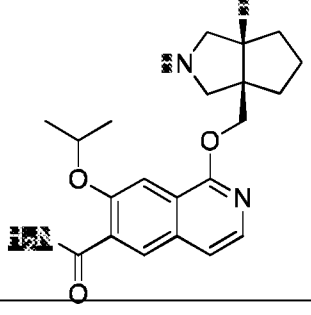
106	Chiral 	P2	128726-47-6	comercială	1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.74 (s.l., 1 H), 7.70 (s.l., 1 H), 4.89 (dt, 1 H), 4.40 (d, 2 H), 3.85 (m, 3 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 1.40 (d, 3 H), 1.35 (d, 3 H)
107		P2	L1		1, 7	358	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.71 (s.l., 1 H), 7.71 (s.l., 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 2 H)
108		P2	207405-59-2	comercială	1, 7, 10, chiral HPLC	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.71 (s.l., 2 H), 7.53 (s, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.55 (m, 2 H), 1.99 (ddd, 2 H), 1.45 - 1.51 (m, 6 H)

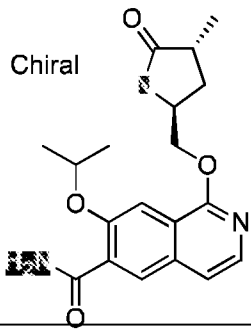
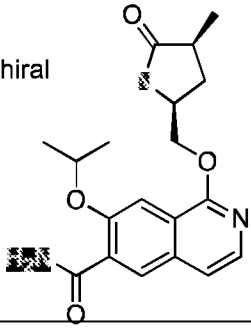
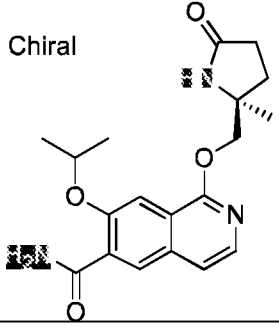
109		P2	207405-59-2	comercială	1, 7, 10, chiral HPLC	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d 6) (s.l., 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 4.85 (dt, 1 H), 3.45 (s.l., 2 H), 3.35 (m, 2 H), 1.95 (ddd, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.40 - 1.45 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H)
110	Chiral 	P2	156088-46-9	Ref. 18	1, 7	372	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d 6) (d, 1 H), 7.74 (s.l., 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 2.10 (dd, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H)
111		P2	64320-89-4	comercială	1, 7	344	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d 6) (s.l., 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 2.88 - 3.01 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 1.38 (d, 3 H)

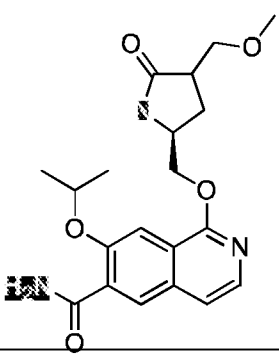
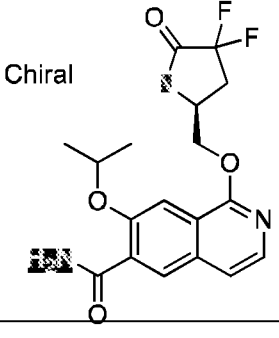
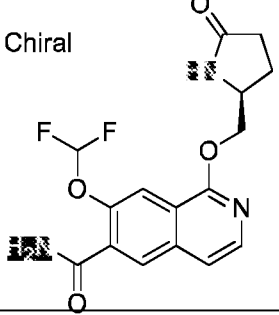
112		P2	L2		1, 7	362	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.88 (d, 1 H), 7.74 (s.l., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.28 (dt, 1 H), 4.08 - 4.19 (m, 1 H), 1.38 (d, 3 H)
113		P2	L4		1, 7	372	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) diastereomer 1), 8.07 (s, 1 H), 7.74 (s.l., 1 H), 7.71 (s.l., 1 H), 7.61 (s, 1 H, diastereomer 2), 4.57 (dd, 1 H, diastereomer 1), 4.32 (dd, 1 H, diastereomer 2), 1.88 - 2.48 (m, 1 H), 1.24 - 1.37 (m, 6 H)
114	Chiral 	P6	17342-08-4	comercială	5	343	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.88 (s.l., 1 H), 7.63 (s.l., 1 H), 7.43 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.99 (dd, 1 H), 2.17 - 2.43 (m, 3 H)

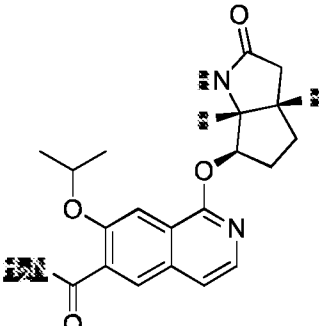
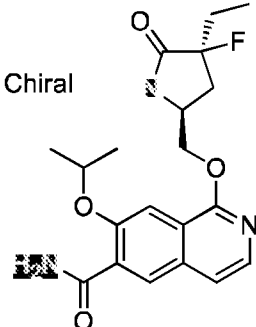
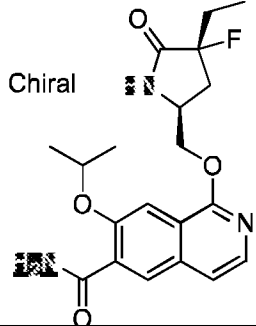
115	Chiral 	P6	138108-72-2	comercială	5	329	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.65 (s.l., 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.86 (dt, 1 H), 4.75 (d, 1 H), 3.21 - 3.54 (m, 4 H), 2.27 (m, 1 H), 1.80 - 1.93 (m, 6 H)
116		P2	1073338-64-3	Ref.19	1, 7	360	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.74 (s.l., 1 H), 7.71 (s.l., 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.86 (d, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.86 - 3.98 (m, 4 H)
117	Chiral 	P2	138108-72-2	comercială	1, 7, 10	330	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.71 (s.l., 1 H), 7.71 (s.l., 1 H), 7.45 (quin, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 3.52 (m, 2 H), 3.31 (s.l., 1 H), 3.21 - 3.54 (m, 1 H), 2.89 (dt, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.39 (d, 6 H)

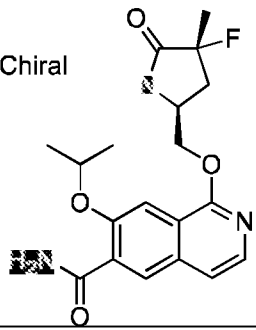
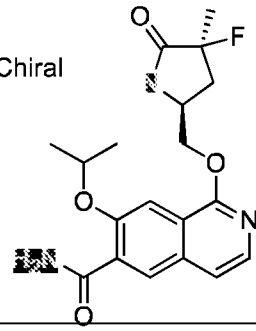
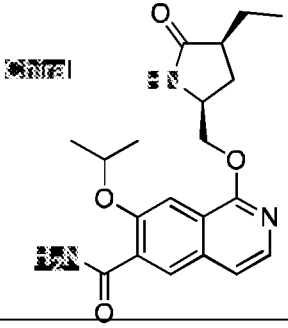
118		P2	L101	Ref. 20	1, 7	398	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ₆) 7.90 (d, 1 H), 7.74 (s.l., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 1.98 (d, 1 H), 1.40 (t, 6 H), 1.22 (d, 2 H)
119		P2	161511-85-9	comercială	1, 7, 10	316	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ₆) 7.93 (d, 1 H), 7.70 (s.l., 2 H), 4.92 (m, 2 H), 4.68 – 4.48 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 1.36 – 1.28 (m, 6 H)
120	Chiral 	P13	17342-08-4	comercială	1, 7	356	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ₆) 7.90 (d, 1 H), 7.77 (s.l., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.93 (quin, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 2.08 - 2.38 (m, 1 H), 1.67 - 1.80 (m, 1 H)

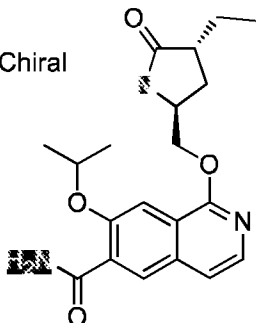
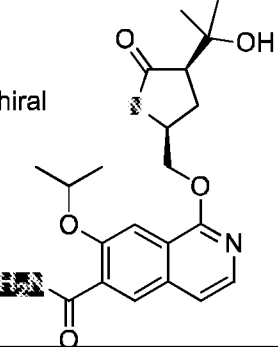
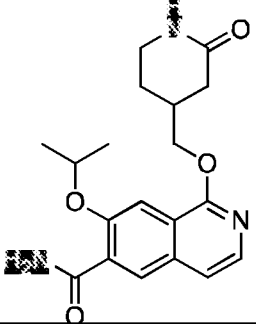
121	Chiral 	P1	17342-08-4	comercială	1, 7	316	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.89 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.14 - 2.12 (m, 1 H)
122	Chiral 	P7	17342-08-4	comercială	1, 7	330	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.89 (d, 1 H), 7.79 (s.l., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.03 (s.l., 1 H), 2.12 - 2.10 (m, 1 H)
123		P2	1445951-44-9	Ref. 21	1, 7, 10	370	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.89 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 1 H), 1.55 - 1.64 (m, 1 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H)

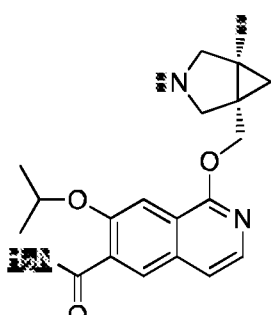
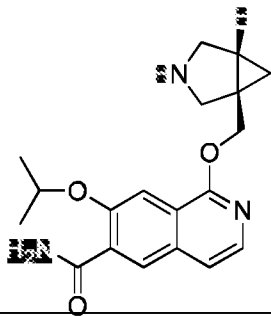
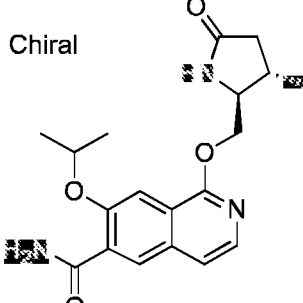
124	Chiral 	P2	L1		1, 7, chiral HPLC	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) 7.88 (d, 1 H), 7.73 (s.l., 1 7.41 (d, 1 H), 4.89 (quin, 3.91 - 4.00 (m, 1 H), 2.54 1.88 (dt, 1 H), 1.39 (t, 6 H)
125	Chiral 	P2	L1		1, 7, chiral HPLC	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) 7.85 (d, 1 H), 7.71 (s.l., 1 7.38 (d, 1 H), 4.88 (quin, 3.88 - 3.99 (m, 1 H), 2.32 1.31 - 1.39 (m, 6 H), 1.08
126	Chiral 	P2	L102	Ref. 22	1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) H), 7.42 (d, 1 H), 4.91 (d (m, 1 H), 2.23 - 2.35 (m, (m, 1 H)

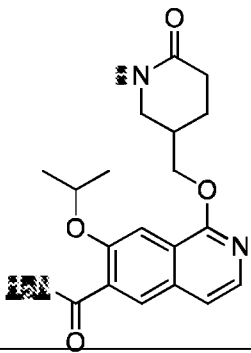
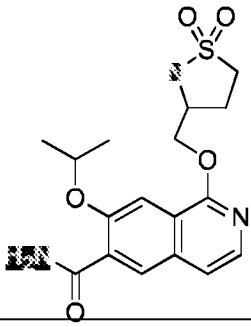
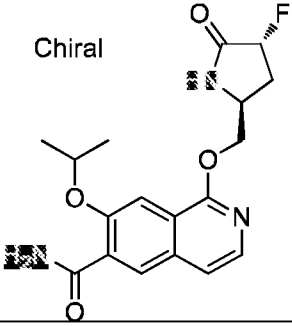
127		P2	L5		1, 7	388	Vezi Ref. 36.
128	Chiral 	P2	L6		1, 7	380	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.89 (d, 1 H), 7.72 (s.l., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.83 (dt, 1 H), - 4.26 (m, 1 H), 2.76 - 2.94 (t, 6 H)
129	Chiral 	P18	17342-08-4	comercială	1, 7	352	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 8.04 (d, 1 H), 7.96 (s, 2 H), - 7.44 (t, 1 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.26 - 4.52 (m, 1 H), - 2.34 (m, 3 H), 1.85 - 1.94 (m, 6 H)

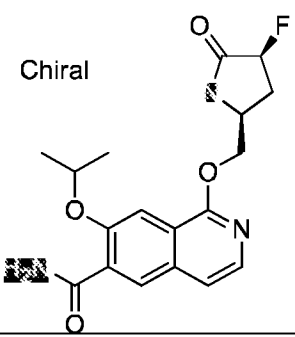
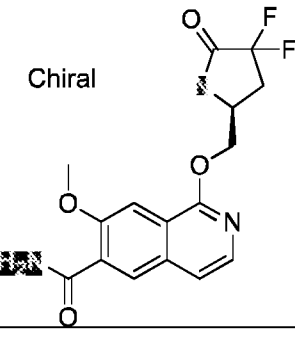
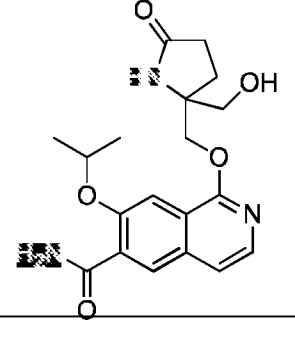
130		P2	1192180-58-7	Ref. 23	1, 7, 17	370	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.72 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 4.05 (d, 1 H), 2.95 - 3.09 (m, 2 H), 1.82 - 2.03 (m, 2 H), 1.24 (d, 6 H)
131	Chiral 	P2	L7		1, 7	390	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.72 (d, 1 H), 7.64 - 7.79 (m, 3 H), 7.41 (dd, 1 H), 3.93 - 4.05 (m, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 1.61 - 1.80 (m, 2 H), 1.24 (m, 3 H)
132	Chiral 	P2	L8		1, 7	390	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.72 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 2.31 - 2.54 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.58 - 1.83 (m, 1 H), 1.24 (m, 3 H)

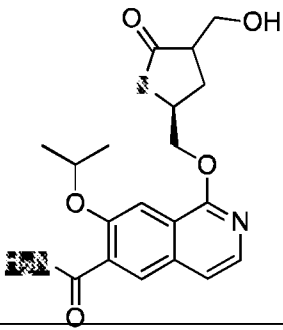
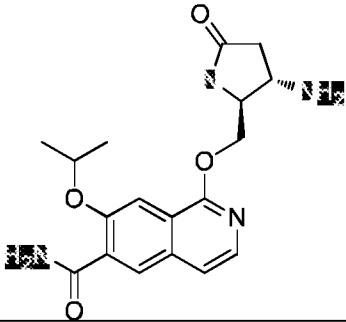
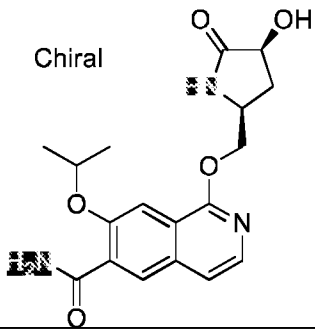
133	Chiral 	P2	L9		1, 7	376	¹ H RMN (500 MHz, dms- 6 - 7.81 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 4.29 (dd, 1 H), 4.15 (dd, (m, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.
134	Chiral 	P2	L10		1, 7	376	¹ H RMN (500 MHz, dms- 6 - 7.82 (m, 3 H), 7.43 (d, 1 (dd, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, (m, 1 H), 1.44 - 1.56 (m,
135		P2	L4		1, 7, chiral HPLC	372	¹ H RMN (400 MHz, dms- 6 (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7. (m, 1 H), 4.46 (dd, 1 H), 2.33 - 2.56 (m, 2 H), 1.96 1.35 (m, 1 H), 1.38 - 1.4 1.41 (m, 6 H), 0.91 (t, 3 H)

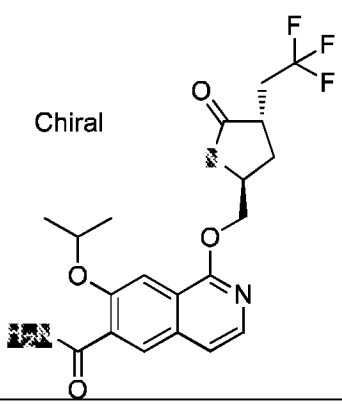
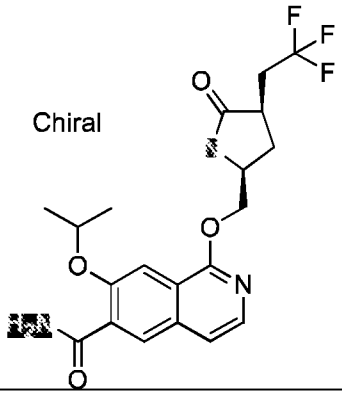
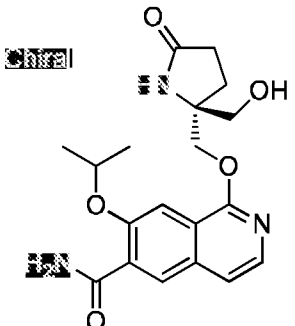
136	Chiral 	P2	L4		1, 7, chiral HPLC	372	¹ H RMN (400 MHz, dmso- d ₆) 7.63 - 7.80 (m, 3 H), 4.20 (dd, 1 H), 3.98 (t, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.41 (m, 6 H), 0.87 - 0.99 (m, 3 H)
137	Chiral 	P2	L11		1, 7	402	¹ H RMN (400 MHz, dmso- d ₆) 7.73 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.73 (d, 1 H), 4.41 - 4.54 (m, 1 H), 4.41 - 4.54 (m, 1 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.23 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H)
138		P2	53611-47-5	comercială	1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) 7.41 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 2.03 (m, 1 H), 1.51 - 1.65 (m, 1 H)

139		P2	161152-76-7	Ref. 7	1, 7, 10	342	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 4.76 (m, 2 H), 3.56 (s.l., 3 H), 1.75 - 1.94 (m, 1 H), 1.25 (s, 6 H)
140		P2	161152-76-7	Ref. 7	1, 7, 10	342	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) (d, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 4.74 (m, 2 H), 3.56 (s.l., 3 H), 1.75 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 1.25 (t, 1 H)
141	Chiral 	P2	L35		1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.26 - 2.37 (m, 6 H), 1.17 (s, 3 H)

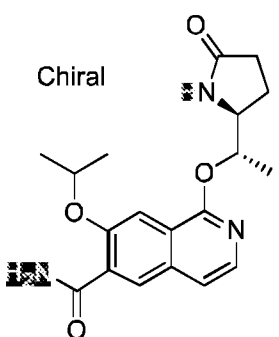
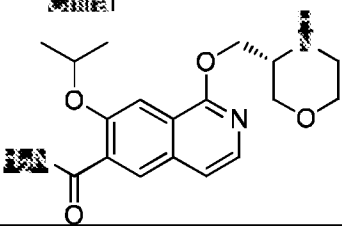
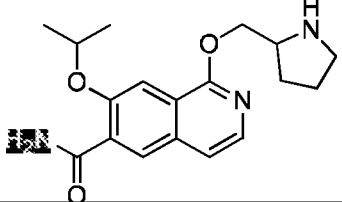
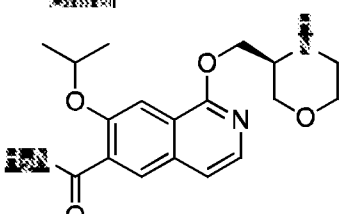
142		P2	146059-77-0	comercială	1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.57 (d, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 2.37 (s.l., 1 H), 2.37 (s.l., 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.40 (d, 6 H)
143		P2	67838-56-6	Ref. 24	1, 7	380	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.73 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 3.28 (ddd, 1 H), 3.28 (ddd, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.40 (t, 6 H)
144	Chiral 	P2	L2	1, 7, chiral HPLC	1, 7	362	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.73 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H)

145	Chiral 	P2	L2	1, 7, chiral HPLC	1, 7	362	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) (d, 1 H), 7.74 (s.l., 3 ore) 4.88 (dt, 1 H), 4.59 (dd, 1 2.62 - 2.84 (m, 1 H), 1.97
146	Chiral 	P1	L6	Ref. 25	2, 7	352	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) 7.85 (d, 1 H), 7.82 (s.l., H), 7.39 (d, 1 H), 4.55 (d 1 oră), 3.91 (s, 3 H), 2.75
147		P2	89531-65- 7	Ref. 26	1, 7	374	¹ H RMN (400 MHz, dmso- d ₆) (d, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7. 4.91 (dt, 1 H), 4.38 - 4.49 3.66 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 2.12 (m, 2 H), 1.33 - 1.50

148		P2	L12		2, 7, 9	374	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.87 (d, 1 H), 7.75 (s.l., 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.90 - 4.95 (m, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 1 H)
149		P2	203982-57-4	Ref. 27	2, 7, 9	359	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.87 (d, 1 H), 7.74 (s.l., 1 H), 7.40 (d, 1 H), 4.92 (dt, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.44 - 3.50 (m, 7 H)
150	Chiral 	P2	L13		1, 7	360	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.88 (d, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 4.95 (quin, 1 H), 4.36 (m, 1 H), 3.90 (qd, 1 H), 2.52 (m, 1 H)

151	Chiral 	P2	L15		2, 7, HPLC	426	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.82 (d, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 4.39 - 4.40 (m, 1 H), 2.59 - 2.75 (m, 1 H), 1.29 - 1.33 (m, 6 H).
152	Chiral 	P2	L16		2, 7, HPLC	426	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.81 (d, 1 H), 7.61 - 7.62 (m, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 4.49 - 4.52 (m, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 3 H), 1.29 - 1.33 (m, 6 H).
153		P2	89531-65-7	Ref. 26	1, 7, HPLC	374	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.68 - 7.79 (m, 2 H), 4.91 (dt, 1 H), 4.39 - 4.40 (m, 1 H), 2.59 - 2.66 (m, 2 H), 2.23 - 2.24 (m, 1 H), 1.90 - 2.01 (m, 1 H), 1.33 - 1.34 (m, 6 H).

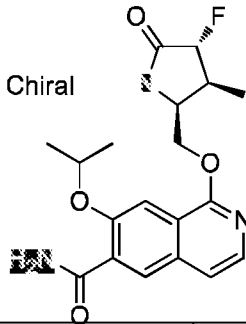
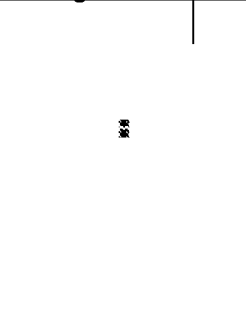
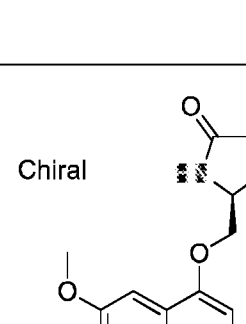
154	Chiral	P2	89531-65-7	Ref. 26	1, 7, HPLC	374	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) (d, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 2 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 4.40 - 4.47 (m, 1 H), 2.24 - 2.41 (m, 2 H), 1.32 - 1.44 (m, 1 H)
155	Chiral	P2	L104		1, 7, HPLC	412	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 4.48 (dd, 2 H), 4.07 - 4.14 (d, 6 H)
156	Chiral	P2	1315057-77-2	Ref. 28	1, 7, HPLC	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.64 - 7.78 (m, 2 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 4.83 (dt, 1 H), 4.14 (t, 1 H), 1.74 - 1.93 (m, 3 H)

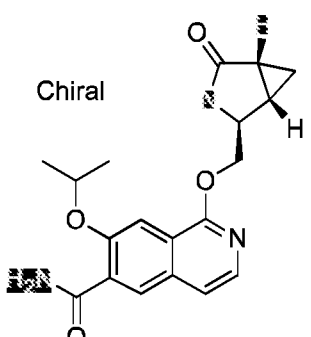
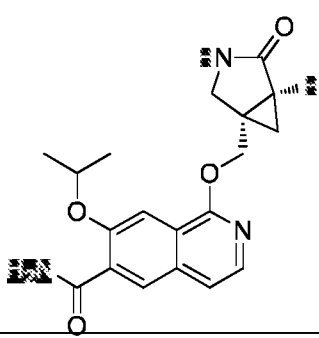
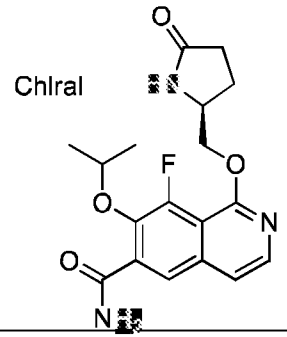
157	Chiral 	P2	1315057-77-2	Ref. 28	1, 7, HPLC	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.89 (d, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 3.81 - 3.95 (m, 2 H), 2.38 (m, 4 H), 1.30 - 1.48 (m, 6 H)
158		P2	714971-28-5	comercială		346	Rt = min2.159; metoda P
159		P2	170491-63-1	comercială		330	Rt = min 2.200; metoda P
160		P2	215917-99-0	comercială		346	Rt = min

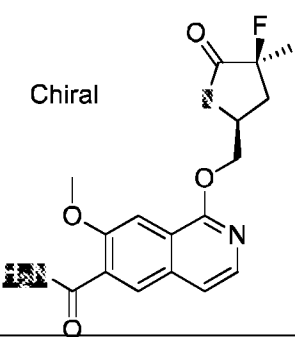
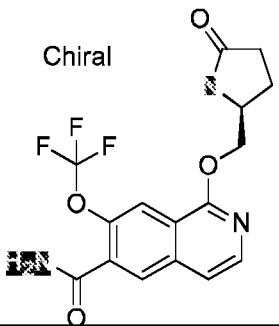
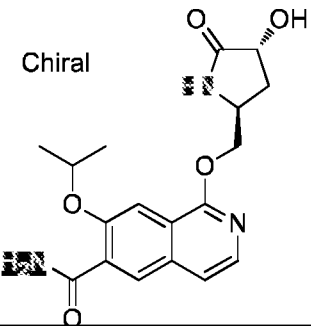
161	Chiral	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) (s.l., 1 H), 7.72 (s.l., 1 H) (dt, 1 H), 4.48 (d, 1 H), 4.18 (d, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 0.86 (t, 1 H)
162		P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) 7.87 (d, 1 H), 7.74 (s.l., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 3.31 (d, 1 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 2.07 - 2.25 (m, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 1.38 (m, 1 H), 0.99 (dd, 1 H)
163	Chiral	P2	L17		2, 7, 9	392	¹ H RMN (500 MHz, dmso- d ₆) (d, 1 H), 7.59 - 7.80 (m, 3 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.35 (d, 1 H), 2.29 - 2.40 (m, 1 H)

