



MD 4425 C1 2017.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4425** (13) **C1**

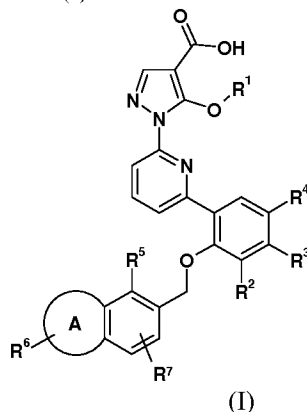
(51) Int.Cl: **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
C07D 231/20 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0019 (22) Data depozit: 2013.09.03 (31) Nr.: 61/697,899 (32) Data: 2012.09.07 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2015.07.31	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.06.30, BOPI nr. 6/2016 (85) 2015.03.16 (86) PCT/US2013/057826, 2013.09.03 (87) WO 2014/039434 A1, 2014.03.13
(71) Solicitant: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, DE (72) Inventatori: BRENNEMAN Jehrod Burnett, US; GINN John David, US; LOWE Michael D., US; SARKO Christopher Ronald, US; TASBER Edward S., US; ZHANG Zhonghua, CN (73) Titular: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, DE (74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana	

(54) Alcoxipirazoli in calitate de activatori ai guanilat-ciclazei solubile**(57) Rezumat:**

1
Prezenta invenție se referă la compuși cu formula (I):



2
și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora, unde A este o grupare heterociclic saturată cu 5...7 membri, conținând un atom de azot și opțional un atom de oxigen; R¹ este un alchil C₁₋₄ substituit opțional cu o grupare metoxi; R² este selectat dintre H, F, Cl, alchil C₁₋₃, -CN, -OMe și -CF₃; R³ este selectat dintre H și -CH₃; R⁴ este selectat dintre H, F, -CH₃ și -OMe; R⁵ este selectat dintre H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F și -OMe; R⁶ este legat de azotul din gruparea A și este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, -(CH₂)_n-cicloalchil C₃₋₆, -C(O)-alchil C₁₋₆, -(CH₂)_n-heterociclic, -(CH₂)_n-aril, -(CH₂)_n-heteroaril, -SO₂-aril, SO₂-alchil C₁₋₆; R⁷ este selectat dintre H, -CH₃, -CH₂CH₃,

MD 4425 C1 2017.01.31

-CF₃, F și -CN.

Invenția se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice, care cuprind acești compuși, la metode de utilizare a acestora în

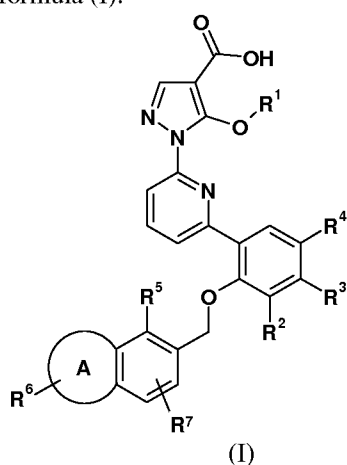
tratamentul diverselor boli și tulburări, care pot fi atenuate prin activarea sau potențarea guanilat-ciclazei solubile.

Revendicări: 27

(54) Alkoxy pyrazoles as soluble guanylate cyclase activators

(57) Abstract:

The present invention relates to compounds of formula (I):



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is a 5-7 membered saturated heterocyclyl group containing one nitrogen and optionally one oxygen; R¹ is C₁₋₄alkyl

optionally substituted with a methoxy group; R² is selected from H, F, Cl, C₁₋₃alkyl, -CN, -OMe and -CF₃; R³ is selected from H and -CH₃; R⁴ is selected from H, F, -CH₃ and OMe; R⁵ is selected from H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F and OMe; R⁶ is bonded to the nitrogen on A and is selected from H, C₁₋₆ alkyl, -(CH₂)_nC₃₋₆ cycloalkyl, -C(O)C₁₋₆ alkyl, -(CH₂)_n heterocyclyl, -(CH₂)_naryl, -(CH₂)_nheteroaryl, -SO₂aryl, -SO₂C₁₋₆ alkyl; R⁷ is selected from H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F and -CN.

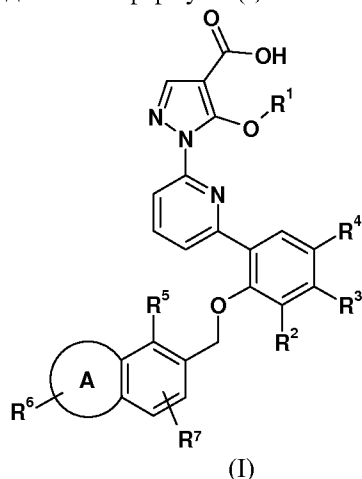
The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders that can be alleviated through activation or potentiation of soluble guanylate cyclase.

Claims: 27

(54) Алкоксипиразолы в качестве активаторов растворимой формы гуанилат циклазы

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



и их фармацевтически приемлемым солям, где А является 5...7-членной насыщенной гетероциклической группой, содержащей один атом азота и по выбору один атом кислорода; R¹ представляет C₁₋₄ алкил по

выбору замещенный метокси группой; R² выбран из H, F, Cl, C₁₋₃ алкил, -CN, -OMe и -CF₃; R³ выбран из H и -CH₃; R⁴ выбран из H, F, -CH₃ и -OMe; R⁵ выбран из H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F и -OMe; R⁶ является связанным с азотом группы А и выбран из H, C₁₋₆ алкил, -(CH₂)_n C₃₋₆ циклоалкил, -C(O)C₁₋₆ алкил, -(CH₂)_n-гетероциклил, -(CH₂)_n арил -(CH₂)_n-гетероарил, -SO₂-арил, SO₂C₁₋₆ алкил; R⁷ выбран из H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F и -CN.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, к способам использования этих соединений для лечения различных заболеваний и расстройств, течение которых можно облегчить путем активации или потенциации растворимой гуанилат циклазы.

П. формулы: 27

Descriere:

Prezenta invenție se referă la compuși heterociclici, care sunt utili în calitate de activatori ai guanilat-ciclazei solubile și sunt astfel utili pentru tratarea diverselor boli, care sunt mediate sau susținute de scăderea sau diminuarea activității guanilat-ciclazei solubile, inclusiv a bolilor cardiovasculare, bolilor renale, diabetului zaharat, tulburărilor fibrotice, tulburărilor urologice, tulburărilor neurologice și tulburărilor inflamatorii. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice, care cuprind acești compuși, la procedee de utilizare a acestor compuși în tratamentul diverselor boli și tulburări, la procedee de preparare a compușilor respectivi și intermediarilor utili în procedeele date.

Guanilat-ciclaza solubilă (GCs) este un receptor al oxidului nitric (NO), care se găsește în citoplasma mai multor tipuri de celule. La om, GCs funcțională este un heterodimer compus din subunitatea alfa 1 sau alfa 2 combinată cu subunitatea beta 1, care are o grupare prostetică hem. În condiții nefiziopatologice, legarea NO de hemul GCs activează enzima pentru catalizarea conversiei guanozin-5'-trifosfat (GTP) în guanozin monofosfat ciclic (GMPc). GMPc este un al doilea mesager care exercită acțiune prin modularea izoformelor proteinei kinază (PKG) dependentă de GMPc, fosfodiesterazelor și canalelor ionice dependente de GMPc. Astfel, s-a demonstrat că GCs modulează numeroase căi asociate cu boli, inclusiv hipertensiunea arterială, hipertensiunea pulmonară, ateroscleroza, insuficiența cardiacă, ciroza hepatică, fibroza renală și disfuncția erectilă [1], [2].

În condiții normale, în GCs fierul există în starea bivalentă, fiind capabil să se lege de NO și monoxidul de carbon (CO). Cu toate acestea, în condiții de stres oxidativ, care poate apărea în diverse boli, rapoartele publicate indică faptul că fierul hemului devine oxidat în starea trivalentă, fiind incapabil de a fi activat de NO sau CO. S-a emis ipoteza că incapacitatea NO de a semnaliza prin GCs cu un fier oxidat al hemului contribuie la procesele bolii. Recent, au fost descrise două clase noi de compuși care intensifică activitatea GCs într-un mod dependent de hem (stimulatori ai GCs) și într-un mod independent de hem (activatori ai GCs). Activitatea stimulatorilor GCs sinergizează cu NO pentru a spori producția de GMPc, în timp ce activatorii GCs sunt doar aditivi cu NO pentru a spori nivelurile de GMPc [1]. Atât stimulatorii, cât și activatorii GCs au demonstrat avantaje în modelele animale de boală. Activatorii GCs oferă avantajul de a fi capabili să vizeze în mod preferențial forma bolnavă, nefuncțională a enzimei. Activatorii GCs includ BAY 58-2667 (cinaciguat) [3] și HMR-1766 (ataciguat) [4].

NO are un rol important în menținerea funcției celulare și tisulare normale. Cu toate acestea, semnalizarea adecvată în calea NO poate fi perturbată în mai multe etape. Semnalizarea NO poate fi afectată de nivelurile reduse ale enzimelor sintetazei oxidului nitric (NOS), ale activității NOS, biodisponibilității NO, nivelurile GCs și activitatea GCs. Activatorii GCs au potențialul de a evita impedimentul funcțional produs de toate aceste deficiențe. Dat fiind că activarea GCs are loc în aval față de sinteza NO sau disponibilitatea NO, aceste deficiențe nu vor afecta activitatea activatorilor GCs. Așa cum s-a descris mai sus, activitatea GCs, în care funcția este perturbată de oxidarea fierului hemic, va fi corectată de către activatorii GCs. Astfel, activatorii GCs au potențialul de a oferi avantaje în diverse boli cauzate de semnalizarea defectuoasă în calea NO.

Activarea GCs are potențialul de a oferi avantaje terapeutice pentru ateroscleroză și arterioscleroză. S-a demonstrat că tratamentul cu cinaciguat previne hiperplazia neointimală după denudarea endotelială de deteriorarea cu broșă a arterei carotide la șobolani [5]. Ataciguatul a inhibat formarea plăcii aterosclerotice la șoarecii ApoE^{-/-}, care au fost hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi [6]. Producția scăzută de NO la șoarecii cu deficit de sintetază a oxidului nitric endotelial (eNOS) a dus la sporirea inflamației vasculare și rezistenței la insulină ca răspuns la excesul de nutrienți. În același studiu, inhibitorul fosfodiesterazei 5 (PDE5) sildenafil a redus inflamația vasculară și rezistența la insulină la șoarecii hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi [7]. În cele din urmă, după deteriorarea cu balonul-cateter a arterelor carotide ale șobolanilor *in vivo*, un stimulator al GCs (YC-1) a inhibat formarea neotimei [8].

Complicațiile cauzate de diabet pot fi reduse prin activarea GCs. Suprimarea, indusă de glucoză, a eliberării glucagonului se pierde în insulele pancreatice lipsite de PKG, sugerând astfel rolul producției de GMPc mediată de GCs în reglarea glucozei [9].

Este bine stabilit clinic că sporirea GMPc prin tratamentul cu inhibitori PDE5 este eficace pentru tratamentul disfuncției erectile (DE). Cu toate acestea, 30% dintre pacienții ce suferă de DE sunt rezistenți la tratamentul cu inhibitori PDE5 [10]. Stimulatorul de GCs BAY-41-2272 este capabil să relaxeze mușchiul corpilor cavernoși într-un mod dependent de GCs, sugerând astfel că activitatea sporită a GCs ar putea oferi avantaje în tratarea pacienților care suferă de DE [11]. În plus, stimulatorii GCs și activatorii GCs folosiți individual sau în combinație cu inhibitorul PDE5 au fost capabili să trateze DE în modelele animale [12].

Există dovezi că activarea GCs poate fi utilă în prevenirea fibrozei tisulare, inclusiv a plămânului, ficatului și rinichiului. Se consideră că procesele tranziției epitelial mezenchimale (TEM) și transformarea fibroblastului în miofibroblast contribuie la fibroza tisulară. În cazul în care cinaciguat sau BAY 41-2272 a fost combinat cu sildenafil, transformarea fibroblastului pulmonar în miofibroblast a fost inhibată [13]. NO este capabil să inhibe TEM a celulelor epiteliale alveolare [14], sugerând că activarea GCs este implicată în procesul dat. De asemenea, s-a dovedit că NO inhibă semnalizarea TGF beta glomerulară [15], ceea ce indică că activarea GCs poate inhiba scleroza glomerulară. Într-un model de ser porc și model de tetraclorură de carbon a fibrozei hepatice, un activator al GCs (BAY 60-2260) a fost eficient în inhibarea fibrozei [16].

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea folosind cinaciguatul activator al GCs pentru tratamentul insuficienței cardiace decompensate acute [17]. Acest lucru corespunde rezultatelor obținute de la un model canin de insuficiență cardiacă indusă de tachypacing, în care infuzia intravenoasă acută de cinaciguat a fost capabilă să producă descărcare cardiacă [18]. Într-un model de insuficiență cardiacă cronică indusă de infarctul miocardic la șobolani, HMR 1766 a îmbunătățit funcția cardiacă și a redus fibroza cardiacă, care a fost ulterior amplificată de ramipril [19].

Activatorii GCs pot fi utilizați pentru tratarea hipertensiunii. Acest lucru s-a demonstrat în mod clar în studiile clinice în care doza de cinaciguat se titrează în funcție de mărimea reducerii tensiunii arteriale obținute [17]. Studiile preclinice, care folosesc cinaciguat, au demonstrat anterior capacitatea activării GCs de a reduce tensiunea arterială [20]. Concluzii similare au fost raportate folosind, de asemenea, activatorul GCs HMR 1766 [4].

Activarea GCs are potențialul de a reduce inflamația prin efectele asupra endoteliului. BAY 41-2272 și un donator NO au inhibat rularea și aderența leucocitelor la șoarecii cu deficit de eNOS (sintetaza oxidului nitric endotelial). Acest lucru s-a dovedit a fi mediat de suprimarea expresiei moleculei de aderență P-selectin [21]. S-a dovedit că inhibitorii NOS și GCs sporesc expresia ICAM indusă de endotoxină (LPS) pe vasele de microcirculație mezenterice. Acest lucru a fost redus de un donator NO într-o manieră dependentă de GMPc. Tratamentul șoarecilor cu inhibitori NOS sau GCs a sporit migrarea, rularea, precum și aderența neutrofilelor indusă de LPS sau carragenină [22].

S-a demonstrat că activarea GCs oferă protecție față de leziunile de ischemie-reperfuzie folosind BAY 58-2667 atât *in vivo*, cât și într-un model de inimă izolată [23]. Rezultate similare au fost obținute folosind același compus într-un model canin de oprire cardioplegică a inimii și circulație extracorporală [24].

Unele studii au indicat că activarea GCs poate avea efecte antinociceptive. În modelele de diabet indus de streptozotocină supuse nocicepției la șoareci (testul de zbatere) și șobolani (hiperalgezia lăbilor), creșterea nivelurilor de GMPc prin administrarea sildenafilului a blocat răspunsul la durere, care la rândul său a fost anulat de un inhibitor NOS sau GCs [25]. S-a demonstrat că inhibitorul GCs 1*H*-1,2,4-oxadiazolo-4,2-*a*-chinoxalin-1-onă (ODQ) blochează efectele antinociceptive ale diverșilor agenți, inclusiv ale meloxicamului și difenil diselenidei într-un model de durere indusă de formol [26] [27] și xilazinei într-un model de presiune asupra labelor [28]. În plus, ataciguatul a fost antinociceptiv în modelul caragenan de hiperalgezie termică declanșată inflamatorie și modelul protejat de leziuni ale nervilor cauzate de durerea neuropatică la șoareci [29].

S-a demonstrat că inhibarea PDE9, o fosfodiesterază specifică pentru GMPc exprimată în creier, îmbunătățește potențarea pe termen lung [30]. În sistemul nervos central, GCs este principala enzimă care catalizează formarea GMPc [31]. Astfel, activarea GCs poate fi benefică în tratarea bolii Alzheimer și Parkinson.

Într-un studiu clinic de faza II, stimulatorul GCs riociguat a fost eficient în tratarea hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice și hipertensiunii arteriale pulmonare [32]. Aceste constatări extind studiile preclinice în care BAY 41-2272 și cinaciguatul au

redus hipertensiunea pulmonară în modelele de șoareci [33] și miei [34]. Rezultate similare au fost obținute folosind HMR 1766 într-un model de șoareci cu hipertensiune pulmonară [35].

5 Activarea GCs poate trata boala renală cronică. Atât BAY 58-2667, cât și HMR 1766 au îmbunătățit funcția și structura renală într-un model de nefrectomie subtotală la șobolani ce suferă de boala renală [36], [37]. Funcția renală îmbunătățită și supraviețuirea au fost asigurate de tratamentul cu BAY 58-2667 la șobolani transgenici cu renină hipertensivă (TG(mRen2)27 șobolani) tratați cu un inhibitor NOS [20]. Tratamentul cu BAY 41-2272 a păstrat funcția și structura renală într-un model cronic de boală renală la șobolani indusă de uninefrectomie și tratamentul cu anticorpi anti-thy1 [38].

10 Bolile cauzate de coagularea excesivă a sângelui pot fi tratate cu activatori GCs. Activarea GCs folosind BAY 58-2667 a fost capabilă să inhibe agregarea plachetară indusă de către diverși stimuli *ex vivo*. În plus, acest compus a inhibat formarea trombilor *in vivo* la șoareci și a prelungit perioada de sângerare [3]. Într-un alt studiu cu folosirea HMR 1766, activarea trombocitelor *in vivo* a fost inhibată la șobolani tratați cu streptozotocin [39].

15 Activarea GCs poate fi, de asemenea, benefică în tratamentul tulburărilor urologice [40]. Acest fapt este susținut de studii clinice cu folosirea inhibitorului PDE5 vardenafil [41]. Stimulatorul guanilatciclazei solubile BAY 41-8543 a fost capabil să inhibe proliferarea celulelor musculare netede ale prostatei, uretrei și vezicii urinare folosind probe de pacienți [42], oferind astfel o dovadă în plus în susținerea utilității tratării tulburărilor urologice cu activatori ai GCs.

20 Studiile de mai sus oferă dovezi pentru utilizarea activatorilor GCs în tratarea bolilor cardiovasculare, care includ hipertensiunea, ateroscleroza, boala arterială periferică, restenoza, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, vasospasmul coronarian, vasospasmul cerebral, ischemia/leziunile de reperfuție, hipertensiunea pulmonară tromboembolică, hipertensiunea arterială pulmonară, angina stabilă și instabilă, tulburările tromboembolice. În plus, activatorii GCs pot trata boala renală, diabetul, tulburările fibrotice, inclusiv cele ale ficatului, rinichilor și plămânilor, tulburările urologice, inclusiv vezica hiperactivă, hiperplazia benignă de prostată, și disfuncția erectilă, și tulburările neurologice, inclusiv boala Alzheimer, boala Parkinson, precum și durerea neuropatică.

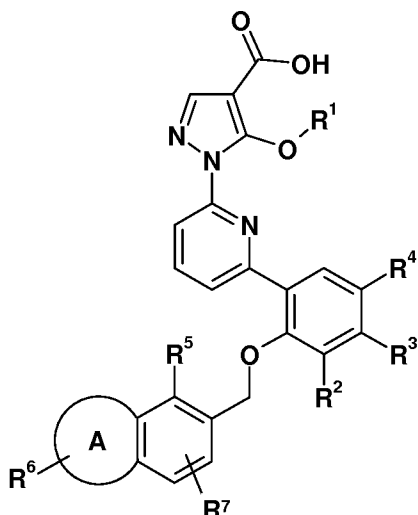
25 Tratamentul cu activatori ai GCs poate oferi, de asemenea, beneficii în tulburările inflamatorii, cum ar fi psoriazisul, scleroza multiplă, artrita, astmul, și boala pulmonară obstructivă cronică.

30 Prezentă invenție se referă la compuși noi, care activează sau intensifică GCs și sunt astfel utili în tratarea diverselor boli și tulburări, ce includ bolile cardiovasculare, inflamatorii și renale, care pot fi atenuate prin activarea sau intensificarea GCs. Prezentă invenție se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice, care cuprind acești compuși, la procedee de utilizare a acestor compuși în tratamentul diverselor boli și tulburări, la procedee de preparare a acestor compuși și intermediari utili în procedeele date.

35 Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la activatori ai guanilat-ciclazei solubile având proprietăți de solubilitate ce corespund proprietăților farmacocinetice acceptabile. După cum se cunoaște în domeniu, compușii slab solubili pot suferi de expunere umană slabă. Se preconizează ca compușii propuși în prezenta invenție să aibă proprietăți de expunere compatibile cu cele ale unui medicament adecvat.

40 Într-un alt aspect, prezenta invenție prezintă compuși cu proprietăți de stabilitate metabolică compatibile cu proprietățile farmacocinetice acceptabile. După cum se cunoaște în domeniu, compușii cu stabilitate metabolică slabă nu pot atinge ușor nivelurile terapeutice dorite. Se preconizează ca compușii propuși în prezenta invenție să aibă proprietăți de stabilitate metabolică compatibile cu cele ale unui medicament adecvat.

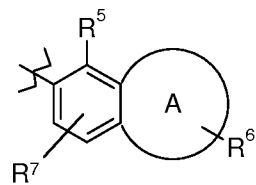
45 Într-o variantă de executare se prezintă compuși cu formula I



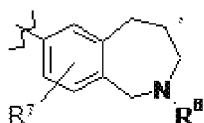
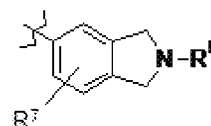
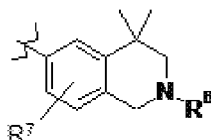
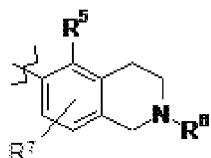
I

unde:

- 5 A este o grupare heterociclic saturată cu 5...7 membri, conținând un azot și opțional un oxigen, unde un carbon din gruparea heterociclic menționată este substituit opțional cu una sau două grupări selectate dintre alchil C₁₋₃ și oxo;
- R¹ este alchil C₁₋₄ substituit opțional cu o grupare metoxi;
- R² este selectat dintre H, F, Cl, alchil C₁₋₃, -CN, -OMe și -CF₃;
- 10 R³ este selectat dintre H și -CH₃;
- R⁴ este selectat dintre H, F, -CH₃ și -OMe;
- R⁵ este selectat dintre H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F și -OMe;
- R⁶ este legat de azotul din gruparea A și este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, -(CH₂)_nC₃₋₆-cicloalchil, -C(O)C₁₋₆-alchil, -(CH₂)_n heterociclic, -(CH₂)_n-aril, -(CH₂)_n-heteroaril, SO₂C₁₋₆-alchil, unde C₁₋₆-alchil, -(CH₂)_n heterociclic, -(CH₂)_n cicloalchil, -(CH₂)_n aril și -(CH₂)_n heteroaril menționate sunt substituite opțional cu 1-4 grupări selectate independent
- 15 dintre alchil C₁₋₃, halogen, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OH, oxo, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH, și -SO₂CH₃;
- R⁷ este selectat dintre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, și -CN;
- n este 0, 1 sau 2 sau o sare a acestuia.
- 20 Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în varianta de executare de mai sus, unde:
- A este o grupare heterociclic saturată cu 5...7 membri, conținând un azot, unde un carbon din gruparea heterociclic menționată este substituit opțional cu una sau două grupări alchil C₁₋₃;
- 25 R¹ este alchil C₁₋₃;
- R² este selectat dintre H, F, Cl, alchil C₁₋₃, -CN, -OMe și -CF₃;
- R³ este selectat dintre H și -CH₃;
- R⁴ este selectat dintre H și F;
- R⁵ este selectat dintre H, Cl și -CH₃;
- 30 R⁶ este legat de azotul din gruparea A și este selectat dintre H, alchil C₁₋₆, -(CH₂)_nC₃₋₆-cicloalchil, -C(O)C₁₋₆-alchil, -(CH₂)_n heterociclic, -(CH₂)_n aril și -(CH₂)_n heteroaril, unde alchil C₁₋₆, -(CH₂)_n heterociclic, -(CH₂)_n cicloalchil, -(CH₂)_n aril și -(CH₂)_n heteroaril menționate sunt substituite opțional cu 1-4 grupări selectate independent dintre alchil C₁₋₃, halogen, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OH și -SO₂CH₃;
- 35 R⁷ este H;
- și
- n este 0, 1 sau 2;
- sau o sare a acestuia.
- Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în una dintre variantele de
- 40 executare de mai sus, unde:
- R¹ este metil, etil sau izopropil; și gruparea



este selectată dintre:



5 sau o sare a acestora.

Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în una dintre variantele de executare de mai sus, unde:

R^2 este selectat dintre $-\text{CH}_3$, F, Cl, și $-\text{CF}_3$; și

10 R^6 este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ cicloalchil, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alchil și $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclil, unde alchil C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalchil și $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclil menționate sunt substituite opțional cu 1-4 grupări selectate independent dintre alchil C_{1-3} , halogen, alcoxi C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ și $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

sau o sare a acestora.

15 Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în una dintre variantele de executare de mai sus, unde heterociclilul menționat în R^6 este selectat dintre oxetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptanil, [1,4]dioxanil, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanil, 1-oxaspiro[4.5]decanil și pirolidin-2-onă;

heteroarilul menționat în R^6 este selectat dintre imidazolil, izoxazolil, pirazinil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, tiazolil și 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolil;

20 și arilul menționat în R^6 este fenil;

sau o sare a acestora.

Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în una dintre variantele de executare de mai sus, unde:

25 R^6 este $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclil, unde heterociclilul menționat este selectat dintre oxetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptanil, [1,4]dioxanil, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanil și 1-oxaspiro[4.5]decanil;

sau o sare a acestora.

Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în una dintre variantele de executare de mai sus, unde:

30 R^2 este $-\text{CH}_3$;

R^3 este H;

R^4 este H sau $-\text{CH}_3$;

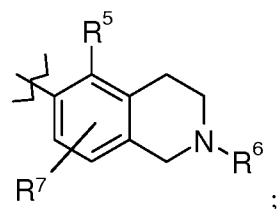
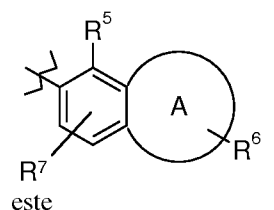
R^5 este H, sau $-\text{CH}_3$;

R^7 este în poziția para față de R^5 și este H, $-\text{CH}_3$ sau $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

35 sau o sare a acestora.

Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în una dintre variantele de executare de mai sus, unde:

gruparea



sau o sare a acestora.

5

Intr-o altă variantă de executare se propun compuși descriși în una dintre variantele de executare de mai sus, unde:

R^3 este H; și

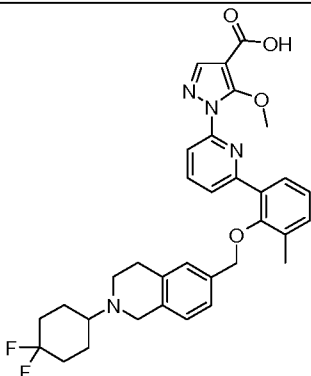
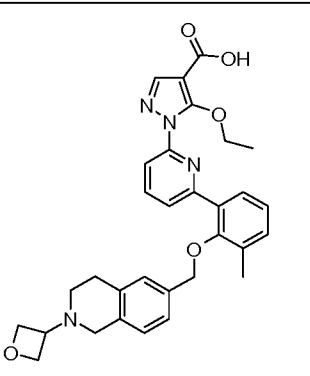
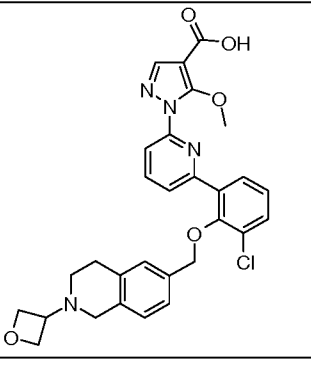
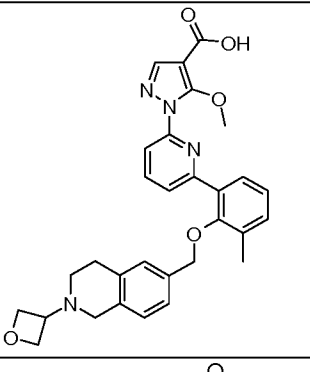
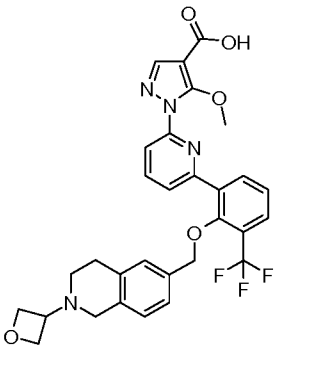
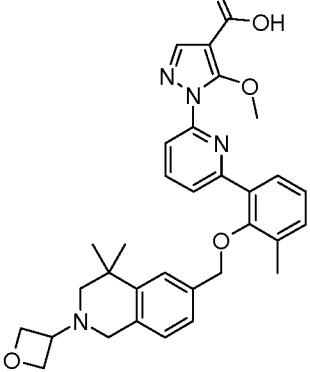
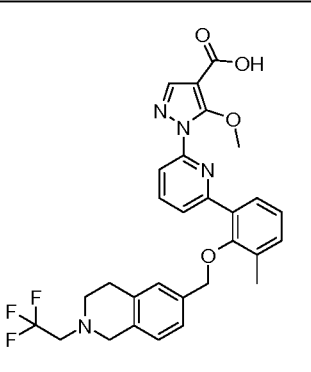
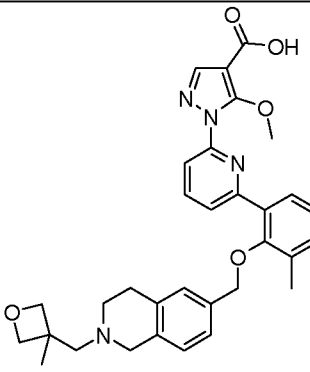
R^4 este H; sau o sare a acestora.

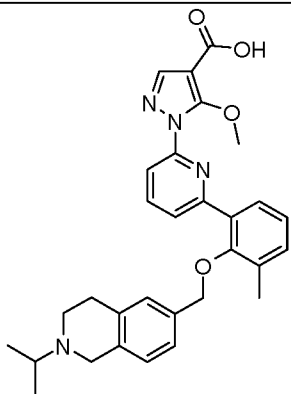
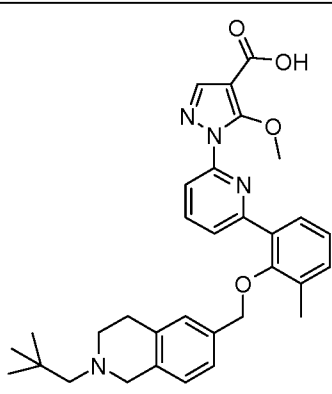
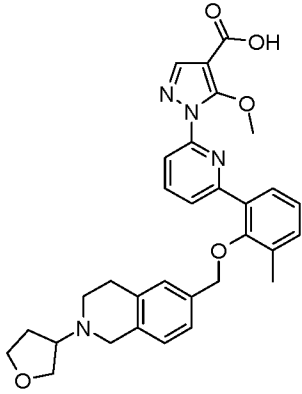
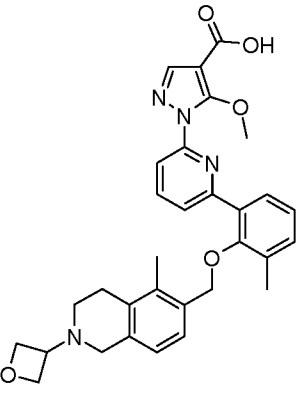
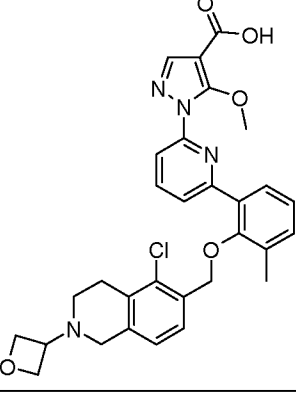
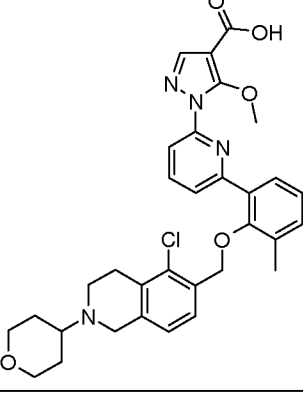
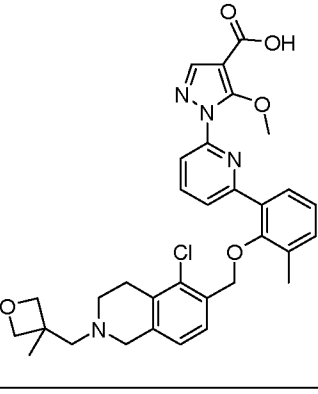
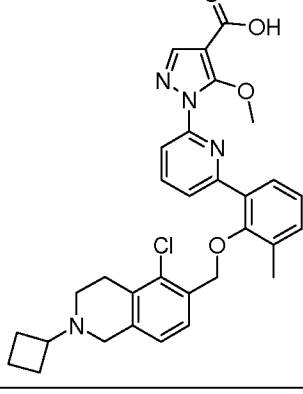
10

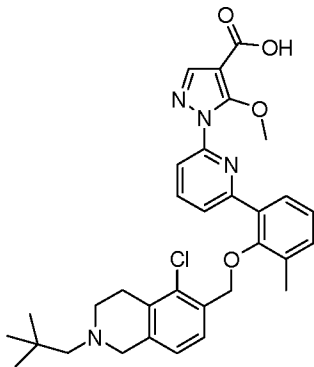
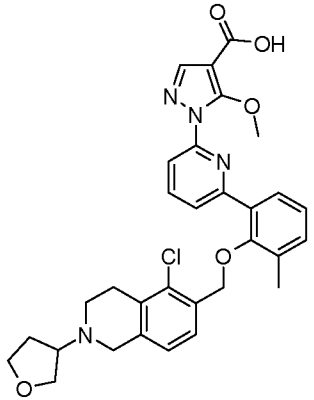
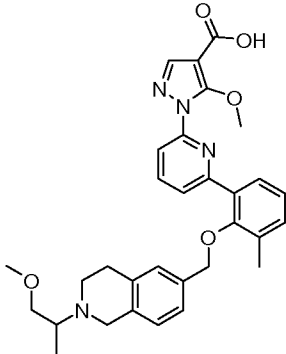
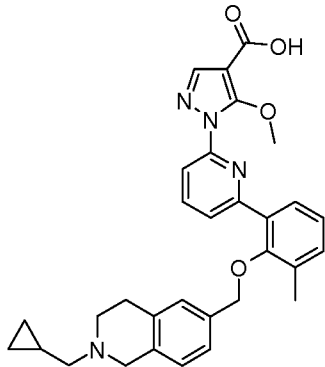
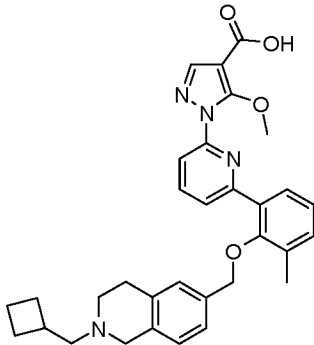
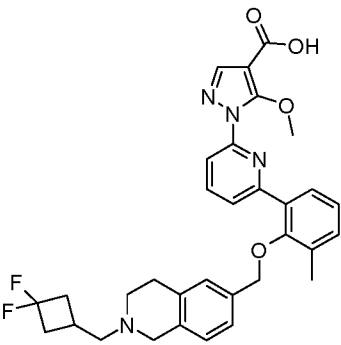
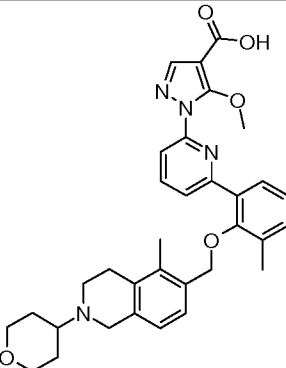
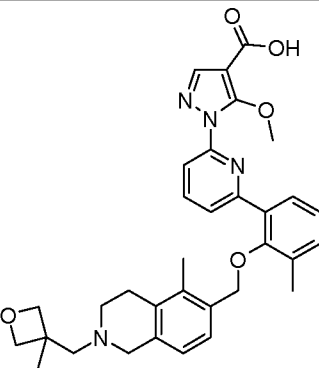
Tabelul 1 prezintă compuși tipici ai invenției care pot fi preparați folosind schemele generale de sinteză, exemplele și metodele cunoscute în domeniu.

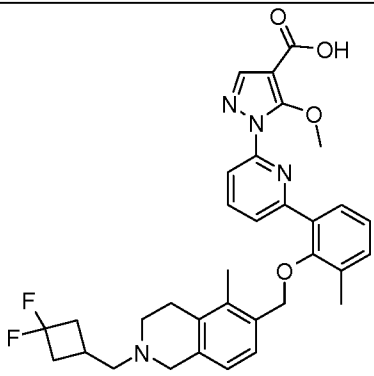
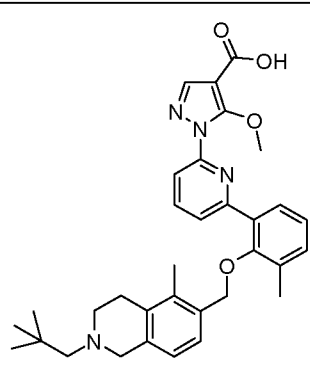
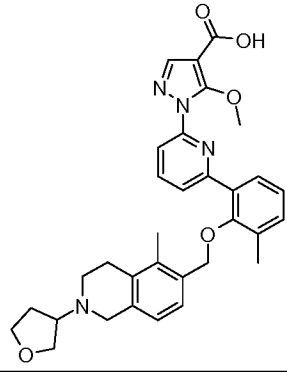
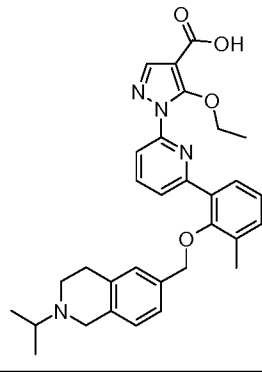
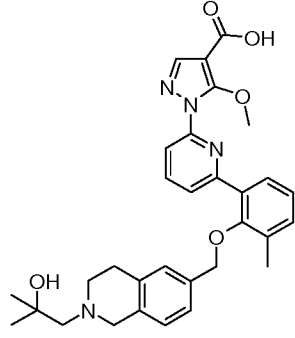
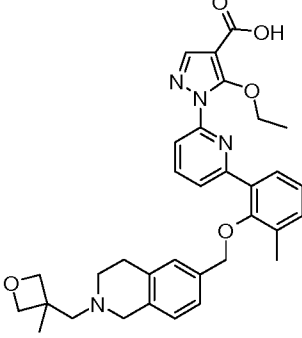
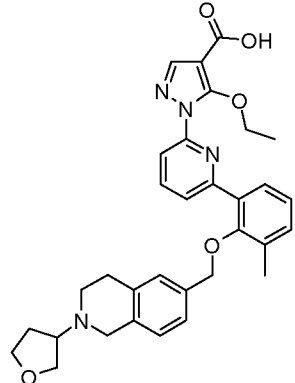
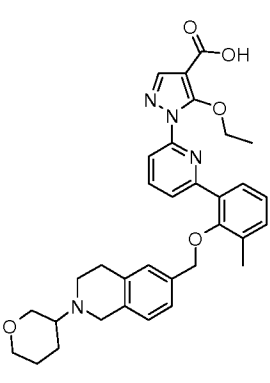
Tabelul 1

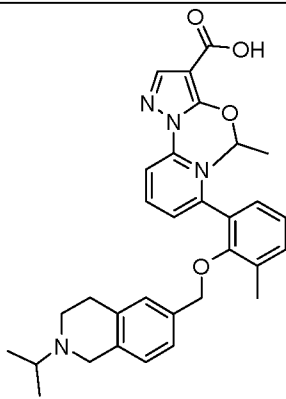
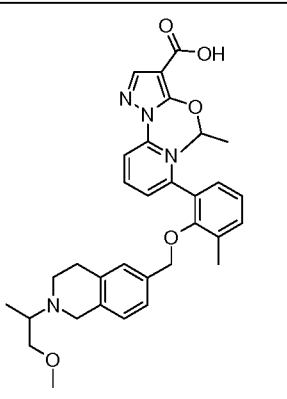
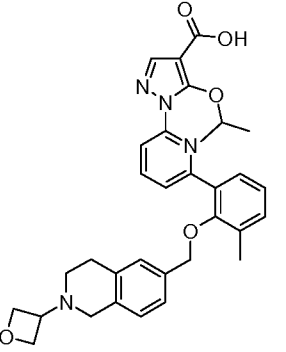
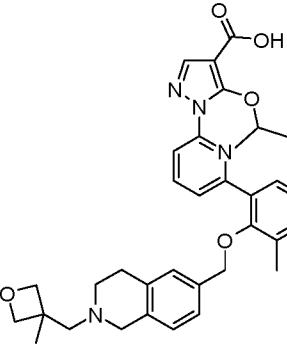
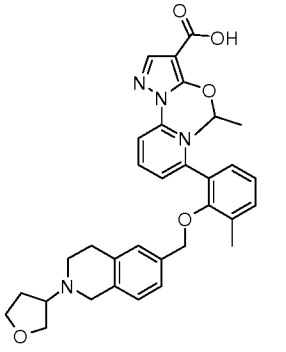
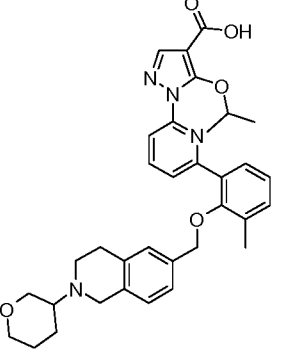
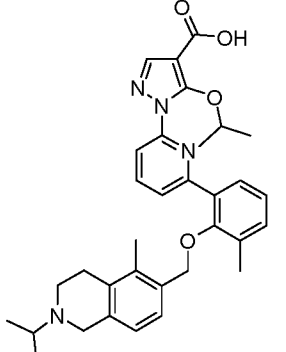
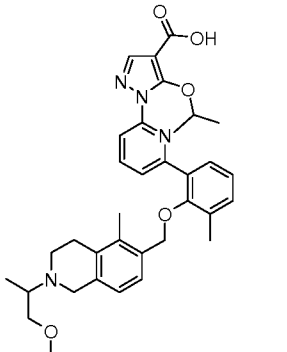
Nr. comp.	Structura	Nr. comp.	Structura
1		2	
3		4	

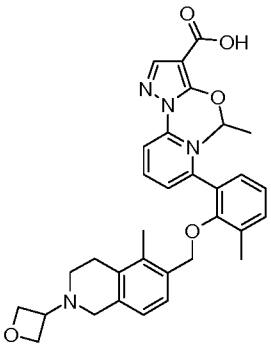
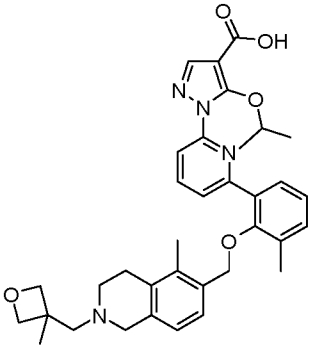
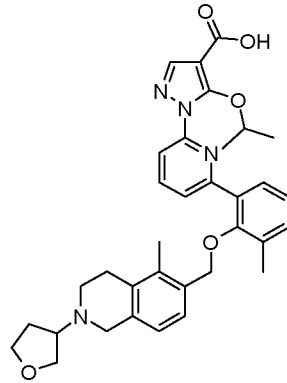
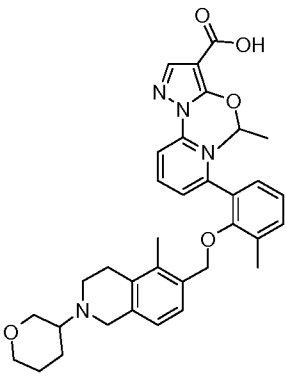
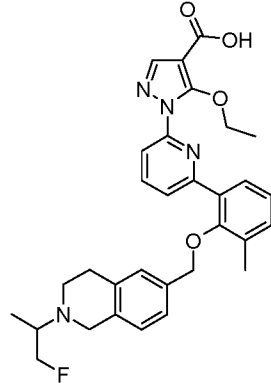
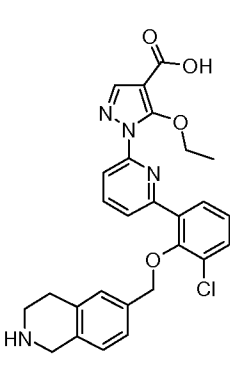
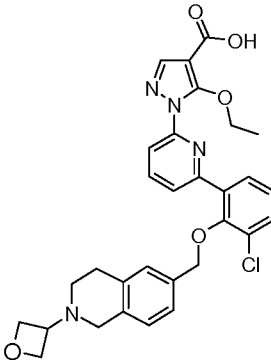
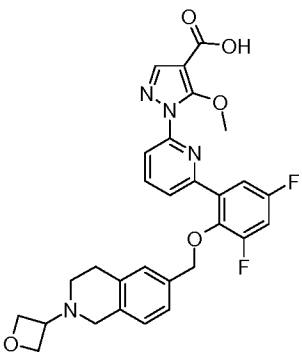
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

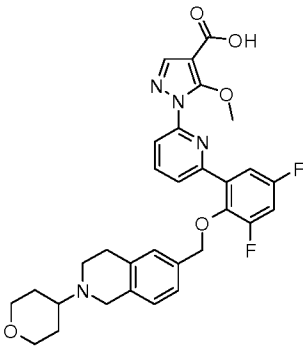
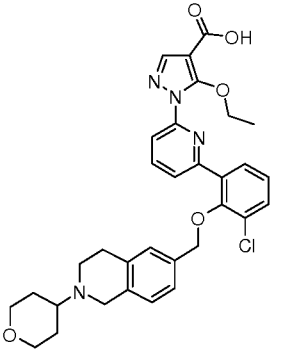
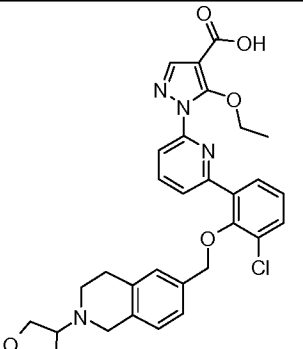
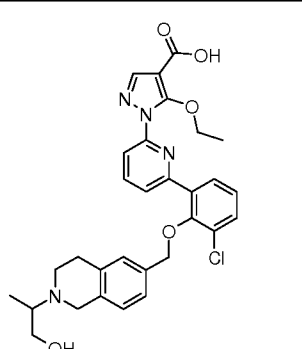
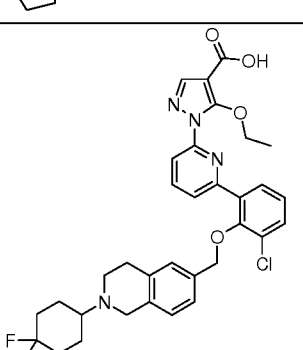
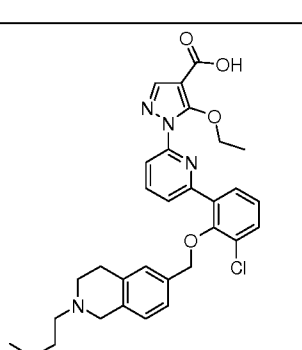
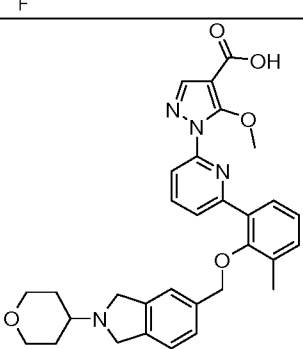
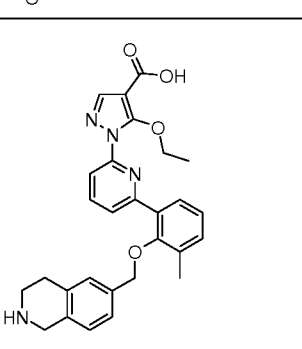
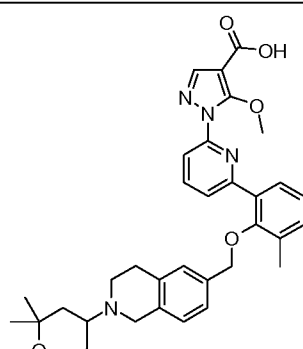
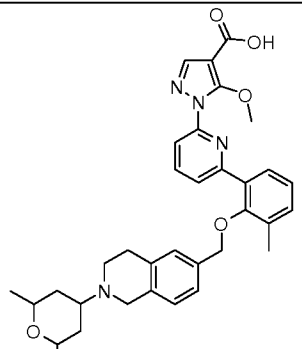
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