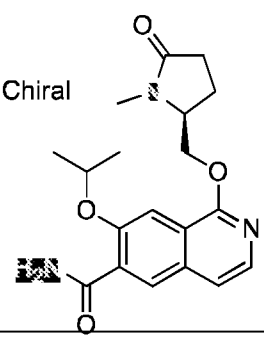
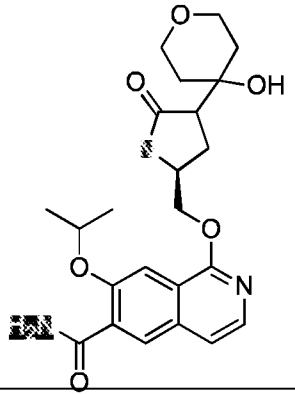
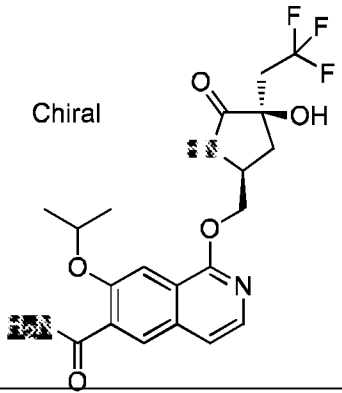
164	Chiral	P2	L18		2, 7, 9	392	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ₆) (d, 1 H), 7.74 (s.l., 3 ore) 1 oră), 4.29 (dd, 1 H), 4.0 (ddd, 1 H), 2.05 - 2.31 (m)
165	Chiral	P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ₆) (d, 1 H), 7.73 (s.l., 1 H), 7 (d, 1 H), 4.95 (dt, 1 H), 4 H), 3.95 - 4.04 (m, 1 H), H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H),
166	Chiral	P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ₆) (d, 1 H), 7.73 (s.l., 1 H), 7 (d, 1 H), 4.90 (dt, 1 H), 4 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), (m, 1 H), 1.39 (t, 6 H)

167	Chiral	P2	254441-91-3	Ref. 29	1, 7	416	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 2 H), 7.39 - 7.59 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 3 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 2 H), 1.24 - 1.51 (m, 12 H)
168	Chiral	special case	17342-08-4	comercială	1, 7, 12, HPLC	362	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) - 7.92 (m, 3 H), 7.63 - 7.72 (m, 3 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.96 - 4.12 (m, 2 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H), 1.30 - 1.45 (m, 12 H)
169	Chiral	P2	17342-08-4	comercială	1, 7, 19, HPLC	345	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (m, 2 H), 7.89 (d, 1 H), 7.63 - 7.72 (m, 3 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 2.37 (m, 3 H), 1.79 - 2.01 (m, 12 H)

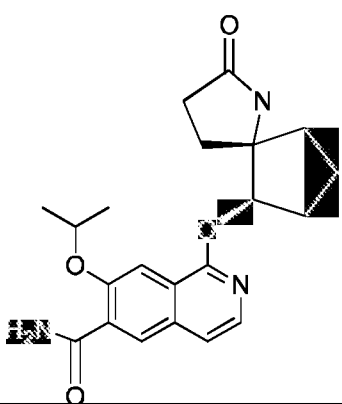
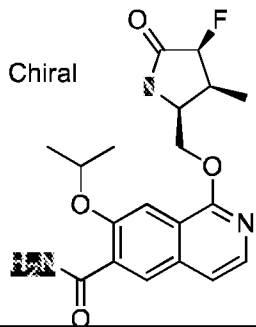
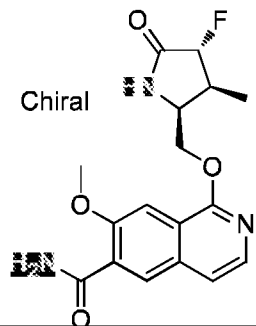
170		P2	L37		2, 7, HPLC	376	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.91 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 6.20 (d, 1 H), 6.14 (d, 1 H), 6.08 (d, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 5.96 (d, 1 H), 5.90 (d, 1 H), 5.84 (d, 1 H), 5.78 (d, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 5.66 (d, 1 H), 5.60 (d, 1 H), 5.54 (d, 1 H), 5.48 (d, 1 H), 5.42 (d, 1 H), 5.36 (d, 1 H), 5.30 (d, 1 H), 5.24 (d, 1 H), 5.18 (d, 1 H), 5.12 (d, 1 H), 5.06 (d, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 4.76 (d, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 4.64 (d, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 4.52 (d, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 4.40 (d, 1 H), 4.34 (d, 1 H), 4.28 (d, 1 H), 4.22 (d, 1 H), 4.16 (d, 1 H), 4.10 (d, 1 H), 4.04 (d, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 3.86 (d, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 3.74 (d, 1 H), 3.68 (d, 1 H), 3.62 (d, 1 H), 3.56 (d, 1 H), 3.50 (d, 1 H), 3.44 (d, 1 H), 3.38 (d, 1 H), 3.32 (d, 1 H), 3.26 (d, 1 H), 3.20 (d, 1 H), 3.14 (d, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 3.02 (d, 1 H), 2.96 (d, 1 H), 2.90 (d, 1 H), 2.84 (d, 1 H), 2.78 (d, 1 H), 2.72 (d, 1 H), 2.66 (d, 1 H), 2.60 (d, 1 H), 2.54 (d, 1 H), 2.48 (d, 1 H), 2.42 (d, 1 H), 2.36 (d, 1 H), 2.30 (d, 1 H), 2.24 (d, 1 H), 2.18 (d, 1 H), 2.12 (d, 1 H), 2.06 (d, 1 H), 2.00 (d, 1 H), 1.94 (d, 1 H), 1.88 (d, 1 H), 1.82 (d, 1 H), 1.76 (d, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.64 (d, 1 H), 1.58 (d, 1 H), 1.52 (d, 1 H), 1.46 (d, 1 H), 1.40 (d, 1 H), 1.34 (d, 1 H), 1.28 (d, 1 H), 1.22 (d, 1 H), 1.16 (d, 1 H), 1.10 (d, 1 H), 1.04 (d, 1 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.72 (s, 3 H), 0.68 (s, 3 H), 0.64 (s, 3 H), 0.60 (s, 3 H), 0.56 (s, 3 H), 0.52 (s, 3 H), 0.48 (s, 3 H), 0.44 (s, 3 H), 0.40 (s, 3 H), 0.36 (s, 3 H), 0.32 (s, 3 H), 0.28 (s, 3 H), 0.24 (s, 3 H), 0.20 (s, 3 H), 0.16 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H).
171		P2	L19		1, 7, HPLC	420	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.88 (d, 1 H), 7.72 (m, 3 H), 7.57 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 6.26 (d, 1 H), 6.20 (d, 1 H), 6.14 (d, 1 H), 6.08 (d, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 5.96 (d, 1 H), 5.90 (d, 1 H), 5.84 (d, 1 H), 5.78 (d, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 5.66 (d, 1 H), 5.60 (d, 1 H), 5.54 (d, 1 H), 5.48 (d, 1 H), 5.42 (d, 1 H), 5.36 (d, 1 H), 5.30 (d, 1 H), 5.24 (d, 1 H), 5.18 (d, 1 H), 5.12 (d, 1 H), 5.06 (d, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 4.76 (d, 1 H), 4.70 (d, 1 H), 4.64 (d, 1 H), 4.58 (d, 1 H), 4.52 (d, 1 H), 4.46 (d, 1 H), 4.40 (d, 1 H), 4.34 (d, 1 H), 4.28 (d, 1 H), 4.22 (d, 1 H), 4.16 (d, 1 H), 4.10 (d, 1 H), 4.04 (d, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 3.86 (d, 1 H), 3.80 (d, 1 H), 3.74 (d, 1 H), 3.68 (d, 1 H), 3.62 (d, 1 H), 3.56 (d, 1 H), 3.50 (d, 1 H), 3.44 (d, 1 H), 3.38 (d, 1 H), 3.32 (d, 1 H), 3.26 (d, 1 H), 3.20 (d, 1 H), 3.14 (d, 1 H), 3.08 (d, 1 H), 3.02 (d, 1 H), 2.96 (d, 1 H), 2.90 (d, 1 H), 2.84 (d, 1 H), 2.78 (d, 1 H), 2.72 (d, 1 H), 2.66 (d, 1 H), 2.60 (d, 1 H), 2.54 (d, 1 H), 2.48 (d, 1 H), 2.42 (d, 1 H), 2.36 (d, 1 H), 2.30 (d, 1 H), 2.24 (d, 1 H), 2.18 (d, 1 H), 2.12 (d, 1 H), 2.06 (d, 1 H), 2.00 (d, 1 H), 1.94 (d, 1 H), 1.88 (d, 1 H), 1.82 (d, 1 H), 1.76 (d, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.64 (d, 1 H), 1.58 (d, 1 H), 1.52 (d, 1 H), 1.46 (d, 1 H), 1.40 (d, 1 H), 1.34 (d, 1 H), 1.28 (d, 1 H), 1.22 (d, 1 H), 1.16 (d, 1 H), 1.10 (d, 1 H), 1.04 (d, 1 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.80 (s, 3 H), 0.76 (s, 3 H), 0.72 (s, 3 H), 0.68 (s, 3 H), 0.64 (s, 3 H), 0.60 (s, 3 H), 0.56 (s, 3 H), 0.52 (s, 3 H), 0.48 (s, 3 H), 0.44 (s, 3 H), 0.40 (s, 3 H), 0.36 (s, 3 H), 0.32 (s, 3 H), 0.28 (s, 3 H), 0.24 (s, 3 H), 0.20 (s, 3 H), 0.16 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H).
173		P5	17342-08-4	comercială	5, 13, 14	315	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) (s.l., 1 H), 7.57 - 7.70 (m, 3 H), 7.01 (d, 1 H), 4.02 - 4.20 (m, 1 H), 2.12 - 2.46 (m, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.92 (s,

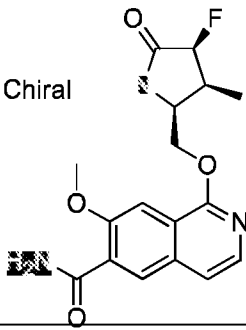
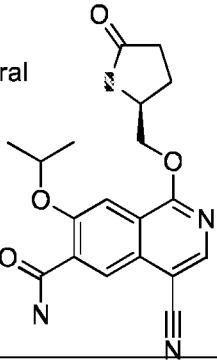
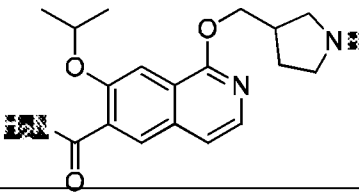
174	Chiral 	P2	L72		3, 7	356	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 4.45 - 4.60 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 1.76 (s, 1 H)
175		P2	L100	Ref. 7	1, 7	356	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (s.l., 1 H), 7.70 (s.l., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.84 (dt, 1 H), 4.45 - 4.60 (m, 1 H), 3.39 (d, 1 H), 1.77 - 1.90 (m, 1 H), 0.84 (t, 1 H)
176	Chiral 	P2	17342-08-4	comercială	1, 7, 12, HPLC	362	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) H), 7.77 (s, 2 H), 7.47 (d, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 2.09 - 2.44 (dd, 6 H)

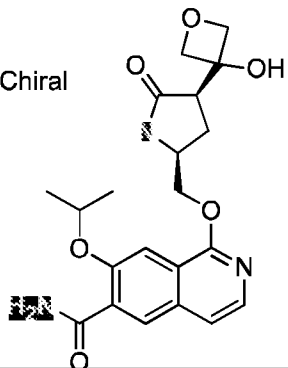
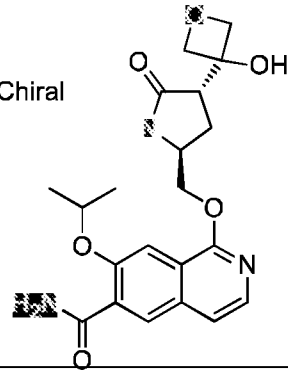
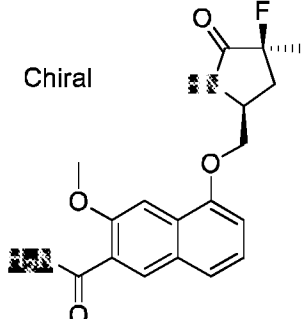
177	Chiral 	P1	L10		2, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) – 8.10 (m, 3 H), 7.89 (s, 1 H), 4.43 - 4.47 (m, 1 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H),
178	Chiral 	P19	17342-08-4	comercială	1, 20, 7	370	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 8.12 (d, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 3.94 - 4.10 (m, 1 H),
179	Chiral 	P2	L14		1, 7, HPLC	360	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.88 (d, 1 H), 7.73 (s.l., 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.89 (dt, 1 H), 3.94 - 4.04 (m, 1 H),

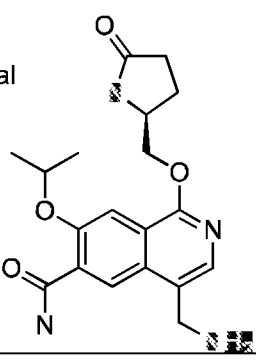
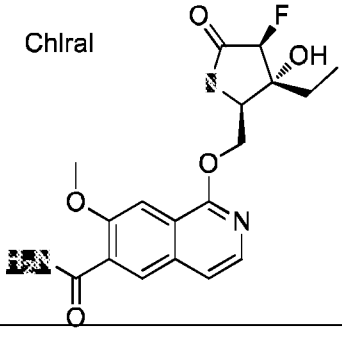
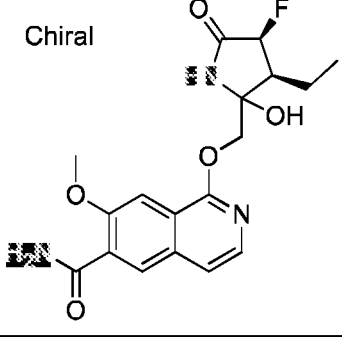
180	Chiral 	P2	122663-19-8	Ref. 30	1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.46 (s, 1 H), 7.36 (s.l., 2 H), 7.46 (s, 1 H), 7.36 (s.l., 2 H), 4.49 (dd, 1 H), 3.81 (dd, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.18 - 2.35 (m, 6 H)
181		P2	L20		1, 7	444	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.97 (m, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 1 H), 4.78 - 5.02 (m, 1 H), 4.78 - 5.02 (m, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 3.94 (d, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 1.84 - 2.10 (m, 2 H), 1.46 (m, 6 H), 1.17 - 1.33 (m, 6 H)
182	Chiral 	P2	L21		2, 7, HPLC	442	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.34 - 7.35 (d, 1 H), 5.00 (dd, 1 H), 4.46 - 4.50 (m, 1 H), 4.11 (dd, 1 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 2.51 (dd, 1 H), 1.41 - 1.50 (m, 6 H)

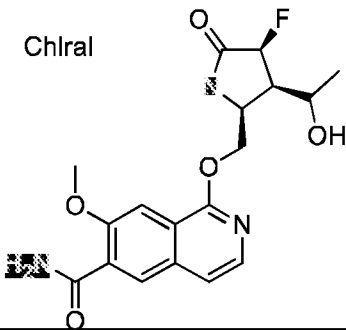
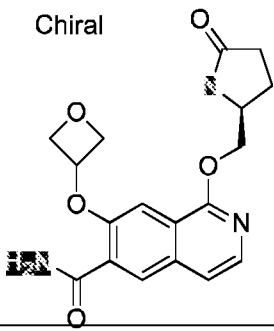
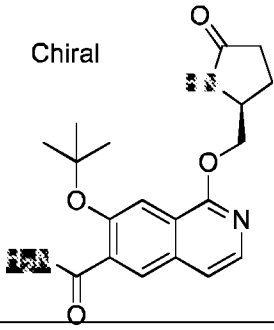
183	Chiral	P2	L39	2, 7	394	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.94 (d, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 4.87 - 4.85 (m, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.09 - 3.04 (m, 1 H), 1.21 (d, 3 H).
184	Chiral	P2	L21	2, 7, HPLC	442	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.94 (d, 1 H), 7.67 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 4.87 - 4.85 (m, 1 H), 4.29 - 4.33 (m, 1 H), 2.47 (m, 2 H), 2.13 - 2.15 (m, 2 H).
185	Chiral	P2	L106	7, 2	359	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.94 (d, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.24 - 7.19 (m, 1 H), 4.87 - 4.85 (m, 1 H), 4.29 - 4.33 (m, 1 H), 2.47 (m, 2 H), 2.13 - 2.15 (m, 2 H).

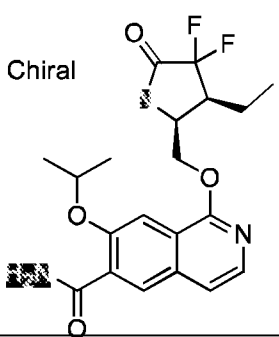
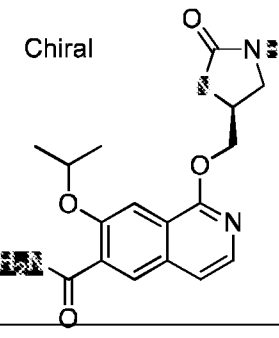
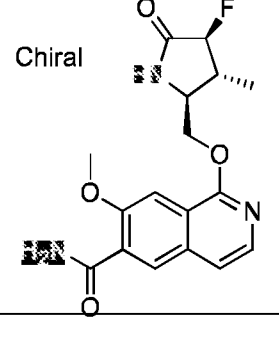
186		P2	L107		7, 2, 9	384	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.71 (s.l., 2 H), 7.49 (s, 1 H), 4.80 (quin, 1 H), 2.52 - 2.48 (m, 2 H), 1.96 (m, 3 H), 1.70 - 1.58 (dd, 6 H)
187	Chiral 	P2	L38		2, 7	376	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 8.01 (m, 1 H), 7.63 - 7.58 (m, 2 H), 4.55 (dd, 1 H), 1.44 (m, 6 H), 1.09 (d, 3 H)
188	Chiral 	P1	L37		2, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.92 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 4.91 - 5.21 (m, 1 H), 2.65 - 2.86 (m, 1 H), 1.03 (d, 3 H)

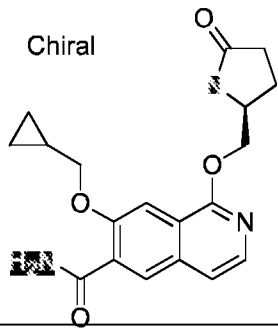
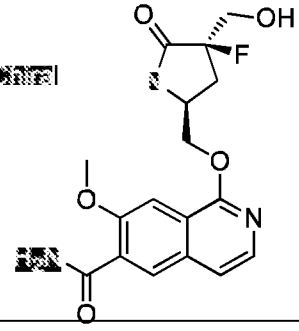
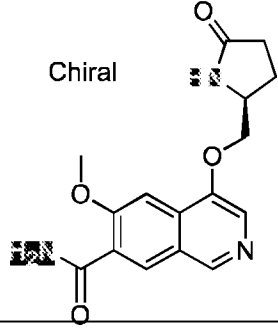
189	Chiral 	P1	L38		3, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 8.12 - 8.13 (m, 1 H), (s.l., 2 H), 7.45 (d, 1 H), 4.30 (dd, 1 H), 4.03 - 4.1 (m, 1 H), 1.11 (dd, 3 H)
190	Chiral 	P2	17342-08-4	comercială	1, 7, 15, 20	369	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.80 - 7.98 (m, 2 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.07 (dd, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 1.42 (dd, 6 H)
191		P2	644971-22-2	comercială	1, 7, 10	330	Rt = 2.1

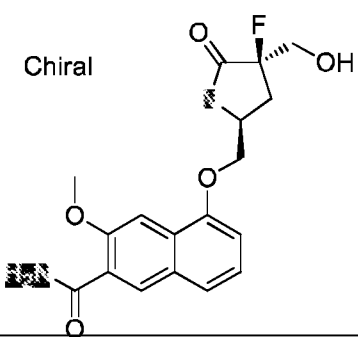
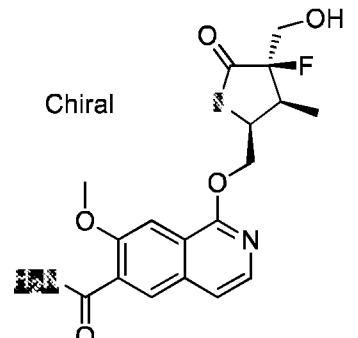
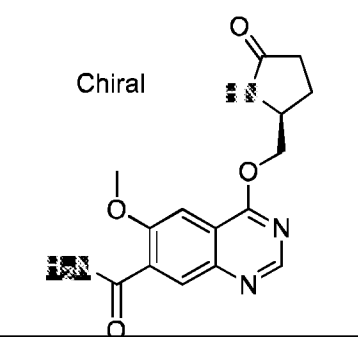
192	Chiral 	P2	L22		2, 7	416	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.88 (d, 1 H), 7.66 - 7.62 (m, 2 H), 4.98 (dt, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 4.00 (dd, 1 H), 2.96 - 2.92 (m, 1 H), 1.65 - 1.83 (m, 1 H), 1.31 (d, 3 H)
193	Chiral 	P2	L22		2, 7	416	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.88 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7.66 - 7.62 (m, 2 H), 4.93 (dt, 1 H), 4.83 (d, 1 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.96 (d, 1 H), 1.65 - 1.83 (m, 1 H), 1.31 (d, 3 H)
194	Chiral 	P5	L10		5, 13, 14	347	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.88 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.66 - 7.62 (m, 2 H), 4.93 (dt, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 4.11 (t, 1 H), 2.23 - 2.40 (m, 1 H), 1.36 (d, 3 H)

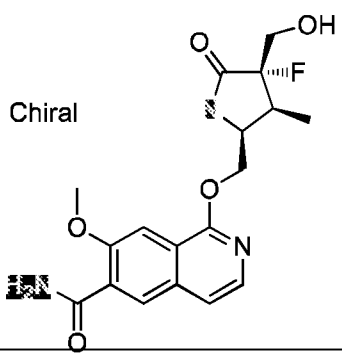
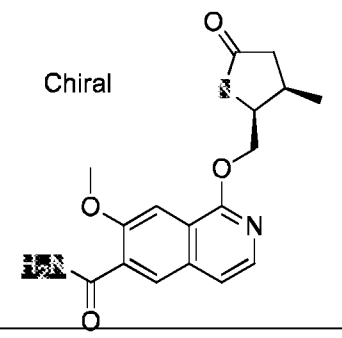
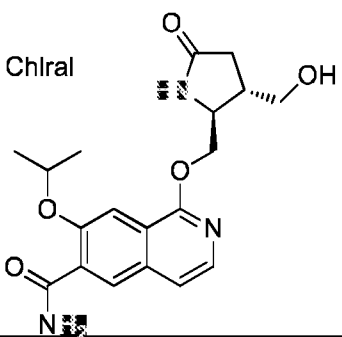
195	Chiral 	P2	17342-08-4	comercială	1, 7, 15, 20, 9	373	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) (s, 1 H), 7.63 - 7.83 (m, 3 H), 4.22 (dd, 1 H), 4.22 (s.l., 2 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H),
196	Chiral 					378	¹ H RMN (600 MHz, dmso-d ₆) 1H), 7.85 (s.l., 1H), 7.71 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 1.72 (q, 2H), 1.01 (t, 3H)
197	Chiral 					378	Diastereomer major: ¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 1.67 (m, 1H), 0.99 (t, 3H) Diastereomer minor: ¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.1 (s, 1H), 1.58 (m, 1H), 0.99 (t, 3H)

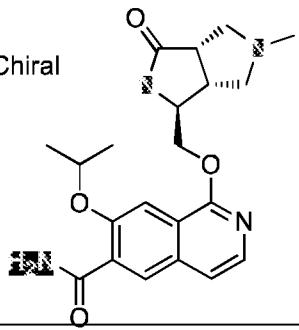
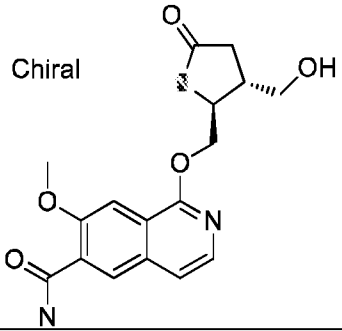
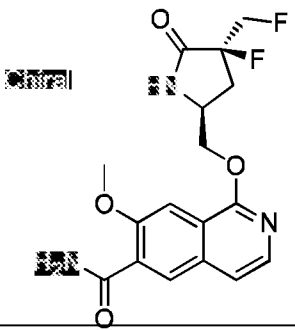
198	Chiral 					378	¹ H RMN (600 MHz, dm 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.70 1H), 4.94 (d, 1H), 4.83 4.07 (m, 1H), 3.99 (m, 3H).
199	Chiral 	P14	17342-08-4	comercială	1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dm 6 H), 7.86 (s.l., 1 H), 7.74 (s, H), 5.52 (quin, 1 H), 4.91 (dd, 1 H), 4.38 - 4.48 (m, H), 2.10 - 2.41 (m, 3 H),
200	Chiral 	P12	17342-08-4	comercială	1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7. 4.47 (m, 2 H), 3.95 - 4.10 2.05 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H)

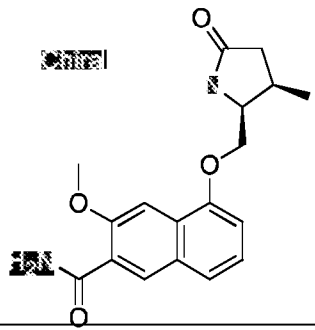
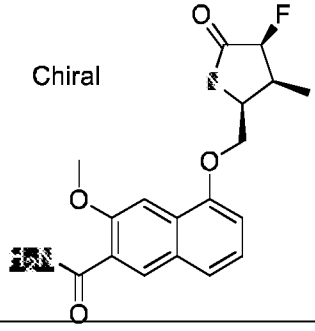
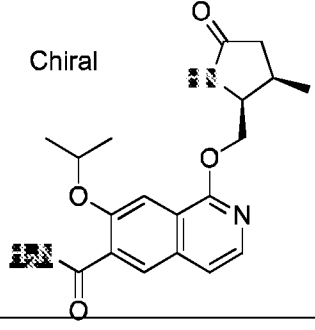
201	Chiral 	P2	L40	2, 7	408	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) - 7.96 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.85 - 4.87 (m, 1 H), 4.55 (d, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.04 - 3.09 (m, 1 H), 1.25 (d, 3 H), 1.20 (d, 3 H)
202	Chiral 	P2	L108	7, 1	345	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) - 7.82 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 7.35 (dt, 1 H), 4.45 (dd, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.25 (dd, 1 H), 1.32 (d, 3 H), 1.20 (d, 3 H)
203	Chiral 	P1	L90	2, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) - 7.85 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 4.75 - 4.99 (m, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.62 (dt, 1 H), 1.25 (d, 3 H), 1.20 (d, 3 H)

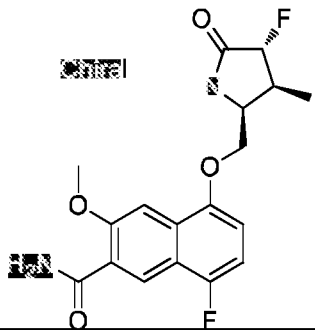
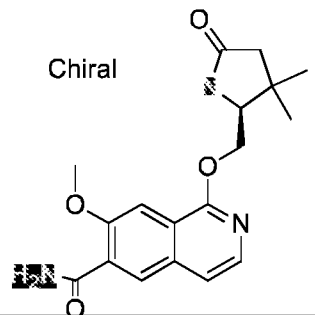
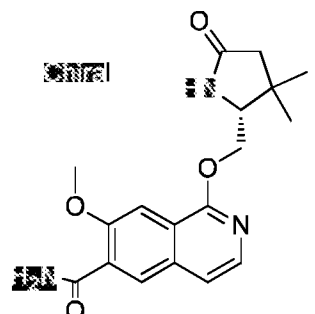
204	Chiral 	P11	17342-08-4	comercială	1, 7	356	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.77 (s.l., 1 H), 7.77 (m, 2 H), 7.77 (s.l., 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 4.08 (t, 1 H), 2.10 - 2.40 (m, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 0.58 - 0.70 (m, 2 H), 0.34 (s, 3 H)
205		P1	L18		3, 7, 9	364	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.90 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.60 (t, 1 H), 4.60 (dd, 1 H), 4.60 (t, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 1 H)
206	Chiral 	P24	17342-08-4	comercială	6, 7	316	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.83 (s.l., 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), 4.21 - 4.24 (m, 1 H), 4.11 (t, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.20 - 2.35 (m, 3 H)