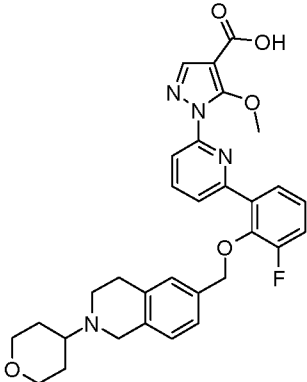
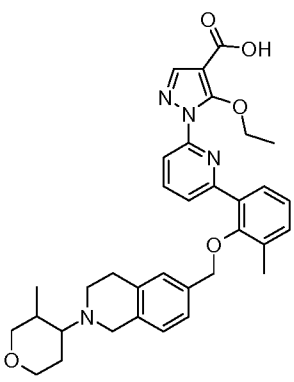
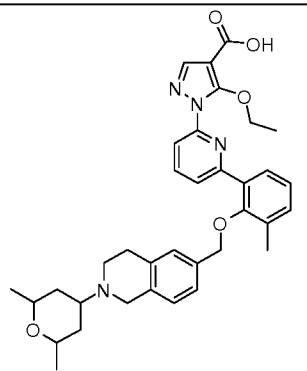
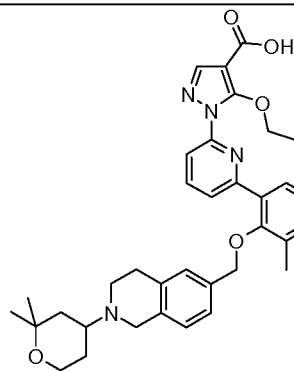
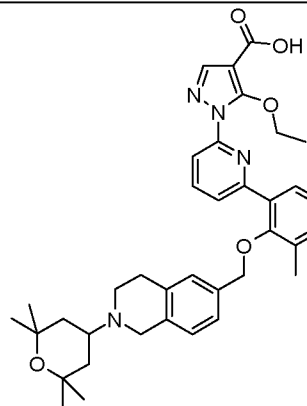
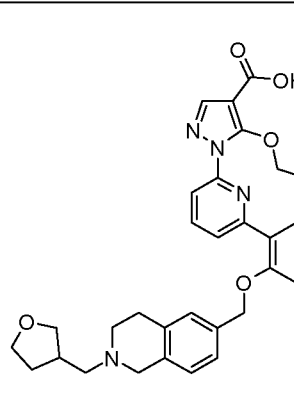
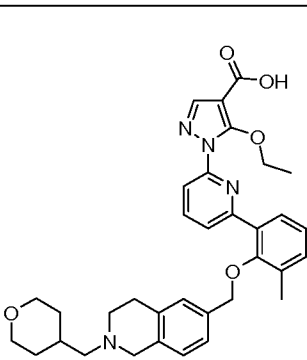
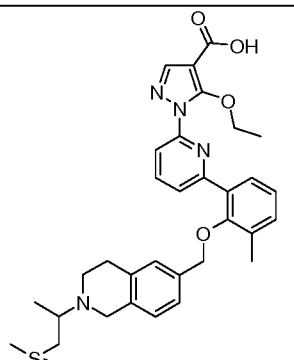
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

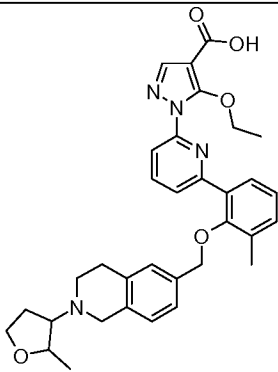
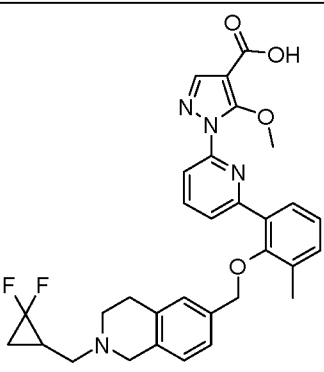
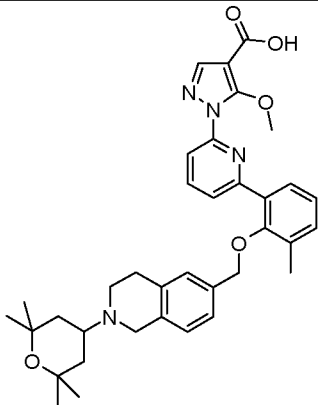
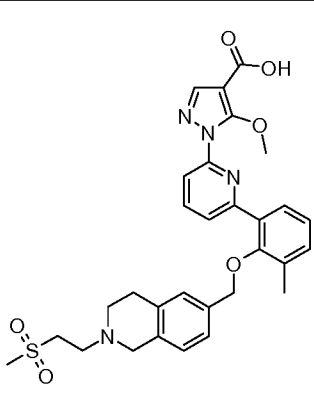
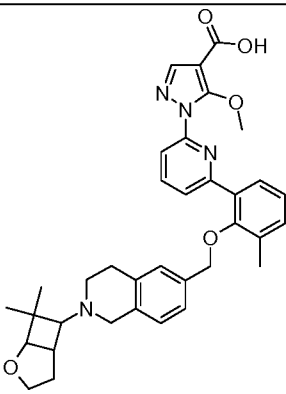
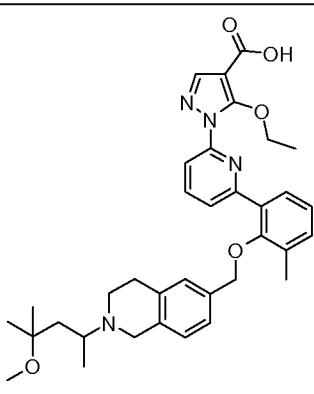
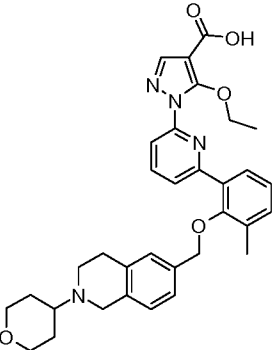
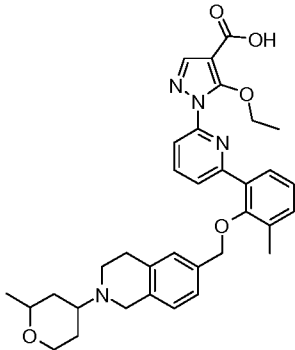
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

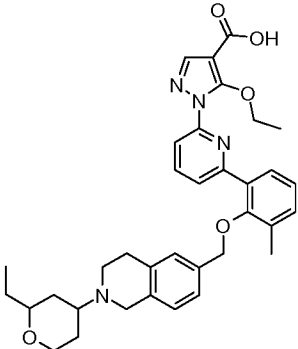
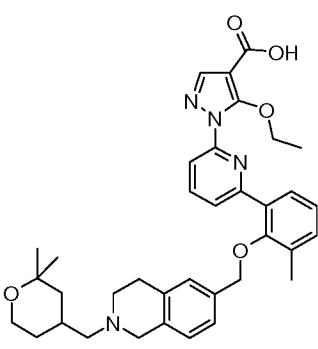
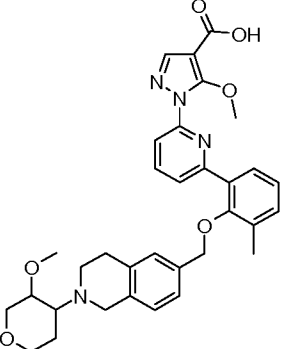
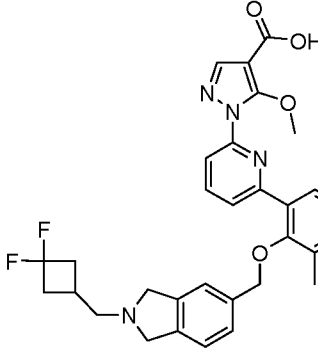
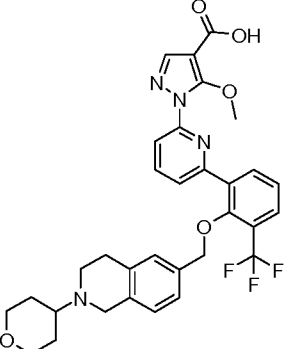
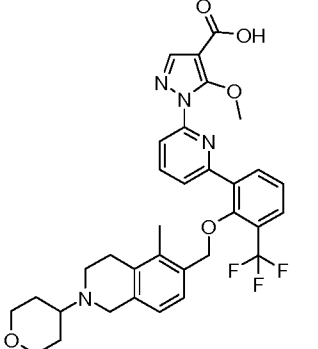
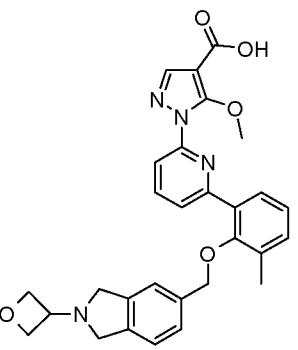
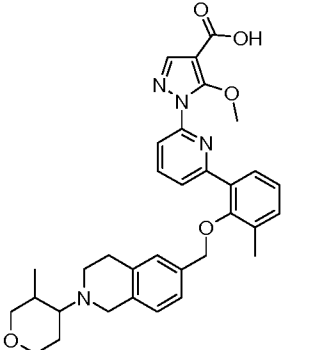
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

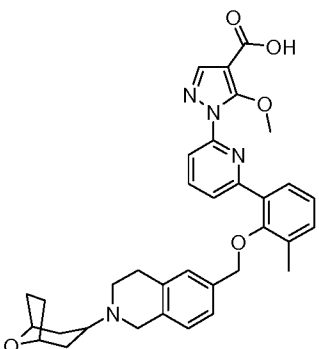
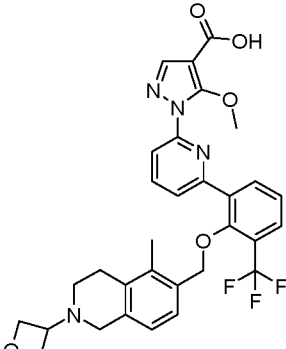
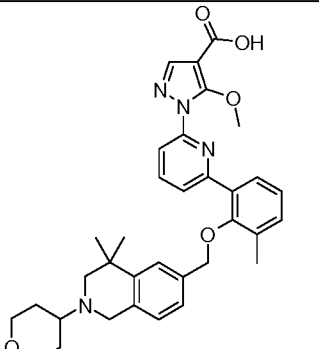
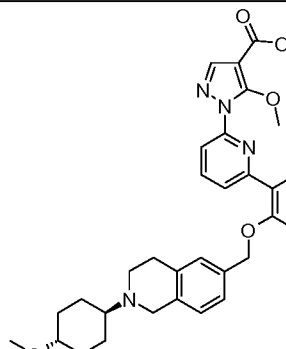
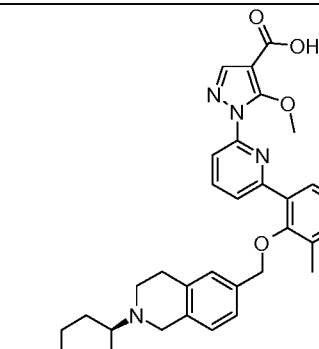
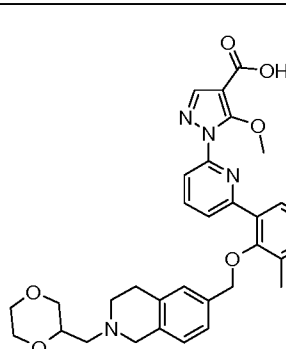
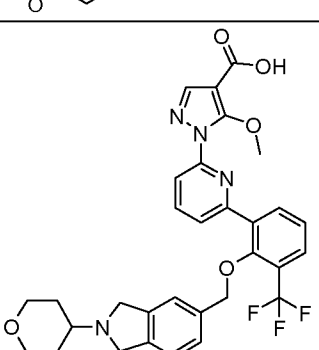
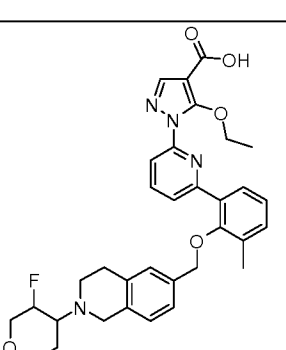
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

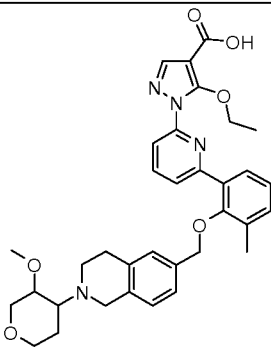
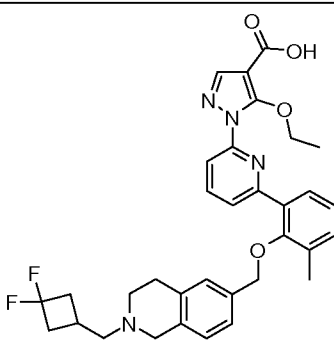
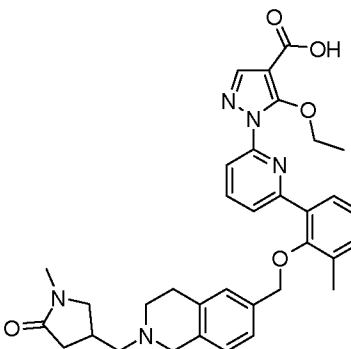
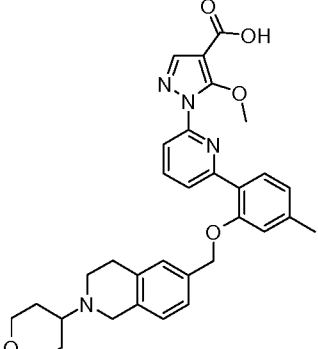
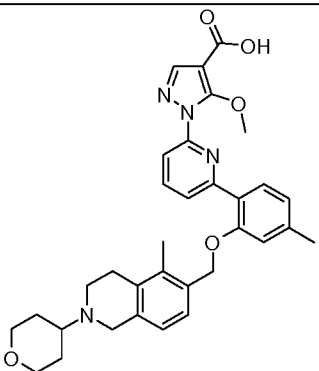
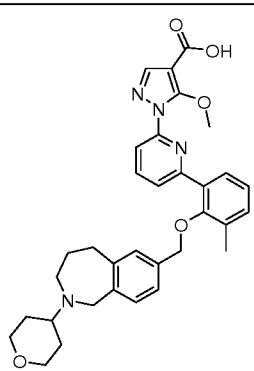
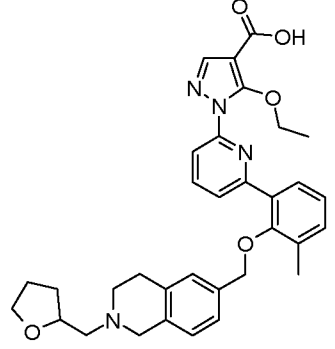
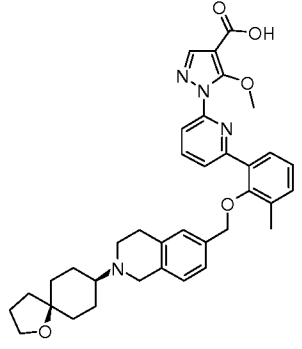
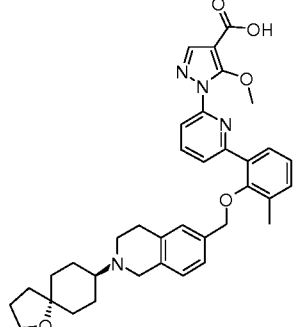
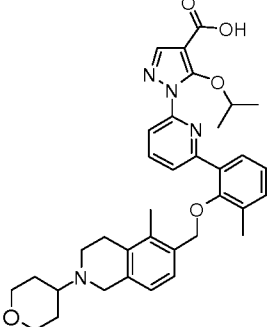
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

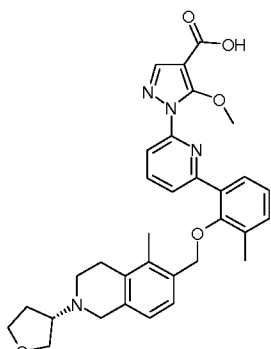
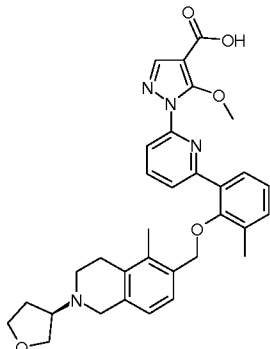
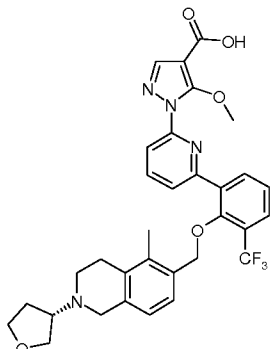
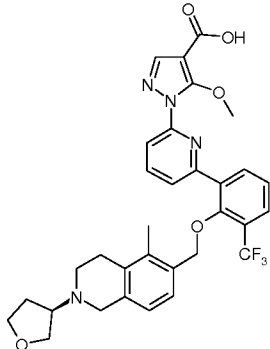
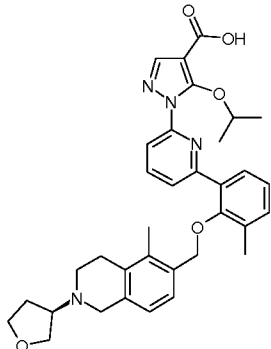
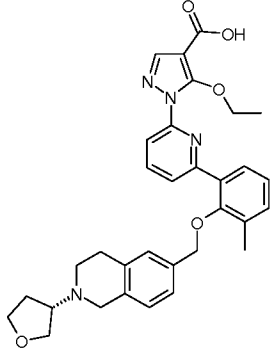
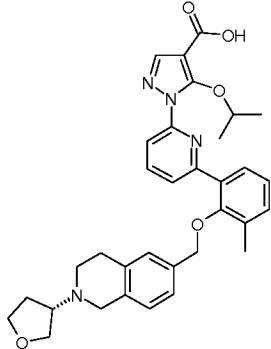
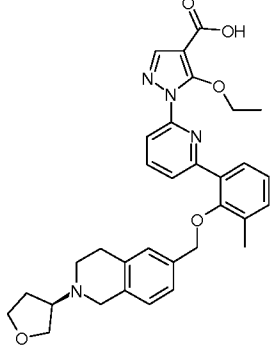
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

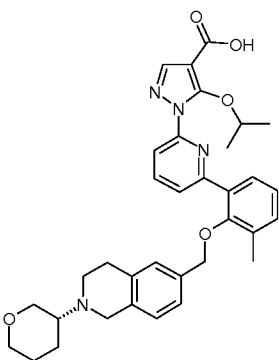
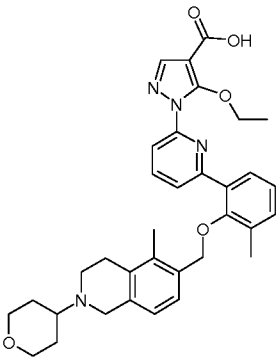
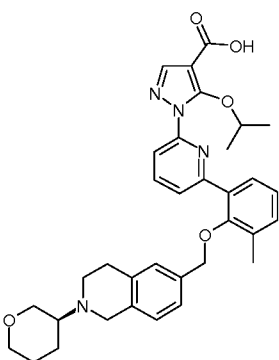
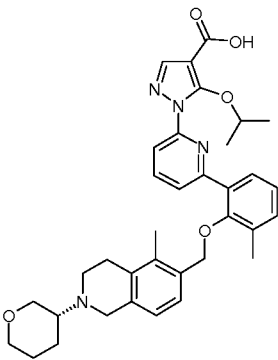
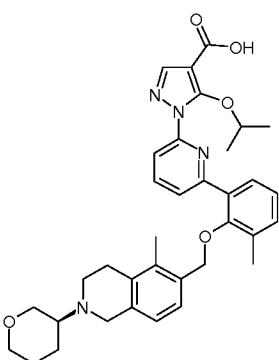
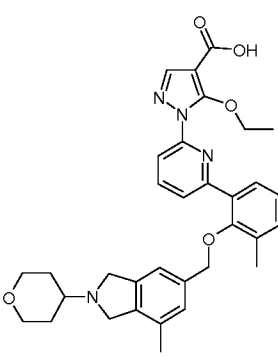
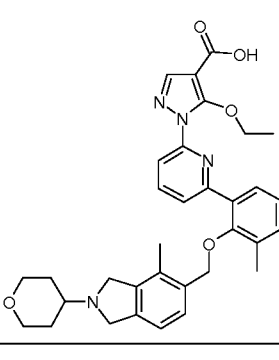
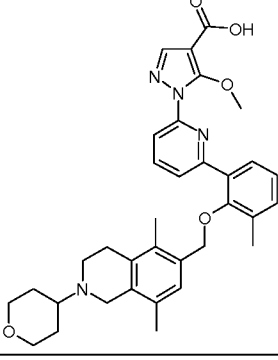
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

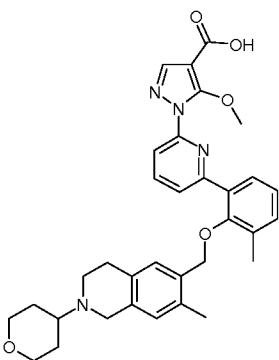
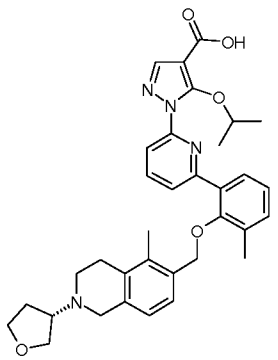
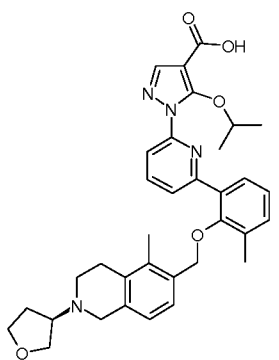
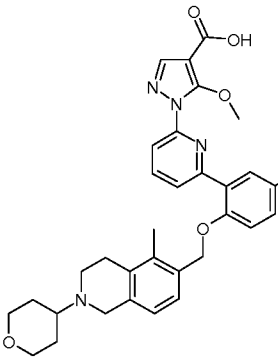
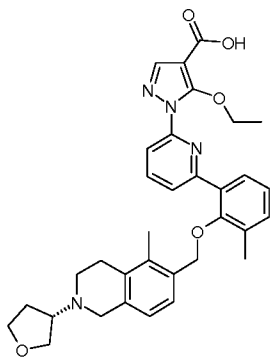
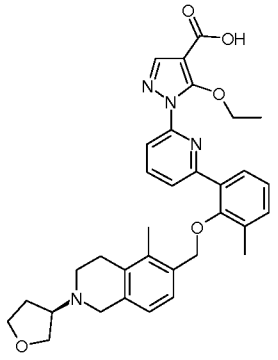
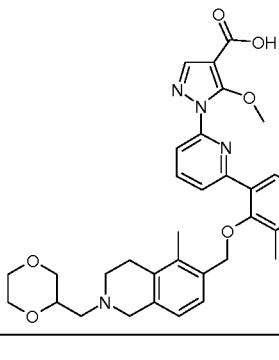
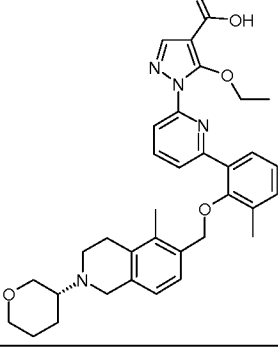
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