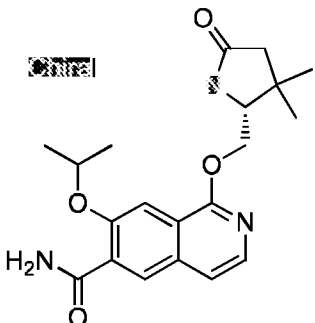
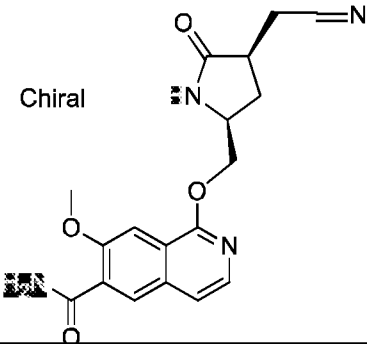
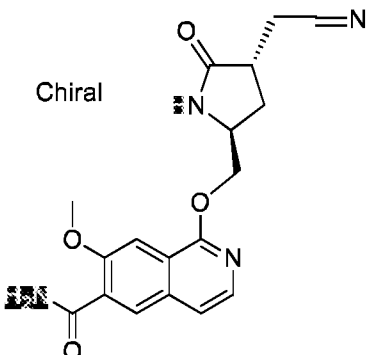
207	Chiral 	P5	L18		5, 9	363	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 8.28 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.07 - 2.28 (m, 1 H)
208	Chiral 	P1	L41		2, 7, 9	378	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.97 (m, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 4.21 (dd, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 2.80 - 3.04 (m, 1 H)
209	Chiral 	P3	17342-08-4	comercială	2, 7	317	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 8.03 (s, 1 H), 7.91 (s.l., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 4.62 (dd, 1 H), 4.31 - 4.41 (m, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 2.14 - 2.37 (m, 3 H)

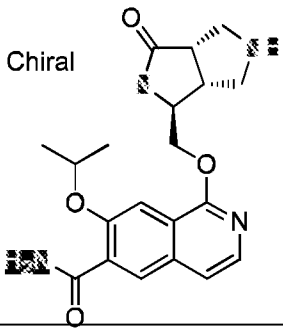
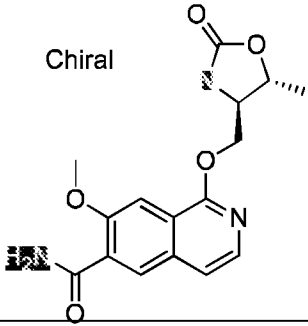
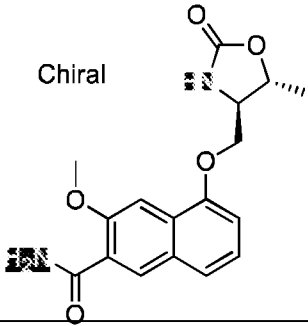
210	Chiral 	P1	L42		2, 7, 9	378	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.85 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 5.36 (d, 1 H), 5.36 (s.l., 1 H), 4.07 - 4.24 (m, 1 H), 4.02 1 oră), 1.21 (d, 3 H)
211	Chiral 	P1	L36		2, 7	330	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.90 – 7.94 (m, 1 H), 7.8 7.42 - 7.44 (m, 1 H), 4.40 3.94 (m, 1 H), 2.66 - 2.72 2.12 (m, 1 H) , 1.07 - 1.0
212	Chiral 	P2	L43		1, 7, 9	374	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.83 - 7.98 (m, 1 H), 5.02 (m, 1 H), 4.50 (dd, 3.47 (s.l., 2 H), 2.32 - 2.4

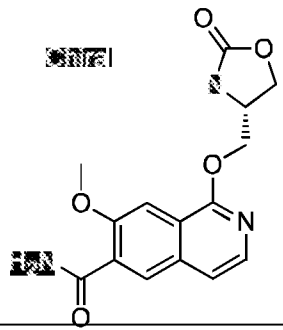
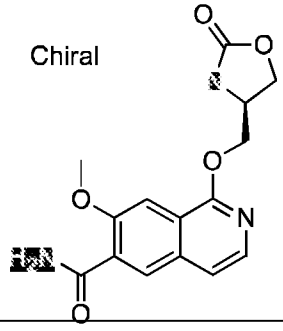
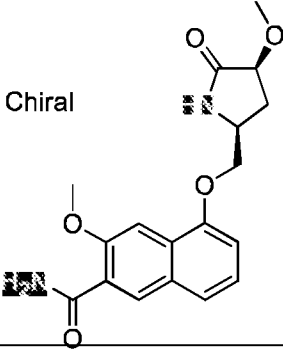
213	Chiral 	P2	L109		1, 7, 9, 21	399	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 8.13 (s, 1 H), 7.87 - 7.74 (m, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 4.85 - 4.90 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.32 - 2.49 (m, 2 H)
214	Chiral 	P1	L43		1, 7, 9	346	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.98 (m, 2 H), 7.60 - 7.74 (m, 1 H), 4.33 (dd, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 2.30 - 2.49 (m, 2 H)
215		P1	L23		2, 7	366	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.82 (s, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.22 - 4.28 (m, 1 H), 2.40 - 2.58 (m, 2 H)

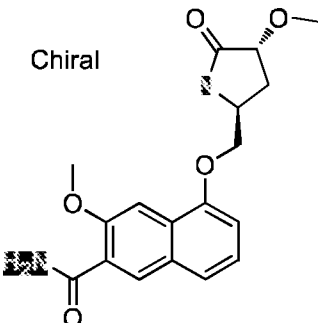
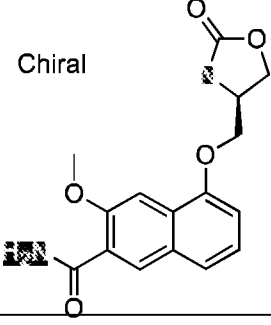
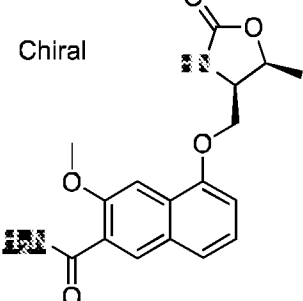
216		P5	L36		5	329	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.23 (t, 3 H), 6.82 (d, 1 H), 2.73 - 2.94 (m, 1 H), 2.51 (m, 3 H)
218		P5	L38		5	347	¹ H RMN (500 MHz, dmso- 6 (s.l., 1 H), 7.63 (s.l., 1 H) (t, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 5.0 (d, 4 ore), 2.68 - 2.88 (m,
219		P2	L36		1, 7	358	¹ H RMN (500 MHz, dmso- 6 (d, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 7. H), 4.44 - 4.55 (m, 2 H), H), 2.33 (dd, 1 H), 2.09 (

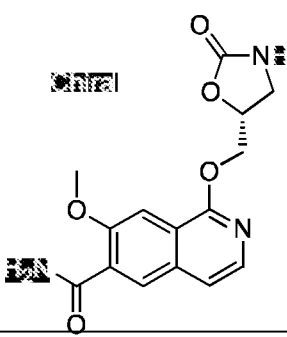
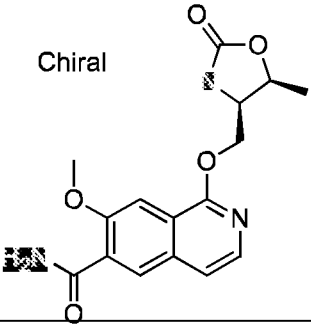
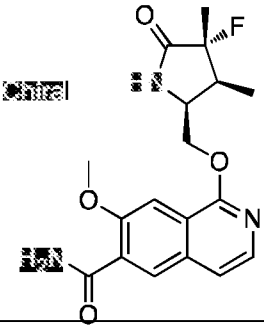
220		P25	L37		5	365	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (s.l., 1 H), 7.72 (s.l., 1 H), (dd, 1 H), 5.08 (dd, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 2.66 - 2.83
221	Chiral 	P1	194421-58-4	Ref. 31	1, HPLC	7, 344	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), (d, 1 H), 2.04 (d, 1 H), 1.
222		P1	194421-58-4	Ref. 31	1, HPLC	7, 344	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) 7.92 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 2.27 (d, 1 H), 2.04 (d, 1 H), 1.

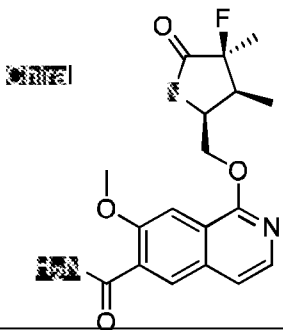
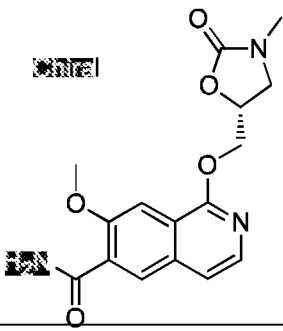
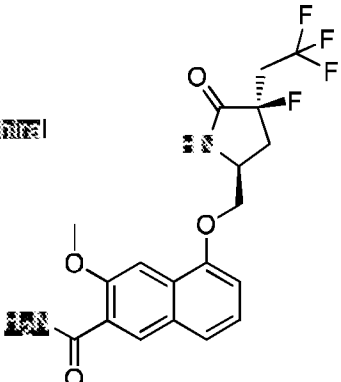
223		P2	194421-58-4	Ref. 31	1, 7, HPLC	372	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.89 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 4.77 - 4.94 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 2.24 (d, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H)
224	Chiral 	P1	L110		7, HPLC	2, 355	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.91 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.55 (s, 3 H), 2.67 - 2.84 (m, 2 H)
225	Chiral 	P1	L110		7, HPLC	2, 355	¹ H RMN (500 MHz, dmso-d ₆) 7.91 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.49 (dd, 1 H), 4.40 (s, 3 H), 2.96 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H)

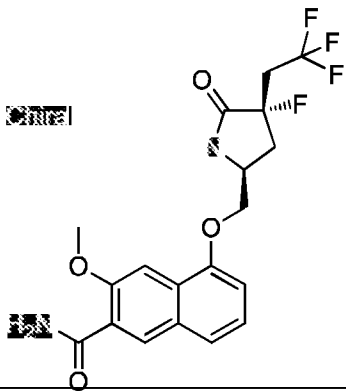
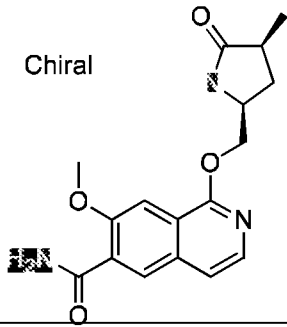
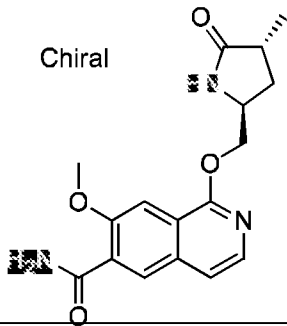
226	Chiral 	P2	L111		2, 7, 10	385	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 δ8.44 (s, 1 H), δ8.20 (s, 1 δ7.57 (s, 1 H), 7.44 – 7.4 – 4.47 (m, 2 H), 3.98 – 3. – 3.25 (m, 3 H), 3.20 – 3. – 1.35 (m, 6 H)
227	Chiral 	P1	127913- 30-8	Ref. 32	2, 7	332	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.77 – 7.81 (m, 2 H), 7.6 1 oră), 4.49 – 4.52 (m, 1 1 oră), 3.87 (s, 3 H), 3.74
228	Chiral 	P5	127913- 30-8	Ref. 32	6	331	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.64 (s.l., 1 H) 1 oră), 7.01 (d, 1 H), 4.63 H), 1.43 (d, 1 H)

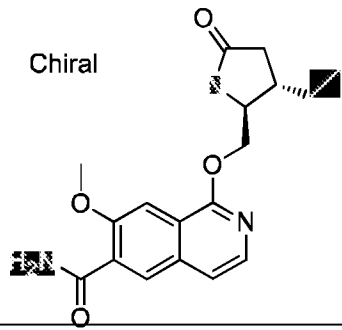
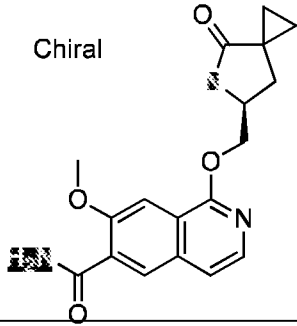
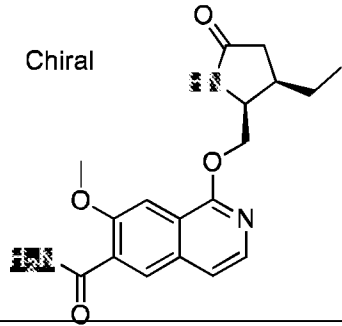
229		P1	15546-08-4	Ref. 17	2, 7	318	¹ H RMN (400 MHz, dmf-d ₇) 7.87 – 7.92 (m, 2 H), 7.72 – 7.78 (m, 2 H), 4.49 – 4.52 (m, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H)
230	Chiral 	P1	15546-08-4	Ref. 17	6	318	¹ H RMN (400 MHz, dmf-d ₇) 7.87 – 7.92 (m, 2 H), 7.72 – 7.78 (m, 2 H), 4.49 – 4.52 (m, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H)
231	Chiral 	P5	L25		6, HPLC	345	¹ H RMN (400 MHz, dmf-d ₇) 7.80 (s, 1 H), 7.67 – 7.65 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.01 – 7.00 (m, 1 H), 3.94 (m, 6 H), 3.44 (s, 3 H), 3.14 (m, 1 H)

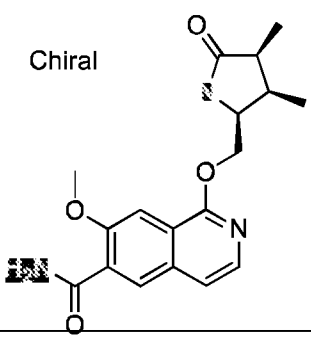
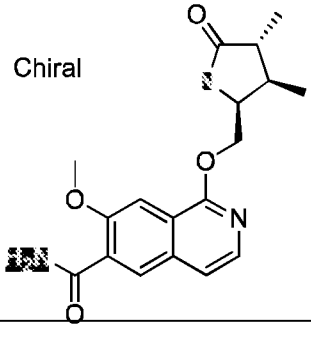
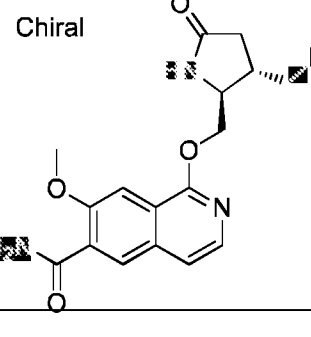
232	Chiral 	P5	L25		6, HPLC	345	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ₆) 7.80 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.02 – 7.00 (m, 1 H), 6.85 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H)
233	Chiral 	P5	15546-08-4	Ref. 17	6	317	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ₆) 7.80 (m, 1 H), 7.62 – 7.60 (m, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 4.50 – 4.52 (m, 1 H), 4.17 – 4.18 (m, 2 H)
234	Chiral 	P5	L112		5	331	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.80 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H)

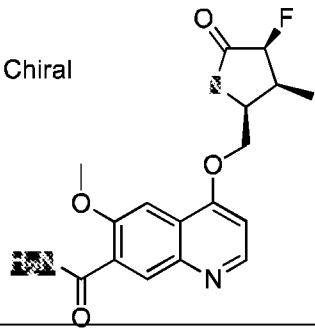
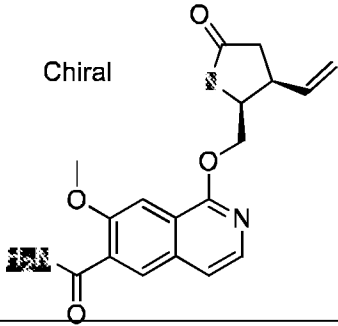
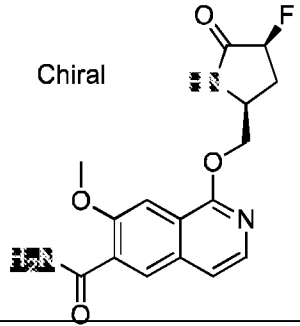
235		P1	97859-49-9	Ref. 11	3, 7	318	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (bs, 1 H), 7.70 (bs, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 5.06 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H)
236	Chiral 	P1	L112		3, 7	332	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 4.87 (quin, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H)
237		P1	L44		4, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.85 – 7.93 (m, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 4.55 – 4.59 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 1.37 (m, 3 H)

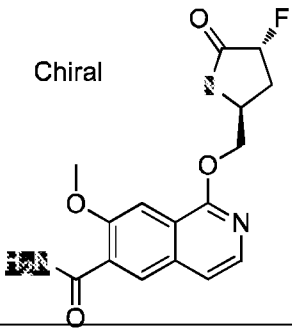
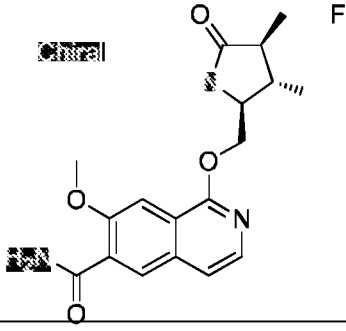
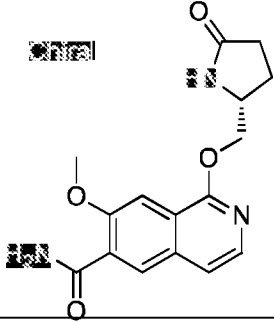
238		P1	L45		4, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.85 – 7.92 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 4.56 – 4.59 (m, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 2.35 (m, 3 H)
239		P1	1315020-11-1	comercială	2, 7	332	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.85 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.46 – 7.48 (m, 2 H), 4.58 – 4.68 (m, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H)
240		P5	L26		6	415	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.44 – 7.50 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 5.87 (s, 1 H), 2.70 – 3.07 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H)

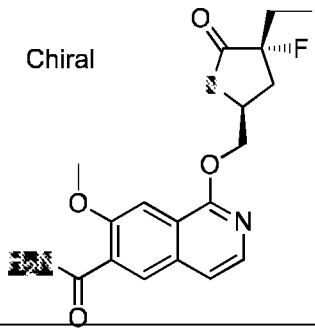
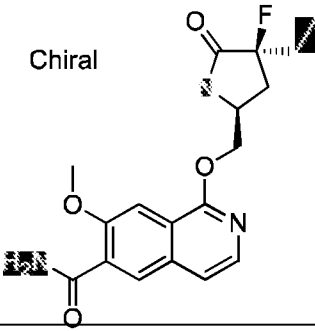
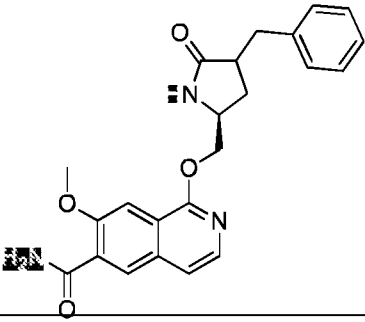
241		P5	L26	6	415	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.42 (m, 1 H), 7.21 – 7.25 (m, 2 H), 4.21 (m, 3 H), 3.97 (s, 3 H)
242	Chiral 	P1	L1	2, 7, HPLC	330	¹ H RMN (400 MHz, dms-d ₆) 7.68 – 7.72 (m, 2 H), 7.61 (m, 1 H), 7.25 – 7.28 (m, 1 H), 4.18 – 4.22 (m, 1 H), 4.04 – 4.05 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.34 (m, 1 H), 1.47 – 1.49 (m, 3 H)
243	Chiral 	P1	L1	2, 7, HPLC	330	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.61 (m, 1 H), 7.25 – 7.28 (m, 1 H), 7.21 – 7.25 (m, 2 H), 4.04 – 4.05 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.94 – 1.98 (m, 3 H)

244	Chiral 	P1	L46		2, 7	344	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.79 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 4.37 – 4.48 (m, 1 H), 3.55 – 3.58 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 1.77 – 1.82 (m, 1 H), 1.40 (s, 3 H), 0.79 – 0.83 (m, 3 H)
245	Chiral 	P1	L27		2, 7	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.85 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7.73 (d, 1 H), 4.52 – 4.55 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.38 – 2.42 (m, 2 H), 0.86 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H)
246	Chiral 	P1	L47		3, 7	344	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.92 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 4.45 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.12 (m, 3 H), 1.55 – 1.60 (m, 3 H)

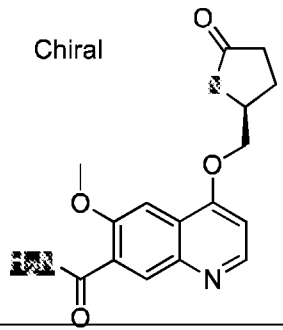
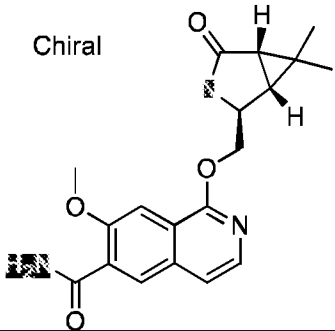
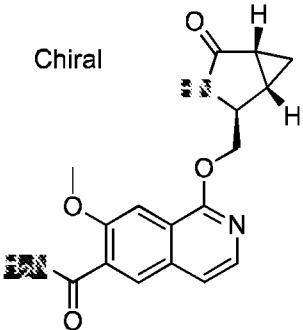
247	Chiral 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃) 7.64 (s, 1 H), 7.24 – 7.20 (m, 1 H), 4.39 – 4.41 (m, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 1.05 – 1.01 (d, 3 H).
248	Chiral 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃) 7.53 (s, 1 H), 7.25 – 7.20 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89 – 3.91 (m, 1 H).
249	Chiral 	P1	L49		2, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃) 8.38 (s, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 4.66 (m, 3 H), 4.51 – 4.53 (m, 1 H), 2.83 – 2.96 (m, 1 H), 1.05 (d, 3 H).

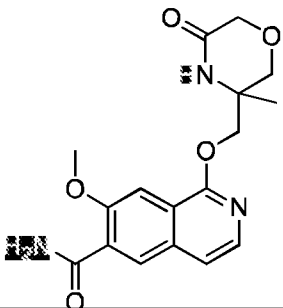
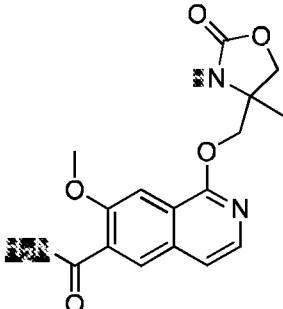
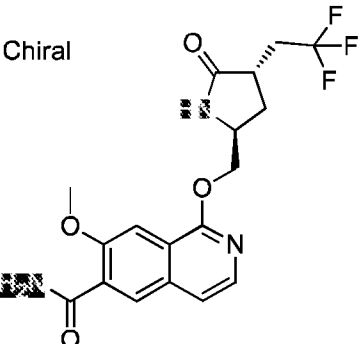
250	Chiral 	P16	L38		3, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 8.63 (d, 1 H), 7.81 (s.l., 1 H), 7.71 (d, 1 H), 4.99 (d, 1 H), 4.86 (d, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.76 - 2.70 (m, 3 H)
251	Chiral 	P1	L50		3, 7	342	¹ H RMN (600 MHz, dmso- _d ⁶) 8.63 (d, 1 H) 7.83 (s.l., 1 H) 7.71 (d, 1 H) 5.94 (ddd, 1 H) 5.81 (d, 1 H) 4.30 - 4.38 (m, 1 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H)
252	Chiral 	P1	L2		2, 7, HPLC	334	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 8.63 (d, 1 H), 8.05 (br, s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 5.25 - 5.42 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H)

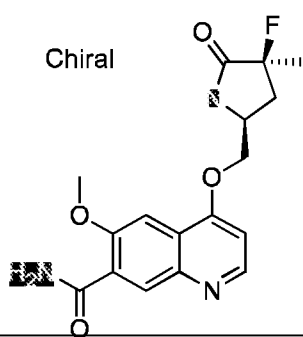
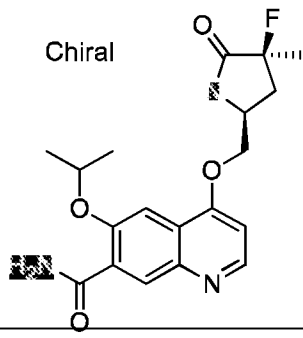
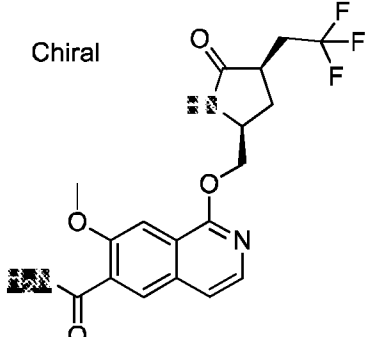
253	Chiral 	P1	L2		2, 7, HPLC	334	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 H), 8.06 – 8.12 (m, 2 H) 7.65 – 7.66 (m, 1 H), 5.4 4.50-4.55 (m, 1 H), 4.35
254		P1	L52		2, 7, HPLC	362	¹ H RMN (400 MHz, CD 3 8.32 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H) 4.73 (m, 2 H), 4.58 – 4.6 (s, 3 H), 4.01 – 4.07 (m, (m, 1 H), 1.29 (d, 3 H)
255		P1	66673- 40-3	comercială	3, 7	316	¹ H RMN (400 MHz, CD 3 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.3 - 4.31 (m, 1 H), 4.11 (s, 3 (m, 1 H)

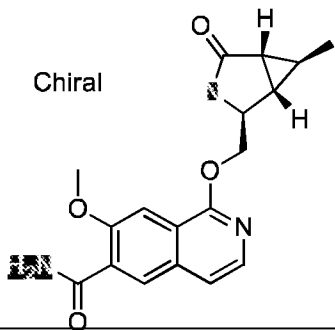
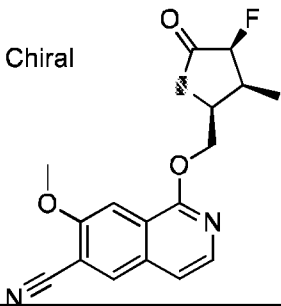
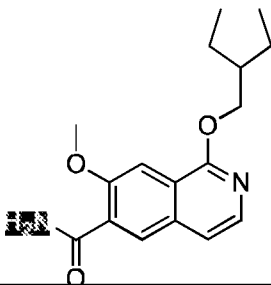
256	Chiral 	P1	L8		3, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.87 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.63 (dd, 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 2.39 - 2.50 (m, 1 H), 1.62 - 1.82 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H)
257	Chiral 	P1	L7		3, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.86 (s.l., 1 H), 7.65 (s.l., 1 H), 4.27 (dd, 1 H), 3.86 - 3.93 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 1.92 (td, 3 H)
258		P1	L28		3, 7	406	¹ H RMN (600 MHz, dmso- _d ⁶) 7.81 (s.l., 1 H), 7.65 (s.l., 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 5 H), 4.01 (m, 3 H), 3.86 - 3.93 (m, 1 H), 2.61 (dd, 1 H), 1.99 (t, 3 H)

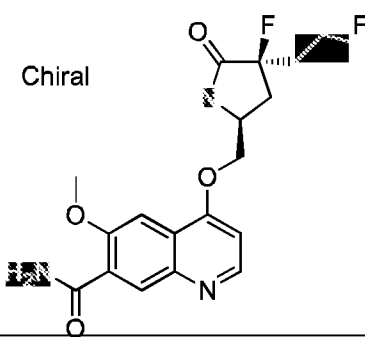
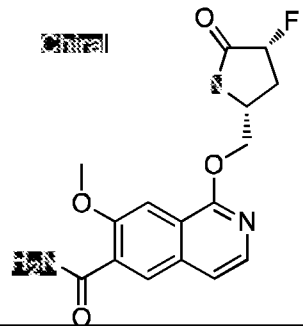
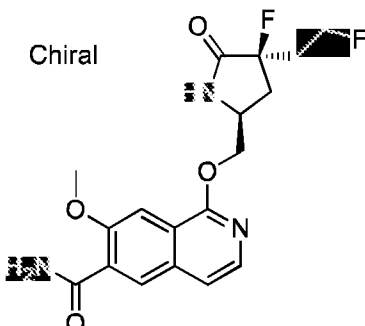
259	Chiral	P16	L7		3, 7	362	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.9 H), 4.08 (s, 3 H), 2.68 - 2.14 (m, 1 H), 1.80 - 1.9
260	Chiral	P16	L8		3, 7	362	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) (s, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.2 (s, 3 H), 2.53 - 2.68 (m, 1 H), 1.74 - 1.90 (m, 1 H),
261	Chiral	P1	L24		3, 7	366	¹ H RMN (400 MHz, dmf-d ₆) (d, 1 H), 7.86 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.78 - 4.90 (m, 1 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.