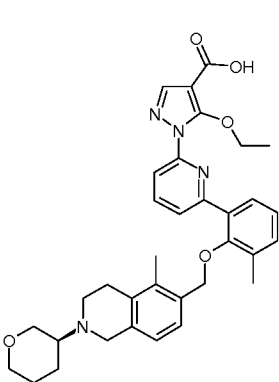
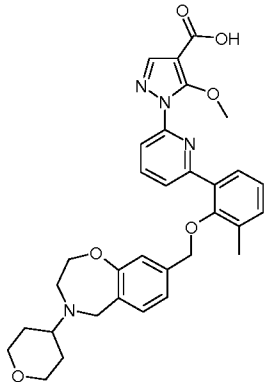
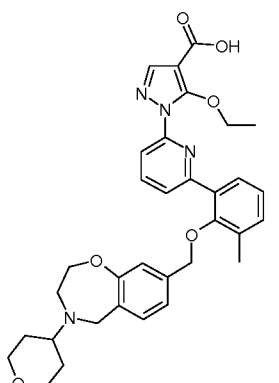
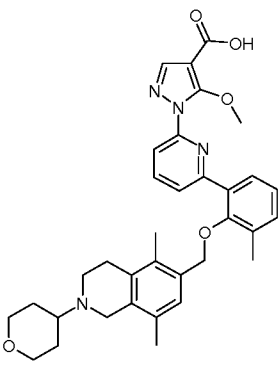
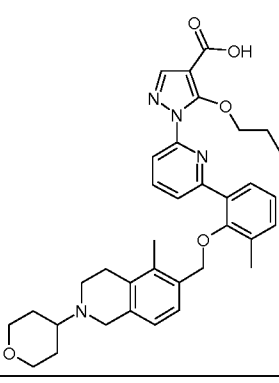
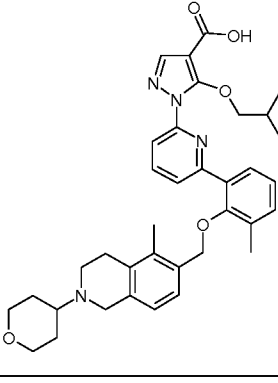
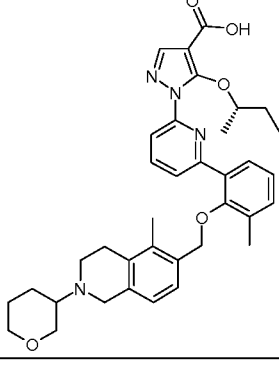
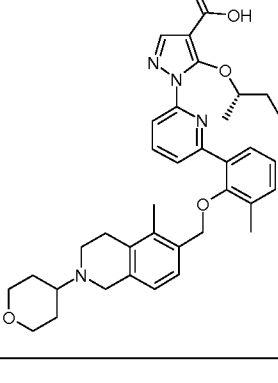
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

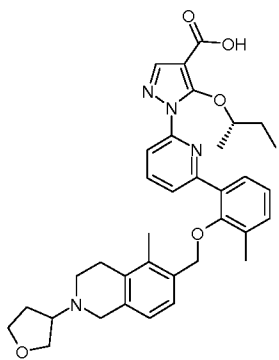
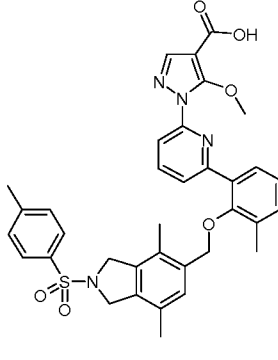
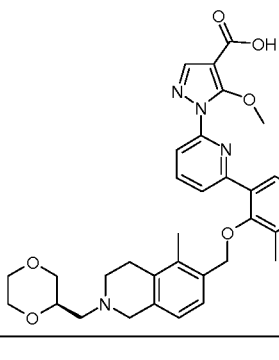
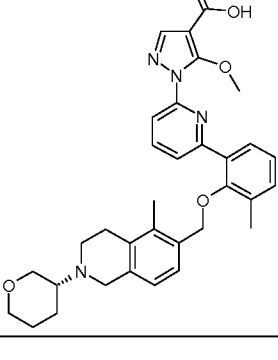
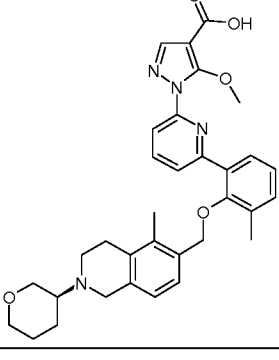
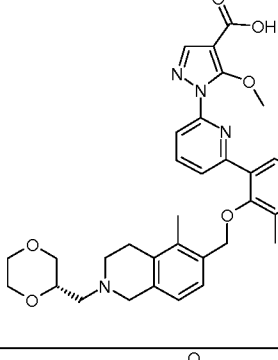
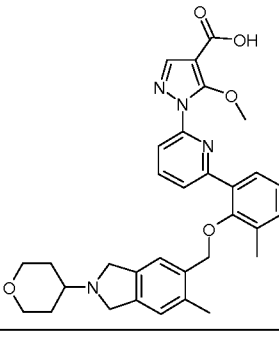
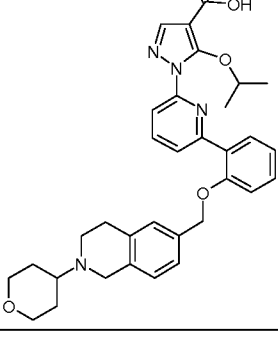
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

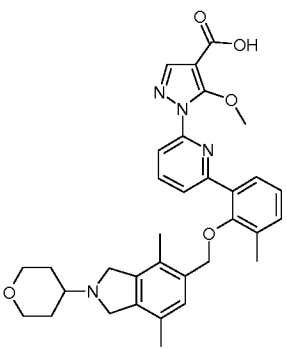
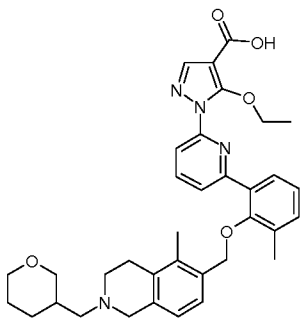
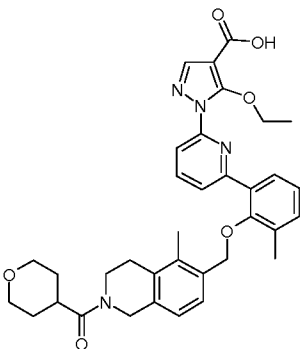
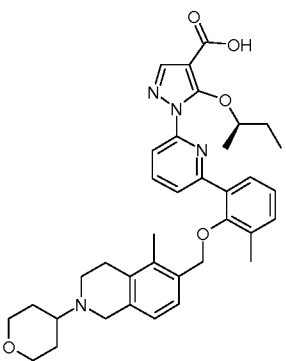
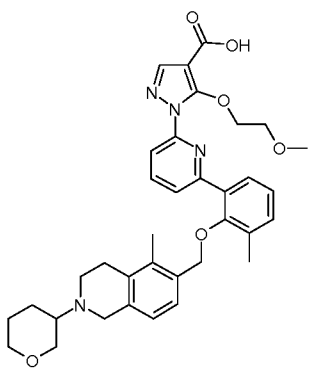
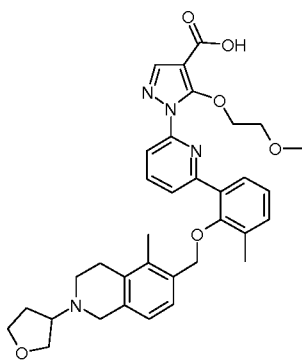
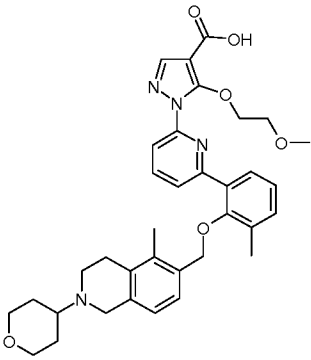
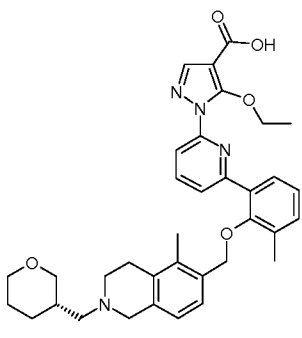
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

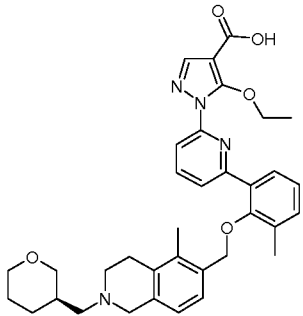
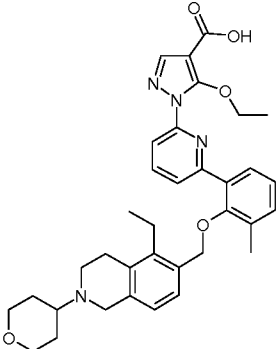
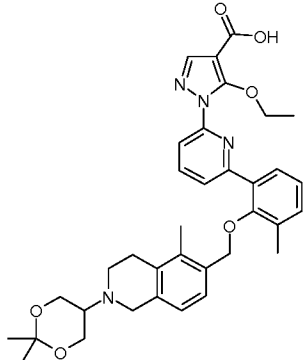
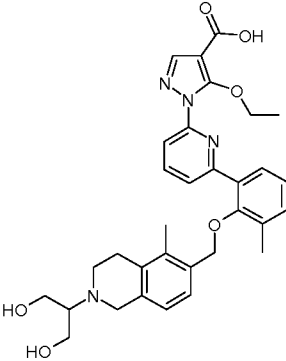
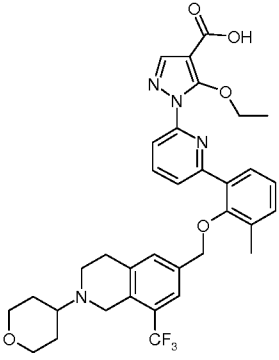
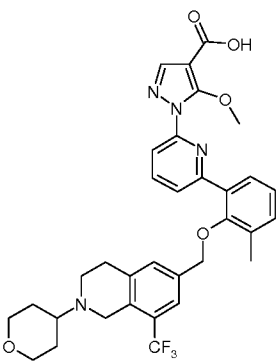
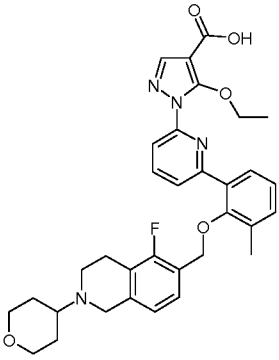
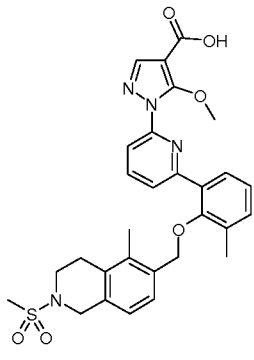
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

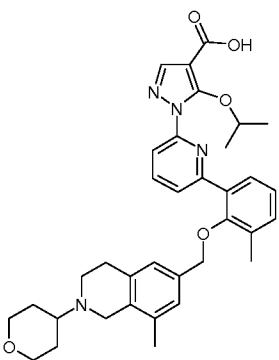
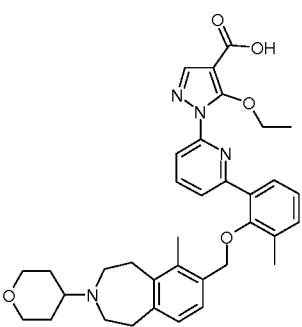
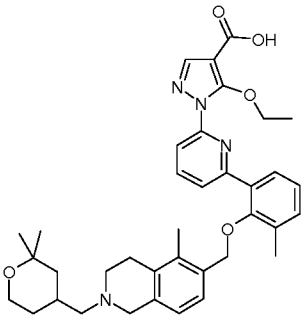
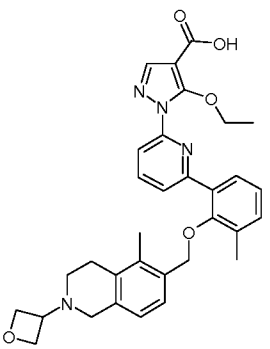
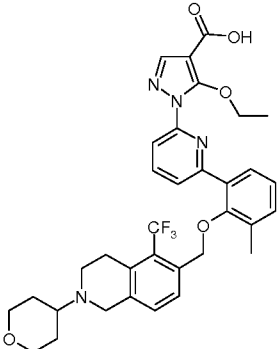
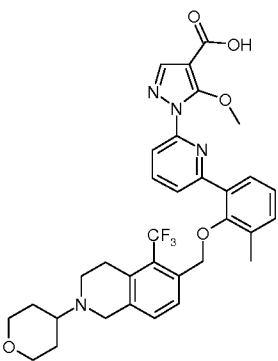
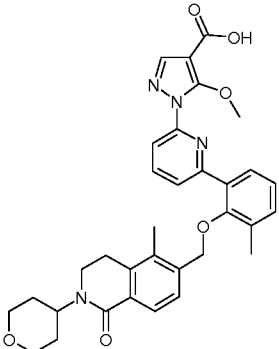
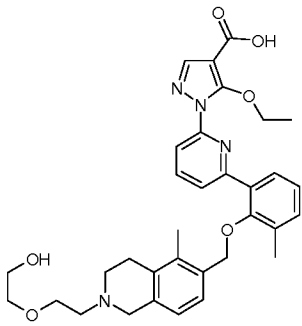
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

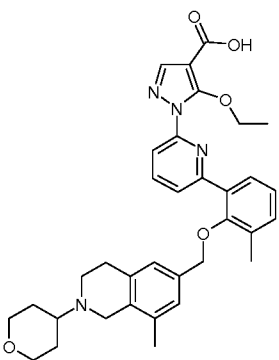
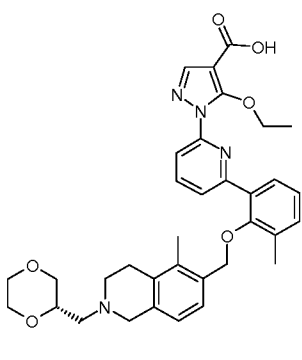
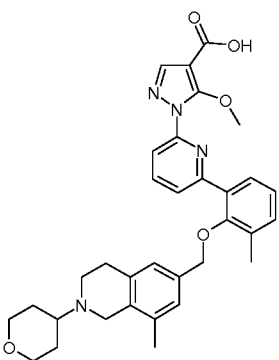
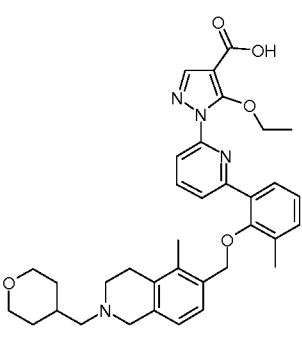
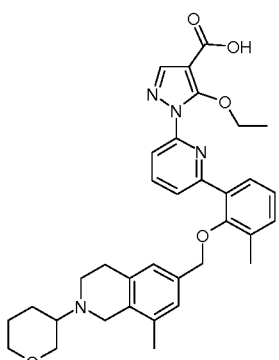
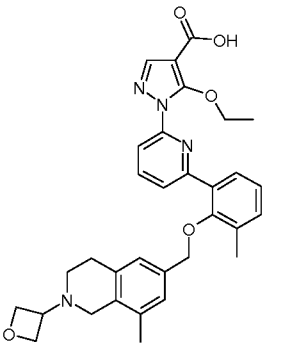
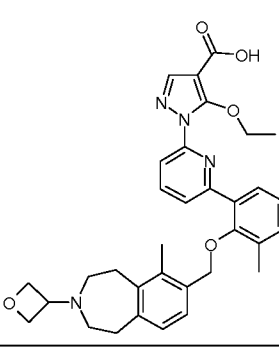
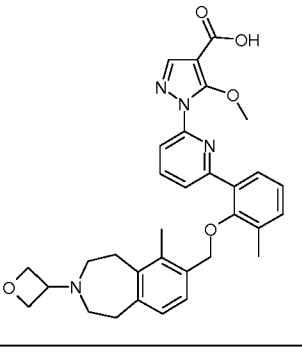
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

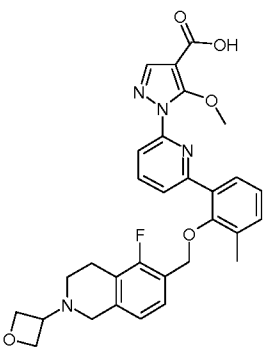
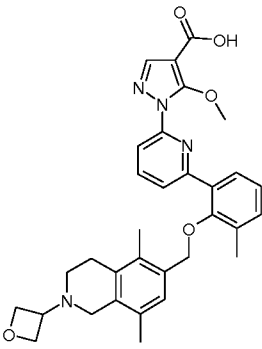
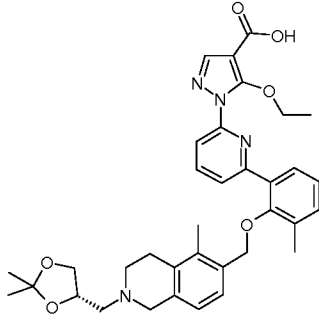
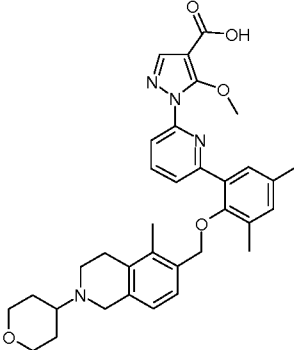
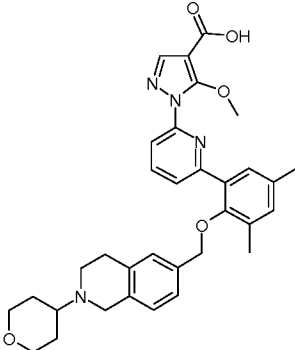
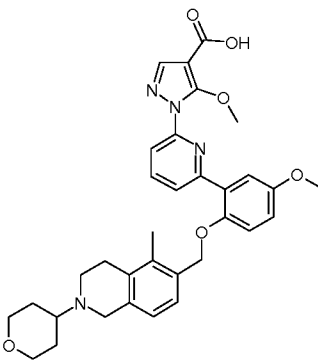
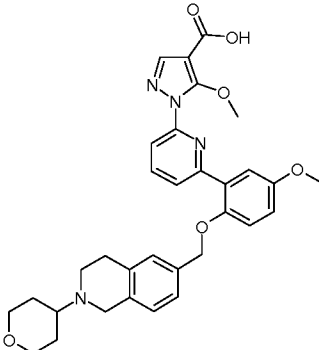
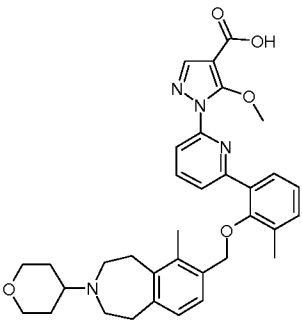
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

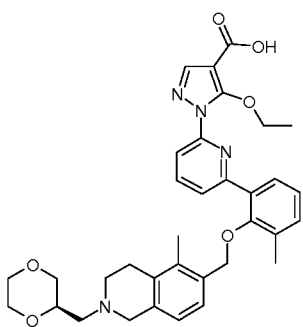
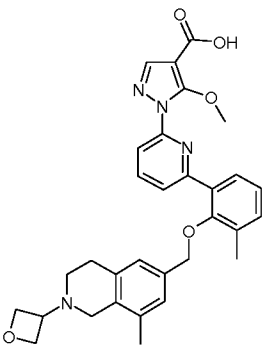
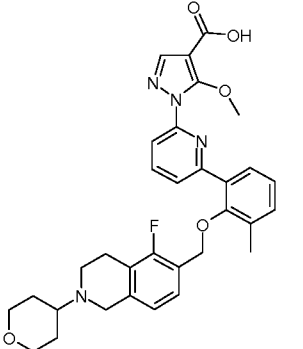
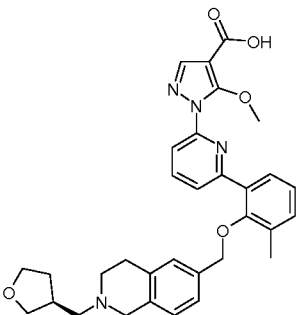
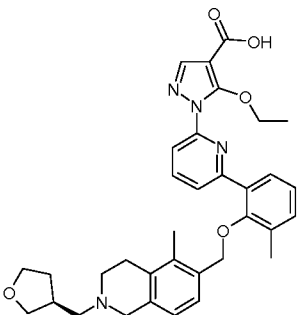
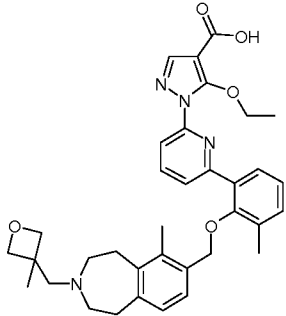
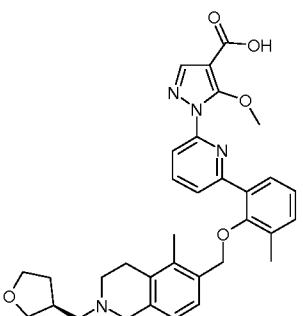
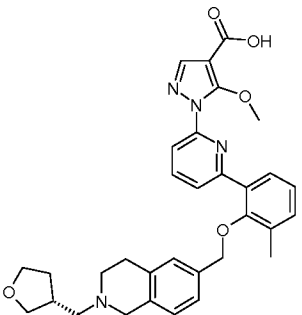
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

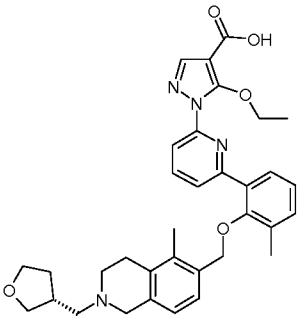
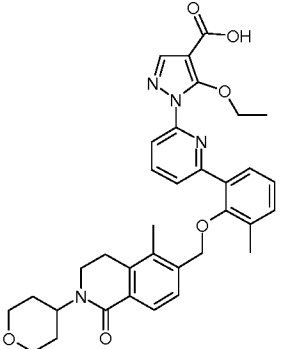
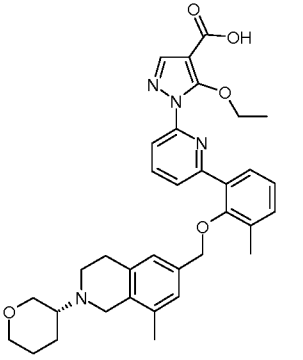
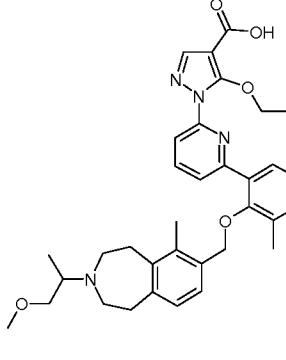
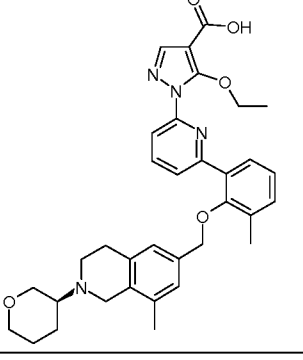
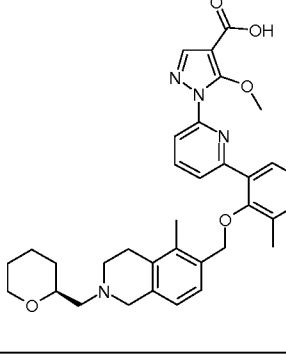
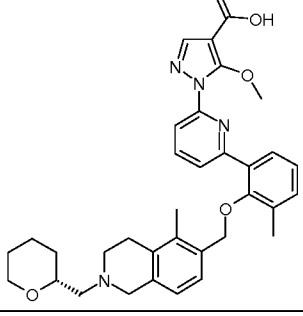
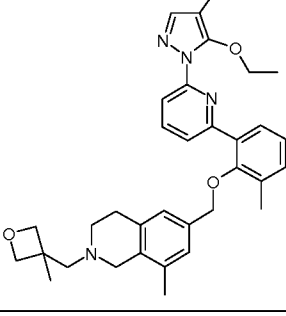
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

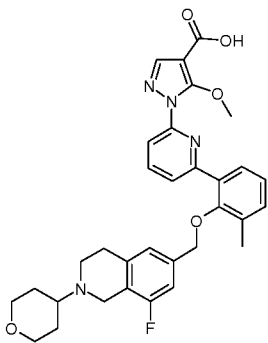
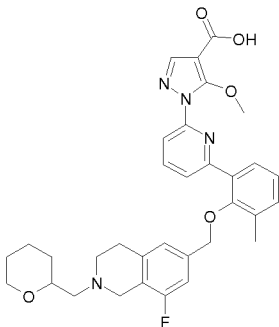
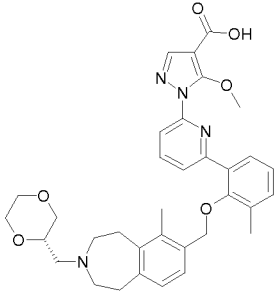
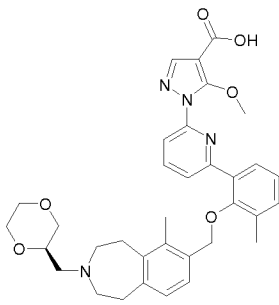
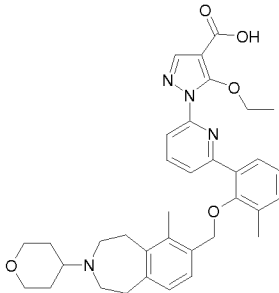
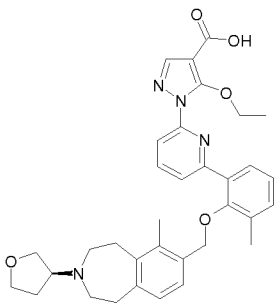
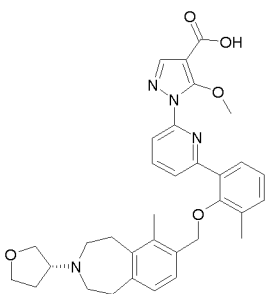
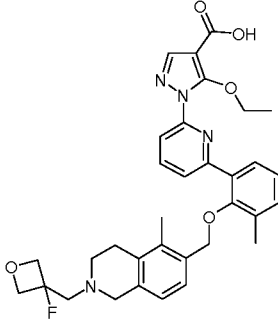
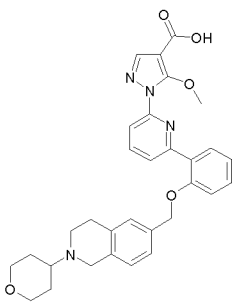
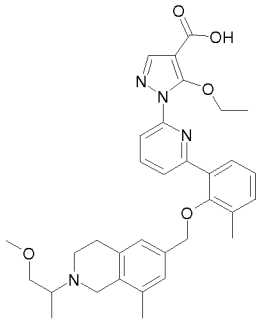
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

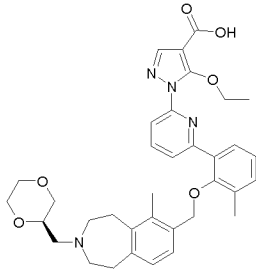
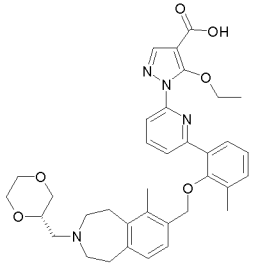
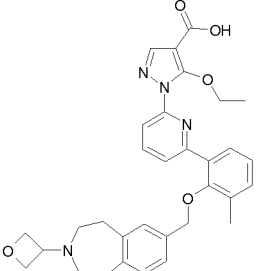
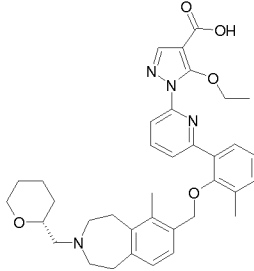
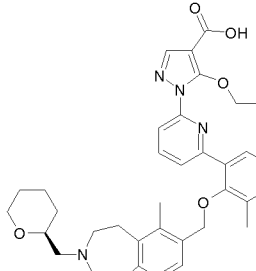
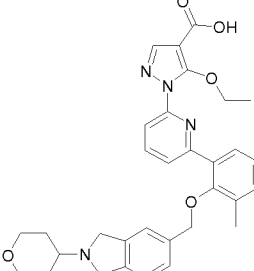
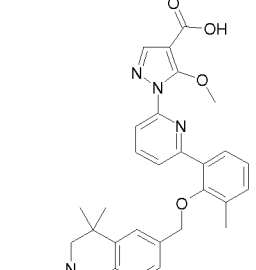
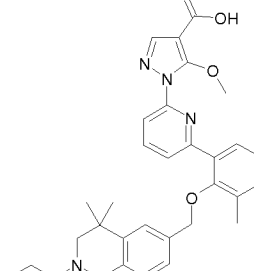
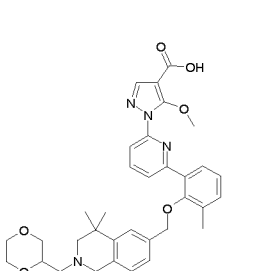
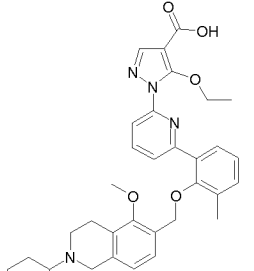
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

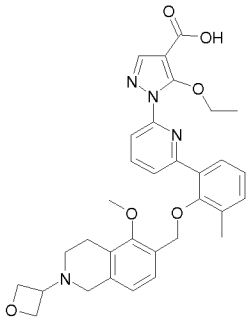
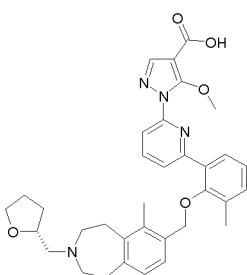
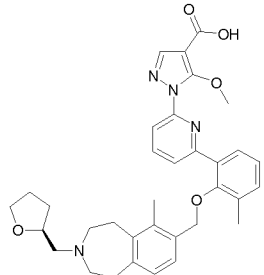
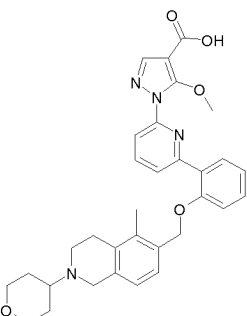
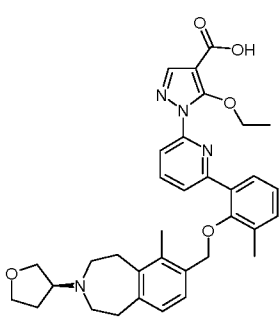
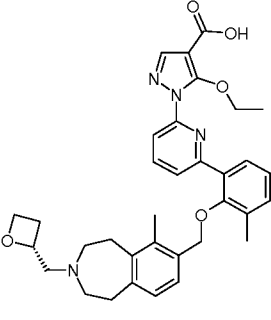
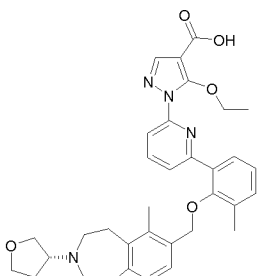
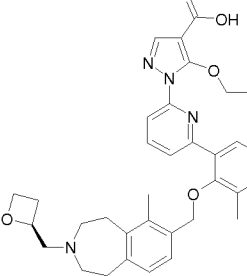
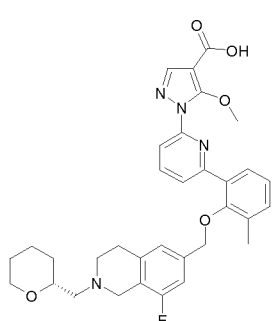
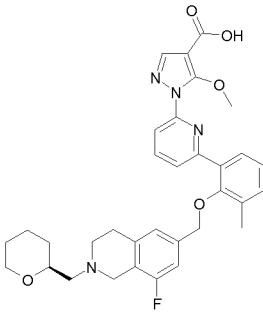
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

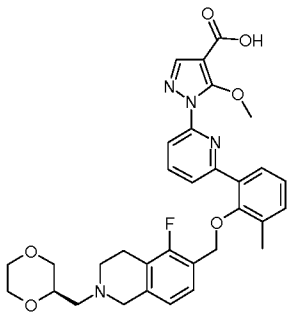
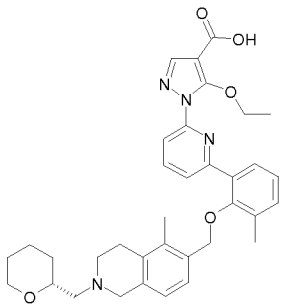
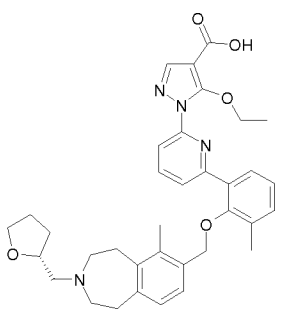
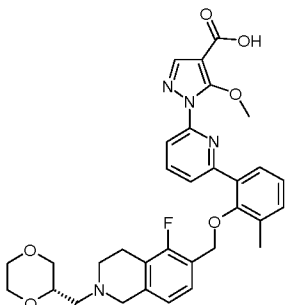
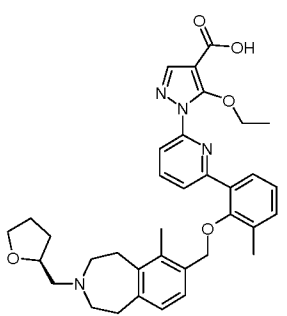
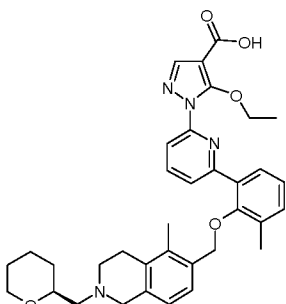
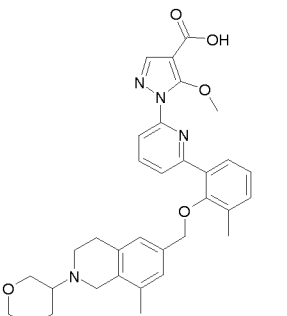
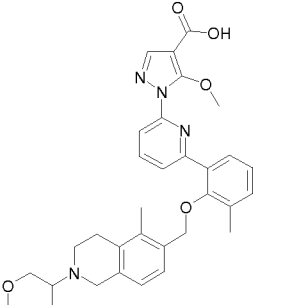
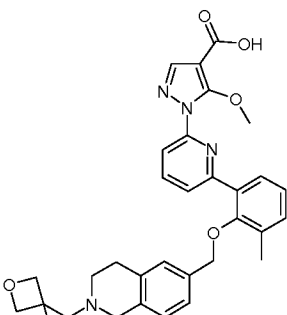
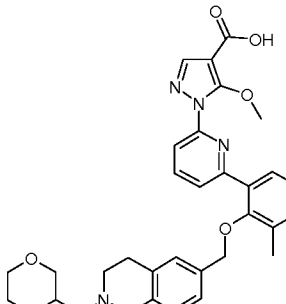
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

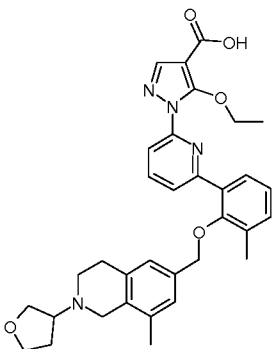
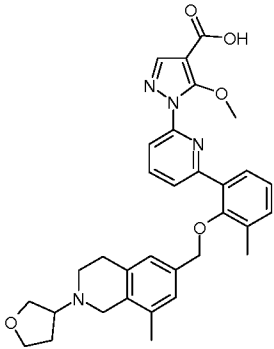
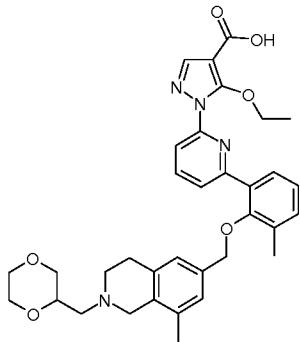
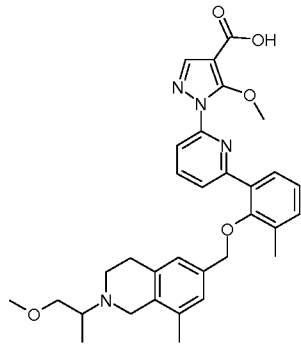
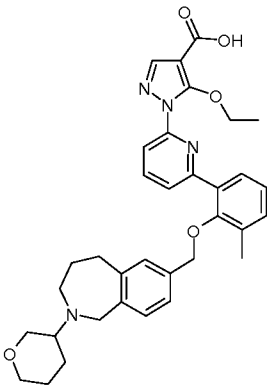
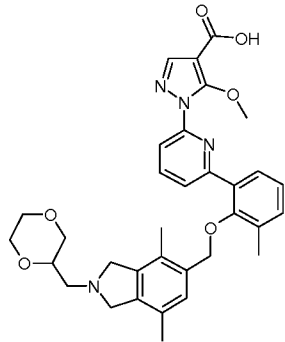
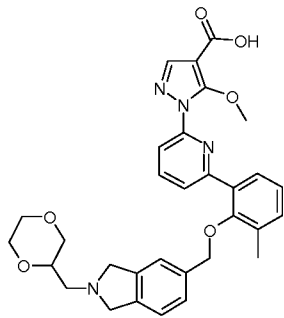
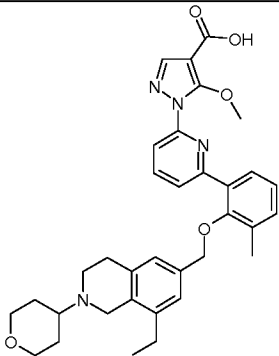
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

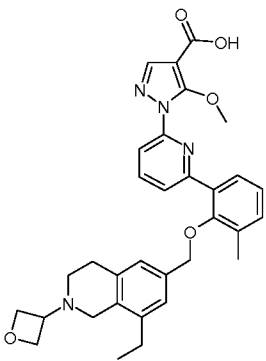
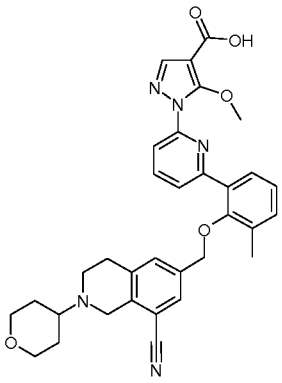
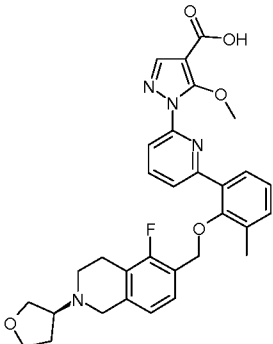
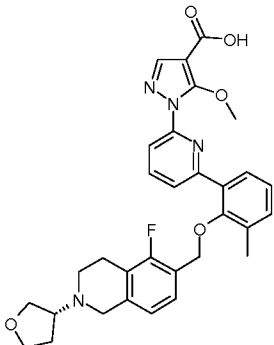
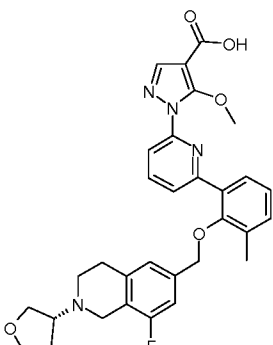
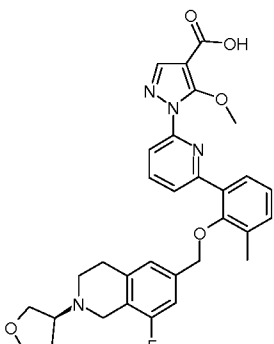
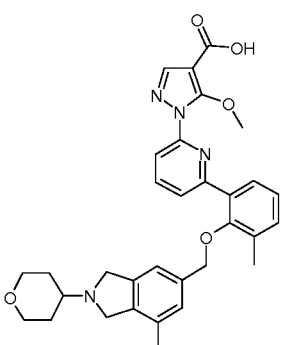
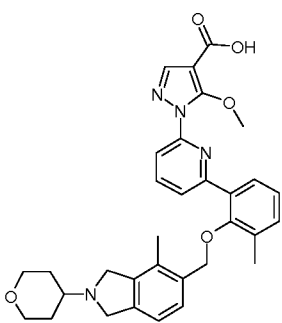
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	

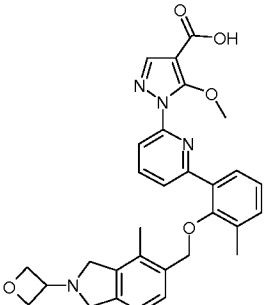
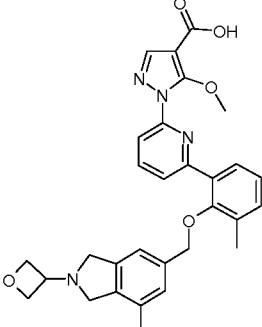
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	

221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	

231		232	
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

257		258	
-----	---	-----	---

Intr-o variantă de executare, invenția se referă la oricare dintre compușii indicați în Tabelul 1 de mai sus și la sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

5 Intr-o altă variantă de executare, invenția se referă la grupul de compuși indicați în Tabelul 1, care constă din compusul cu numărul 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 59, 62, 68, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 92, 93 și 94 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

10 Intr-o altă variantă de executare, invenția se referă la grupul de compuși indicați în Tabelul 1, care constă din compusul cu numărul 95, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 15 220, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

20 Dacă nu se menționează altfel, în întreaga descriere și în revendicările anexate, o anumită formulă chimică sau o denumire va cuprinde tautomeri și toți izomerii stereo, optici și geometrici (de ex. enantiomeri, diastereomeri, izomeri E/Z, etc.) și racemații acestora, precum și amestecurile în diferite proporții de enantiomeri separați, amestecuri de diastereomeri, sau amestecuri de oricare dintre formele de mai sus în care există astfel de izomeri și enantiomeri, precum și sărurile, inclusiv sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora și solvații acestora, cum ar fi de exemplu hidrații, inclusiv solvații compușilor 25 liberi sau solvații unei sări a compusului.

Unii dintre compușii cu formula (I) pot exista în mai mult de o formă tautomeră. Invenția include procedee pentru utilizarea tuturor acestor tautomeri.

30 Invenția include derivați acceptabili farmaceutic ai compușilor cu formula (I). Un "derivat acceptabil farmaceutic" se referă la orice sare sau ester acceptabil farmaceutic, sau orice alt compus care, după administrarea unui pacient, este capabil să furnizeze (direct sau indirect) un compus util pentru invenție, sau un metabolit farmacologic activ sau un reziduu farmacologic activ al acestuia. Prin metabolit farmacologic activ se va înțelege orice compus al invenției care poate fi metabolizat enzimatic sau chimic. Acesta include, de exemplu, compuși derivați hidroxilați sau oxidați cu formula (I).

35 Așa cum este utilizat în prezenta, "săruri acceptabile farmaceutic" se referă la derivați ai compușilor descriși, unde compusul de bază este modificat prin obținerea sărurilor acide sau bazice ale acestuia. Exemple de săruri acceptabile farmaceutic includ, dar nu se limitează la sărurile acizilor minerali sau organici ale reziduurilor bazice, cum ar fi aminele; sărurile alcaline sau organice ale reziduurilor acide, cum ar fi acizii carboxilici; și altele. De 40 exemplu, astfel de săruri includ acetati, ascorbați, benzensulfonați, benzoați, bezilați, bicarbonați, bitartrați, bromuri/hidrobromuri, edetați, camsilați, carbonați, cloruri/hidrocloruri, citrați, edisilați, disulfonați de etan, ezilați de estolați, fumarati, gluceptați, gluconati, glutamați, glicolați, glicolilarsnilați, hexilresorcinați, hidrabamine, hidroximaleați, hidroxinaftoați, ioduri, izotonați, lactați, lactobionați, malați, maleați, 45 mandelați, metansulfonați, metilbromuri, metilnitrați, metilsulfați, mucați, napsilați, nitrați, oxalați, pamoati, pantotenați, fenilacetați, fosfați/difosfați, poligalacturonați, propionați, salicilați, stearați, subacetați, succinați, sulfamide, sulfați, tanați, tartrați, teoclați,

toluensulfonați, trietiodide, amoniu, benzatine, cloroprocaine, coline, dietanolamine, etilendiamine, meglumine și procaine. Alte săruri acceptabile farmaceutic pot fi formate cu cationi de metale, cum ar fi aluminiu, calciu, litiu, magneziu, potasiu, sodiu, zinc și altele. (a se vedea, de asemenea, Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

5 Sărurile acceptabile farmaceutic conform prezentei invenții pot fi sintetizate din compusul de bază care conține o fracțiune bazică sau acidă prin metode chimice convenționale. În general, astfel de săruri pot fi preparate prin punerea în reacție a formelor acide sau bazice libere ale acestor compuși cu o cantitate suficientă de bază sau acid
10 adecvat în apă sau într-un diluant organic, cum ar fi eter, acetat de etil, etanol, izopropanol, sau acetonitril, sau un amestec al acestora.

Sărurile altor acizi decât cei menționați mai sus, care, de exemplu, sunt utile pentru purificarea sau izolarea compușilor din prezenta invenție (de ex., sărurile de acetat trifluoro), de asemenea, cuprind o parte a invenției.

15 În plus, domeniul de aplicare al invenției cuprinde utilizarea promedicamentelor compușilor cu formula (I). Promedicamentele includ acei compuși care, după transformarea chimică simplă, sunt modificați pentru a produce compușii invenției. Transformări chimice simple includ hidroliza, oxidarea și reducerea. Mai exact, atunci când un promedicament este administrat unui pacient, promedicamentul poate fi transformat într-un compus descris
20 mai sus, conferind astfel efectul farmacologic dorit.

Compușii din invenție sunt doar cei care sunt examinați ca fiind "stabili chimic" așa cum se va evalua de către specialiștii în domeniu. De exemplu, un compus care va avea o "valență fluctuantă", sau un "carbanion" nu sunt compuși examinați de metodele invenției
25 descrise aici.

Pentru toți compușii descriși mai sus în această cerere, în cazul în care nomenclatura este în conflict cu structura, se va înțelege că compusul este definit de structură.

Toți termenii utilizați în această descriere, dacă nu se menționează altfel, vor fi înțeleși în sensul lor obișnuit cunoscut în domeniu. De exemplu, "alchil C₁₋₄" este un radical monovalent de hidrocarbură alifatică saturată conținând 1...4 atomi de carbon cum sunt metilul, etilul, *n*-propilul, 1-metiletilul (izopropilul), *n*-butilul sau *t*-butilul; "alcoxi C₁₋₄" este un alchil C₁₋₄ cu un oxigen terminal, cum ar fi metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Toate grupările alchil, alchenil și alchinil vor fi înțelese ca fiind ramificate sau neramificate, ciclizate sau neciclizate, dacă este posibil din punct de vedere structural și dacă nu se
35 specifică altfel. Alte definiții mai specifice sunt după cum urmează:

Termenul "alchil-C_{1-n}", unde *n* este un număr întreg de la 2 până la *n*, fie singur, fie în combinație cu un alt radical reprezintă un radical de hidrocarbură aciclică, saturată, ramificată sau liniară cu 1 până la *n* atomi de carbon. De exemplu, termenul alchil-C₁₋₅ cuprinde radicalii H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-,
40 H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- și H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Termenul "alchilen-C_{1-n}", unde *n* este un număr întreg de la 1 până la *n*, fie singur, fie în combinație cu un alt radical, reprezintă un radical alchil bivalent cu catenă aciclică, dreaptă sau ramificată conținând de la 1 până la *n* atomi de carbon. De exemplu, termenul alchilen-C₁₋₄ include -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-,
50 -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- și -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

Termenul "cicloalchil-C_{3-n}", unde *n* este un număr întreg 4 până la *n*, fie singur, fie în combinație cu un alt radical, reprezintă un radical de hidrocarbură ciclică, saturată, neramificată cu 3 până la *n* atomi de carbon. De exemplu, termenul cicloalchil-C₃₋₇ include ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil. Prin termenul "heteroatom", așa cum este utilizat în prezenta, se va înțelege atomi, alții decât carbon, cum ar fi O, N, S și P.
55

În toate grupările alchil sau catenele de atomi de carbon, unul sau mai mulți atomi de carbon pot fi substituiți opțional cu heteroatomii: O, S sau N, se va înțelege că, dacă N nu este substituit atunci el este NH, de asemenea, se va înțelege că heteroatomii pot înlocui atomii de carbon terminali sau atomii de carbon interni în cadrul unui lanț de carbon liniar

sau ramificat. Astfel de grupări pot fi substituite, așa cum este descris mai sus, cu grupări, cum ar fi oxo conducând la definiții, cum ar fi, dar fără a se limita la: alcoxycarbonil, acil, amido și tioxo.