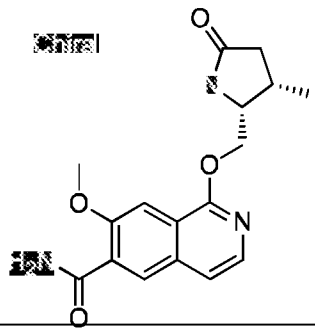
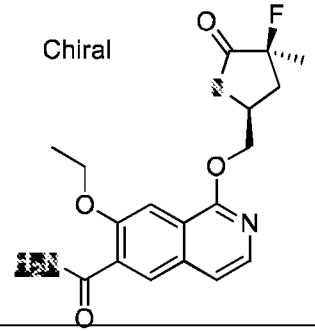
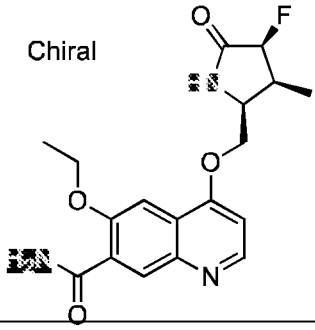
262	Chiral 	P16	17342-08-4	comercială	3, 7	316	¹ H RMN (500 MHz, dmso- _d ⁶) (s, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7.71 (s.l., 1 H), 7.51 (d, 1 H), 4.26 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.17 - 2.40 (m, 1 H)
263	Chiral 	P1	L73		3, 7	356	¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃) (s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.21 (s, 3 H)
264	Chiral 	P1	L72		3, 7	328	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (s.l., 1 H), 7.71 (s.l., 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 1.78 (s.l., 1 H), 1.24 (s, 3 H)

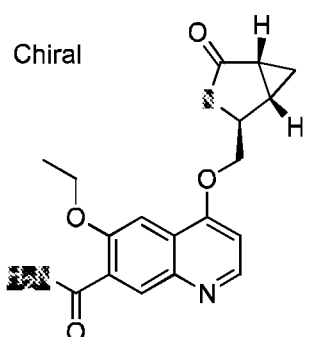
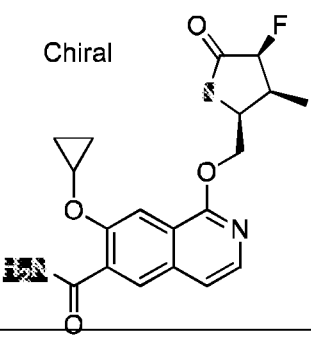
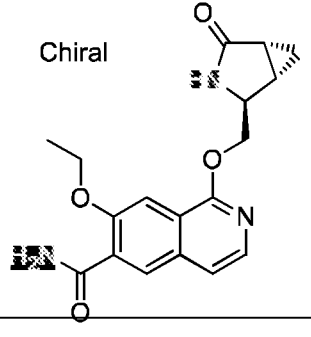
265		P1	1004-59-	Ref. 33	1, 7	346	Rt = 2.037 min; metoda F
266		P1	29-8-2	Ref. 34	1, 7	332	Rt = 2.043 min; metoda F
267	Chiral 	P1	L15		3, 7	398	¹ H RMN (400 MHz, dmso- 6 7.97 (d, 1 H), 7.90 (s.l., 1 7.50 (d, 1 H), 4.60 (d, 1 H (s, 3 H), 2.93 (d, 1 H), 2.7

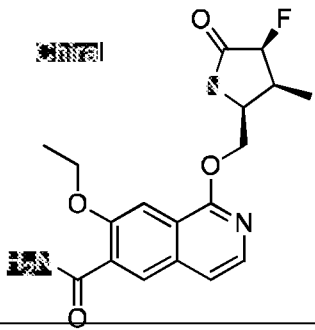
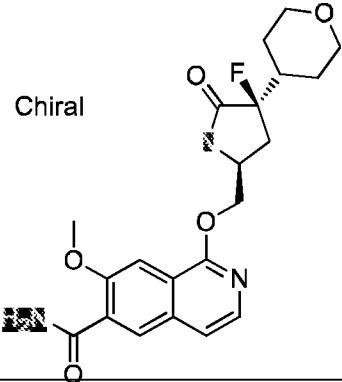
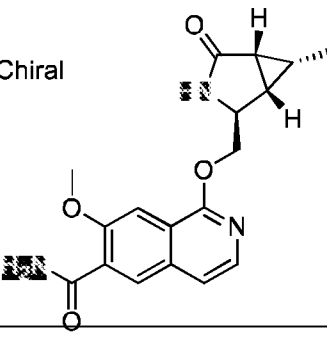
268	Chiral 	P16	L10		3, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ₆) (s, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7.75 (s.l., 1 H), 7.65 (d, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.25 (dd, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.23 - 2.33 (m, 1 H)
269	Chiral 	P15	L10		3, 7	376	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ₆) (s, 1 H), 7.63 - 7.79 (m, 1 H), 7.55 (s.l., 1 H), 4.78 (dd, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 3.99 - 4.20 (m, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.75 (dd, 1 H), 2.23 - 2.38 (m, 1 H)
270	Chiral 	P1	L16		3, 7	398	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (s.l., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.45 (s.l., 1 H), 7.35 (s.l., 1 H), 4.78 (dd, 1 H), 4.68 (dd, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 2.76 - 3.01 (m, 2 H), 2.63 (m, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H)

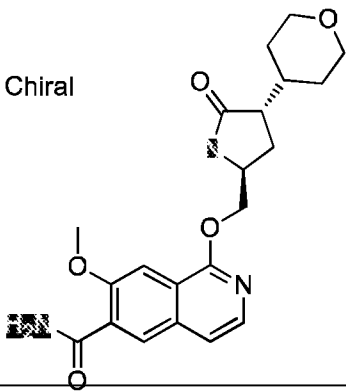
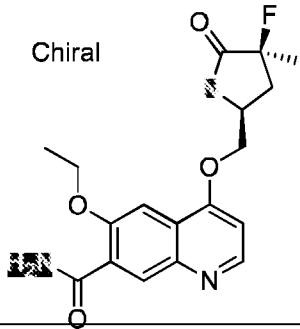
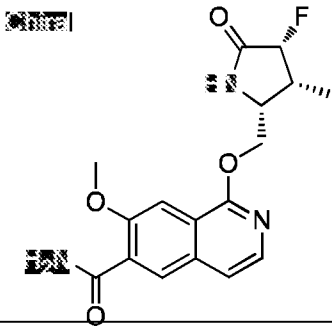
271	Chiral 	P1	L74		3, 7	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (s.l., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.73 - 1.82 (m, 1 H), 1.58 - 1.66 (m, 4 H)
272	Chiral 	P1	L38		3	330	¹ H RMN (600 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.28 (dd, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.58 - 1.66 (m, 4 H)
273		P1	3637-61-4	comercială	3, 7	301	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (s.l., 1 H), 7.68 (s.l., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 4.47 (dd, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.58 - 1.66 (m, 4 H)

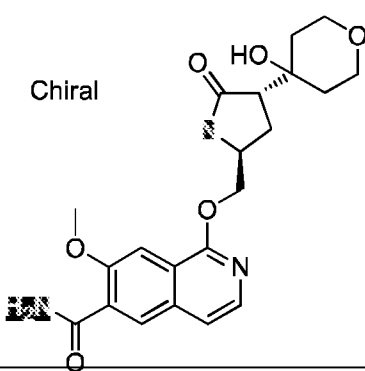
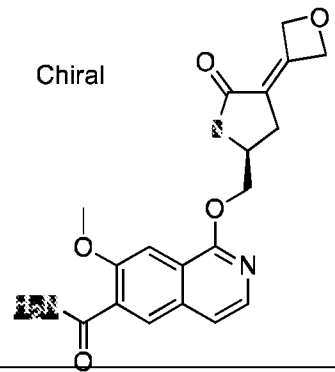
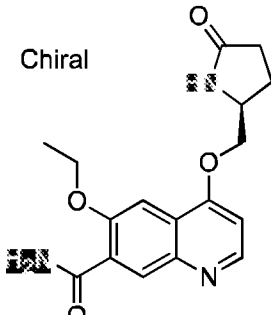
274	Chiral 	P16	L29		3, 7	380	¹ H RMN (600 MHz, dmso- _d ⁶) 8.17 - 8.22 (m, 1 H), (s.l., 1 H), 7.00 - 7.05 (m, 4.39 (m, 1 H), 4.04 - 4.20 (m, 2.73 (m, 1 H), 2.13 - 2.36 (m, 3 H)
275		P1	L3		3, 7	334	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.86 (s.l., 1 H), (ddd, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), (s, 3 H), 2.65 - 2.84 (m, 1 H)
276	Chiral 	P1	L29		3, 7	380	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.86 (s.l., 1 H), 4.85 (m, 1 H), 4.54 - 4.70 (m, (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.13 - 2.36 (m, 3 H)

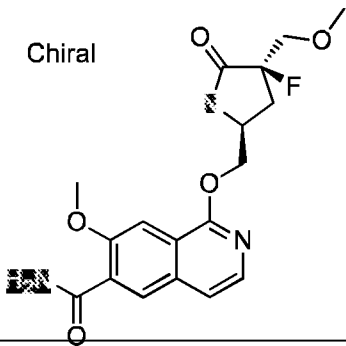
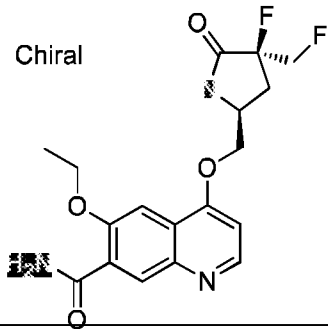
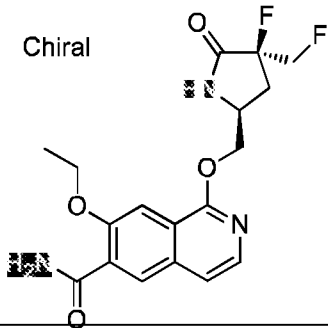
277		P1	L35		3, 7	330	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.39 - 4.55 (m, 2 2.65 - 2.78 (m, 1 H), 2.34
278	Chiral 	P7	L10		3, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.78 (s.l., 1 H), 1 oră), 4.21 - 4.31 (m, 3 (m, 2 H), 1.43 - 1.52 (m,
279	Chiral 	P17	L38		3, 7	362	¹ H RMN (600 MHz, dmso- _d ⁶) (s, 1 H) 7.84 (s.l., 1 H) 7. 1 oră) 4.92 (dd, 1 H) 4.51 4.29 (m, 1 H) 4.10 - 4.15 H) 1.10 (dd, 3 H)

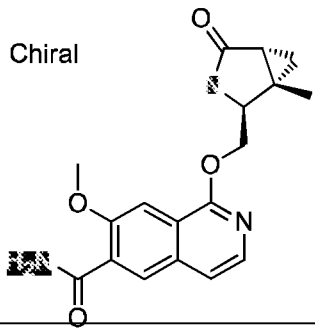
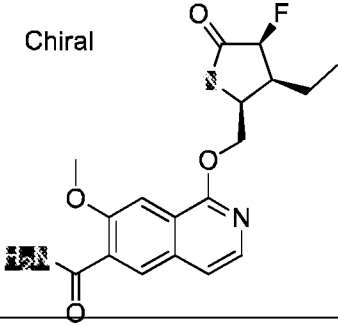
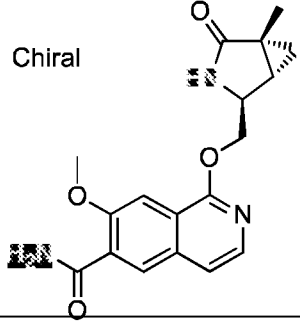
280	Chiral 	P17	L72		3, 7, HPLC	342	¹ H RMN (600 MHz, dmso- d ₆) 8.32 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.73 (q, 2 H), 4.10 (s.l., 1 H), 3.82 (m, 1 H), 1.74 - 1.79 (m, 1.05 - 1.11 (m, 1 H)
281	Chiral 	P21	L38		3, 7	374	¹ H RMN (400 MHz, dmso- d ₆) 8.32 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 4.40 (1 oră), 2.98 (m, 1 H), 1.11 (dd, 3 H), 0.69 - 0.80 (m, 1 H)
282	Chiral 	P7	L72		3, 7	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso- d ₆) 8.32 (s.l., 1 H), 7.73 (s.l., 1 H), 7.73 (dd, 1 H), 4.39 (dd, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 0.60 (q, 1 H)

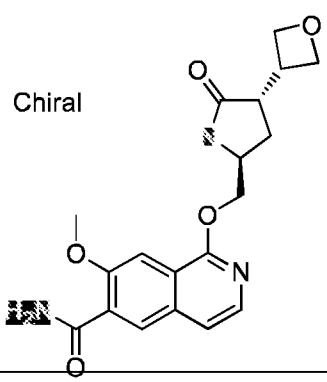
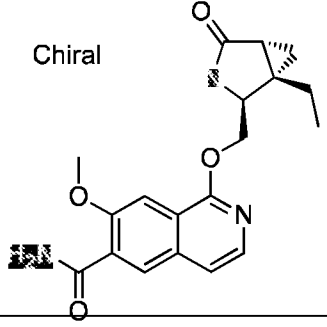
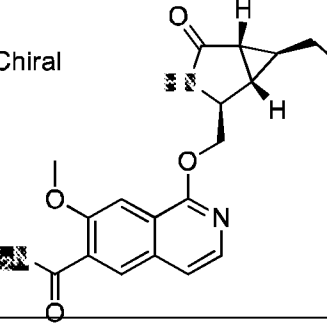
283		P7	L38		3, 7	361	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.79 (s.l., 1 H), 1 oră), 4.58 (dd, 1 H), 4.1 - 2.98 (m, 1 H), 1.46 (t, 3
284	Chiral 	P1	L31		3, 7	417	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7 1 oră), 4.25 (dd, 1 H), 3.8 2.07 – 2.19 (m, 2 H), 1.70
285	Chiral 	P1	L75		3, 7	341	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.83 (s, 1 H), (d, 1 H), 4.56 (dd, 1 H), 4.1 H), 1.83 - 1.98 (m, 2 H)

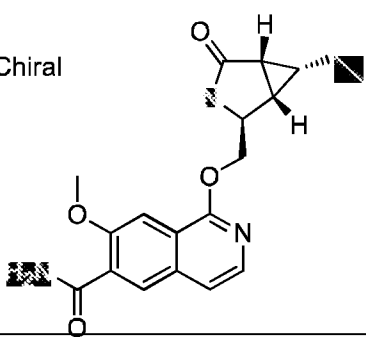
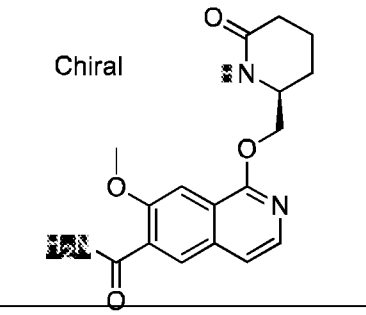
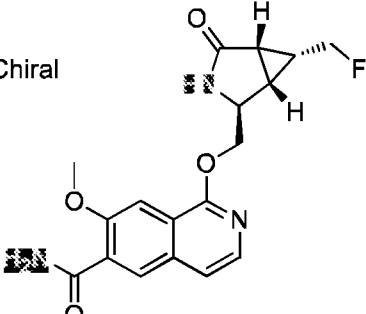
286	Chiral 	P1	L30		3, 7	399	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.47 (dd, 1 H), 4. 3.85 (dd, 2 H) 3.24 – 3.2 2.02 (m, 1 H), 1.82 – 1.9 H), 1.20 – 1.38 (m, 3 H)
287	Chiral 	P17	L10		3, 7	361	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 8.20 (s, 1 H), 7.78 (s.l., 1 7.03 (d, 1 H), 4.29 - 4.19 2.50 (m, 1 H), 2.29 - 2.22
288		P1	L53		3, 7	347	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4. 4.11 (m, 1 H), 3.99 (s, 3

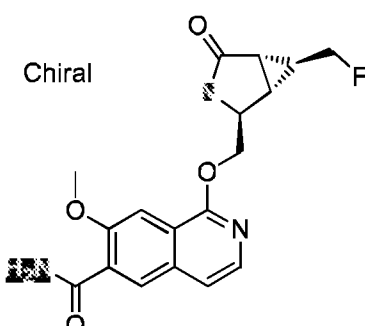
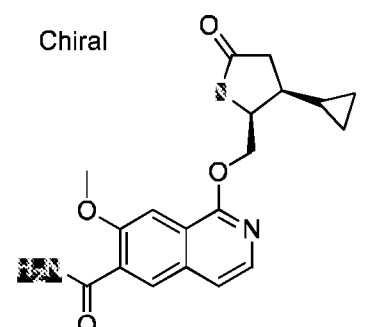
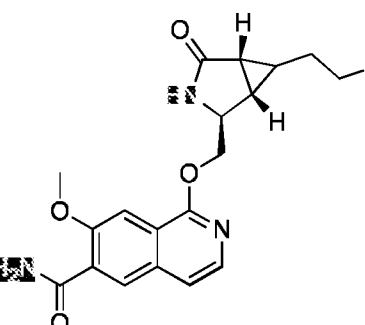
289	Chiral 	P1	L20		3, 7	415	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.86 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 4.4 H), 3.97 (s.l., 1 H), 3.59 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 1.71 1 oră), 1.29 (d, 1 H)
290	Chiral 	P1	L32		3, 7	369	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.86 (s.l., 1 H), H), 5.31 - 5.46 (m, 2 H), 4.27 (dd, 1 H), 4.15 (d, 1
291	Chiral 	P17	17342- 08-4	comercială	3, 7	329	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s, 1 H), 7.77 (s.l., 1 H), 7 (d, 1 H), 4.28 – 4.37 (m, (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, (m, 1 H), 1.45 (t, 3 H)

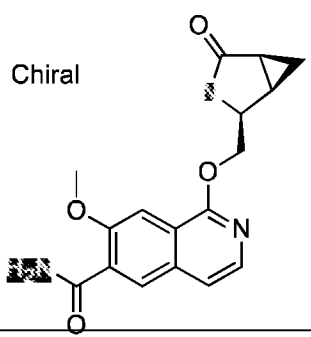
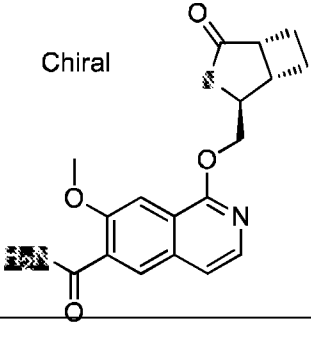
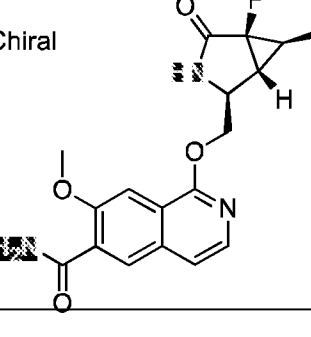
292	Chiral 	P1	L33		3, 7	377	¹ H RMN (600 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.80 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.50 (dd, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.61 (d, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H)
293	Chiral 	P17	L23		3, 7	379	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 4.63 - 4.82 (m, 2 H), 4.35 (dd, 1 H), 2.72 - 2.85 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H)
294	Chiral 	P7	L23		3, 7	379	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) (d, 1 H), 7.78 (s.l., 1 H), 7.72 (s, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 2 H), 4.35 (dd, 1 H), 2.72 - 2.85 (m, 3 H), 4.10 (s.l., 1 H), 1.44 (t, 3 H)

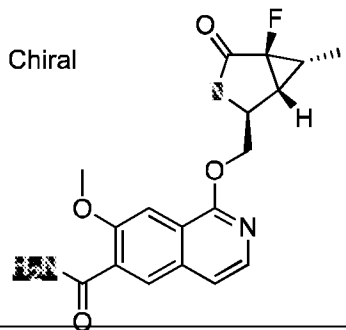
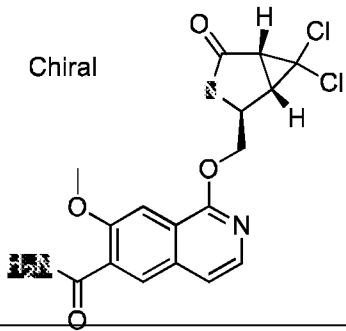
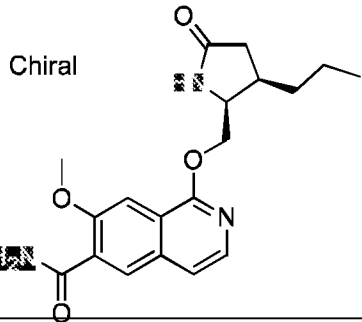
295	Chiral 	P1	L94		3, 7	341	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.75 (s.l., 1 H) H), 4.56 (dd, 2 H), 4.05 (H), 1.35 (s, 3 H), 1.05 (d
296	Chiral 	P1	L54		3, 8	361	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H) H), 3.98 (s, 3 H), 2.55 - 2
297	Chiral 	P1	L91		3, 7	341	¹ H RMN (600 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.64 (s.l., 1 H) (d, 1 H), 4.43 (d, 2 H), 3. H), 1.23 (s, 3 H), 0.94 (d

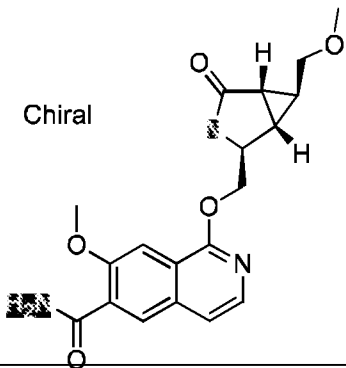
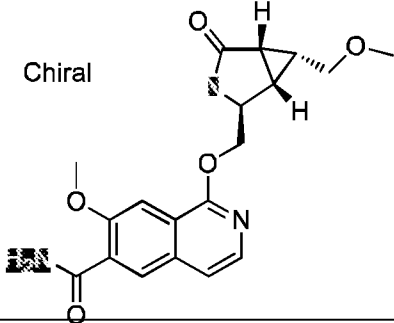
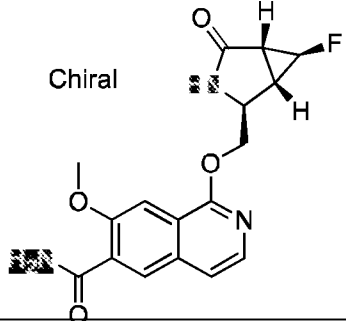
298	Chiral 	P1	L34		3, 7	371	Amestec of rotamers (CDCl₃) □ 8.30/8.24 (s, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7.70 (s.l., 1 H), 4.30 – 4.73 (m, 6 H), 3.09 – 3.20 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.45 (~ 1 oră), 2.29 – 3.3 (m, 1 H), 1.93 – 2.03 (m, < 1 H), 1.70 (s, 3 H)
299	Chiral 	P1	L95		3, 7	355	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 8.30 (s, 1 H), 7.71 (s.l., 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 4.30 - 4.73 (m, 6 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.45 (~ 1 oră), 2.29 - 3.3 (m, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 0.72 (s.l., 1 H)
300	Chiral 	P1	L76		3, 7	355	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 8.30 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 4.30 - 4.73 (m, 6 H), 3.09 - 3.20 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.45 (~ 1 oră), 2.29 - 3.3 (m, 1 H), 1.70 (d, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 2 H), 0.72 (s.l., 1 H)

301	Chiral 	P1	L77		3, 7	355	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (s.l., 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.69 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 2.04 - 2.11 (m, 1 H), 1.33 - 1.43 (m, 1 H),
302	Chiral 	P1	128726-47-6	comercială	3, 7	329	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (s.l., 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 1 H), 4.41 (d, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 1.81 - 2.04 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H)
303	Chiral 	P1	L78		3, 7	359	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (s.l., 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 4.69 (dd, 1 H), 4.38 - 4.52 (m, 3 H), 3.97 (s.l., 1 H), 2.10 (s.l., 3 H)

304	Chiral 	P1	L79		3, 7	359	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7 (d, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 3 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 2.08
305	Chiral 	P1	L58		3, 7	355	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.82 (s.l., 1 H), 7 (d, 1 H), 4.52 - 4.64 (m, 2 (m, 2 H), 1.85 - 1.97 (m, (m, 2 H), 0.09 - 0.25 (m,
306		P1	L80		3, 7	373	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s, 1 H), 7.78 (s.l., 1 H), 7 (d, 1 H), 4.52 - 4.58 (m, 3 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.93 (s, H), 1.54 - 1.81 (m, 2 H),

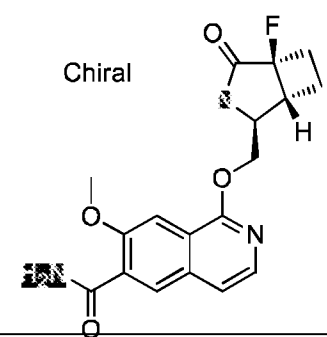
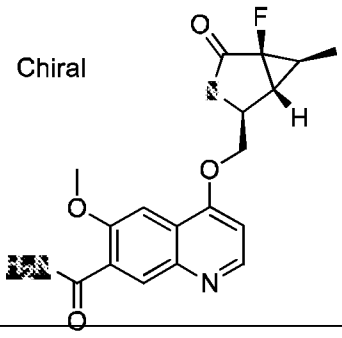
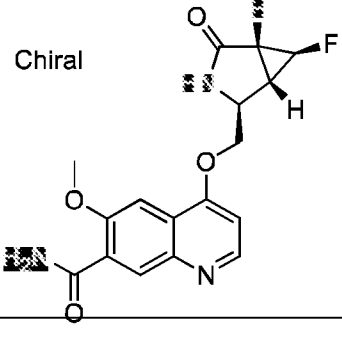
307	Chiral 	P1	L113		3, 7	327	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.79 (s, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 4.18 - 4.29 1 oră), 1.75 - 1.82 (m, 1 H)
308	Chiral 	P1	L97		3, 7	341	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.70 (s.l., 1 H) (dd, 1 H), 4.29 (dd, 1 H), (m, 1 H), 2.87 - 2.94 (m, (m, 1 H), 1.87 - 1.97 (m,
309	Chiral 	P1	L92		3, 7	359	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.92 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 7.45 (d, 1 H), 4.53 (dd, 1 3.82 (m, 1 H), 2.19 - 2.2