Termenul "aril" așa cum este utilizat aici, fie singur, fie în combinație cu un alt radical, reprezintă o grupă monociclică aromatică carbociclică conținând 6 atomi de carbon, care poate fi condensată până la o a doua grupă carbociclică cu 5 sau 6 membri, care poate fi aromatică, saturată sau nesaturată. Aril include, dar nu se limitează la, fenil, indanil, indenil, naftil, antracenil, fenantrenil, tetrahidronaftil și dihidronaftil.

Termenul "heteroaril" înseamnă un inel heteroaril monociclic aromatic cu 5 - 6 membri sau un inel heteroaril biciclic aromatic cu 7...11 membri, unde, cel puțin, unul dintre inele este aromatic, inelul heteroaril conținând 1...4 heteroatomi, cum ar fi N, O și S. Exemple nelimitative de inele heteroaril monociclice cu 5 - 6 membri includ furanil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, tiazolil, pirazolil, pirolil, imidazolil, tetrazolil, triazolil, tienil, tiadiazolil, piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, triazinil și purinil. Exemple nelimitative de inele heteroaril biciclice cu 7...11 membri includ benzimidazolil, chinolinil, dihidro-2*H*-chinolinil, izochinolinil, chinazolinil, indazolil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil, indolil, izoindolil, benzofuranil, benzopirasil, benzodioxolil, benzoxazolil și benzotiazolil.

Termenul "heterociclic" înseamnă un radical heterociclic, monociclic, stabil, nearomatic cu 4...8 membri sau un radical heterociclic, biciclic condensat, biciclic unit sau spirociclic cu 6 ...11 membri. Heterociclicul cu 5...11 membri constă din atomi de carbon și unul sau mai mulți, preferabil unu - patru heteroatomi selectați dintre azot, oxigen și sulf. Heterociclicul poate fi saturat sau parțial nesaturat. Exemple nelimitative de radicali heterociclici monociclici nearomatici cu 4...8 membri includ tetrahidrofuranil, azetidil, pirolidinil, pirasil, tetrahidropirasil, dioxanil, tiomorfolinil, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolinil, morfolinil, piperidinil, piperazinil, și azepinil. Exemple nelimitative de radicali biciclici condensați nearomatici cu 6...11 membri includ octahidroindolil, octahidrobenzofuranil, și octahidrobenzotiofenil. Exemple nelimitative de radicali biciclici uniți nearomatici cu 6...11 membri includ 2-azabicyclo[2.2.1]heptanil, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanil, și 3-azabicyclo[3.2.1]octanil. Exemple nelimitative de radicali heterociclici spirociclici nearomatici cu 6...11 membri includ 7-aza-spiro[3,3]heptanil, 7-spiro[3,4]octanil, și 7-aza-spiro[3,4]octanil. Termenul "heterociclic" are ca scop includerea tuturor formelor izomerice posibile.

Prin termenul "halogen", așa cum este utilizat în prezenta descriere, se va înțelege brom, clor, fluor sau iod. Definițiile "halogenat", "parțial sau complet halogenat"; parțial sau complet fluorurat; "substituit cu unul sau mai mulți atomi de halogen", includ, de exemplu, derivați cu inel mono, di sau tri pe unul sau mai mulți atomi de carbon. Pentru alchil, un exemplu nelimitativ ar fi -CH₂CHF₂, -CF₃ etc.

Se va înțelege că fiecare alchil, cicloalchil, heterociclic, aril sau heteroaril, sau analogii acestora, descriși în prezenta, sunt opțional parțial sau complet halogenați.

Așa cum este utilizat aici, "azot" sau N și "sulf" sau S include orice formă oxidată a azotului și sulfurii și forma cuaternară a oricărui azot bazic. De exemplu, pentru un radical -S-alchil-C₁₋₆, cu excepția cazului în care se prevede altfel, se va înțelege că acesta include -S(O)-alchil-C₁₋₆ și, de asemenea, -S(O)₂-alchil-C₁₋₆, -S-R_a poate fi reprezentat ca fenil-S(O)_m cand R_a este fenil și dacă m este 0, 1 sau 2.

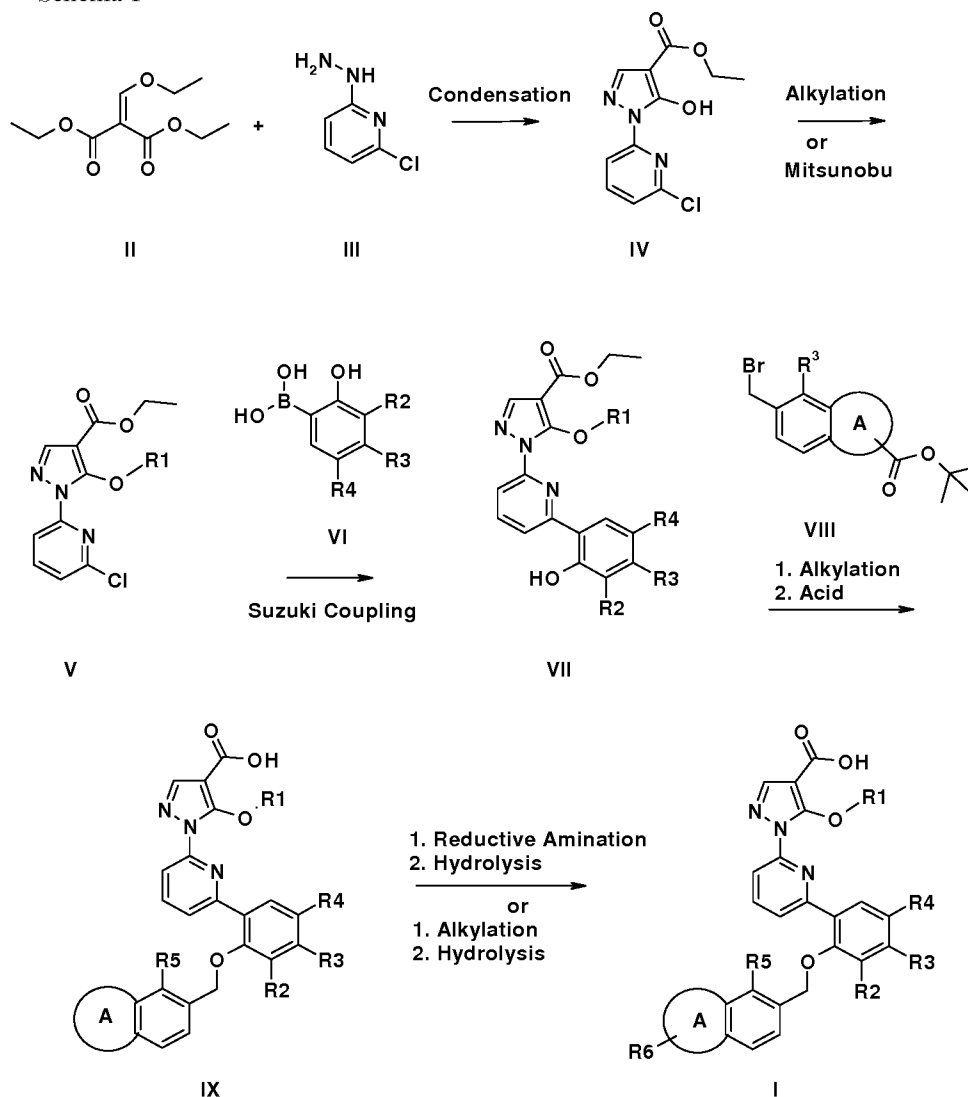
METODE GENERALE DE SINTEZĂ

Compușii invenției pot fi preparați cu ajutorul metodelor generale și exemplurilor prezentate mai jos, precum și metodelor cunoscute de către specialiștii în domeniu. Condițiile optime și timpul de realizare a reacțiilor pot varia în funcție de reactivii utilizați. Dacă nu se specifică altfel, solvenții, temperaturile, presiunile și alte condiții de reacție pot fi ușor selectate de către un specialist în domeniu. Proceduri specifice sunt prezentate în secțiunea Exemple de sinteză. Intermediarii folosiți în sintezele de mai jos sunt disponibili comercial sau pot fi ușor preparați prin metode cunoscute de către specialiștii în domeniu. Progresul reacției poate fi monitorizat prin metode convenționale, cum ar fi cromatografia în strat subțire (TLC) sau cromatografia lichidă de înaltă presiune-spec de masă (HPLC-MS). Intermediarii și produsele pot fi purificate prin metode cunoscute în domeniu, inclusiv cromatografia pe coloană, HPLC, TLC preparativă sau recristalizare.

Metodele descrise mai jos și în secțiunea Exemple de sinteză pot fi utilizate pentru prepararea compușilor cu formula I. Compușii cu formula I pot fi preparați în conformitate cu descrierea din Schema 1.

5

Schema 1



Așa cum s-a ilustrat mai sus, diester **II** (R = Me sau Et) și hidrazină **III** se încălzesc la reflux într-un solvent adecvat, cum ar fi etanol, cu o bază adecvată, cum ar fi carbonatul de potasiu (K₂CO₃), obținând hidroxi pirazol **IV**. Compusul **IV** este alchilat, de exemplu prin utilizarea trimetilsilildiazometanului în unele cazuri sau R¹I și unei baze adecvate cum ar fi carbonatul de cesiu (Cs₂CO₃). Alternativ, se utilizează condițiile Mitsunobu cu etanol pentru a se obține clorpiridina de pirazol alcoxi dorită **V** (R¹ = Et). Clorpiridina, **V**, este cuplată cu specii de bor, **VI**, în prezența unui catalizator de paladiu, cum ar fi tetrakis(trifenil)fosfină (0), și unei baze adecvate, cum ar fi Na₂CO₃, în soluție apoasă de 1,2-DME (1,2-dimetoxietan) sub iradiere cu microunde la temperatura de 120 °C pentru a se obține **VII**. Alchilarea fenolului intermediar, **VII** cu bromură de alchil **VIII**, în care X = Cl, I sau Br, folosind o bază cum ar fi carbonatul de cesiu (Cs₂CO₃) într-un solvent cum ar fi acetona, la circa 50°C. Deprotejarea ulterioară a grupării t-Boc cu un acid adecvat, cum ar fi acidul trifluoracetic (TFA) duce la obținerea compusului **IX**. Aminarea reductivă a aminei, **IX**, cu cetona sau aldehida dorită folosind o sursă de hidrură adecvată, cum ar fi NaBH₃CN într-un solvent, cum ar fi MeOH, conținând un acid organic cum ar fi AcOH la aproximativ 50°C, urmată de hidroliza in situ cu o bază cum ar fi o soluție apoasă de LiOH permite obținerea compusului dorit cu formula I. Alternativ, alchilările aminei, **IX** cu

halogenuri alchil în prezența unei baze adecvate, cum ar fi carbonatul de cesiu (CS_2CO_3) sau *N,N*-diizopropiletilamină (DIPEA) într-un solvent cum ar fi MeCN (acetonitril) urmată de hidroliza esterului furnizează compusul dorit cu formula I.

5

Metodele UPLC/MS

Timpii de retenție (TR) raportați pentru compuși în secțiunea Exemple de sinteză sunt obținuți prin UPLC/MS utilizând una dintre următoarele metode:

Pentru fiecare metodă, următoarele sunt identice:

10

Componentele sistemului UPLC/MS - Acquity UPLC cu detectoare PDA, SQ și ELS.

Condițiile PDA - Detectare: 210... 400 nm. Viteza de prelevare: 20 pts/sec. Reacția filtrului: rapidă.

15

Condițiile ELSD - Amplificare: 1000. Viteza de prelevare: 20pts/sec. Temp. tubului clistron: 55°C. Modul de pulverizare: răcire. Presiunea gazului: 41 psi.

Condițiile MS - Instrumentul: Acquity SQD cu sursa ESCi. Modul de ionizare: ESI+/- . Tensiunea capilară: 3,5 kV. Tensiunea pe con: 5 V. Extractor: 1,3 V. Temp. sursei: 150°C. Temp. de desolvatare: 350°C. Gaz de desolvatare: 800 L/oră. Gazul pe con: 50 L/oră.

20

Condițiile specifice fiecărei metode sunt următoarele

Metoda A1

25

Coloană- Waters BEH C18, 2,1x50mm, diametrul particulelor 1,7 μm.

Descrierea și Gradientul: Metoda gradientului rapid polar mediu. Modul de ionizare ESI+/- 80...1000Da. Gradientul: 90% A - 100% B în 1,19 minute se menține la 100% B până la 1,70 minute. Viteza de curgere 0,8 mL/min. A=(95% apă 5% acetonitril 0,05% acid formic) B=(Acetonitril 0,05% Acid formic).

30

Volumul de injectare a probei: 1 μL

Metoda A2

Coloană- Waters BEH C18, 2,1x50mm, diametrul particulelor 1,7 μm.

35

Descrierea și Gradientul: Metoda gradientului lung polar mediu. Modul de ionizare ESI+/- 80...1000Da. Gradientul: 90% A - 100% B în 4,45 minute se menține la 100% B până la 4,58 minute. Viteza de curgere 0,8 mL/min. A=(95% apă 5% acetonitril 0,05% acid formic) B=(acetonitril 0,05% acid formic).

Volumul de injectare a probei: 2 μL

40

Metoda B1

Coloană- CSH 2,1x50mm C18, diametrul particulelor 1,7 μm.

Descrierea și Gradientul: Metoda gradientului rapid polar mediu. Modul de ionizare ESI+/- 80...1000Da. Gradientul: 90% A - 100% B în 1,19 minute se menține la 100% B până la 1,70 minute. Viteza de curgere 0,8mL/min. A=(95% apă 5% acetonitril 0,05% acid formic) B=(acetonitril 0,05% acid formic).

45

Volumul de injectare a probei: 1 μL

Metoda B2

Coloană- CSH 2,1x50mm C18, diametrul particulelor 1,7 μm.

50

Descrierea și Gradientul: Metoda gradientului lung polar mediu. Modul de ionizare ESI+/- 80...1000Da. Gradientul: 90% A - 100% B în 4,45 minute se menține la 100% B până la 4,58 minute. Viteza de curgere 0,8 mL/min. A=(95% apă 5% acetonitril 0,05% acid formic) B=(acetonitril 0,05% acid formic).

Volumul de injectare a probei: 2 μL

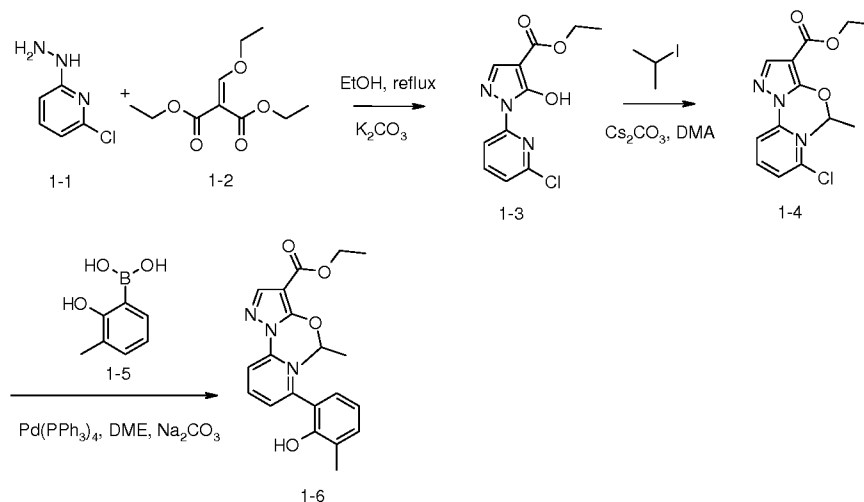
55

Metoda A1 este utilizată pentru toți compușii, cu excepția compușilor menționați pentru care este utilizată Metoda A2, Metoda B1, sau Metoda B2.

EXEMPLE DE SINTEZĂ

Compușii finali sunt desemnați cu numerele compușilor care corespund numerelor compușilor din Tabelul 1. Intermediarii sunt desemnați cu numere scrise prin cratimă care corespund cu cifrele și numerele indicate în schema pentru fiecare exemplu.

Exemplul 1: Prepararea esterului etilic intermediar al acidului 1-[6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-piridin-2-il] -5-izopropoxi-1H-pirazol-4-carboxilic (1-6)



10

Intr-un balon cu fund rotund, conținând EtOH (200 mL), K₂CO₃ (20,05 g, 55,720 mmol), și 1-1 (10,00 g, 69,65 mmol) se adaugă 1-2 (13,95 mL, 69,65 mmol). Amestecul rezultat se încălzește la reflux timp de 3 ore. Masa de reacție se răcește și substanța solidă se colectează prin filtrare. Această substanță solidă este înlăturată din pâlnia fritată și se pune într-un pahar de laborator la care se adaugă 250 mL de HCl 1,0 N (barbotare excesivă). Se confirmă că soluția este acidă (pH 2) și apoi se adaugă diclormetan (500 mL). Amestecul se agită până când substanța solidă se dizolvă complet. Stratul organic se colectează, se usucă pe MgSO₄, și se concentrează pentru a se obține 1-3 (17,18 g) sub formă de solid de culoare alburie.

15

Un amestec de reacție de 1-3 (0,50 g, 1,87 mmol), 2-iodopropan (372,92 μL, 3,74 mmol), CS₂CO₃ (0,91 g, 2,80 mmol) în DMA (9,0 mL) este încălzit la 150°C într-un reactor cu microunde timp 10 min. Amestecul se adaugă la apă și se extrage cu EtOAc (2x). Straturile organice se spală cu apă, saramură, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc 12-100% în heptan pentru a obține produsul dorit 1-4 (0,41 g).

25

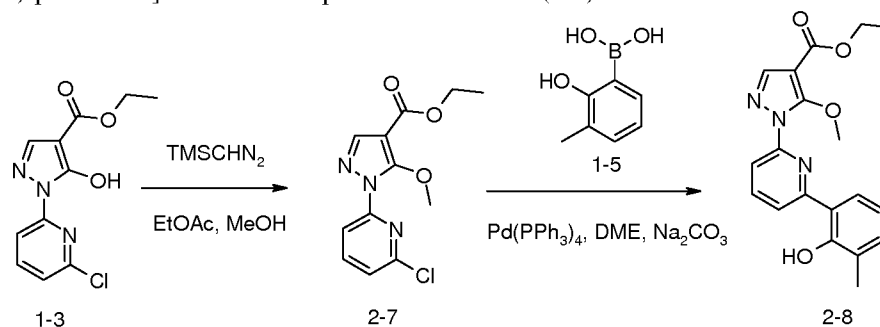
Intr-un flacon pentru microundă se adaugă 1-4 (1,00 g, 3,29 mmol), 1-5 (0,69 g, 4,52 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,37 g, 0,32 mmol), DME (15,0 mL), și Na₂CO₃ 2,0 M (4,36 mL, 8,72 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un reactor cu microunde la 120°C timp de 20 min. Masa de reacție se extrage cu diclormetan (2x), se spală cu apă, saramură, se usucă pe Na₂SO₄, și se concentrează. Materialul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc 12-100% în heptan pentru a obține produsul dorit 1-6 (0,41 g).

30

35

40

Exemplul 2: Prepararea esterului etilic intermediar al acidului 1-[6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-piridin-2-il] -5-metoksi-1H-pirazol-4-carboxilic (2-8)



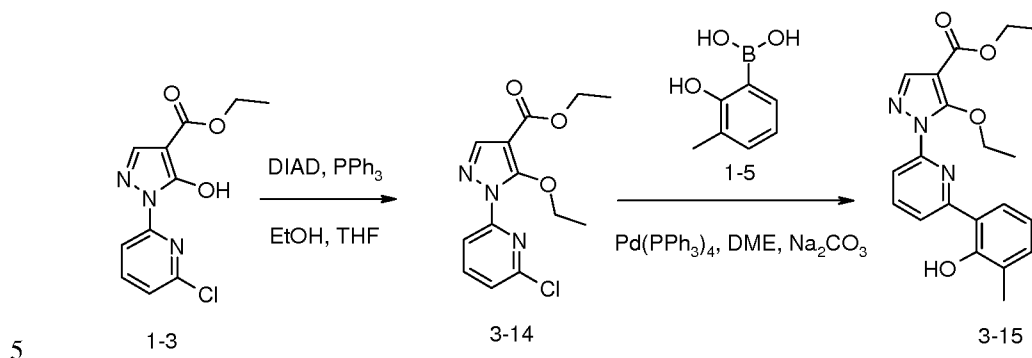
- 5 Se dizolvă intermediarul 1-3 (7,00 g, 26,15 mmol) în amestec de EtOAc/MeOH 1:1 (50,0 ml). Ulterior se adaugă lent cu ajutorul unei seringi TMSCHN₂ 2,0 M în hexani (42,70 ml, 85,40 mmol). Masa de reacție se agită timp de 3 ore și se stinge prin adăugarea acidului acetic (4,0 ml). Amestecul se agită timp de 10 minute și apoi se concentrează. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptan pentru a obține produsul dorit 2-7 (4,460 g) sub formă de solid alburui.

- 15 Într-un flacon pentru microunde se adaugă 2-7 (1,50 g, 5,33 mmol), 1-5 (0,890 g, 5,86 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,62 g, 0,532 mmol), DME (12,0 ml), și Na₂CO₃ 2,0 M (6,922 ml, 13,85 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un reactor cu microunde la 120°C timp de 20 min, se extrage cu diclormetan (2x), se spală cu apă, saramură, se usucă pe MgSO₄, și se concentrează. Materialul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptan pentru a obține produsul dorit 2-8 (1,17 g). Următorii intermediari sunt sintetizați în mod similar din reactivii corespunzători:

2-9	
2-10	
2-11	

2-12	
2-13	
2-14	

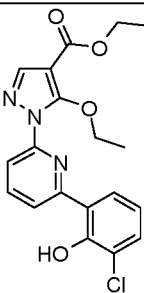
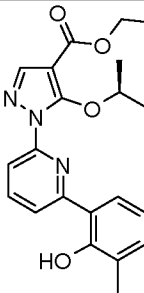
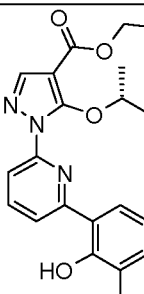
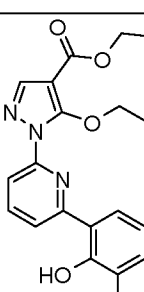
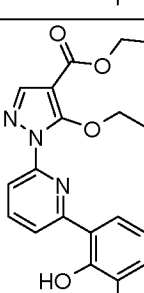
Exemplul 3: Prepararea esterului etilic intermediar al acidului 5-etoxi-1-[6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-piridin-2-il] -1H-pirazol-4-carboxilic (3-15)



Se dizolvă acidul 1-(6-clor-piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilic, 1-3, (3,50 g, 13,08 mmol) în THF (90,0 ml). Se adaugă trifenilfosfină (3,77 g, 14,383 mmol) și etanol (1,14 ml, 19,614 mmol) și masa de reacție se răcește până la 0 °C. Suspensia rezultată se dizolvă lent la 0 °C, pe măsură ce se adaugă prin picurare azodicarboxilat de diizopropil (3,09 ml, 15,691 mmol) timp de 10 min. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura ambiantă și se agită timp de 16 ore. Reacția se concentrează în vid și rezidul se dizolvă într-o cantitate minimă de diclormetan și se supune cromatografiei pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 3-50% în heptan pentru a obține produsul dorit 3-14 (3,33 g).

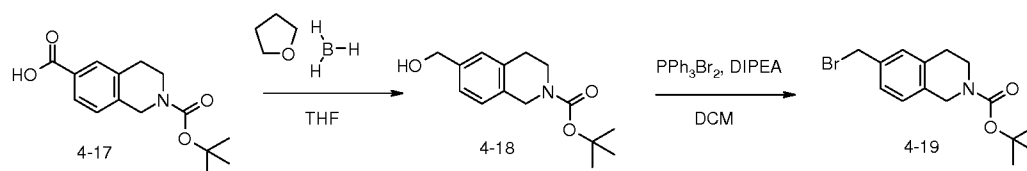
Intr-un flacon pentru microunde se adaugă 3-14 (250,0 mg, 0,85 mmol), 1-5 (134,9 mg, 0,89 mmol), Pd(PPh₃)₄ (60,05 mg, 0,05 mmol), DME (5,0 ml), și Na₂CO₃ 2,0 M (1,06 mL, 2,11 mmol). Amestecul de reacție se încălzește într-un reactor cu microunde la 120°C timp de 20 min, se extrage cu diclormetan (2x), se spală cu apă, saramură, se usucă pe MgSO₄, și se concentrează. Materialul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptan pentru a obține produsul dorit 3-15 (227,0 mg).

Următorul intermediar este sintetizat în mod similar din reactivii corespunzători:

3-16	
3-17	
3-18	
3-19	
3-20	

3-21	
3-22	
3-23	
3-24	

Exemplul 4: Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 6-bromometil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (4-19)



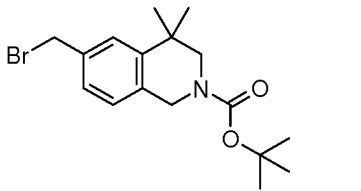
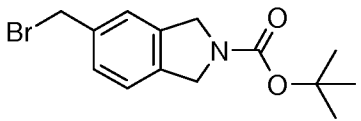
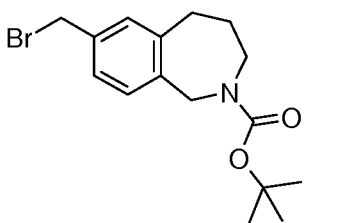
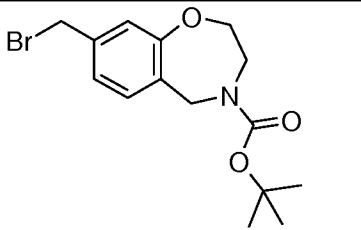
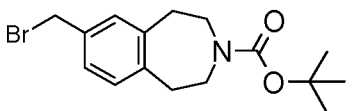
5

Se dizolvă compusul 4-17 (12,50 g, 45,08 mmol) în THF uscat (125,0 ml) sub azot la 25 °C. Se adaugă complexul THF boran (99,17 ml, 99,17 mmol) cu ajutorul unei seringi și se agită amestecul la 25 °C timp de 16 ore. Se adaugă lent apă (10,0 ml) și apoi Na₂CO₃ 2,0 M (15,0 ml). Acest amestec se agită timp de 15 minute și apoi se diluează cu EtOAc și se colectează straturile organice. Substanțele organice se clătesc cu HCl 1,0 M, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează sub vid pentru a obține un ulei. Uleiul se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 10-80% în heptan pentru a obține produsul dorit 4-18 (11,78 g) sub formă de solid alb.

15

- 5 La o soluție de alcool, 4-18, (9,50 g, 36,08 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (9,43 ml, 54,11 mmol) în diclormetan (200,0 ml) se adaugă dibromură de trifenilfosfină (23,79 g, 54,11 mmol) la 0 °C . Reacția se agită timp de 1 oră și se concentrează sub vid. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 7-60% în heptan pentru a obține produsul dorit 4-19 (8,74 g) sub formă de solid alb.

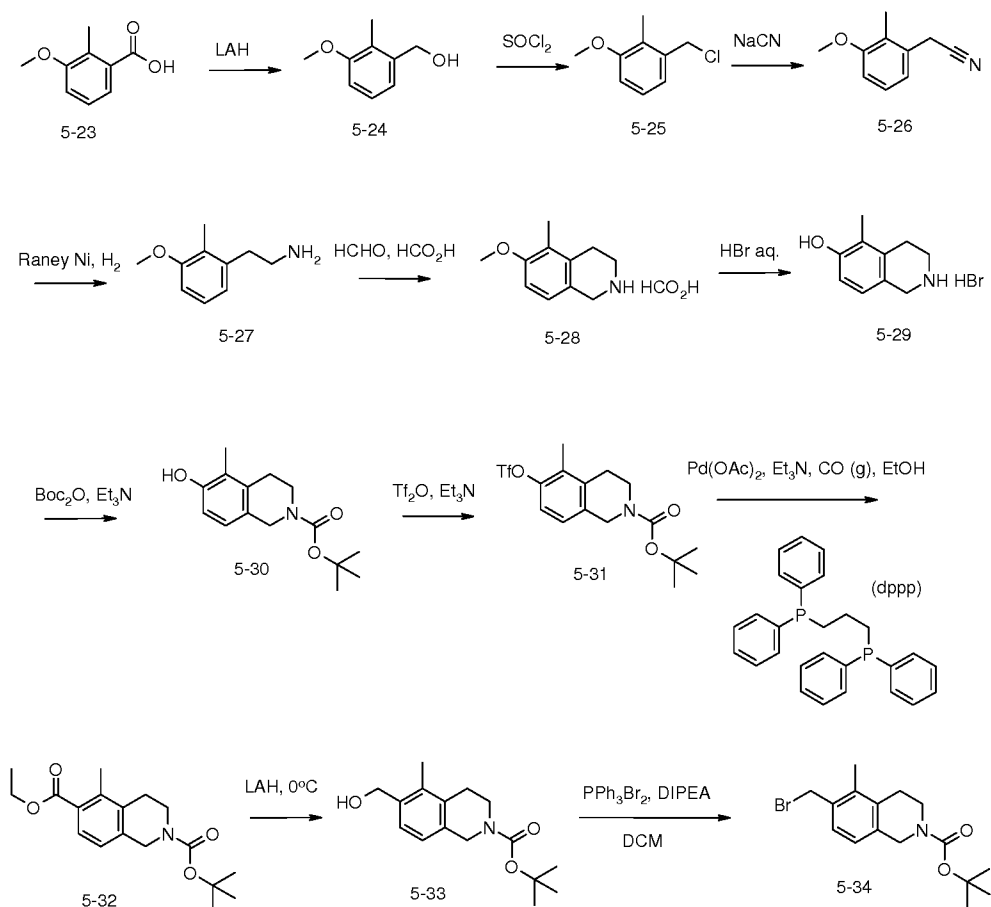
Următorii intermediari sunt sintetizați în mod similar din reactivii corespunzători:

4-20	
4-21	
4-22	
4-23	
4-24	

10

15

Exemplul 5: Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 6-bromometil-5-metil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (5-34)



Se adaugă o soluție de acid 5-23 (350,0 g, 2,10 mol) în THF (1,4 l) la o suspensie de LAH (95,9 g, 1,40 mol) în THF (2,5 l) la 0 °C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 0,5 ore, apoi se încălzește la reflux timp de 1 oră. Amestecul se răcește apoi până la 0 °C, și se stinge lent prin adăugarea soluției de clorură de amoniu apoasă saturată. Se adaugă un volum mare de Na₂SO₄ și EtOAc solid, apoi substanțele solide se colectează prin filtrare. Filtratul se concentrează sub vid pentru a obține compusul brut 5-24 (350,0 g) care este utilizat direct în etapa următoare.

La o soluție de compus 5-24 (294,0 g, 1,90 mol) în diclormetan (2,2 l) la -10 °C se adaugă clorură de tionil (SOCl₂) (460,0 g, 3,90 mol). Ulterior amestecul de reacție se încălzește la reflux timp de 1 oră, apoi se concentrează sub vid pentru a furniza compusul brut 5-25 (298,0 g) care este utilizat direct în etapa următoare.

Un amestec de compus 5-25 (298,0 g, 1,8 mol) și NaCN (154,5 g, 2,1 mol) în DMF (1,2 l) se agită la temperatura camerei timp de 12 ore, apoi se extrage cu EtOAc și H₂O. Stratul organic se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel (eter de petrol:EtOAc = 50:1) pentru a obține compusul intermediar 5-26 (230,0 g).

Un amestec de compus 5-26 (180,0 g, 1,10 mol), Ni Raney (40,0 g) și amoniac apos (250,0 ml) în MeOH (1,0 l) se agită sub H₂ (50 psi) la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul se filtrează apoi și se concentrează pentru a obține compusul 5-27 (165,0 g) care este utilizat direct în etapa următoare.

O soluție de compus 5-27 (165,0 g, 1,0 mol) și formaldehidă apoasă (HCHO) (37% în greutate, 30 g, 1,0 mol) în acid formic (HCO₂H) (1,5 l) se agită la 50 °C peste noapte, apoi solutul se îndepărtează sub vid pentru a obține compusul 5-28 (150,0 g) care este utilizat direct în etapa următoare.

Compusul 5-28 (150,0 g, 847 mmol) se pune în suspensie în HBr apos (48%, 1,0 l), apoi se încălzește până la 100 °C peste noapte. După îndepărtarea solventului sub vid se obține compusul 5-29 (195,0 g) care este utilizat direct în etapa următoare.

5 La o soluție de compus 5-29 (195,0 g, 799 mmol) în THF (1,0 l) și H₂O (1,0 l) se adaugă Et₃N (242,0 g, 2,4 mol) și Boc₂O (174,0 g, 799 mmol). Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se extrage cu EtOAc. Fazele organice combinate se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Produsul
10 brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (folosind 10:1 eter de petrol: EtOAc) pentru a obține compusul 5-30 (100,0 g).

La o soluție de compus 5-30 (100,0 g, 380 mmol) și Et₃N (76,8 g, 760 mmol) în diclormetan (1,5 l) răcit până la 0 °C se adaugă anhidridă triflică (Tf₂O) (107,0 g, 380 mmol) cu ajutorul unei pâlnii. După adăugarea completă a Tf₂O, soluția se încălzește până
15 la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție se tratează apoi cu H₂O și diclormetan, iar faza organică se separă, se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silicagel (folosind eter de petrol: EtOAc 20:1) pentru a obține compusul 5-31 (105,0 g).

20 Compusul 5-31 (50,0 g, 127 mmol) se combină cu acetat de paladiu (II) (Pd(OAc)₂) (5,0 g), dppp (5,0 g) și Et₃N (25,7 g, 254 mmol) în EtOH (1,0 l), apoi se agită la 80 °C peste noapte sub CO la o presiune de 4 MPa. Amestecul se răcește până la temperatura camerei, apoi substanțele solide se înlătură prin filtrare. Filtratul se concentrează sub vid, iar reziduul
25 rămas se purifică prin cromatografie pe silicagel (folosind eter de petrol:EtOAc 20:1) pentru a obține compusul 5-32 (25,0 g).

La o soluție de LAH (12,5 g, 330 mmol) în THF (400 ml) răcită până la -30°C se adaugă prin picurare o soluție de compus 5-32 (35,0 g, 110 mmol) în THF (400 ml) timp de
30 30 min. După adăugare, amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 30 min, apoi se tratează cu H₂O și diclormetan. Faza organică se separă, se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel (folosind eter de petrol:EtOAc 10:1) pentru a obține compusul intermediar dorit 5-33 (21,1 g).

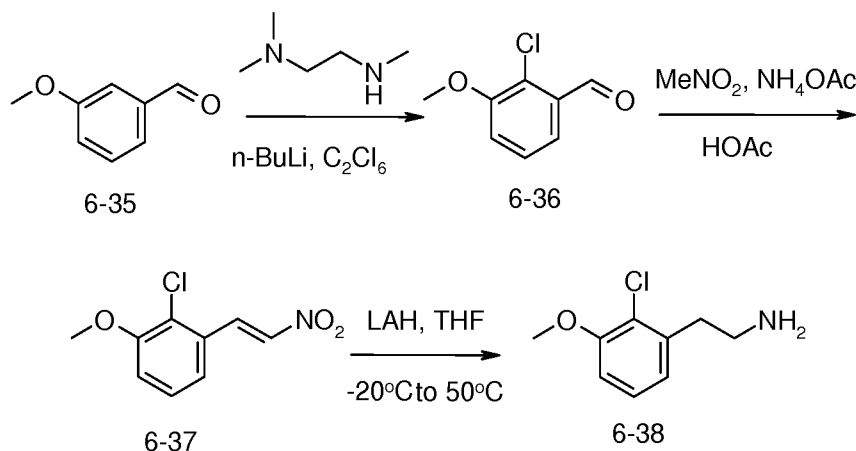
35 La o soluție de alcool, 5-33, (6,00 g, 21,63 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (5,65 ml, 32,45 mmol) în diclormetan (200,0 ml) se adaugă dibromură de trifenilfosfină (14,27 g, 32,45 mmol) la 0 °C. Masa de reacție se agită timp de 1 oră și se concentrează sub vid. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de
40 7-60% în heptan pentru a obține produsul dorit 5-34 (6,60 g) sub formă de solid alb.

45

50

55

Exemplul 6: Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 6-bromometil-5-cloro-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (6-39)

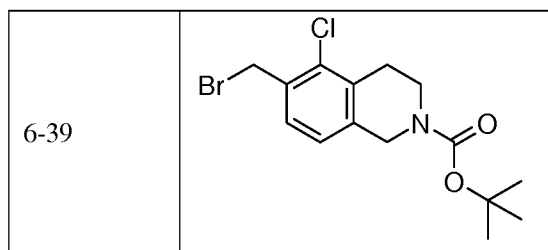


5 La o soluție de N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diamină (45,0 g, 442,0 mmol) în THF (500 ml) se adaugă o soluție de n-BuLi (177,0 ml, 442 mmol) la -40°C sub N₂. Amestecul se agită la -40°C timp de 30 min. După ce amestecul se răcește până la -70°C, la amestecul de reacție se adaugă compusul 6-35 (50,0 g, 368 mmol) în THF (250 ml). Amestecul se lasă să se încălzească până la 0°C și se agită timp de 30 min. Apoi amestecul de reacție se răcește până la -78°C și se adaugă n-BuLi (177,0 ml, 442 mmol). Amestecul se lasă să se încălzească până la 10°C și se răcește până la -30°C, după care se adaugă la o soluție de C₂Cl₆ (287,0 g, 1,1 mol) în THF (600 ml). Amestecul se agită timp de 2 ore la temperatura camerei. Ulterior acesta se toarnă în 1000 ml de soluție HCl de 10% și se extrage cu EtOAc. Straturile organice se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, se concentrează, și se purifică prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul 6-36 (36,7 g).

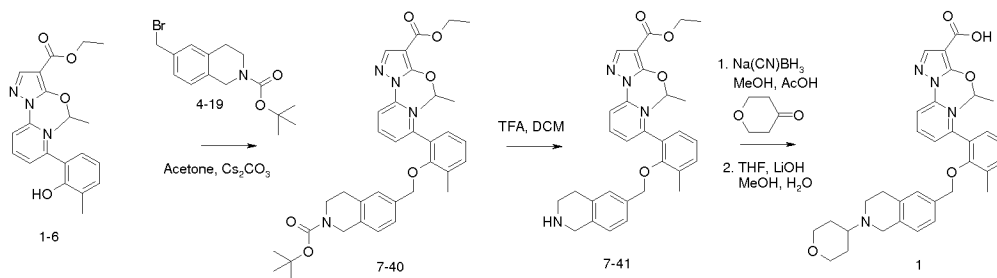
20 La o soluție de compus 6-36 (105,0 g, 615 mmol) în HOAc (700 ml) se adaugă NH₄OAc (47,4 g, 615 mmol) la temperatura camerei sub N₂. La acest amestec de reacție se adaugă MeNO₂ (188,0 g, 3,08 mol) și amestecul se încălzește până la 40°C timp de 12 ore și apoi se agită la 85°C timp de 6 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Amestecul se stinge cu H₂O și se extrage cu diclormetan. Straturile organice se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, se concentrează, și se purifică prin cromatografie pe silicagel pentru a obține compusul 6-37 (97,5 g).

30 La o soluție de compus 6-37 (48,0 g, 225 mmol) în THF (900 ml) se adaugă LAH (34,1 g, 899 mol) la -20°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 5 ore și la 50°C timp de 30 min. Amestecul se stinge cu H₂O și se extrage cu diclormetan. Straturile organice se spală cu saramură, se usucă pe Na₂SO₄, și se concentrează pentru a obține compusul 6-38 (28,0 g), care este utilizat direct în etapa următoare.

Următorul compus se prepară din compusul intermediar 6-38 conform procedurii descrise în Exemplul 5:



Exemplul 7: Prepararea acidului 5-izopropoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilic (1)



5

Compusul intermediar 1-6 (373,0 mg, 0,88 mmol), bromura 4-19 (287,1 mg, 0,88 mmol) și Cs_2CO_3 (573,5 mg, 1,76 mmol) se combină în acetonă (11,0 ml) și se încălzește până la 50°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție se extrage cu EtOAc, se spală cu saramură, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează. Materialul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel (folosind un gradient de 5-100% EtOAc/heptan pentru a obține compusul intermediar dorit, 7-40 (502,0 mg).

Se dizolvă carbamatul, 7-40, (496,0 mg, 0,79 mmol) în diclormetan (4,0 ml) și se tratează cu TFA (1,0 ml) la temperatura camerei. După 1 oră amestecul se neutralizează cu soluție saturată de NaHCO_3 și straturile se separă cu o frită hidrofobă. Filtratul organic se concentrează pentru a obține 7-41 (375,0 mg).

Amina 7-41 (98,0 mg, 0,19 mmol) se combină cu site moleculare 4Å (30 mg), tetrahidropiran 4-onă (28 μl , 0,28 mmol), AcOH (20 μl), și $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (24 mg, 0,38 mmol) în MeOH (4 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 min, și apoi se încălzește până la 50°C timp de 12 ore. Amestecul se diluează cu THF (1,0 ml) și apă (1 ml). La acesta se adaugă LiOH (42,8 mg, 1,86 mmol) și reacția se încălzește până la 50°C timp de 2 ore. Apoi acesta se concentrează sub N_2 , se triturează cu MeOH/DMSO 1:1, se filtrează printr-un filtru de seringă de 0,45 microni, iar filtratul se purifică prin eluare cu gradient (10-100% MeCN/apă+ 0,1% HCO_2H) pe Gilson RP-HPLC (cromatografie lichidă de înaltă performanță în fază inversă). Se concentrează sub vid pentru a obține compusul din titlu 1 (64,0 mg). SM (spectroscopia de masă), electropulverizare, $m/z = 583,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,71 min.

Exemplul 7A: Procedura este echivalentă cu Exemplul 7, cu toate acestea în timpul etapei de aminare reductivă $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ în diclormetan este substituit cu $\text{NaCNBH}_3/\text{AcOH}/\text{MeOH}$.

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind materiile prime și condițiile de purificare corespunzătoare:

Compusul 2: SM, electropulverizare, $m/z = 617,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,79 min;
 Compusul 37: SM, electropulverizare, $m/z = 541,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,75 min;
 Compusul 38: SM, electropulverizare, $m/z = 571,4$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,76 min;
 Compusul 39: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,73 min;
 Compusul 40: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,73 min;
 Compusul 41: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,73 min;
 Compusul 42: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,75 min;
 Compusul 109: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,77 min;
 Rezoluție: ChiralPak AD-H Prep 40% i-Propanol(1% iPrNH₂):CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C
 Compusul 111: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,77 min;
 Rezoluție: ChiralPak AD-H Prep 40% i-Propanol(1% iPrNH₂):CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C
 Compusul 113: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,75 min;
 Rezoluție: Lux Cellulose 2 Prep 60% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ @ 55 ml/min., 100 bar, 25°C

Compusul 115: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,75 min;

Rezoluție: Lux Cellulose 2 Prep 60% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ @ 55 ml/min., 100 bar, 25°C

Compusul 144: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,77 min.

5

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 1-6, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 43: SM, electropulverizare, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,77 min;

10 Compusul 44: SM, electropulverizare, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 0,80 min;

Compusul 45: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,75 min;

Compusul 46: SM, electropulverizare, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,76 min;

Compusul 47: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,76 min;

Compusul 48: SM, electropulverizare, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,77 min;

15 Compusul 104: SM, electropulverizare, $m/z = 597,5$ [M+H], RT 0,80 min;

Compusul 116: SM, electropulverizare, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,77 min;

Rezoluție: Lux Cellulose 2 Prep 65% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ @ 60 ml/min., 125 bar, 25°C

Compusul 117: SM, electropulverizare, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,77 min;

20 Rezoluție: Lux Cellulose 2 Prep 65% MeOH(1% iPrNH₂):CO₂ @ 60 ml/min., 125 bar, 25°C

Compusul 122: SM, electropulverizare, $m/z = 581,5$ [M+H], RT 0,72 min;

Rezoluție: RegisPack Prep 15% IPA(1% dietilamină): CO₂ @ 12 ml/min., 120 bar, 40°C

25 Compusul 123: SM, electropulverizare, $m/z = 581,5$ [M+H], RT 0,72 min.

Rezoluție: RegisPack Prep 15% IPA(1% dietilamină): CO₂ @ 12 ml/min., 120 bar, 40°C

30 Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-8, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 3: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,64 min;

Compusul 5: SM, electropulverizare, $m/z = 587,2$ [M-H], RT 0,78 min;

Compusul 8: SM, electropulverizare, $m/z = 527,2$ [M+H], RT 0,69 min;

35 Compusul 12: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,68 min;

Compusul 13: SM, electropulverizare, $m/z = 513,2$ [M+H], RT 0,70 min;

Compusul 14: SM, electropulverizare, $m/z = 541,3$ [M+H], RT 0,77 min;

Compusul 15: SM, electropulverizare, $m/z = 541,2$ [M+H], RT 0,68 min;

Compusul 23: SM, electropulverizare, $m/z = 543,3$ [M+H], RT 0,70 min;

40 Compusul 24: SM, electropulverizare, $m/z = 525,2$ [M+H], RT 0,72 min;

Compusul 25: SM, electropulverizare, $m/z = 539,3$ [M+H], RT 0,75 min;

Compusul 61: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,72 min;

Compusul 62: SM, electropulverizare, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,72 min;

Compusul 73: SM, electropulverizare, $m/z = 611,4$ [M+H], RT 0,75 min;

45 Compusul 75: SM, electropulverizare, $m/z = 593,4$ [M-H], RT 0,72 min;

Compusul 81: SM, electropulverizare, $m/z = 585,1$ [M+H], Metoda A2, RT 1,42 min;

Compusul 86: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,78 min;

Compusul 87: SM, electropulverizare, $m/z = 581,4$ [M+H], RT 0,80 min;

Compusul 90: SM, electropulverizare, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,80 min;

50 Compusul 91: SM, electropulverizare, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,83 min;

Compusul 92: SM, electropulverizare, $m/z = 571,4$ [M+H], RT 0,79 min;

Compusul 102: SM, electropulverizare, $m/z = 609,4$ [M+H], RT 0,83 min;

Compusul 103: SM, electropulverizare, $m/z = 609,4$ [M+H], RT 0,89 min;

Compusul 188: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,58 min;

55 Compusul 192: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,58 min.

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-8, bromură, 4-20, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 10: SM, electropulverizare, $m/z = 555,2$ [M+H], RT 0,82 min;
 Compusul 89: SM, electropulverizare, $m/z = 583,4$ [M+H], Metoda A2, RT 1,80 min.

5 Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 4-20, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 217: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], 1,45 min (metoda B2);
 Compusul 218: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], 1,52 min (metoda B2);
 Compusul 219: SM, electropulverizare, $m/z = 599,3$ [M+H], 1,46 min (metoda B2);

10

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-8, bromură, 4-21, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

15 Compusul 59: SM, electropulverizare, $m/z = 541,3$ [M+H], RT 0,66 min;
 Compusul 85: SM, electropulverizare, $m/z = 513,2$ [M+H], RT 0,71 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-8, bromură, 4-22, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

20 Compusul 100: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,77 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-8, bromură, 4-23, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

25 Compusul 130: SM, electropulverizare, $m/z = 571,4$ [M+H], RT 0,69 min (Metoda B1);

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-8, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

30 Compusul 16: SM, electropulverizare, $m/z = 541,2$ [M+H], RT 0,70 min;
 Compusul 27: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,70 min;
 Compusul 28: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,70 min;
 Compusul 30: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,77 min;
 Compusul 31: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,70 min.