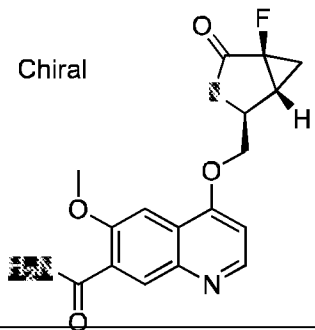
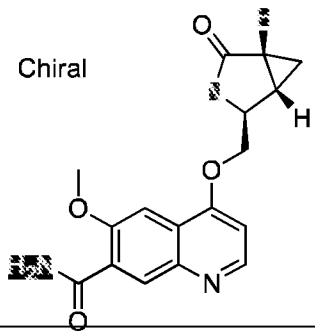
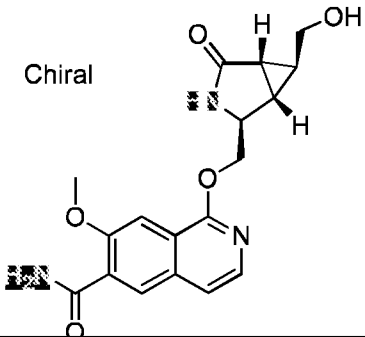
310	Chiral 	P1	L93		3, 7	359	¹ H RMN (600 MHz, dm 6 7.91 (d, 1 H), 7.80 (s.l., 7.43 (d, 1 H), 4.62 (dd, 1 (dd, 1 H), 2.53 - 2.59 (m)
311	Chiral 	P1	L114		3, 7	396	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7 7.47 (d, 1 H), 4.65 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.01 - 3
312	Chiral 	P1	L59		3, 7	358	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.91 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 7.43 (d, 1 H), 4.44 (d, 2 H (m, 1 H), 2.27 (dd, 1 H), 1.27 - 1.44 (m, 3 H), 0.8

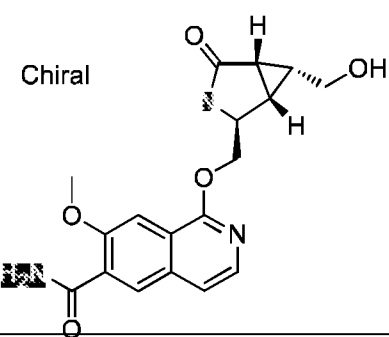
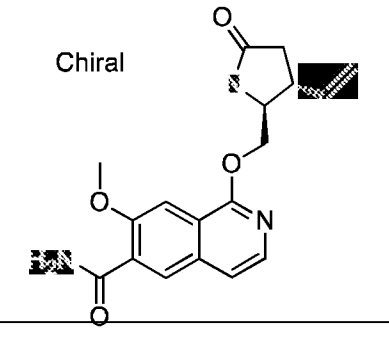
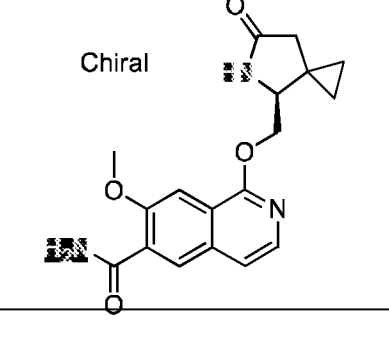
313	Chiral 	P1	L81		3, 7	372	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.64 - 7.73 (m 4.46 (dd, 1 H), 4.38 (dd, H), 3.25 (s, 3 H), 1.90 - 1 (m, 1 H), 1.21 - 1.31 (m,
314	Chiral 	P1	L82		3, 7	372	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.71 (s.l., 1 H) (dd, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.44 (d, 2 H), 3.27 (s, 3 H 1 oră), 1.58 (quin, 1 H)
315	Chiral 	P1	L83		3, 7	346	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.92 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 7.46 (d, 1 H), 4.81 (d, 1 H 4 ore), 2.34 - 2.50 (m, 2 H

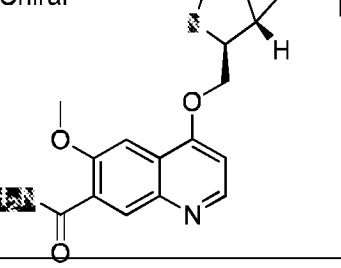
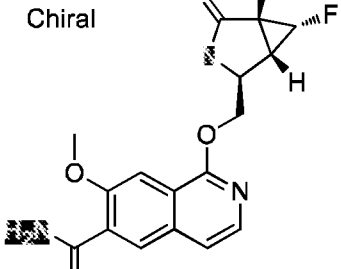
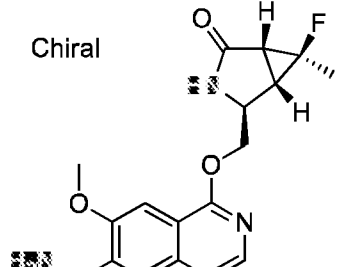
316	Chiral	P16	L54		3, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.83 (s.l., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.55 - 2.77 (t, 3 H)
317	Chiral	P1	L96		3, 7	346	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.91 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 2.56 - 2.77 (t, 3 H)
318	Chiral	P8	17342-08-4	comercială	3, 7	340	¹ H RMN (400 MHz, dmso- _d ⁶) 7.92 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), 7.44 (d, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.67 (s, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H)

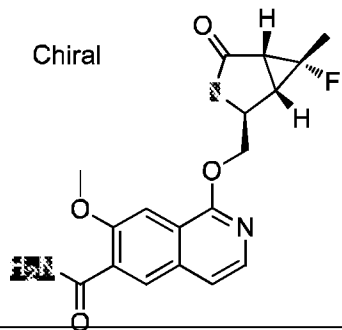
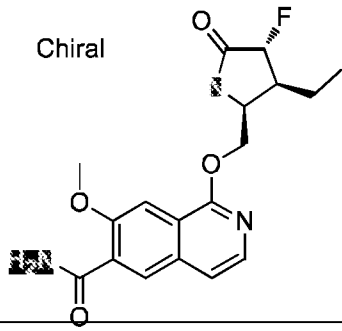
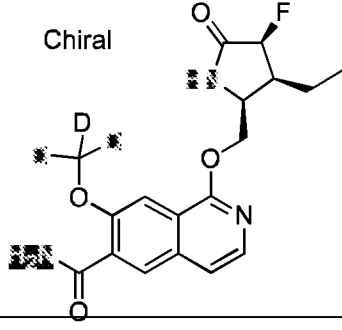
319	Chiral	P8	17342-08-4	comercială	3, 7	340	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (d, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 5.90 (td, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H).
320	Chiral	P1	L84		3, 7	378	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (s, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 5.90 (td, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H).
321	Chiral	P22	L74		4, 7	376	¹ H RMN (600 MHz, dmso-d ₆) (s.l., 1 H), 7.69 (s.l., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 5.90 (td, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 3.53 (m, 2 H), 1.94 (d, 1 H).

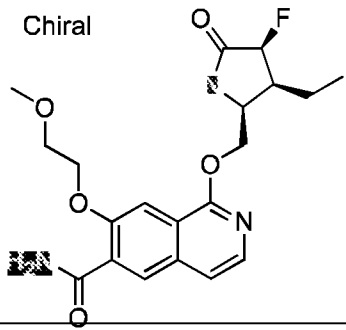
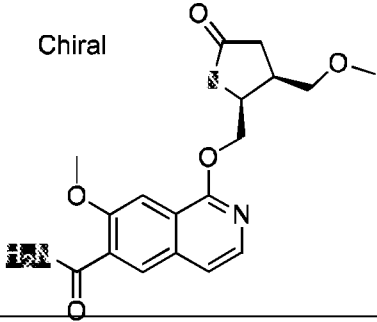
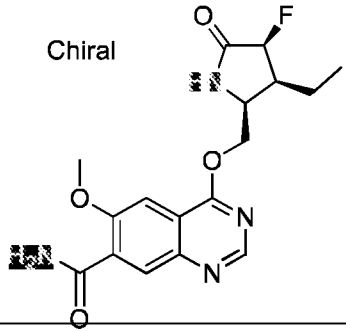
322	Chiral 	P1	L98		3, 7	360	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.89 (d, 1 H), 7.81 (s.l., 1 4.46 (dd, 1 H), 4.29 (dd, H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), H), 1.29 - 1.49 (m, 1 H)
323	Chiral 	P16	L92		3, 7	360	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.82 (s.l., 1 H) 7.03 (d, 1 H), 4.27 (d, 2 H 1 oră), 1.27 - 1.36 (m, 1 H)
324	Chiral 	P16	L83		3, 7	346	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.83 (s.l., 1 H) 7.03 (d, 1 H), 4.82 (d, 1 H 3 ore), 2.37 - 2.48 (m, 2 H)

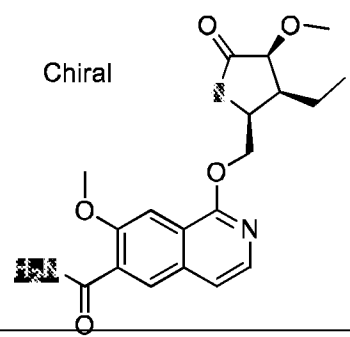
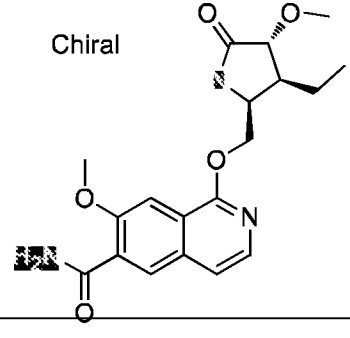
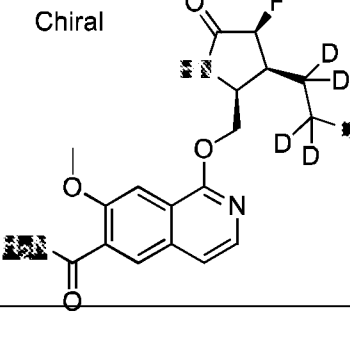
325	Chiral 	P16	L96		3, 7	346	¹ H RMN (400 MHz, dmf-d ₇) 8.01 (s.l., 1 H), 7.82 (s.l., 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.30 (d, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 1.80 (dd, 3 H)
326	Chiral 	P16	L72		3, 7	328	¹ H RMN (400 MHz, dmf-d ₇) 8.01 (s.l., 1 H), 7.82 (s.l., 1 H), 7.67 (s.l., 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.25 - 4.33 (m, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 1.91 (dd, 3 H), 1.11 (td, 1 H), 0.62 (q, 1 H)
327	Chiral 	P1	L85		3, 7, 9	358	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 8.33 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 4.63 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 3.44 - 3.50 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 1.33 - 1.41 (m, 3 H)

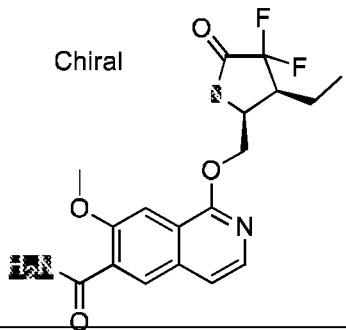
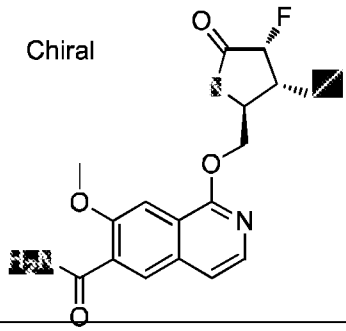
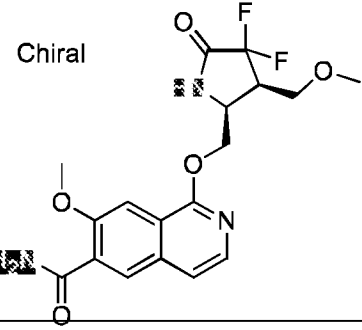
328	Chiral 	P1	L86		3, 7, 9	358	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 8.33 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.61 (dd, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H)
329	Chiral 	P1	L51		3, 7	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.90 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.98 (ddd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 4.35 (dd, 1 H), 2.47 (d, 1 H), 2.18 (d, 1 H)
330	Chiral 	P1	L125		3, 7	342	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.90 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 2.65 (d, 1 H), 2.03 (d, 1 H), 1 oră), 0.54 - 0.70 (m, 2 H)

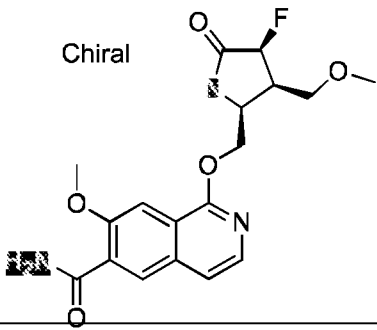
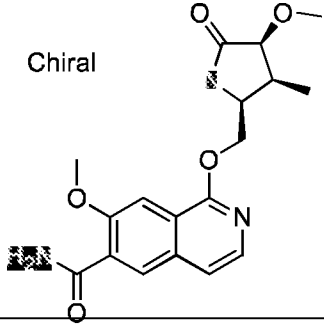
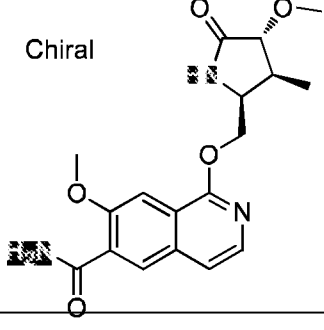
333	Chiral 	P16	L79	3, 7	360	¹ H RMN (400 MHz, dmf-d ₆) 7.66 (s.l., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 (s.l., 1 H), 7.86 (d, 1 H), 4.29 - 4.52 (m, 2 H), 3.95 - 3.99 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.47 - 1.56 (m, 1 H)
334	Chiral 	P1	L87	3, 7	346	¹ H RMN (600 MHz, dmf-d ₆) 7.80 (s.l., 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.80 (s.l., 1 H), 7.86 (d, 1 H), 4.59 (ddd, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 3.96 - 4.00 (m, 3 H), 2.49 (s, 3 H)
335	Chiral 	P1	L88	3, 7	360	¹ H RMN (600 MHz, dmf-d ₆) 7.80 (s.l., 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.80 (s.l., 1 H), 7.86 (d, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 4.41 (dd, 1 H), 2.33 (dd, 1 H), 2.05 (s, 3 H)

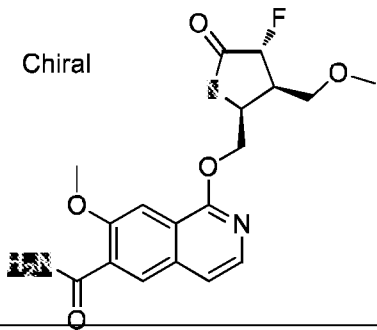
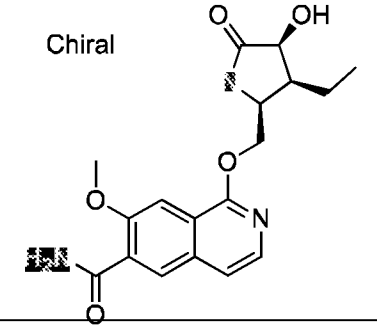
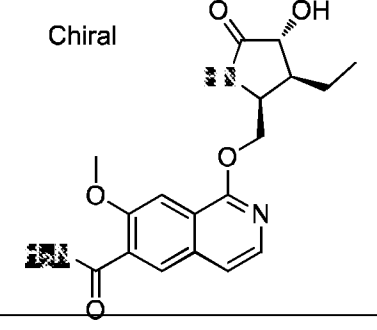
336	Chiral 	P1	L89		3, 7	360	¹ H RMN (600 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4. H), 3.99 - 4.02 (m, 1 H), (dd, 1 H), 2.30 (dd, 1 H)
337	Chiral 	P1	L55		3, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.91 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 7.45 (d, 1 H), 5.13 (dd, 1 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2. H), 1.01 (t, 3 H)
338	Chiral 	P9	L54		3, 7	365	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 8.15 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H (s.l., 1 H), 7.42 (d, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 4.06 – 4.0 (t, 3 H)

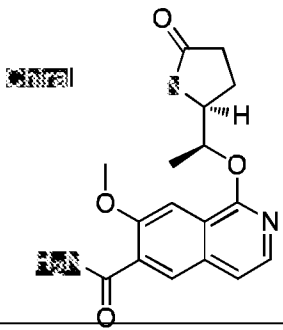
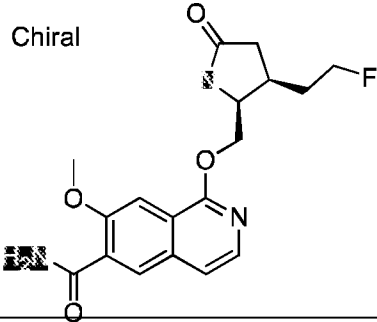
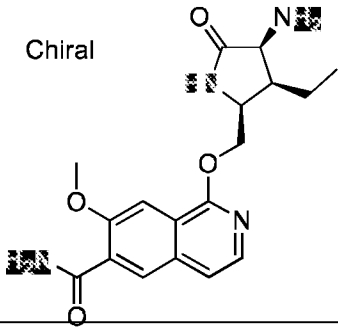
339	Chiral 	P10	L54		3, 7	406	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.91 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 (dd, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 4.23 (dd, 1 H), 4.04 - 4.1 2.61 - 2.69 (m, 1 H), 1.53
340	Chiral 	P1	L60		3, 7	360	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 7 (d, 1 H), 4.39 - 4.54 (m, 2 3.41 - 3.56 (m, 2 H), 3.24 2 H)
341	Chiral 	P3	L54		3, 7	363	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s, 1 H), 7.89 (s.l., 1 H), 7 (dd, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.53 - 2.72 3 ore)

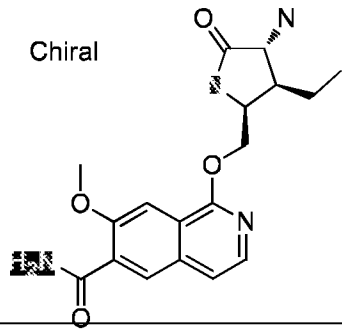
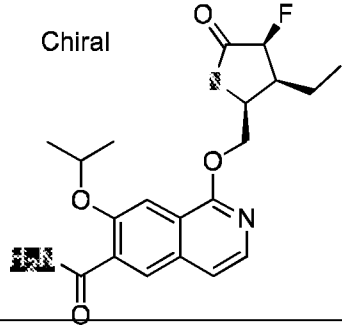
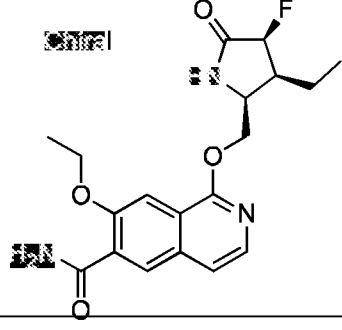
342	Chiral 	P1	L66		3, 7	374	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 7.34 (d, 1 H), 4.32 - 4.52 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.86 (d, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (t, 3 H)
343	Chiral 	P1	L67		3, 7	374	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.84 (s.l., 1 H), 7.34 (d, 1 H), 4.32 - 4.52 (m, 2 H), 3.86 (d, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H)
344	Chiral 	P1	L56		3, 7	367	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.83 (s.l., 1 H), 7.34 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H)

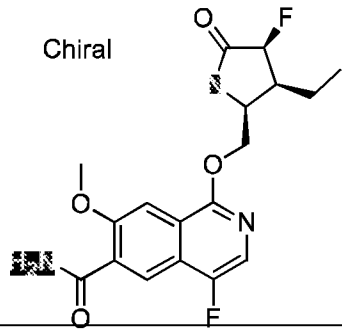
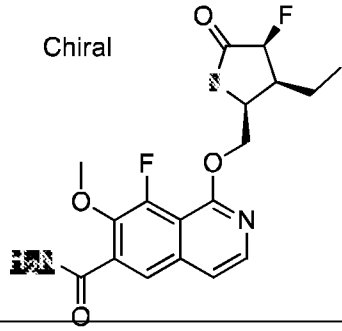
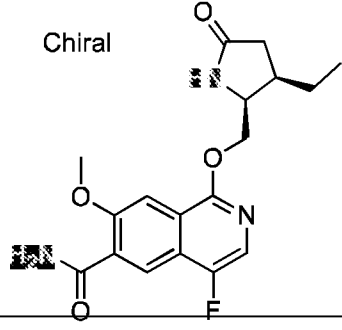
345	Chiral 	P1	L40		3, 7	380	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.91 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 7.45 (d, 1 H), 4.53 (d, 1 H 3.94 (s, 3 H), 2.74 - 2.98
346	Chiral 	P1	L57		3, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.90 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 7.44 (d, 1 H), 5.17 (dd, 1 (s, 3 H), 3.75 - 3.84 (m, 1 (m, 1 H), 1.00 (t, 3 H)
347	Chiral 	P1	L63		3, 7	396	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.92 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 7.46 (d, 1 H), 4.51 - 4.59 4.29 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 1 oră), 3.28 (s, 3 H), 3.17

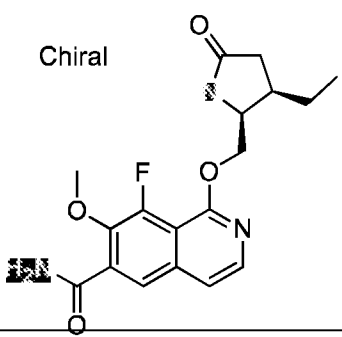
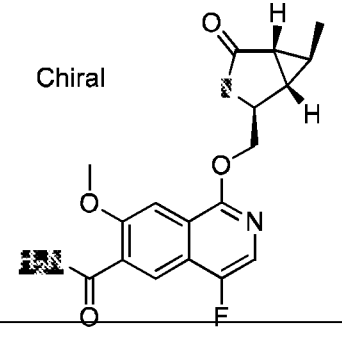
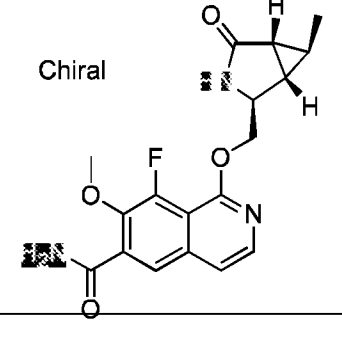
348	Chiral 	P1	L61		3, 7	378	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.95 (dd, 1 H), 4. 4.07 - 4.18 (m, 1 H), 3.96 3.62 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H)
349	Chiral 	P1	L64		3, 7	360	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.85 (s.l., 1 H), 1 oră), 4.21 - 4.32 (m, 1 H) 3.70 (d, 1 H), 3.45 (s, 3 H)
350	Chiral 	P1	L65		3, 7	360	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 2 3.83 (d, 1 H), 3.55 (s, 3 H)

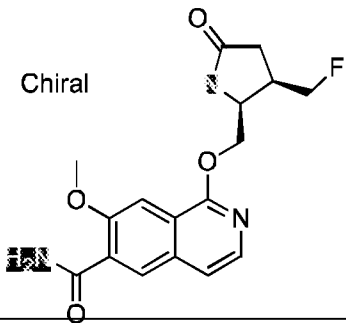
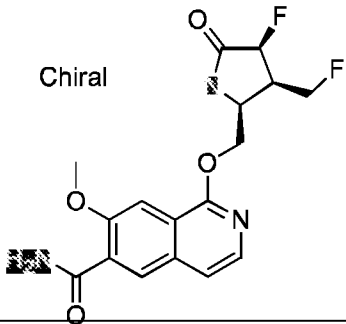
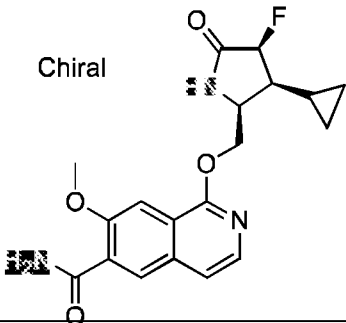
351	Chiral 	P1	L61		3, 7	378	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H). (d, 1 H), 5.19 (dd, 1 H), 4 (H), 3.98 (s, 3 H), 3.57 - 3 (m, 1 H)
352	Chiral 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.84 (s.l., 1 H), 7 (d, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 4. (s, 3 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 1.40 - 1.55 (m, 1 H), 0.97
353	Chiral 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.84 (s.l., 1 H), 7.70 (s.l., 5.48 (d, 1 H), 4.34 - 4.51 3 ore), 3.86 - 3.94 (m, 1 H 1 oră), 1.43 - 1.56 (m, 1 H

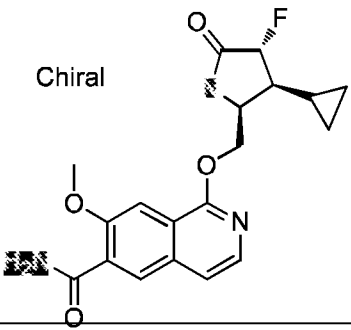
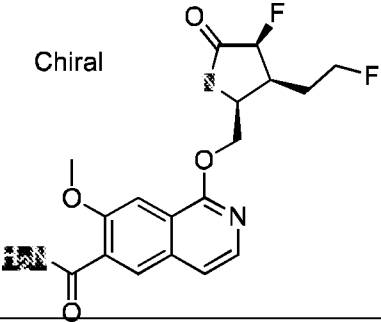
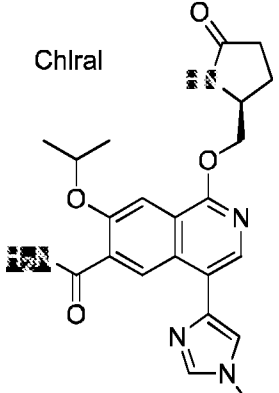
354		P1	L115		3, 7	330	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 5.27 (quin, 1 H) 2.09 - 2.27 (m, 3 H), 1.76
355	Chiral 	P1	L116		3, 7	362	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 4.53 - 4.65 (m, 1 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2 H), 1.95 - 2.12 (m, 1 H),
356	Chiral 	P1	L70		3, 7, 10	359	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 H), 8.18 (s, 1 H), 7.93 (d, H), 7.69 (s, 1 H), 7.46 (d, (m, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, H), 1.47 - 1.58 (m, 2 H),

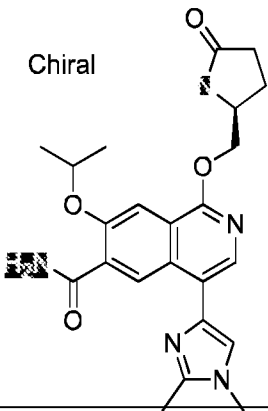
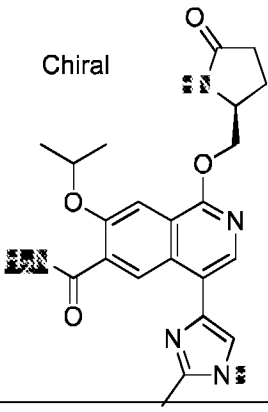
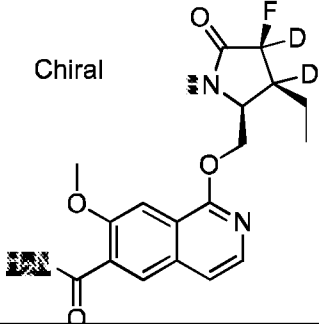
357	Chiral 	P1	L71		3, 7, 10	359	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 8.19 (s, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 4.01 (s, 1 oră), 3.99 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 1.40 (t, 3 H)
358	Chiral 	P2	L54		3, 7	390	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.74 (d, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 4.88 (dt, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 4.01 (s, 1 oră), 4.01 - 4.11 (m, 1 H), 1.38 (t, 6 H), 1.01 (t, 3 H)
359		P7	L54		3, 7	376	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) 7.77 (d, 1 H), 7.77 (s.l., 1 H), 7.77 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.90 (d, 1 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 2.54 (t, 3 H), 1.44 (t, 3 H), 1.02 (t, 3 H)

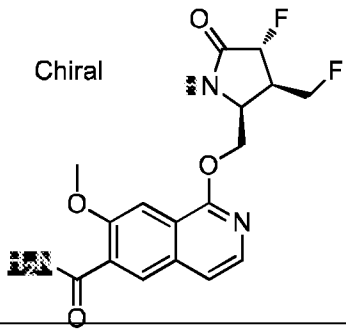
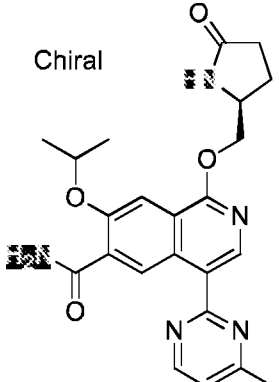
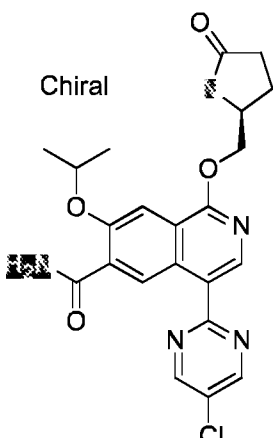
360	Chiral 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.90 (d, 1 H), (dd, 1 H), 4.54 (dd, 1 H), 2.54 - 2.72 (m, 1 H), 1.54
361	Chiral 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s.l., 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7 (dd, 1 H), 4.53 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.54 - 2.68
362	Chiral 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.90 (m, 2 H), 7.80 (s.l., H), 4.00 (s, 3 H), 3.94 - 3 2.24 - 2.33 (m, 1 H), 2.09 1.33 - 1.41 (m, 1 H), 0.9

363	Chiral 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.89 (s, 1 H), 7.77 (s.l., 1 – 4.55 (dd, 1 H), 4.41 – 4 (m, 1 H), 2.43 – 2.45 (m, (m, 1 H), 1.38 – 1.44 (m,
364	Chiral 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	¹ H RMN (400 MHz, CD 3 8.47 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H 4.11 (s, 3 H), 4.04 (t, 1 H 3 ore), 1.07 - 1.15 (m, 1 H
365	Chiral 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	¹ H RMN (400 MHz, CD 3 8.02 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H 4.09 (s, 3 H), 4.02 (t, 1 H 1.18 (d, 3 H), 1.08 - 1.16

366	Chiral 	P1	L117		3, 7	348	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (s.l., 1 H), 7.69 (s.l., 1 H), 7.60 (d, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H)
367	Chiral 	P1	L118		3, 7	366	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), 7.60 (d, 1 H), 5.09 (dd, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.36 (dd, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H)
368	Chiral 	P1	L119		3, 7	374	¹ H RMN (400 MHz, dmso-d ₆) (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), 7.60 (d, 1 H), 4.90 (dd, 1 H), 4.59 (dd, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.28 (m, 1 H), 0.49 - 0.59 (m, 2 H), 0.24 (s, 3 H)

369	Chiral 	P1	L120		3, 7	374	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 5.23 (dd, 1 H), 4 (s, 3 H), 1.96 - 2.14 (m, 1 (m, 2 H), 0.21 - 0.34 (m,
370	Chiral 	P1	L121		3, 7	380	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 7.90 (d, 1 H), 7.83 (s.l., 1 7.43 (d, 1 H), 4.92 (dd, 1 (m, 2 H), 4.32 (dd, 1 H), - 2.96 (m, 1 H), 1.92 - 2.0
371	Chiral 	P23	17342- 08-4	comercială	3, 22, 16 (Ref. 37)	424	¹ H RMN (400 MHz, CD 3 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.3 H), 4.52 (dd, 1 H), 4.19 - 2.58 (m, 3 H), 2.06 - 2.17

372	Chiral 	P23	17342-08-4	comercială	3, 22, 16 (Ref. 38)	438	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃) (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.9 (H), 4.19 - 4.27 (m, 1 H), (m, 3 H), 2.07 - 2.18 (m,
373	Chiral 	P23	17342-08-4	comercială	3, 22, 16 (Ref. 39)	424	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃) (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 5.0 (H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), - 2.17 (m, 1 H), 1.50 (t, 6
374	Chiral 	P1	L123		3, 7	364	¹ H RMN (600 MHz, dm ₆) 7.90 (d, 1 H), 7.80 (s.l., 1 7.42 (d, 1 H), 4.55 (dd, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.54 - 1

375	Chiral 	P1	L124		3, 7	366	¹ H RMN (400 MHz, dm 6 (s, 1 H), 7.83 (s.l., 1 H), (d, 1 H), 5.33 (dd, 1 H) 4 4.27 (m, 1 H), 4.24 (d, 2
376	Chiral 	P23	17342- 08-4	comercială	3, 22, 16 (Ref 40)		¹ H RMN (400 MHz, CD 3 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, H), 2.38 - 2.58 (m, 3 H),
377	Chiral 	P23	17342- 08-4	comercială	3, 22, 16 (Ref 41)		¹ H RMN (400 MHz, CD 3 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 5.0 4.62 (m, 1 H), 4.18 - 4.32 2.21 (m, 1 H), 1.51 (t, 6 H

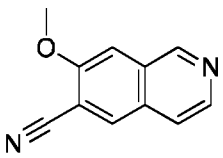
378	Chiral	P23	17342-08-4	comercială	3, 22, 16 Ref. 42)	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (s, 1 H), 7.72 (dd, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.61 - 4.70 (m, 1 H), 2.36 - 2.59 (m, 3 H),
379	Chiral	P23	17342-08-4	comercială	3, 22, 16 (Ref 43)	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 2.37 - 2.59 (m, 3 H),

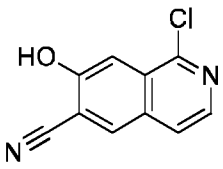
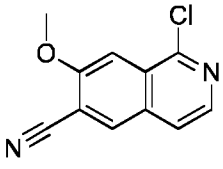
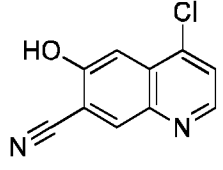
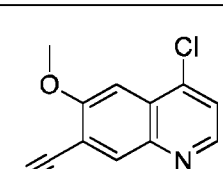
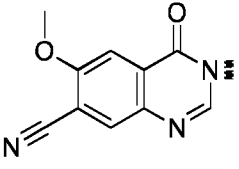
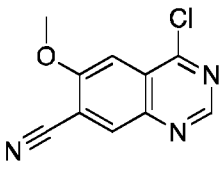
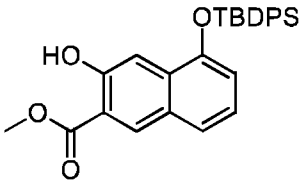
Tabel 1 Referințele și Notițe

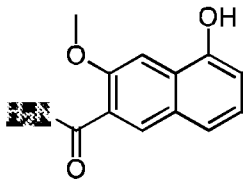
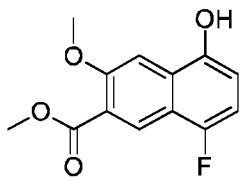
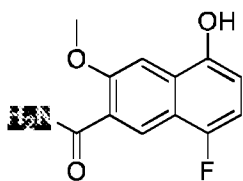
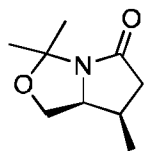
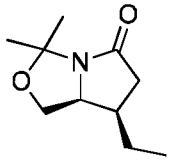
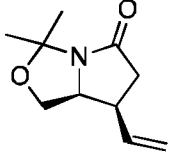
1. Organic Process Research and Development, **2011**, *15*, 1052 - 1062.
2. European Journal of Organic Chemistry **2005**, 1354 - 1366.
3. Prepared as described in US patent application US 2012/95040 A1.
- 5 4. Organic & Biomolecular Chemistry, **2005**, *3*, 603 – 611.
5. Prepared as described in WPO patent application WO 2007/125405 A2
6. Prepared as described in US patent application US 2013/79324 A1.
7. Korean Journal of Medicinal Chemistry, **1994**, *4*, 119 – 125.
8. Organic Process Research and Development, **2011**, *15*, 1052 – 1062.
- 10 9. Journal of Organic Chemistry, **1987**, *52*, 5247 – 5254.
10. Prepared as described in US patent application US 2007/0265272 A1.
11. Tetrahedron: Asymmetry **1995**, *6*, 1181 – 1190.
12. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2010**, *20*, 4749 – 4752.
13. Prepared as described in US patent application US 2012/95040 A1.
- 15 14. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2011**, *21*, 3290 – 3296. 15. Tetrahedron **2012**, *68*, 1286 – 1298.
16. Prepared as described in World patent application WO 2013/042006 A1.
17. Tetrahedron: Asymmetry **2004**, *15*, 1659 – 1665.
18. Tetrahedron: Asymmetry, **2002**, *13*, 647 – 658.
- 20 19. Prepared as described in World patent application WO 2008/128919 A2.
20. Journal of Medicinal Chemistry **1987**, *30*, 992 – 998.
21. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, **2002**, 1076 – 1082.
22. Prepared as described in US patent application US 2010/197654 A1.
23. Journal of the American Chemical Society **2010**, *132*, 1188 – 1189.
- 25 24. Prostaglandins **1979**, *17*, 223 – 226.
25. Organic Letters, **1999**, *1*, 2105 – 2107.
26. Tetrahedron, **2007**, *63*, 10587 – 10595.
27. Tetrahedron Letters, **1998**, *39*, 857 – 860.
28. Prepared as described in European patent application EP 438311 A2.
- 30 29. Journal of the American Chemical Society **1999**, *121*, 10478 – 10486.
30. Journal of Medicinal Chemistry **1991**, *34*, 887 – 900.
31. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic și Bio-Organic Chemistry 1997, 2111 – 2122.
32. Tetrahedron Letters **1989**, *30*, 6637 – 6640.
- 35 33. Archiv der Pharmazie **1964**, *297*, 632 – 638.
34. Canadian Journal of Chemistry **1956**, *34*, 815 - 820.
35. Journal of Organic Chemistry, **1997**, *62*, 4770 – 4779.
36. ¹H RMN (500 MHz, dmso-d₆) δ 8.28 (s, 1 H, diastereomer 1), 8.18 - 8.22 (m, 1 H, ambii diastereomeri), 8.16 (s, 1 H, diastereomer 2), 7.87 - 7.91 (d, 1 H, ambii diastereomeri), 7.74 (s.l., 1 H, ambii diastereomeri), 7.71 (s, 1 H, ambii diastereomeri),
- 40

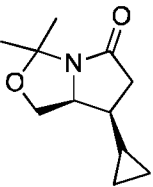
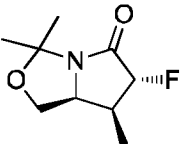
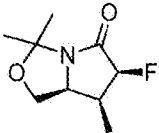
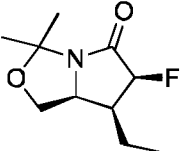
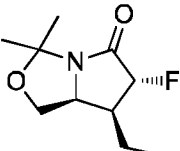
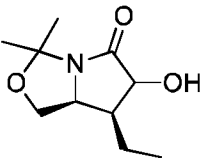
- 7.62 (s.l., 1 H, ambii diastereomeri), 7.42 (d, 1 H, ambii diastereomeri), 4.92 - 5.01 (m, 1 H, diastereomer 1), 4.86 - 4.93 (m, 1 H, diastereomer 2), 4.56 (dd, 1 H, diastereomer 1), 4.44 - 4.51 (m, 1 H, diastereomer 2), 4.31 - 4.38 (m, 1 H, diastereomer 1), 4.22 (dd, 1 H, diastereomer 2), 3.93 - 4.05 (m, 1 H, ambii diastereomeri), 3.48 - 3.54 (m, 2 H, ambii diastereomeri), 3.27 (s, 3 H, diastereomer 1), 3.26 (s, 3 H, diastereomer 2), 2.69 - 2.80 (m, 1 H, diastereomer 1), 2.61 - 2.68 (m, 1 H, diastereomer 2), 2.33 - 2.43 (m, 1 H, diastereomer 1), 2.21 (dt, 1 H, diastereomer 2), 2.06 - 2.15 (m, 1 H, diastereomer 1), 1.76 (dt, 1 H, diastereomer 2), 1.35 - 1.45 (m, 6 H, ambii diastereomeri)
37. 4-Bromo-1-metil-1H-imidazolul a fost folosit drept partener de cuplare Suzuki in Etapa din Metoda 16.
38. 4-Bromo-1,2-dimetil-1H-imidazolul a fost folosit drept partener de cuplare Suzuki in Etapa din Metoda 16.
39. Tert-butil 4-bromo-2-metil-1H-imidazol-1-carboxilatului a fost folosit drept partener de cuplare Suzuki in Etapa din Metoda 16.
40. 2-Bromo-4-metilpirimidina a fost folosit drept partener de cuplare Suzuki in Etapa din Metoda 16.
41. 2-Bromo-5-cloropirimidina a fost folosit drept partener de cuplare Suzuki in Etapa din Metoda 16.
42. 6-Bromopiridin-2(1H)-ona a fost folosit drept partener de cuplare Suzuki in Etapa din Metoda 16.
43. 4-Bromo-2-metilpirimidina a fost folosit drept partener de cuplare Suzuki in Etapa din Metoda 16.
- Tabel 2 Numele unor intermediari specifici unici pentru această lucrare. Așa cum este descris în Schema 1, compușii precum **P1**, **P16** sau **P3**, **P5**, sau **P25**, care pot fi obținuți, respectiv, de la **C5**, **C29** și **C17**, **C25** și **C179** pot trece prin reacții reacțiile de substituție nucleofilă aromatică cu alcoolii pentru a obține produse cu structura generală **Ia** (Vezi Schema 1). Așa cum este descris în Schema 2, compușii precum **P5** sau **P25**, care pot fi obținuți, respectiv, de la **C25** și **C179**, pot trece prin reacții precum alchilarea sau reacția Mitsunobu pentru a obține produse cu structura generală **Ia** (Vezi Schema 2). Așa cum este descris în Schema 10, lactamele □, □-nesaturate precum (S)-3,3-dimetil-1,7a-dihidropirolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-ona (**P20**) pot fi tratate cu un reagent metalo-organic precum un alchil litiu sau reagentul alchil Grignard în prezența de clorotrimetilsilan și un compus la cuprului. Unele exemple în literatură includ reacția lactamelor benziliden-protejate cu reagenți de cuplare de alchil sau vinil pentru a obține adăți unui grup alchil sau vinil *anti* față de stereocentrul existent. De exemplu, vezi: N. Okamoto et al., *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12(9), 1353-1358; S. Hara et al., *Tetrahedron* **2004**, 60(37), 8031-8035; A. Endo și S. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (23), 8298-8299. În chimia descrisă aici folosind derivați ai acetonei **P20**, adăți conjugată în mod general are loc în într-un mod fără precedent pentru a obține un produs cu substituentul nou *syn* față de stereocentrul existent. Produsele de adăți conjugate reprezentative includ **C53**, **C54**, **C55**, și **C56**. Asemenea lactame pot trece prin elaborare suplimentară, de exemplu, pentru a obține derivați fluoro precum **C53**, **C59**, **C61**, și **C62**, sau derivați oxigenați precum **C54**.

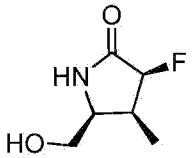
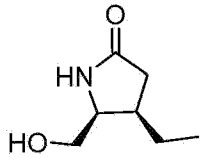
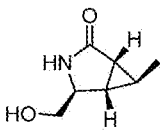
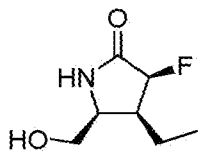
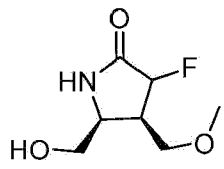
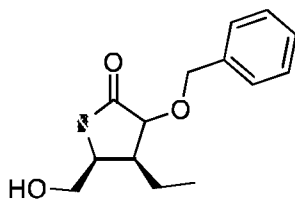
Tabel 2

Intermediar	Structura	Nume
C5		7-metoxiizochinolin-6-carbonitril

C28		1-cloro-7-hidroxiizochinolin-6- carbonitril
P1		1-cloro-7-metoxiizochinolin-6- carbonitril
C29		4-cloro-6-hidroxiichinolin-7- carbonitril
P16		4-cloro-6-metoxichinolin-7- carbonitril
C17		6-metoxi-4-oxo-3,4- dihidrochinazolin-7-carbonitril
P3		4-cloro-6-metoxichinazolin-7- carbonitril
C25		metil 5-((tert-butildifenilsilil)oksi)- 3- hidroxi-2-naftanoat

P5		5-hidroxi-3-metoksi-2-naftamida
C179		metil 8-fluoro-5-hidroxi-3-metoksi-2-naftanoat
P25		8-fluoro-5-hidroxi-3-metoksi-2-naftamida
C53		(7R,7aS)-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei
C54		(7R,7aS)-7-etil-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei
C55		(7S,7aS)-3,3-dimetil-7-viniltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei

C56		(7S,7aS)-7-ciclopropil-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-unul
C58		(6R,7S,7aS)-6-fluoro-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei
C59		(6S,7S,7aS)-6-fluoro-3,3,7-trimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-onei
C61		(6S,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-unul
C62		(6R,7S,7aS)-7-etil-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-unul
C54		(7S,7aS)-7-etil-6-hidroxi-3,3-dimetiltetrahidropirol[1,2-c]oxazol-5(3H)-unul

L38		(3S,4S,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-metilpirolidin-2-onei	4-
L47		(4R,5S)-4-etil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei	
L74		(1R,4S,5S,6S)-4-(hidroximetil)-6-metil-3-azabiclo[3.1.0]hexan-2-onei	
L54		(3S,4S,5S)-4-etil-3-fluoro-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei	
L61		(4R,5S)-3-fluoro-5-(hidroximetil)-4-(metoximetil)pirolidin-2-onei	
L68		(4S,5S)-3-(benziloxi)-4-etil-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei	

L116		(4S,5S)-4-(2-fluoroetil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei
L118		(3S,4R,5S)-3-fluoro-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei
L121		(3S,4S,5S)-3-fluoro-4-(2-fluoroetil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei
L124		(3R,4R,5S)-3-fluoro-4-(fluorometil)-5-(hidroximetil)pirolidin-2-onei

Activitate biologică:

- 5 Testul IRAK4 enzimatic DELFIA, Protocol A. Acesta este un test in vitro pentru a măsura activitatea enzimatică a IRAK4 utilizând platforma DELFIA (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay, Perkin-Elmer), cu constructul uman IRAK4 FL (Lungime deplină) pentru a caracteriza inhibitorul IRAK4 și controlul compușilor la 0.6 mM ATP (KM). Cantitatea finală de enzimă in test este 0.1 nM IRAK4 FL, concentrația finală a substratului este 50 nM, și concentrația finală a DMSO este 2.5%.
- 10 Compusul testat a fost solubilizat in DMSO la o concentrație concentrație stoc de 30 mM. Plăcile de răspuns la dozare au fost obținute cu o concentrație primară de compus de 4 mM, și apoi diluate în DMSO in o serie de patru ori mai mare pentru un total de 11 puncte de date. Compușii au fost obținuți ca un multiplu de 40 de ori a concentrației finale în test.
- 15 Pentru a începe testul, 19 μL de amestec de reactive ce conține 20 mM HEPES pH=7.5, 5 mM MgCl₂, 0.0025% Brij-35, 600 μM ATP, 0.21 nM de IRAK4 (GenBank ID AF445802) umane recombinante fosforizate de lungime deplină au fost porționate în Plăci U-Bottom (Corning Life Sciences) din polipropilenă Ultra-Curată, cu 384-godeuri. 1 μL de compus testat de pe plăcile de răspuns la dozare s-a adăugat la amestecul de reacție și s-au incubat timp de 20 minute la temperatura camerei. Apoi 20 μL de 20 mM HEPES pH=7.5, 5 mM MgCl₂, 0.0025% Brij-35, 600 μM ATP, și 100 nM peptide
- 20 ERM-biotinilate (AGAGRDKYKTLRQIR) s-a adăugat pentru a începe reacția. Reacția a fost incubată pentru 60 minute la temperatura camerei și oprită prin aditie de 20 μL 0.3M EDTA. 50 μL de amestec de reacție a fost transferat pe o placă de detectare acoperită cu streptavidină (DELFLA plăci acoperită cu streptavidină, cu 384-godeuri, plăci albe, Perkin-Elmer Life Sciences) și incubate timp de 30 minute la temperatura camerei. Plăcile au fost spălate 4x cu 75 μL per godeu de PBS ce conține 0.05%Tween-20.

Plăcile au fost apoi incubate cu 50 μ L per godeu de cocktail de anticorpi cu anticorpii Anti-pERM la 0.125 μ g/mL (Cell Signaling Technology), plus Anti-Rabbit IgG EuN1 la 0.25 μ g/mL (Perkin-Elmer Life Sciences) în o soluție de 10 mM MOPS pH=7.5, 150 mM NaCl, 0.05% Tween-20, 0.02% NaN_3 , 1% BSA, 0.1% gelatină pentru 45 minute. Plăcile au fost spălate 4x cu 50 μ L per godeu de PBS ce conține 0.05% Tween-20. Apoi 50 μ L per godeu de soluție de îmbunătățire DELFIA (Perkin-Elmer Life Sciences) s-au adăugat la placă și apoi s-a citit pe un EnVision Model 2103 folosind o lungime de undă de excitație de 340 nm și o lungime de undă de emisie de 665 nm pentru detectare.

Testul IRAK4 enzimatic DELFIA, Protocol B. Acesta este un test in vitro pentru a măsura activitatea enzimatică a IRAK4 utilizând platforma DELFIA (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay, Perkin-Elmer), cu domeniul kinază IRAK4 uman (aa 154-460) pentru a caracteriza inhibitorul IRAK4 și controlul compușilor la 0.6 mM ATP (KM). Cantitatea finală de enzimă în test este 114 pM IRAK4 de domeniu kinază, concentrația finală a substratului este 200 nM, și concentrația finală de DMSO este 5%.

Compusul testat a fost solubilizat în DMSO la o concentrație stoc de 30 mM. Plăcile de răspuns la dozare au fost obținute cu o concentrație de compus primar 2 mM, și apoi diluat în DMSO în o serie de patru ori mai mare pentru un total de 10 puncte de date. Compușii au fost obținuți ca un multiplu de 20 de ori a concentrației finale în test. Pentru a începe testul, 45 μ L de amestec de reacție ce conține 20 mM HEPES pH=7.5, 5 mM MgCl_2 , 0.0025% Brij-35, 600 μ M ATP, 228 pM domeniu kinază IRAK4 umane fosforilate recombinante (aa 154-460; GenBank ID AF445802) au fost porționate în plăci U-Bottom din polietilenă Ultra-Curată, cu 96- godeuri (Corning Life Sciences). 5 μ L de compus testat din plăcile de răspundere la doză s-au adăugat la amestec de reacție și incubate pentru 15 minute la temperatura camerei. Apoi 50 μ L de 20 mM HEPES pH=7.5, 5 mM MgCl_2 , 0.0025% Brij-35, 600 μ M ATP, și 400 nM de peptide ERM- biotilate (AGAGRDKYKTLRQIR) s-au adăugat pentru a începe reacția. Reacția a fost incubată pentru 90 minute la temperatura camerei și oprită prin adăugare de 25 μ L 0.5M EDTA. 100 μ L de amestec de reacție a fost transferat la o placă de detectare acoperită cu streptavidină (EvenCoat Streptavidin Coated Plates, 96-Well, R&D Systems) și incubat pentru 30 minute la temperatura camerei. Plăcile au fost spălate de 4 ori cu 100 μ L per godeu de PBS ce conține 0.05% Tween-20. Plăcile au fost apoi incubate cu 50 μ L per godeu de cocktail de anticorpi cu anticorpii Anti-pERM (Cell Signaling Technology) diluat 1:5000, plus Anti-Rabbit IgG EuN1 la 0.242 μ g/mL (Perkin-Elmer Life Sciences) într-o soluție de 10 mM MOPS pH=7.5, 150 mM NaCl, 0.05% Tween-20, 0.02% NaN_3 , 1% BSA, 0.1% gelatină pentru 45 minute. Plăcile au fost spălate 4x cu 100 μ L per godeu de PBS ce conține 0.05% Tween-20. Apoi 100 μ L per godeu de soluție de îmbunătățire DELFIA s-au adăugat la placă și apoi citite pe un EnVision Model 2103 folosind o lungime de undă de excitație 340 nm și detectare a emisiilor 665 nm.

Testul $\text{TNF}\alpha$ R848-indus în PBMC uman. Acest protocol este pentru producția $\text{TNF}\alpha$ R848-induse de către celulele mononucleare din sângele periferic la oameni (PBMCs). R848 este un agonist sintetic pentru receptorii endosomal Toll-asemănători TLR7 și TLR8, care simnalizează prin kinaza 4 (IRAK4) asociată cu receptorul. Testul este utilizat pentru a testa puterea bazată pe celulele inhibitorilor de molecule mici IRAK4 în absența serului. Celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC) au fost purificate din sânge uman proaspăt prin separarea pe un tampon Histopaque-1077 folosind sistemul ACCUSPIN-System-Histopaque-1077 (Sigma Aldrich). Scurt, 30 mL de sânge uman s-au adăugat la un tub ACCUSPIN ce conține 15 mL de Histopaque-1077 și tors pentru 20 minute la 1200xg la temperatura camerei într-o centrifugă cu cupă pendulară Eppendorf 5804R cu coacere scăzută. PBMC-le în stratul de interfază au fost și spălate cu PBS via centrifugare multiplă până când supernatantul a devenit clar. PBMC-le purificate au fost re-suspendate în mediu RPMI (Roswell Park Memorial Institute) (Sigma-Aldrich).

Pentru test, o placă de diluție a compusului ce conține o top-concentrație de 4 mM compus în DMSO a fost diluat în mod serial încă de patru ori de 11 ori. Placa de diluție a compusului de 250 nL a fost împrăștiată pe o placă din polistiren cu 384-godeuri, cu fund plat, cu capac, TC-tratată, negru cu fund transparent, sterilă, (Corning Life Sciences). 100,000 PBMCs în 50 μ L de RPMI ce conține 5.5 μ M R848 au fost adăugate la fiecare godeu pe placa cu 384 de godeuri și a fost lăsat să se incubeze pentru 3 ore la 37°C. Plăcile au fost repede toarse pe centrifugă cu cupă pendulară Eppendorf 5804R pentru 5 minute și 15 μ L de supernatant de la fiecare godeu este a fost transferat pe godeul corespunzător Trusei de Cultură Celulară de $\text{TNF}\alpha$ uman cu 384-Godeuri uman (MesoScale Discovery). 10 μ L de anticorpi anti- $\text{TNF}\alpha$ marcat cu MSD SULFO-TAG la 50 μ g/mL s-a adăugat la fiecare godeu și a fost lăsat să se incubeze peste noapte la 4°C. Plăcile au fost apoi spălate cu 1xPBS ce conține 0.05% Tween 20 după care 35 μ L de MSD tampon T de citire (MesoScale Discovery) s-a adăugat la fiecare godeu. Plăcile au fost apoi privite pe un MSD Sector Imager 6000.

TABEL 3. Activitate biologică

Ex. #	IRAK4 DELFA Protocol A IC50 (nM)	IRAK4 DELFA Protocol B IC50 (nM)	R848- Indus TNFa PBMC IC50 (nM)	NUME IUPAC
1		2913		4-(azetidin-3-ilmetoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
2		4497		4-[(3S)-piperidin-3-ilmetoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
3		2239		4-[(3R)-piperidin-3-ilmetoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
4		913		4-(piperidin-4-ilmetoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
5		323		4-[(1R,5S,6r)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
6		618		4-(oxetan-3-ilmetoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
7		170		4-(ciclopentilmetoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
8		834		4-(1-ciclobutiletoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
9		598		4-(ciclobutilmetoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
10		752		6-(propan-2-iloxi)-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)chinolin-7-carboxamida
11		3234		6-(propan-2-iloxi)-4-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)chinolin-7-carboxamida
12		1042		4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
13		383		4-[(1-metilciclobutil)metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
14		231		4-[(2R)-bicyclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
15		2969		6-(propan-2-iloxi)-4-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]chinolin-7-carboxamida

16		386		4-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
17		476		6-(propan-2-iloxi)-4-(triciclo[2.2.1.0~2,6~]hept-3-iloxi)chinolin-7-carboxamida
18		507		4-(1,3-dioxolan-4-ilmetoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
19		354		4-[(1S,2R)-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
20		102		1-[(3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirol-4-iloxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
21		83		4-[(3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirol-4-iloxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
22		45		4-[(3S)-1-(cianoacetil)pirolidin-3-il]metoxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
23	656			4-[(3R)-1-(cianoacetil)pirolidin-3-il]metoxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
24		492		7-(propan-2-iloxi)-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)izochinolin-6-carboxamida
25		1130		7-(propan-2-iloxi)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)izochinolin-6-carboxamida
26	4.6		133	1-[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
27		2483		1-[(1,1-dioxido-1,2-tiazinan-3-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
28		1320		1-[(3S)-piperidin-3-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
29		76		1-[(3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
30		2445		7-(propan-2-iloxi)-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]izochinolin-6-carboxamida
31		2616		1-[(2S)-1-metilpirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
32	840			1-[(2R)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
33		2862		1-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
34		483		1-[(3R,4R)-4-metoxipirolidin-3-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

35		16		1-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metoksi]-7-(propan-2- iloksi)izochinolin-6-carboxamida
36		735		7-(propan-2-iloksi)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoksi)izochinolin-6-carboxamida
37		3516		1-[(2S)-morfolin-2-ilmetoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
38		4640		1-[(4-fluoropiperidin-4-il)metoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
39		386		1-(morfolin-2-ilmetoksi)-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
40		109		1-[(1S,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
41		2351		7-(propan-2-iloksi)-1-[(2R)-pirolidin-2-ilmetoksi]izochinolin-6-carboxamida
42		219		1-[(1R,5S,6r)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
43		3323		1-(piperidin-2-ilmetoksi)-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
44		4265		1-[(4-metilmorfolin-2-il)metoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
45		1922		1-[(1-metilpiperidin-3-il)metoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
46		237		7-(propan-2-iloksi)-1-{[(3R,4R)-4-(trifluorometil)pirolidin-3-il]metoksi}izochinolin-6-carboxamida
47		2786		1-[(2R)-morfolin-2-ilmetoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
48		366		1-[(3R)-piperidin-3-ilmetoksi]-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
49		451		7-(propan-2-iloksi)-1-[(3S)-pirolidin-3-ilmetoksi]izochinolin-6-carboxamida
50		701		6-(propan-2-iloksi)-4-[(3S)-pirolidin-3-ilmetoksi]chinolin-7-carboxamida
51		2412		4-[(2S)-morfolin-2-ilmetoksi]-6-(propan-2-iloksi)chinolin-7-carboxamida
52		4236		4-(7-azaspiro[3.5]non-1-iloksi)-6-(propan-2-iloksi)chinolin-7-carboxamida
53		2380		4-[(2R)-morfolin-2-ilmetoksi]-6-(propan-2-iloksi)chinolin-7-carboxamida

54		2435		4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
55		264		4-[[(3R,4R)-3,4-dimetilpirolidin-3-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
56		1489		4-[(4-metilpiperidin-4-il)metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
57		5.8		4-[[(5R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
58		144		4-[(3-metilpiperidin-3-il)metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
59		243		4-(piperidin-3-ilmetoxi)-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
60	8.9			4-[[1-(cianoacetil)azetidin-3-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
61		249		1-[[(2R)-1-(cianoacetil)pirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
62		1286		1-[[1-(cianoacetil)piperidin-4-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
63		252		1-[[(2S)-1-(cianoacetil)pirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
64		641		1-[[(3R)-4-(cianoacetil)morfolin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
65		563		1-[[1-[(cianoacetil)amino]ciclopentil]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
66		255		1-[[(3S)-1-(cianoacetil)pirolidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
67		1730		1-[[(3R)-1-(cianoacetil)piperidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
68		320		1-[[(1R,5R,6R)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
69	29			1-[[1-(cianoacetil)azetidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
70		423		1-[[(3R)-1-(cianoacetil)pirolidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
71		153		4-[[(3aR,6aS)-2-(cianoacetil)octahidrociclopenta[c]pirol-4-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
72		2625		1-[(1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-iloxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

73		1161		1-[[(2S)-1-(cianoacetil)azetidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
74		43		1-[[(1S,4S,5S)-2-(cianoacetil)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]oxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
75		4039		1-[[(2S)-4-(cianoacetil)morfolin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
76		1721		1-[[1-(cianoacetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
77		468		1-[[(1S,5S)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
78		4743		1-[[(2R)-4-(cianoacetil)morfolin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
79		457		1-[[(3aR,4S,6aS)-2-(cianoacetil)octahidrociclopenta[c]pirol-4-il]oxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
80		333		1-[[(3R,4R)-1-(cianoacetil)-4-etilpirolidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
81		479		1-[[(1S,5S,6S)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il]oxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
82		969		1-[[1-(cianoacetil)-3-metilpirolidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
83		175		1-[[(3S)-4-(cianoacetil)morfolin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
84		534		1-[[(3R,4R)-1-(cianoacetil)-4-metoxipirrolidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
85		610		1-[[(3R,4R)-1-(cianoacetil)-4-metilpirolidin-3-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
86		216		1-[[1-(cianoacetil)-4-metilpiperidin-4-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
87		2621		4-[[(1R,5S,6r)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
88		292		4-[[(3R,4R)-1-(cianoacetil)-4-metilpirolidin-3-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
89		395		4-[[(1R,5R,6R)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il]oxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
90		438		4-[[(1S,5S)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
91		489		4-[[1-(cianoacetil)-4-metilpiperidin-4-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida

92		473		4-[[1S,5S,6S)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il]oxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
93		1520		4-[(3S)-1-(cianoacetil)piperidin-3-il]metoxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
94		526		4-[(1S,5S)-3-(cianoacetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metoxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
95		3167		4-[[1-(cianoacetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
96		301		4-[(3R,4R)-1-(cianoacetil)-4-metoxipirolidin-3-il]metoxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
97		2741		4-[(3R)-1-(cianoacetil)piperidin-3-il]metoxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
98		575		4-[(2S)-4-(cianoacetil)morfolin-2-il]metoxi}-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
99		524		4-[[1-(cianoacetil)piperidin-2-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
100		482		4-[[1-(cianoacetil)piperidin-4-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
101		1177		1-[(1S,4S,5S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-iloxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
102		217		1-[(1R,4R,5R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-iloxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
103	575		2741	1-[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carbonitril
104	6.6		1796	1-[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
105	84			4-metil-1-[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
106	51		472	1-[(2S)-6-oxopiperidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
107		16		1-[(2S)-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
108		1867		1-[(1S,4R,6R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-iloxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
109		1909		1-[(1S,4R,6S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-6-iloxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
110	418		1167	1-[(2S)-4,4-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

111		196		1-[(5-oxopirolidin-3-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
112	1		50	1-[[2S]-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
113			53	1-[[2S]-4-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
114	0.7		33	5-[[2S]-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-3-(propan-2-iloxi)naftalen-2-carboxamida
115		61		3-(propan-2-iloxi)-5-[(3R)-pirolidin-3-ilmetoxi]naftalen-2-carboxamida
116	146			1-[(5-oxomorfolin-3-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
117		136		7-(propan-2-iloxi)-1-[(3R)-pirolidin-3-ilmetoxi]izochinolin-6-carboxamida
118	162			1-[(3-oxooctahidro-1H-izoindol-1-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
119		1429		1-[(2S)-azetidin-2-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
120	1141			7-(ciclobutiloxi)-1-[[2S]-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}izochinolin-6-carboxamida
121	7.6		347	7-metoxi-1-[[2S]-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}izochinolin-6-carboxamida
122	24		672	7-etoxi-1-[[2S]-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}izochinolin-6-carboxamida
123	747			1-[(3aR,6aR)-hexahidrociclopenta[c]pirol-3a(1H)-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
124	7.8		175	1-[[2S,4R]-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
125	40		685	1-[[2S,4S]-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
126	42			1-[[2S]-2-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
127	65		682	1-[[2S]-4-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
128	0.3		27	1-[[2S]-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
129	231			7-(difluorometoxi)-1-[[2S]-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}izochinolin-6-carboxamida

130		417		1-[[3aS,6R,6aR)-2-oxooctahidrociclopenta[b]pirol-6-il]oxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
131	0.6		29	1-[[2S,4S)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
132	188		1180	1-[[2S,4R)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
133	175			1-[[2S,4R)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
134	1		36	1-[[2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
135	1.2		32	1-[[2S,4S)-4-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
136	7.8		184	1-[[2S,4R)-4-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
137	98			1-[[2S,4R)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
138		1037		1-[(2-oxopiperidin-4-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
139		256		1-[(1S,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
140		84		1-[(1R,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
141	70		294	1-[[2S,3S)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
142	1222			1-[(6-oxopiperidin-3-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
143	2542			1-[(1,1-dioxido-1,2-tiazolidin-3-il)metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
144	1.4		141	1-[[2S,4R)-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
145	0.4		41	1-[[2S,4S)-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
146	0.2		15	1-[(2S)-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
147	59		1161	1-[[2-(hidroximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
148		24		1-[[2S)-4-(hidroximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

149	105			1-[[(2S,3S)-3-amino-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
150	41		864	1-[[(2S,4S)-4-hidroxi-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
151	1.2		25	1-[[(2S,4S)-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
152	6.7		139	1-[[(2S,4R)-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
153	1480			1-[[(2S)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
154	17			1-[[(2R)-2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
155	267			1-[[(2S,3S)-5-oxo-3-(trifluorometil)pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
156	4097			1-[(1R)-1-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]etoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
157	152			1-[(1S)-1-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]etoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
158		1443		1-[(3R)-morfolin-3-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
159		3377		7-(propan-2-iloxi)-1-(pirrolidin-2-ilmetoxi)izochinolin-6-carboxamida
160		151		1-[(3S)-morfolin-3-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
161		88		1-[(1R,6S)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
162		35		1-[(1S,6R)-3-azabicyclo[4.1.0]hept-1-ilmetoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
163	1396		7449	1-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
164	1.7		116	1-[[(2S,4R)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
165	541			1-[[(2S,4R)-4-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
166	4.3		389	1-[[(2S,4S)-4-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

167		19		1-[[3aR,4R,6aR)-2,2-dimetil-6-oxotetrahidro-3aH- [1,3]dioxolo[4,5-c]pirol-4-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
168	6.6		1456	4-fluoro-1-[[2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
169	890			acid 1-[[2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxylic
170	0.8		41	1-[[2S,3S,4R)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
171	101			1-[[2S,4R)-4-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
173	1.3		37	3-metoksi-5-[[2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}naftalen-2-carboxamida
174	3.1		126	1-[[1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
175		101		1-[[1S,5S)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-1-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
176	695			8-fluoro-1-[[2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
177	3.8		43	1-[[2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
178	1689			1-[[2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(trifluorometoksi)izochinolin-6-carboxamida
179	1.2		199	1-[[2S,4R)-4-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
180	1786		2555	1-[[2S)-1-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
181	5.7		503	1-[[2S)-4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
182	1048			1-[[2S,4R)-4-hidroxi-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
183	0.2		10	1-[[2S,3S)-4,4-difluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
184		60		1-[[2S,4S)-4-hidroxi-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida

185	116			1-[[[(4S)-1-metil-2-oxoimidazolidin-4-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
186	303			1-[[[(5S,6R)-2-oxo-1-azaspiro[4.4]non-6-il]oxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
187	1.1		40	1-[[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
188	1.9		30	1-[[[(2S,3S,4R)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
189	0.3		12	1-[[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
190	294			4-ciano-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
191		252		7-(propan-2-iloxi)-1-(pirolidin-3-ilmetoxi)izochinolin-6-carboxamida
192	284			1-[[[(2S,4R)-4-(3-idroxioketan-3-il)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
193	238			1-[[[(2S,4S)-4-(3-idroxioketan-3-il)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
194	1		5.2	5-[[[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida
195	3402			4-(aminometil)-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
196			11	1-[[[(2R,3R,4S)-3-etil-4-fluoro-3-idroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
197			71	1-[[[(3S,4S)-3-etil-4-fluoro-2-idroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
198			715	1-[[[(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-(1-idroxi-etil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
199	2904			7-(oketan-3-iloxi)-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
200	697			7-tert-butoxi-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
201	0.4		1	1-[[[(2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

202	85		922	1-[[[(4S)-2-oxoimidazolidin-4-il]metoxi]-7-(propan-2- iloxi)izochinolin-6-carboxamida
203	3.5		47	1-[[[(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
204	2064			7-(ciclopropilmetoxi)-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
205	3.6		380	1-[[[(2S,4R)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
206	216		4570	6-metoxi-4-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-7-carboxamida
207			41	5-[[[(2S,4R)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida
208	1.1		87	1-[[[(2S,3S,4R)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
209	251		9309	6-metoxi-4-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]chinazolin-7-carboxamida
210	3467			1-[[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
211	2.7		52	7-metoxi-1-[[[(2S,3R)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
212	150			1-[[[(2S,3S)-3-(hidroximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
213	1416			1-[[[(1S,3aS,6aR)-5-metil-3-oxooctahidropirol[3,4-c]pirol-1-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
214	215			1-[[[(2S,3S)-3-(hidroximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
215	1.7		35	1-[[[(2S,4S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
216	0.4		27	3-metoxi-5-[[[(2S,3R)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]naftalen-2-carboxamida
218	0.3		11	5-[[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida
219	1.7		65	1-[[[(2S,3R)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

220	0.9		14	8-fluoro-5-{{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-3-metoxinaftalen-2-carboxamida
221	54			1-{{[(2S)-3,3-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
222		1870		1-{{[(2R)-3,3-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
223		15		1-{{[(2R)-3,3-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
224	1173			1-{{[(2S,4R)-4-(cianometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
225	3.4		155	1-{{[(2S,4S)-4-(cianometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
226	222			1-{{[(1S,3aS,6aR)-3-oxooctahidropirol[3,4-c]pirol-1-il]metoksi}-7-(propan-2-iloksi)izochinolin-6-carboxamida
227	19		749	7-metoksi-1-{{[(4R,5R)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoksi}izochinolin-6-carboxamida
228	4.2		118	3-metoksi-5-{{[(4R,5R)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoksi}naftalen-2-carboxamida
229	3514		6298	7-metoksi-1-{{[(4S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoksi}izochinolin-6-carboxamida
230	7		199	7-metoksi-1-{{[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoksi}izochinolin-6-carboxamida
231	67		509	3-metoksi-5-{{[(2S,4S)-4-metoksi-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}naftalen-2-carboxamida
232	20		261	3-metoksi-5-{{[(2S,4R)-4-metoksi-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}naftalen-2-carboxamida
233	0.3		47	3-metoksi-5-{{[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoksi}naftalen-2-carboxamida
234	1.9		45	3-metoksi-5-{{[(4R,5S)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoksi}naftalen-2-carboxamida
235	97		1092	7-metoksi-1-{{[(5R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoksi}izochinolin-6-carboxamida
236	8.4		125	7-metoksi-1-{{[(4R,5S)-5-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metoksi}izochinolin-6-carboxamida
237	295		1076	1-{{[(2S,3S,4R)-4-fluoro-3,4-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoksi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida

MD 4779 B1 2021.12.31

254

238	3.7		45	1-{{(2S,3S,4S)-4-fluoro-3,4-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
239	1182			7-metoxi-1-{{(5R)-3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
240	2.3		24	5-{{(2S,4R)-4-fluoro-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoxi}-3-metoxinaftalen-2-carboxamida
241	161		5765	5-{{(2S,4S)-4-fluoro-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoxi}-3-metoxinaftalen-2-carboxamida
242	263		7248	7-metoxi-1-{{(2S,4S)-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
243	205		713	7-metoxi-1-{{(2S,4R)-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
244	4.7		64	1-{{(2S,3S)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
245	29		529	7-metoxi-1-{{(6S)-4-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-6-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
246	0.5		9	1-{{(2S,3R)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
247	29		2836	1-{{(2S,3R,4S)-3,4-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
248	3.7		87	1-{{(2S,3R,4R)-3,4-dimetil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
249	20		764	1-{{(2S,3S)-3-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
250	0.6		144	4-{{(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-6-metoxichinolin-7-carboxamida
251	3.4		72	1-{{(2S,3S)-3-etenil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
252	0.9		40	1-{{(2S,4S)-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
253	2.6		122	1-{{(2S,4R)-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
254	2951			1-{{(2S,3S,4S)-3-(fluorometil)-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida

255	1683		11527	7-metoxi-1-[[(2R)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
256	2000		5617	1-[[(2S,4R)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
257	6.8		60	1-[[(2S,4S)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
258	141		2933	1-[[(2S)-4-benzil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
259	3.1		120	4-[[(2S,4S)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinolin-7-carboxamida
260	202		6275	4-[[(2S,4R)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinolin-7-carboxamida
261	671			1-[[(2S,4R)-4-fluoro-4-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
262	4.7		1604	6-metoxi-4-[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]chinolin-7-carboxamida
263	80		496	1-[[(1R,2S,5S)-6,6-dimetil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
264	4.8		115	7-metoxi-1-[[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
265	1539			7-metoxi-1-[(3-metil-5-oxomorfolin-3-il)metoxi]izochinolin-6-carboxamida
266	74		394	7-metoxi-1-[(4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)metoxi]izochinolin-6-carboxamida
267	15		158	7-metoxi-1-[[(2S,4S)-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
268	1.4		175	4-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinolin-7-carboxamida
269	0.6		104	4-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida
270	290			7-metoxi-1-[[(2S,4R)-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
271	2.4		52	7-metoxi-1-[[(1S,2S,5R)-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
272	432		2470	1-[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carbonitril

MD 4779 B1 2021.12.31

256

73	4365		1586	1-(ciclopentilmetoxi)-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
274	2.2		748	4-{{[(2S,4R)-4-fluoro-4-(2-fluoroetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}-6-metoxichinolin-7-carboxamida
275	119		5137	1-{{[(2R,4R)-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
276	4.1		107	1-{{[(2S,4R)-4-fluoro-4-(2-fluoroetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
277	289		4420	7-metoxi-1-{{[(2R,3S)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}izochinolin-6-carboxamida
278	8.5		299	7-etoxi-1-{{[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}izochinolin-6-carboxamida
279	1.2		212	6-etoxi-4-{{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}chinolin-7-carboxamida
280	3789			6-etoxi-4-{{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi}}chinolin-7-carboxamida
281	11		127	7-(ciclopropiloxi)-1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}izochinolin-6-carboxamida
282	11		191	7-etoxi-1-{{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi}}izochinolin-6-carboxamida
283	1		27	7-etoxi-1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}izochinolin-6-carboxamida
284	18		320	1-{{[(2S,4R)-4-fluoro-5-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirolidin-2-il]metoxi}}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
285	153		1056	7-metoxi-1-(((1R,2S,5R,6R)-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)izochinolin-6-carboxamida
286	137		7025	7-metoxi-1-{{[(2S,4S)-5-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirolidin-2-il]metoxi}}izochinolin-6-carboxamida
287	7.7		2302	6-etoxi-4-{{[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}chinolin-7-carboxamida
288	34		1809	1-{{[(2R,3R,4R)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
289	562		6271	1-{{[(2S,4S)-4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida

290	1200			7-metoxi-1-[[(2S)-4-(oxetan-3-iliden)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
291	32			6-etoxi-4-[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]chinolin-7-carboxamida
292	78		3136	1-[[(2S,4R)-4-fluoro-4-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
293	1.1		462	6-etoxi-4-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]chinolin-7-carboxamida
294	3.3		24	7-etoxi-1-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
295	7.3		67	7-metoxi-1-[[(1S,2S,5R)-1-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
296	0.2		2.4	1-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
297	365		7125	7-metoxi-1-[[(1S,2S,5R)-5-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
298	1243			7-metoxi-1-[[(2S,4S)-4-(oxetan-3-il)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
299	4.3		49	1-[[(1S,2S,5R)-1-etil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
300	75		931	1-[[(1S,2S,5R)-6-etil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
301	338		4047	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-etil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
302	28		1275	7-metoxi-1-[[(2S)-6-oxopiperidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida
303	127		6047	1-(((1S,2S,5S,6R)-6-(fluorometil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
304	1.3		35	1-[[(1R,2S,5S)-6-(fluorometil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
305	2		57	1-[[(2S,3S)-3-ciclopropil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
306	155		4058	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-(2-fluoroetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida

307	2060			7-metoxi-1-[[(1R,2S,5S)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
308	9.8		134	7-metoxi-1-[[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
309	0.6		17	1-[[(1R,2S,5S)-5-fluoro-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
310	10		380	1-(((1S,2S,5S,6R)-5-fluoro-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il)metoxi)-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
311	229		1083	1-[[(1S,2S,5R)-6,6-dicloro-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
312	1.3		26	7-metoxi-1-[[(2S,3R)-5-oxo-3-propilpirolidin-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
313	210		1593	7-metoxi-1-[[(1S,2S,5S)-6-(metoximetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
314	1980		8356	7-metoxi-1-[[(1S,2S,5S)-6-(metoximetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
315	1.5		45	1-[[(1S,2S,5R)-6-fluoro-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
316	129		464	4-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinolin-7-carboxamida
317	0.6		22	1-[[(1R,2S,5S)-5-fluoro-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
318	1938		17188	1-[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(prop-2-in-1-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
319	1948		10990	1-[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propadieniloxi)izochinolin-6-carboxamida
320	0.8		11	1-[[(1R,2S,5S)-6-(difluorometil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
321	4188			3-cloro-6-metoxi-4-[[(1S,2S,5R)-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi} chinolin-7-carboxamida
322	6.1		26	1-[[(1R,2S,5S)-5-fluoro-4-oxo-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida

323	0.2		30	4- {[(1R,2S,5S)-5-fluoro-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-6-metoxichinolin-7-carboxamida
324	0.6		277	4- {[(1S,2S,5R)-6-fluoro-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-6-metoxichinolin-7-carboxamida
325	0.4		87	4- {[(1R,2S,5S)-5-fluoro-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-6-metoxichinolin-7-carboxamida
326	1.2		1196	6-metoxi-4- {[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi } chinolin-7-carboxamida
327	20		3307	1- {[(1S,2S,5S)-6-(hidroximetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
328	93			1- {[(1S,2S,5S)-6-(hidroximetil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
329	13		252	1- {[(2S,3R)-3-etenil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi }-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
330	14		134	7-metoxi-1- {[(4S)-6-oxo-5-azaspiro[2.4]hept-4-il]metoxi } izochinolin-6-carboxamida
333	0.3		182	4- {[(1R,2S,5S)-6-(fluorometil)-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-6-metoxichinolin-7-carboxamida
334	4.2		1771	1- (((1R,2S,5R,6R)-6-fluoro-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il]metoxi)-7-metoxiizochinolin-6- carboxamida
335	4		746	1- {[(1S,2S,5R)-6-fluoro-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
336	0.3		674	1- {[(1S,2S,5R)-6-fluoro-6-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi }-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
337	0.1		6.5	1- {[(2S,3S,4R)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi }-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
338	0.2		3	1- {[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi }-7- [(trideutero)metiloxi] izochinolin-6-carboxamida
339	90		269	1- {[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi }-7-(2-metoxietoxi) izochinolin-6-carboxamida

340	12		456	7-metoxi-1-[[[(2S,3R)-3-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
341	0.3		16	4-[[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-6-metoxichinazolin-7-carboxamida
342	1003		2382	1-[[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-metoxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
343	41		408	1-[[[(2S,3S,4R)-3-etil-4-metoxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
344	0.2		0.5	1-[[[(2S,3S,4S)-3-(pentadeutero)etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
345	0.2		1.6	1-[[[(2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
346	6.1		150	1-[[[(2S,3R,4R)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
347	0.6		27	1-[[[(2S,3R)-4,4-difluoro-3-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
348	0.7		42	1-[[[(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
349	2962		9461	7-metoxi-1-[[[(2S,3S,4S)-4-metoxi-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
350	58		568	7-metoxi-1-[[[(2S,3S,4R)-4-metoxi-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi} izochinolin-6-carboxamida
351	6.3		213	1-[[[(2S,3R,4R)-4-fluoro-3-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
352	3.3		557	1-[[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
353	0.5		20	1-[[[(2S,3S,4R)-3-etil-4-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
354	2887			7-metoxi-1-[(1S)-1-[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]etoxi} izochinolin-6-carboxamida
355	1.7		33	1-[[[(2S,3S)-3-(2-fluoroetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
356	115		594	1-[[[(2S,3R,4S)-4-amino-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida

357	30		588	1-{[(2S,3R,4R)-4-amino-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
358	0.4		1.3	1-{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
359	0.4		3.9	7-etoxi-1-{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}izochinolin-6-carboxamida
360	0.1		3.9	1-{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-4-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
361	4.8		27	1-{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-8-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
362	1.1		28	1-{[(2S,3R)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-4-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
363	11		110	1-{[(2S,3R)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-8-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
364	16		145	4-fluoro-7-metoxi-1-{[(1S,2S,5R)-6-metil-4-oxo-3-azabicciclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi}izochinolin-6-carboxamida
365	187		724	8-fluoro-7-metoxi-1-{[(1S,2S,5R)-6-metil-4-oxo-3-azabicciclo[3.1.0]hex-2-il]metoxi}izochinolin-6-carboxamida
366	6.1		91	1-{[(2S,3R)-3-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
367	0.4		14	1-{[(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
368	0.3		10	1-{[(2S,3S,4S)-3-ciclopropil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
369	3.7		45	1-{[(2S,3S,4R)-3-ciclopropil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
370	0.1		3.7	1-{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-(2-fluoroetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida
371	7		604	4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-{[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
372	11		649	4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-1-{[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
373	35		6162	4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-1-{[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
374	0.1		1.2	1-{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxo(3,4-bisdeutero)pirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida

375	0.3			1-[[[(2S,3R,4R)-4-fluoro-3-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxi]izochinolin-6-carboxamida
376	740			4-(4-metilpirimidin-2-il)-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
377	72			4-(5-cloropirimidin-2-il)-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
378	59			4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida
379	503			4-(2-metilpirimidin-4-il)-1-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida

Modelul de provocare *in vivo* la șoareci LPS/D-gal.

Eficiența IRAK4 a compușilor din prezenta invenție a fost de asemenea evaluată într-un model *in vivo* de inflamare endotoxin -indusă (Lipopolysaccharide(LPS)) . Vezi: S. Copeland, H.W. Warren, S.F. Lowry, S.E. Calvano, și D. Remick, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2005**, 12(1), 60-67.

Un protocol experimental pentru acest model *in vivo* model urmează.

Șoarecilor femele C57/BL6, cu vârsta cuprinsă între 8 și 10 săptămâmi, le este administrat fie vehicul sau compus formulat IRAK-4 1 oră înainte de provocare. Vehiculul sau compusul IRAK4 este administrat prin gavaj oral la un volum 10 mL/kg. O oră după livrarea orală a vehiculului sau compusului, animalele sunt provocate cu o injecție intraperitoneală (IP) de o soluție ce conține 1 μg/mL LPS și 80 mg/mL D-gal. Fiecare șoarece este injectat cu 200 μL de soluție, pentru o doză de provocare finală de 100 ng LPS și 8 mg D-gal. Nouăzeci de minute după provocarea LPS/D-gal, animalele sunt eutanasiate și sangele este colectat. Sangele a fost lăsat să se coaguleze la temperatura camerei și serul este separat prin centrifugare și depozitat la -80°C pentru analiză. Serul TNF și IL-6 au fost măsurate pe platforma multiplex Meso Scale Discovery (MSD).

Grupele au constat din N=10 animale/grup. Animale naive și grupele de control a vehiculelor au fost desfășurate o dată cu fiecare studiu. Valoarea medie a datelor de citokine a fost reprezentată grafic și testul T student a fost desfășurat pentru a calcula semnificația (test t, p<0.05 vs. vehicul) grupului tratat cu IRAK4 tratat vs. grupul tratat cu vehicul. Procentul de inhibare a inducției citokinei a fost calculat pentru grupul tratat cu IRAK4 vs. grupul tratat cu vehicul.

Tabel 4 conține datele de la multiple studii cu coloane pentru compus, doza în mg/kg (mpk) și % de inhibare a serului TNF. În cazurile când dozele de anumiți compuși au fost repetate în multiple experimente, inhibarea procentuală medie a TNF și devierea standard sunt prezentate în Tabel.

Tabel 4 Inhibarea în % TNF la șoareci LPS modelul cu diverși inhibitori IRAK4.

Compus	Doza (mpk)	% inhib TNF
Exemplul 26	100	78 (± 23)
	30	41 (± 17)
	10	27 (± 19)
Exemplul 173	100	98
	30	55
Exemplul 189	30	40
Exemplul 194	30	76

Modelul cu șoareci cu inflamare a pielii imiquimod-indusă.

5 Eficiența inhibitorilor IRAK4 din prezenta invenție a fost de asemenea evaluată într-un model in vivo cu șoareci cu inflamație a pielii imiquimod-indusă (L. van der Fits, S. Mourits, J. S.A. Voerman, M. Kant, L. Boon, J.D. Laman, F. Cornelissen, A.-M. Mus, E. Florencia, E.P. Prens, și E. Luberts, *J. Immunol.* **2009**, 182, 5836-5845). Un protocol exemplar pentru acest model in vivo urmează. Șoareci Balb/C femele, cu vârsta cuprinsă între 12-14 săptămâni, au primit o doză topică zilnică de cremă imiquimod disponibilă în surse comerciale (5%) pe spatele ras și urechea stângă pentru 3 zile consecutive. Acest lucru sa transformat într-o doză zilnică de 1.56 mg de compus activ. Acest regim de dozare a fost optimizat pentru a obține inflamația puternică a pielii la șoareci precum a fost măsurat prin creșterea grosimii urechii. Vehiculul sau compușii IRAK4 sunt administrați prin gavaj, de două ori pe zi (AM și PM) pentru 5 zile consecutive. Grosimea urechii a fost măsurată zilnic, 1 oră după administrarea orală AM a compusului sau vehiculului și înainte de aplicarea de imiquimod. Un protocol exemplar pentru acest model *in vivo* urmează.

15 • În Ziua 1, șoarecii au fost pre-tratați cu vehicul sau inhibitor IRAK4 prin gavaj oral la un volum de 10 mL/kg. Dozarea orală de compus sau vehicul a continuat de două ori zilnic (BID) pentru 5 zile consecutive.

20 • O oră după livrarea vehiculului sau compusului, grosimea bazei urechii a fost măsurată în triplicat folosind un micrometru (Mitutoyo) înainte de aplicarea de imiquimod. Grosimea urechii a fost măsurată în fiecare zi în acest mod și apoi crema imiquimod a fost aplicată pe pielea spatelui și urechea stângă în Zile 1, 2 și 3.

• În Ziua 5 a studiului, șoarecilor li s-au dat doza AM de vehicul sau inhibitor IRAK4. O oră după livrarea orală, urechile au fost măsurate și animalele au fost eutanasiate. Urechea stângă a fost colectată; concentrate imediat și păstrată la -80 °C pentru analiză.

25 • Datele au fost prezentate ca schimbarea medie în grosimea urechii (microni) la măsurarea bazei urechii.

• Compusul de control pozitiv pentru model a fost două injecții IP de anticorp anti-P40 la o doză de 400 μg/șoarece administrare în Zile 1 și 4.

30 Modelul in vivo cu șobolani cu artrită collagen-indusă. Eficiența compușilor IRAK4 din prezenta invenție a fost de asemenea evaluată într-un model in vivo cu șobolani cu artrita reumatoidă (M. Hegen, J.C. Keith, Jr, M. Collins, C. L. Nickerson-Nutter, *Ann. Rheum. Dis.* **2008**, 67, 1505-1515). Un protocol exemplar pentru acest model in vivo urmează. Șobolani female Lewis, cu vârsta de aproximativ 7 săptămâni, au fost imunizați cu o emulsie de tip II collagen (CII) și adjuvant Freund incomplet (AFI) în ziua 0 și a primit un impuls de CII/AFI în ziua 7. Creșterea volumului labei posterioare a fost luată prin pletismografie. Animalele au fost incluse în grupe aleatorii de tratament în funcție de evoluția bolii. Începând cu ziua 11 după imunizare, șobolani au fost incluși în grupe aleatorii de tratament în funcție de o creștere a volumului unei singure labei posterioare în comparație cu ziua 7 după imunizarea măsurării bazei.

40 Grupurile au constat din: (1) un grup de control naiv, (2) un grup de control vehicul, (3) un grup dozat oral cu un inhibitor p38, (4) un control pozitiv, la 30 mg/kg o data pe zi, (5) un grup dozat oral cu Exemplul 26 la 100 mg/kg de două ori pe zi, (6) un grup dozat oral cu Exemplul 26 la 30 mg/kg de două ori pe zi, și (7) un grup dozat oral cu Exemplul 26 la 10 mg/kg de două ori pe zi.

45 Zece șobolani au fost implicați per grup de tratament cu excepția grupului de control naiv, care a conținut doi șobolani. Ziua 0 a fost reprezentată precum prima zi de tratament, și măsurările labei sunt luate zilnic prin pletismografie. Șobolani au fost cântăriți zilnic.

Inhibitorii IRAK4 sunt eficienți în modelul cu șobolani Lewis cu artrită collagen-indusă. Rezultatele studiului sunt prezenate în Figura 2 care demonstrează creșterea medie a volumului labei grupurilor cu dozare orală. În particular, tratament terapeutic BID zilnic cu Exemplul 26 pentru 8 zile a redus semnificativ umflarea labei posterioare la șobolanii CIA (test t, p<0.05 vs. vehicul) în următoarele grupe:

50 Exemplul 26 100 mg/kg PO, BID Ziua 1 – Ziua 8 (sfârșit)

Exemplul 26 30 mg/kg PO, BID Ziua 2 – Ziua 8

BIRB796 30 mg/kg PO, QD Ziua 1 – Ziua 8

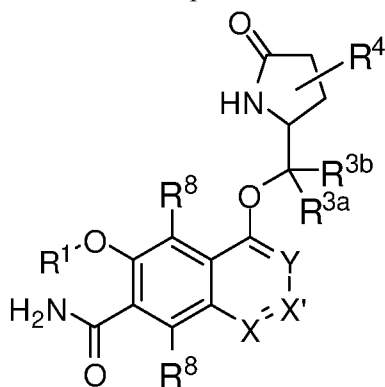
Animalele tratate cu Exemplul 26 la 10 mg/kg PO, BID a arătat o reducere semnificativă în umflarea labei posterioare numai în Ziua 5 și Ziua 6 după tratament.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. L. Nathan Tumey et al. Identification and optimization of indolo[2,3-c]quinoline inhibitors of IRAK4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, vol. 24 (9), p. 2066-2072, găsit în Internet la data 2021.06.14 URL: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726805/>>

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula III:



III

unde

X și X' sunt fiecare independent CR⁸ sau N; Y este independent N sau CR⁸; cu condiția că cel puțin unul din X, X' sau Y nu este N;

R¹ este C₁-C₆alchil sau C₃-C₆cicloalchil, unde alchilul menționat sau cicloalchilul este substituit opțional cu deuteriu, halogen, OH, ciano, C₁-C₃alchil, C₃-C₆cicloalchil, C₁-C₆alcoxi sau C₁-C₆alchiltiolil;

R^{3a} și R^{3b} sunt fiecare independent hidrogen sau C₁-C₃alchil;

R⁴ pentru fiecare caz (unul, doi, trei, patru sau cinci) este independent și opțional halogen, C₁-C₃alchil, C₁-C₆alchil, C₂-C₆alchenil -OR⁵, -(CR^{3a}R^{3b})_n-(cicloalchil cu 3 până la 6 membri), -(CR^{3a}R^{3b})_n-(heterocicloalchil cu 4 până la 6 membri) unde alchilul, cicloalchilul sau heterocicloalchilul menționat este fiecare opțional și independent substituit cu unul până la cinci deuteriu, halogen, OH, CN, -C(O)(CH₂)_tCN sau -C₁-C₆alcoxi; -NR^{11a}R^{11b}; doi R⁴ luați împreună cu carbonii respectivi la care fiecare sunt legați formează un ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil, unde ciclopropilul, ciclobutilul sau ciclopentilul menționat este substituit opțional cu unul până la trei F, Cl, OH, metil, etil, propil, C₁-C₃fluoroalchil, C₁-C₃difluoroalchil, C₁-C₃trifluoroalchil, C₁-C₃hidroxialchil, metoxi sau etoxi;

R⁵ este hidrogen sau C₁-C₆alchil, unde alchilul menționat este substituit opțional cu fluor;

R⁸ este independent hidrogen, halogen, ciano, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₆alchil, heteroaril sau aril cu 5 până la 6 membri, unde alchilul sau heteroarilul sau arilul menționat este substituit opțional cu unul, doi sau trei halogeni, -NR^{11a}R^{11b}, C₁-C₃alchil sau oxo;

R⁸ este hidrogen, deuteriu, halogen sau ciano;

R^{11a} și R^{11b} sunt fiecare independent hidrogen sau C₁-C₆alchil, unde alchilul menționat este substituit opțional cu OH;

n este independent 0 sau

1; și

t este 1, 2 sau 3;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

2. Compus, conform revendicării 1, unde Y este N; X și X' sunt CR⁸; sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

3. Compus, conform revendicării 1, unde X și X' sunt fiecare CR⁸ și Y este CR^{8'}; sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

4. Compus, conform revendicării 1, unde X și Y sunt N și X' este CR⁸; sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia.

5. Compus, conform revendicării 1, unde X este N, X' este CR⁸ și Y este CR^{8'}; sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia.

6. Compus, conform oricărei din revendicările 1-5, unde R¹ este C₁-C₃alchil, unde alchilul menționat este substituit opțional cu unul până la trei deuteriu, F, Cl sau C₁-C₃alcoxi; și R^{3a} și R^{3b} sunt fiecare independent hidrogen sau metil; sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

7. Compus, conform revendicării 6, unde R⁴ pentru fiecare caz este independent și opțional F; Cl; OH; sau C₁-C₃alchil, substituit opțional cu unul până la cinci deuteriu, Cl, F, OH, C₁-C₃alchil, sau C₁-C₃alcoxi; sau doi R⁴ luați împreună cu carbonii la care ei sunt legați formează un ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil, unde ciclopropilul, ciclobutilul sau ciclopentilul menționat este substituit opțional cu unul până la trei Cl, F, OH, metil, etil, propil, C₁-C₃hidroxialchil, metoxi sau etoxi; sau sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

8. Compus, conform revendicării 7, unde R¹ este metil, etil, propil sau izopropil unde fiecare din fragmentele R¹ menționate sunt substituite opțional cu deuteriu, fluoro sau metoxi; sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

9. Compus, conform revendicării 8, unde fiecare R⁴ este independent și opțional selectat din fluoro, OH, metil, etil, și propil, unde metilul, etilul sau propilul menționat sunt substituiți opțional cu unul, doi sau trei fluoro, OH sau metoxi; sau doi R⁴ luați împreună cu carbonii la care ei sunt legați formează un ciclopropil, ciclobutil sau ciclopentil, unde ciclopropilul, ciclobutilul sau ciclopentilul menționat sunt substituiți opțional cu unul până la trei Cl, F, OH, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, etil, propil, C₁-C₃hidroxialchil, metoxi, sau etoxi; și

R⁸ este independent hidrogen, halogen sau C₁-C₆alchil, unde alchilul menționat este opțional substituit cu fluoro;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

10. Un compus conform revendicării 1 selectat din:

5-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-(propan-2-iloxi)naftalen-2-carboxamida;

1-[[[(2S)-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,4S)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,4S)-4-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,4S)-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S)-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,4S)-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,3S,4R)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

3-metoxi-5-[[[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]naftalen-2-carboxamida;

1-[[[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,3S)-4,4-difluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,3S,4R)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;

5-[[[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida;

1-[[[(2R,3R,4S)-3-etil-4-fluoro-3-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;

1-[[[(2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;

5-[[[(2S,4R)-4-fluoro-4-(hidroximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida;

7-metoxi-1-[[[(2S,3R)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida;

1-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 3-metoxi-5-[[(2S,3R)-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]naftalen-2-carboxamida;
 5-[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida;
 8-fluoro-5-[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida;
 5-[[(2S,4R)-4-fluoro-5-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)pirolidin-2-il]metoxi]-3-metoxinaftalen-2-carboxamida;
 1-[[(2S,3S)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3R)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 4-[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinolin-7-carboxamida;
 1-[[(2S,3S)-3-etenil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,4S)-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,4S)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 4-[[(2S,4S)-4-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinolin-7-carboxamida;
 4-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-(propan-2-iloxi)chinolin-7-carboxamida;
 7-etoxi-1-[[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida;
 7-etoxi-1-[[(2S,4S)-4-fluoro-4-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S)-3-ciclopropil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 7-metoxi-1-[[(2S,3R)-5-oxo-3-propilpirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida;
 4-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinolin-7-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4R)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-[[(trideuteriu)metiloxi]izochinolin-6-carboxamida;
 4-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-6-metoxichinazolin-7-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4R)-3-etil-4-metoxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4S)-3-(pentadeuterium)etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metiloxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S)-3-etil-4,4-difluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3R,4R)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3R)-4,4-difluoro-3-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3R,4S)-4-fluoro-4-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-7-carboxamida;
 7-metoxi-1-[[(2S,3S,4R)-4-metoxi-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3R,4R)-4-fluoro-3-(metoximetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4R)-3-etil-4-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S)-3-(2-fluoroetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-6-carboxamida;
 7-etoxi-1-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]izochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-4-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-[[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi]-8-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;

1-{{[(2S,3R)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-4-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-{{[(2S,3R)-3-etil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-8-fluoro-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-{{[(2S,3R)-3-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-{{[(2S,3R,4S)-4-fluoro-3-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-{{[(2S,3S,4S)-3-ciclopropil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-{{[(2S,3S,4R)-3-ciclopropil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-(2-fluoroetil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-{{[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-ilo)izochinolin-6-carboxamida;
 4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-1-{{[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-ilo)izochinolin-6-carboxamida;
 4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-1-{{[(2S)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-(propan-2-ilo)izochinolin-6-carboxamida;
 1-{{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxo(3,4-bisdeuteriu)pirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;
 4-{{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-6-metoxichinolin-7-carboxamida; și
 1-{{[(2S,3R,4R)-4-fluoro-3-(fluorometil)-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a compusului menționat.

11. Compoziție farmaceutică care cuprinde un compus din oricare din revendicările 1-10 sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia și un vehicul, diluant sau purtător farmaceutic acceptabil.

12. Combinație farmaceutică care cuprinde o cantitate eficientă terapeutică a compoziției ce include:

un prim compus, primul compus fiind un compus din oricare din revendicările 1-10 sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia;

un al doilea compus, al doilea compus fiind un inhibitor al kinazei Janus; și

un purtător, vehicul sau diluant farmaceutic acceptabil.

13. Combinație farmaceutică, conform revendicării 12, unde inhibitorul kinazei Janus este selectat din ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib, decernotinib, cerdulatinib, JTE-052, peficitinib, GLPG-0634, INCB-47986, INCB-039110, PF-04965842, XL-019, ABT-494, R-348, GSK-2586184, AC-410, BMS-911543 și PF-06263276.

14. Compus conform revendicării 1, unde compusul este 1-{{[(2S,3S,4S)-4-fluoro-3-metil-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida, sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia.

15. Compus conform revendicării 1, unde compusul este 4-{{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-6-metoxichinazolin-7-carboxamida, sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia.

16. Compus conform revendicării 1, unde compusul este 1-{{[(2S,3S,4S)-3-etil-4-fluoro-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida, sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia.

17. Compus conform revendicării 1, unde compusul este 1-{{[(2R,3R,4S)-3-etil-4-fluoro-3-hidroxi-5-oxopirolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiizochinolin-6-carboxamida, sau o sare farmaceutic acceptabilă al acestuia.

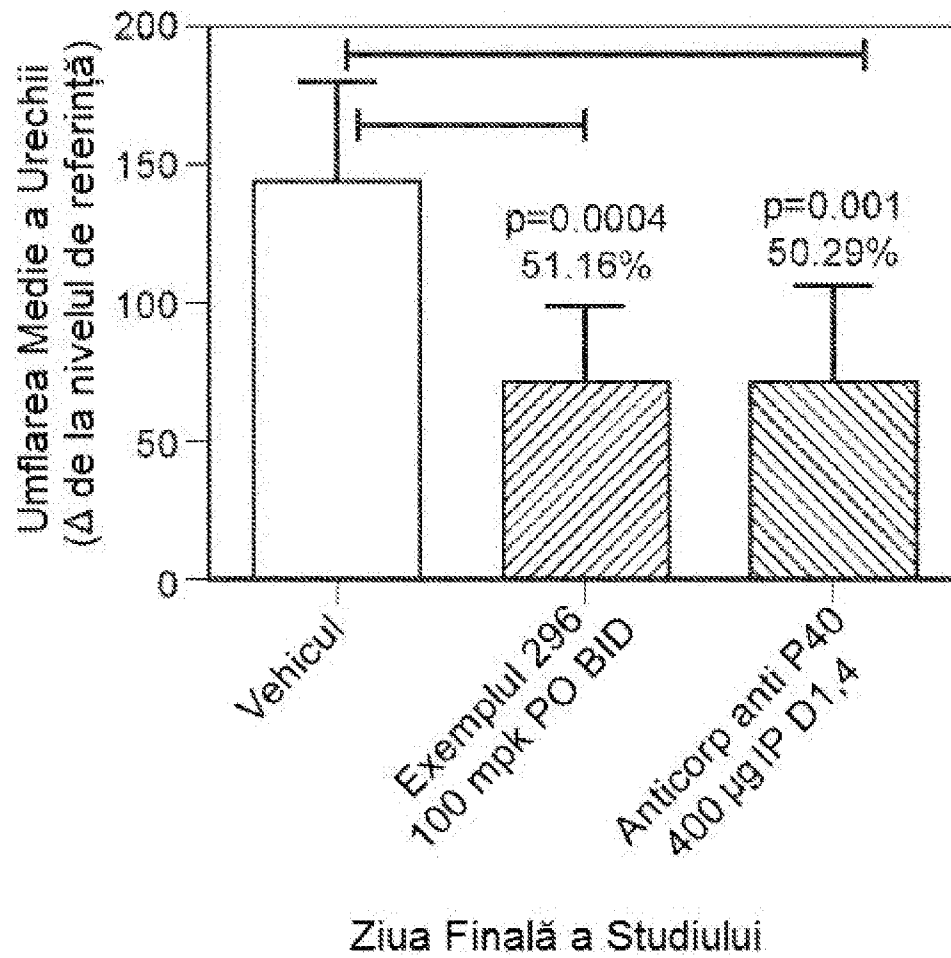


Fig. 1

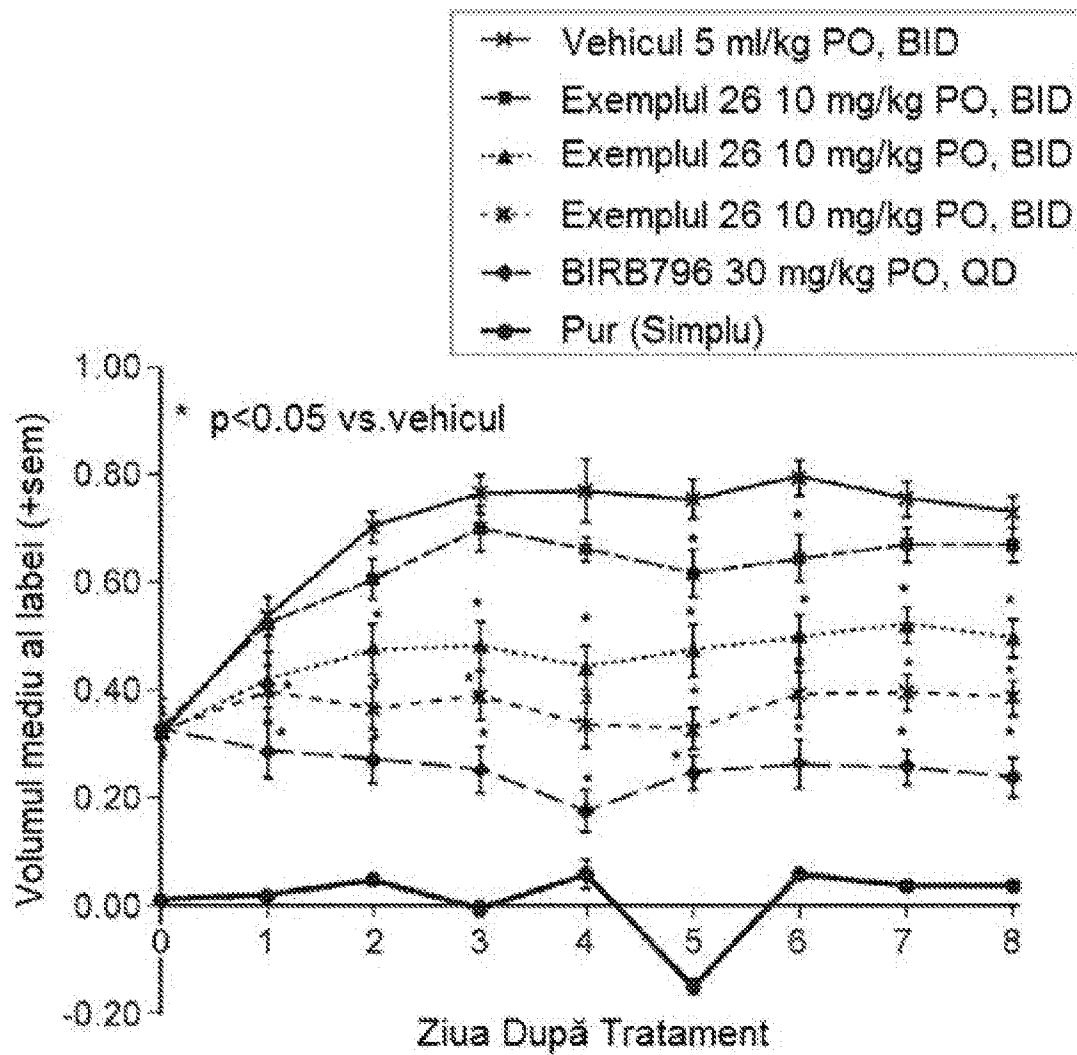


Fig. 2

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2016 0106 (32) Data de prioritate recunoscută: 2014.04.04
 (22) Data depozit: 2015.03.26 Raport de documentare internațională: ☒ da
 (85) Data deschiderii fazei naționale: 2016.09.26
 (86) Cerere internațională: PCT/IB2015/052251, 2015.03.26
 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2015/150995 A1, 2015.10.08
 (71) Solicitant: **PFIZER INC., US**
 (54) **Titlu: Compuși aril sau heteroaril biciclici condensati și utilizarea acestora ca inhibitori IRAK4**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07D 207/26* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 207/273 (2006.01) *C07D 491/056* (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01) *C07C 69/94* (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01) *C07C 235/66* (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01) *C07F 7/18* (2006.01)
C07D 217/24 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 239/86 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01) *A61K 31/472* (2006.01)
C07D 263/24 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

Clasificarea din rubrica II

oxopirrolidin-2-il, naftalen-2-carboxamida, izochinolin-6-carboxamida, chinolin-7-carboxamida, metoxichinazolin-7-carboxamida, inhibitori IRAK4, boli autoimune, boli inflamatorii

"Worldwide" (Espacenet):

Clasificarea din rubrica II

Alkoxy -5- heterocyclylmethoxy -naphthalene-2-carboxamide compounds, oxopyrrolidin-2-yl, methoxy, isoquinoline-6-carboxamide, methoxyquinazoline-7-carboxamide, methoxyquinoline-7-carboxamide, IRAK4 inhibitors, Interleukin 1 receptor associated kinase 4 inhibitors, autoimmune diseases, anti inflammatory conditions

EA, CIS (Eapatis):

Clasificarea din rubrica II

оксопирролидин-2-ил, нафталин-2-карбоксамид, метоксиизохинолин-6-карбоксамид, метоксихинолин-7-карбоксамид, метоксихиназолин-7-карбоксамид, ингибиторы IRAK4, аутоимунные заболевания, воспалительные заболевания

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google Scholar

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	EP 1724268 A1 2006.11.22	1-17
A	EP 0347932 A2 1989.12.27	1-17
A	WO 97/31006 A1 1997.08.28	1-17
A	EP 1777218 A1 2007.04.25	1-17
A	WO 01/04102 A1 2001.01.18	1-17
A	US 3673238 A 1972.06.27	1-17
A	Robert S. Coleman et al. An efficient synthesis of the naphthalene subunits of the protein kinase C inhibitor calphostin C. The Journal of Organic Chemistry, 1991, vol. 56 (4), p. 1357-1359, găsit în Internet la data de 2021.06.14 URL: < https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00004a006 >	1-17
A, D, C	L. Nathan Tumey et al. Identification and optimization of indolo[2,3-c]quinoline inhibitors of IRAK4. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, vol. 24 (9), p. 2066-2072, găsit în Internet la data 2021.06.14 URL: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24726805/ >	1-17

* categoriile speciale ale documentelor citate:

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete

P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării, 2021.06.23	
Examinator, LEVIȚCHI Svetlana	