35

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

40 Compusul 105: SM, electropulverizare, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,72 min
 Rezoluție: Chirapak AD-H, 20x250mm; MeOH până la 30 mg/ml, 35% EtOH (DEA 1%) în heptan timp de 18 min, temp. ambiantă și colectarea la 290nm;

Compusul 106: SM, electropulverizare, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,72 min
 Rezoluție: Chirapak AD-H, 20x250mm; MeOH până la 30 mg/ml, 35% EtOH (DEA 1%) în heptan timp de 18 min, temp. ambiantă și colectarea la 290nm;

45 Compusul 127: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,76 min;

Compusul 139: SM, electropulverizare, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 0,74 min

Rezoluție: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH în CO₂ la 55,5g/min timp de 28 min, 140 Bar, 40°C și colectarea la 254 nm;

Compusul 140: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,74 min

50 Rezoluție: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH în CO₂ la 58g/min timp de 30 min, 120 Bar, 40°C și colectarea la 254 nm;

Compusul 141: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,74 min

Rezoluție: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH în CO₂ la 58g/min timp de 30 min, 120 Bar, 40°C și colectarea la 254 nm;

55 Compusul 142: SM, electropulverizare, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 0,74 min

Rezoluție: Chiracel OD-H, 20x250mm; 10%MeOH în CO₂ la 55,5g/min timp de 28 min, 140 Bar, 40°C și colectarea la 254 nm;

Compusul 191: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,61 min;

Compusul 198: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,66 min (metoda B1);

Rezoluție: LUX Amylose-2, 21x250mm 35% (1:1:1MeOH:EtOH:iPA)+Et₂NH:CO₂, 80ml/min, 110bar, 40°C

Compusul 199: SM, electropulverizare, m/z = 583,3 [M+H], RT 0,66 min (metoda B1).

5 Rezoluție: LUX Amylose-2, 21x250mm 35% (1:1:1MeOH:EtOH:iPA)+Et₂NH:CO₂, 80ml/min, 110bar, 40°C

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-8, bromură, 6-39, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 10 Compusul 17: SM, electropulverizare, m/z = 561,2 [M+H], RT 0,77 min;
 Compusul 18: SM, electropulverizare, m/z = 589,3 [M+H], RT 0,73 min;
 Compusul 19: SM, electropulverizare, m/z = 589,3 [M+H], RT 0,73 min;
 Compusul 20: SM, electropulverizare, m/z = 559,3 [M+H], RT 0,76 min;
 Compusul 21: SM, electropulverizare, m/z = 575,3 [M+H], RT 0,83 min;
 15 Compusul 22: SM, electropulverizare, m/z = 575,3 [M+H], RT 0,73 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-9, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 20 Compusul 7: SM, electropulverizare, m/z = 547,2 [M+H], RT 0,71 min.

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-10, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 25 Compusul 9: SM, electropulverizare, m/z = 581,2 [M+H], RT 0,73 min;
 Compusul 83: SM, electropulverizare, m/z = 609,4 [M+H], RT 0,79 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-10, bromură, 4-21, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 30 Compusul 93: SM, electropulverizare, m/z = 595,3 [M+H], RT 0,80 min.

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-10, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 35 Compusul 84: SM, electropulverizare, m/z = 623,4 [M+H], RT 0,83 min;
 Compusul 88: SM, electropulverizare, m/z = 595,3 [M+H], RT 0,80 min;
 Compusul 107: SM, electropulverizare, m/z = 607,4 [M+H], RT 0,77 min;
 Rezoluție: Chirapak AD-H, 30x250mm; 50%Izopropanol:Hexan cu 1% Izopropilamină
 40 @ 88 ml/min, 100 bar CO₂, temp. ambiantă
 Compusul 108: SM, electropulverizare, m/z = 607,4 [M+H], RT 0,77 min.
 Rezoluție: Chirapak AD-H, 30x250mm; 50%Izopropanol:Hexan cu 1% Izopropilamină
 @ 88 ml/min, 100 bar CO₂, temp. ambiantă

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-11, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 45 Compusul 52: SM, electropulverizare, m/z = 547,3 [M-H], RT 0,70 min;
 Compusul 53: SM, electropulverizare, m/z = 575,3 [M-H], RT 0,71 min.

50 Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-12, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 55 Compusul 63: SM, electropulverizare, m/z = 559,3 [M+H], RT 0,65 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-13, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 98: SM, electropulverizare, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,76 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 2-13, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare

5 corespunzătoare:

Compusul 99: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,79 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-14, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare

10 corespunzătoare:

Compusul 124: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,71 min

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 3-15, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare

15 corespunzătoare:

Compusul 6: SM, electropulverizare, $m/z = 541,2$ [M+H], RT 0,73 min;

Compusul 32: SM, electropulverizare, $m/z = 527,3$ [M+H], RT 0,73 min;

Compusul 34: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,71 min;

Compusul 35: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,71 min;

20 Compusul 36: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,73 min;

Compusul 110: SM, electropulverizare, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,75 min;

Rezoluție: ChiralPak AD-H Prep 30% EtOH:CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C

Compusul 112: SM, electropulverizare, $m/z = 555,4$ [M+H], RT 0,75 min.

Rezoluție: ChiralPak AD-H Prep 30% EtOH:CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C

25

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 3-15, bromură, 4-22, și alte materii prime și condiții de purificare

corespunzătoare:

Compusul 245: SM, electropulverizare, $m/z = 583,1$ [M+H], RT 0,62 min.

30

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 3-15, bromură, 4-23, și alte materii prime și condiții de purificare

corespunzătoare:

Compusul 131: SM, electropulverizare, $m/z = 585,4$ [M+H], RT 1,21 min (Metoda B1);

35

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 3-15, bromură, 4-24, și alte materii prime și condiții de purificare

corespunzătoare:

Compusul 205: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,67 min (Metoda B1);

40

Compusul 213: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,67 min (Metoda B1);

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7, folosind fenol, 3-15, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare

corespunzătoare:

45

Compusul 114: SM, electropulverizare, $m/z = 583,5$ [M+H], RT 0,62 min;

Compusul 125: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 1,25 min (Metoda B2);

Rezoluție: LUX 5u Cellulose 2 Prep, 23% MeOH (1% Et₂NH) în CO₂ la 78ml/min timp de 21 minute, 160 Bar, 40°C.

Compusul 126: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 1,25 min (Metoda B2);

50

Rezoluție: LUX 5u Cellulose 2 Prep, 23% MeOH (1% Et₂NH) în CO₂ la 78ml/min timp de 21 minute, 160 Bar, 40°C.

Compusul 128: SM, electropulverizare, $m/z = 583,5$ [M+H], RT 1,31 min (Metoda B2);

Rezoluție: Chiralcel OD-H, 20x250mm 5,8% MeOH (~1% Et₂NH) în CO₂ la 85g/min, 160 Bar, 40°C.

55

Compusul 129: SM, electropulverizare, $m/z = 583,5$ [M+H], RT 1,31 min (Metoda B2);

Rezoluție: Chiralcel OD-H, 20x250mm 5,8% MeOH (~1% Et₂NH) în CO₂ la 85g/min, 160 Bar, 40°C.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 4-23, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 5 Compusul 216: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,64 min (Metoda B1);
 Compusul 247: SM, electropulverizare, $m/z = 557,1$ [M+H], RT 1,21 min (Metoda B2);

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 10 Compusul 146: SM, electropulverizare, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,65 min (Metoda B1);
 Compusul 152: SM, electropulverizare, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,65 min (Metoda B1);
 Rezoluție: Chiralcel OD-H, 20x250mm 5,8% MeOH (~1% Et₂NH) în CO₂ la 85g/min, 160 Bar, 40°C;
 Compusul 153: SM, electropulverizare, $m/z = 597,4$ [M+H], RT 0,65 min (Metoda B1);
 Rezoluție: Chiralcel OD-H, 20x250mm 5,8% MeOH (~1% Et₂NH) în CO₂ la 85g/min, 160 Bar, 40°C;
 Compusul 155: SM, electropulverizare, $m/z = 613,4$ [M+H], RT 0,55 min (Metoda B1);
 Compusul 156: SM, electropulverizare, $m/z = 573,4$ [M+H], RT 0,43 min (Metoda B1);
 Compusul 163: SM, electropulverizare, $m/z = 625,3$ [M+H], RT 0,77 min;
 Compusul 164: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,71 min;
 Compusul 172: SM, electropulverizare, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 1,31 min (Metoda B2);
 Compusul 179: SM, electropulverizare, $m/z = 613,1$ [M+H], RT 0,67 min (Metoda B1);
 Compusul 189: SM, electropulverizare, $m/z = 583,5$ [M+H], RT 0,63 min
 Compusul 193: SM, electropulverizare, $m/z = 583,51$ [M+H], RT 0,63 min
 Compusul 208: SM, electropulverizare, $m/z = 587,3$ [M+H], RT 1,48 min (Metoda B2);
 Compusul 236: SM, electropulverizare, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 1,54 min (Metoda A2);
 Rezoluție: LUX 5u Celuloză 1 Prep 7% EtOH:Heptan @ 10ml/min
 Compusul 238: SM, electropulverizare, $m/z = 569,2$ [M+H], RT 0,60 min;

- 30 Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-17, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- Compusul 135: SM, electropulverizare, $m/z = 611,5$ [M+H], RT 0,86 min;
 Compusul 136: SM, electropulverizare, $m/z = 611,5$ [M+H], RT 0,83 min;
 Compusul 137: SM, electropulverizare, $m/z = 597,5$ [M+H], RT 0,84 min;

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-18, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 40 Compusul 148: SM, electropulverizare, $m/z = 609,4$ [M+H], RT 0,81 min;

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-19, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 45 Compusul 133: SM, electropulverizare, $m/z = 597,5$ [M+H], RT 0,81 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-20, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 50 Compusul 134: SM, electropulverizare, $m/z = 611,5$ [M+H], RT 0,85 min;

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-21, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 55 Compusul 149: SM, electropulverizare, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 0,74 min;
 Compusul 150: SM, electropulverizare, $m/z = 599,5$ [M+H], RT 0,72 min;
 Compusul 151: SM, electropulverizare, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 0,74 min;

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-22, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 183: SM, electropulverizare, $m/z = 573,1$ [M+H], RT 0,53 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-22, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 182: SM, electropulverizare, $m/z = 585,9$ [M+H], RT 0,55 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-22, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 181: SM, electropulverizare, $m/z = 570,7$ [M+H], RT 0,61 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-22, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 180: SM, electropulverizare, $m/z = 583,7$ [M+H], RT 0,64 min.

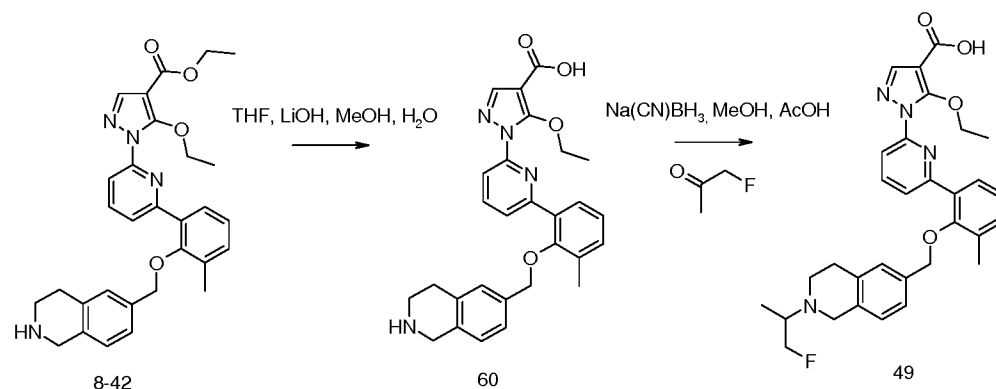
Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-22, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 209: SM, electropulverizare, $m/z = 541,4$ [M+H], RT 0,52 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-22, bromură, 5-34, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 224: SM, electropulverizare, $m/z = 556,7$ [M+H], RT 0,52 min.

Exemplul 8: Prepararea acidului 5-etoxi-1-(6-{2-[2-(2-fluoro-1-metil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilic (49)



Se dizolvă amina, 8-42 (2,94 g, 5,74 mmol) în metanol (20 ml), THF (20 ml) și apă (10 ml). La această soluție se adaugă LiOH (0,971 g, 40,60 mmol) și amestecul se încălzește la 50 °C timp de 2 ore. Se răcește reacția până la temperatura camerei și se concentrează sub vid. Se purifică produsul brut prin cromatografie pe coloană cu fază inversă pe C18 (folosind un gradient solvent de 5- 95% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) pentru a obține 60 (2,94 g). SM, electropulverizare, $m/z = 485,1$ [M+H], RT 0,68 min.

Se combină aminoacidul 60 (78,0 mg, 0,15 mmol) cu site moleculare 4Å (20 mg), 1-fluoro-propan-2-onă (100 μl), AcOH (25,0 μl), și Na(CN)BH₃ (29,2 mg, 0,44 mmol) în MeOH (4 ml). Se agită amestecul la temperatura camerei timp de 30 min și apoi se încălzește până la 50°C timp de 12 ore. Apoi acesta se concentrează sub N₂, se triturează cu MeOH/DMSO 1:1, se filtrează printr-un filtru de seringă de 0,45 microni, iar filtratul se

purifică prin eluare cu gradient (10-100% MeCN/apă+ 0,1% HCO₂H) pe RP-HPLC Gilson. Se concentrează sub vid pentru a obține compusul din titlu 49 (70,0 mg). SM, electropulverizare, m/z = 545,3 [M+H], RT 0,72 min.

- 5 Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 8, folosind materiile prime și condițiile de purificare corespunzătoare:
- Compusul 64: SM, electropulverizare, m/z = 583,4 [M+H], RT 0,70 min;
 Compusul 65: SM, electropulverizare, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,75 min;
 Compusul 66: SM, electropulverizare, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,72 min;
 10 Compusul 67: SM, electropulverizare, m/z = 625,5 [M+H], RT 0,78 min;
 Compusul 68: SM, electropulverizare, m/z = 569,4 [M+H], RT 0,68 min;
 Compusul 69: SM, electropulverizare, m/z = 583,4 [M+H], RT 0,70 min;
 Compusul 70: SM, electropulverizare, m/z = 605,4 [M+H], RT 0,71 min;
 Compusul 71: SM, electropulverizare, m/z = 569,4 [M+H], RT 0,71 min;
 15 Compusul 76: SM, electropulverizare, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,79 min;
 Compusul 77: SM, electropulverizare, m/z = 569,4 [M+H], RT 0,69 min;
 Compusul 78: SM, electropulverizare, m/z = 583,4 [M+H], RT 0,71 min;
 Compusul 79: SM, electropulverizare, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,75 min;
 Compusul 80: SM, electropulverizare, m/z = 611,4 [M+H], RT 0,74 min;
 20 Compusul 94: SM, electropulverizare, m/z = 587,4 [M+H], RT 0,80 min;
 Compusul 95: SM, electropulverizare, m/z = 597,4 [M+H], RT 0,82 min.

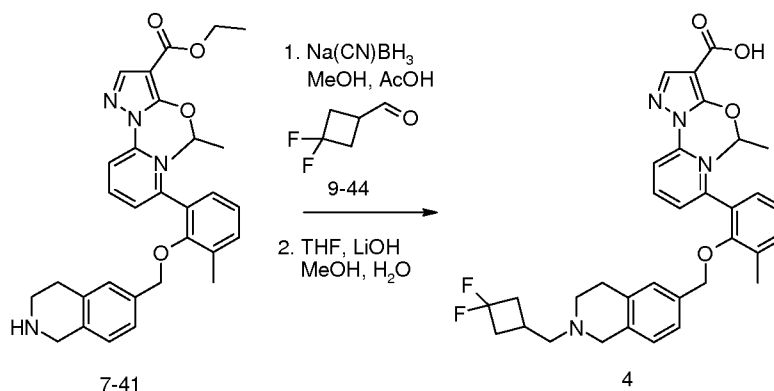
- Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 8, folosind fenol, 3-16, bromură, 4-19, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:
- 25 Compusul 50: SM, electropulverizare, m/z = 505,2 [M+H], RT 0,66 min;
 Compusul 51: SM, electropulverizare, m/z = 561,3 [M+H], RT 0,70min;
 Compusul 54: SM, electropulverizare, m/z = 589,3 [M+H], RT 0,72 min;
 Compusul 55: SM, electropulverizare, m/z = 575,2 [M+H], RT 0,71 min;
 30 Compusul 56: SM, electropulverizare, m/z = 563,3 [M+H], RT 0,74 min;
 Compusul 57: SM, electropulverizare, m/z = 623,3 [M+H], RT 0,80 min;
 Compusul 58: SM, electropulverizare, m/z = 563,2 [M+H], RT 0,76 min.

- Exemplul 9: Prepararea 3,3-difluoro-ciclobutancarbalhidei intermediare (9-44)
- 35



- Se adaugă periodinan Dess-Martin (2,6 g, 6,1 mmol) la un amestec de 3,3-difluorociclobutilmetanol, 9-43, (0,5 g, 4,0 mmol) și NaHCO₃ (1,4 g, 16,0 mmol) în diclormetan (10 ml) la temperatura camerei. Se agită suspensia rezultată la întuneric timp de 15 ore și apoi se toarnă într-o soluție de NaHCO₃ apoasă saturată. Se filtrează amestecul rezultat printr-o frită hidrofobă cu exces de diclormetan. Se spală filtratul organic cu soluție apoasă saturată de Na₂S₂O₅, și apoi se separă cu o altă frită hidrofobă. Se usucă filtratul pe MgSO₄, și apoi se filtrează printr-un strat de pământ de diatomee, folosind diclormetan. Se 45 înlătură circa 5 ml de diclormetan prin distilare moleculară la presiune atmosferică (temperatura băii 50 °C). Se răcește soluția rămasă până la -78 °C timp de 15 min pentru a precipita substanțele solide de periodinan reziduale. Se înlătură solventul cu seringă și se trece printr-un filtru Millipore de 0,45 microni. Filtratul care conține aldehydă brută 9-44 (~0,1M în diclormetan) este folosit așa cum este fără purificare sau concentrare ulterioară.
- 50

Exemplul 10: Prepararea acidului 1-(6-{2-[2-(3,3-difluoro-ciclobutilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-piridin-2-il)-5-izopropoxi-1H-pirazol-4-carboxilic (4)



Amina 7-41 (56,0 mg, 0,11 mmol) se combină cu site moleculare 4Å (20 mg), 3,3-difluor-ciclobutanocarboxaldehidă, 9-44, (100 μl , 0,21 mmol), AcOH (20 μl), și Na(CN)BH_3 (20,01 mg, 0,32 mmol) în MeOH (2,0 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 min, și apoi se încălzește până la 50°C timp de 12 ore. Amestecul se diluează cu THF (1,0 ml) și apă (1,0 ml). La acesta se adaugă LiOH (14,68 mg, 0,64 mmol) și reacția se încălzește până la 50°C timp de 2 ore. Apoi acesta se concentrează sub N_2 , se triturează cu MeOH/DMSO 1:1, se filtrează printr-un filtru de seringă de 0,45 microni, iar filtratul se purifică prin eluare cu gradient (10-100% MeCN/apă+ 0,1% HCO_2H) pe RP-HPLC Gilson. Se concentrează sub vid pentru a obține compusul din titlu 4 (40,0 mg). SM, electropulverizare, $m/z = 603,4$ [M+H], RT 0,78 min.

Se prepară următorii compuși din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 10, folosind amina corespunzătoare, alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

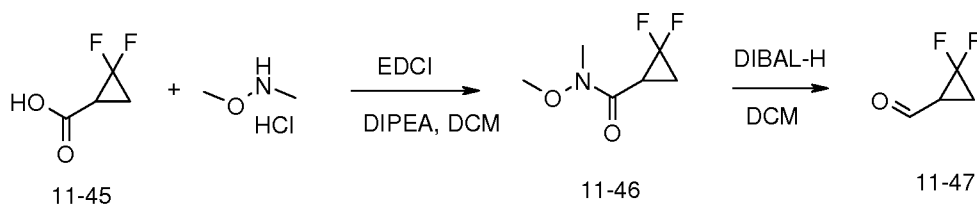
Compusul 26: SM, electropulverizare, $m/z = 575,3$ [M+H], RT 0,73 min;

Compusul 29: SM, electropulverizare, $m/z = 589,3$ [M+H], RT 0,77 min;

Compusul 82: SM, electropulverizare, $m/z = 561,3$ [M+H], RT 0,82 min;

Compusul 96: SM, electropulverizare, $m/z = 589,4$ [M+H], RT 0,96 min.

Exemplul 11: Prepararea 2,2-difluoro-ciclopropancarbaldehidei intermediare (11-46)

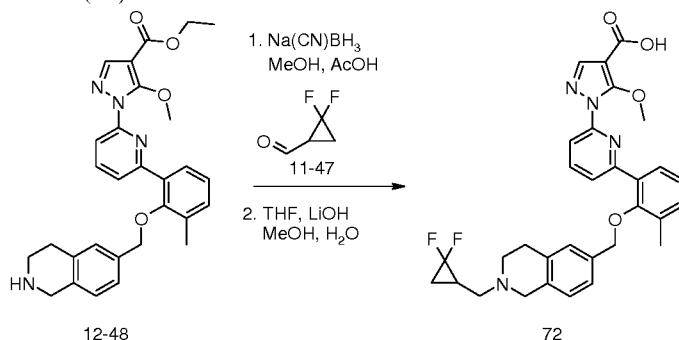


Se adaugă EDCI (1,4 g, 7,1 mmol) la un amestec de hidroclorură de N,O-dimetilamină (600 mg, 6,2 mmol) și acid carboxilic 2,2-difluorciclopropan , 11-45, (580 mg, 4,8 mmol) în diclormetan (15 ml) la temperatura camerei. Se adaugă N,N-diizopropiletilamină (3,3 ml, 19,0 mmol) și amestecul se agită timp de 3 ore. Se adaugă o soluție de HCl 1N, și apoi se agită puternic timp de 10 min. Faza organică se separă folosind o frită hidrofobă și se aplică direct într-un recipient pentru probe (samplet) de 10 g de SiO_2 . Materialul brut se purifică pe un cartuș HP-Sil SNAP (Biotage) de 50 g eluat cu diclormetan/MeOH 9:1. Se înlătură solutul din produsul care conține fracțiuni prin distilarea moleculară la presiune atmosferică (temp. băii de 70 °C) pentru a obține 11-46 (605 mg).

O soluție de 11-46, (605 mg, 3,66 mmol) în diclormetan la -78 °C se tratează prin picurare cu DIBAL-H (4,2 ml, 1,0 M în diclormetan) și apoi se agită timp de 2,5 ore

la -78 °C. Reacția se stinge prin adăugarea soluției apoase saturate de sare Rochelle. Se adaugă un volum egal de apă și amestecul se încălzește la temperatura camerei. Se agită puternic amestecul timp de 3 ore, apoi se separă faza organică cu o frită hidrofobă. Se îndalătură diclormetanul prin distilare moleculară la presiunea atmosferică (temp. băii = 62 °C) pentru a obține 11-47 (389 mg).

Exemplul 12: Prepararea acidului 1-(6-{2-[2-(2,2-difluor-ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-piridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilic (72)



10

12-48

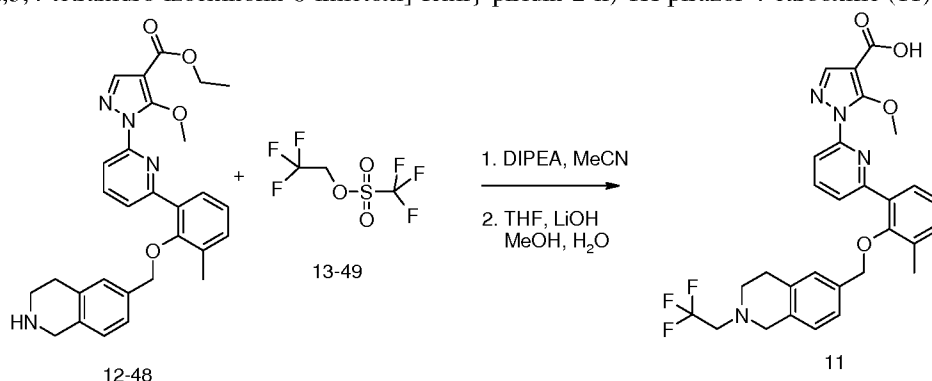
72

Se combină amina 12-48 (90,0 mg, 0,18 mmol) cu site moleculare 4A (20 mg), 2,2-difluor-ciclopropanecarboxaldehidă, 11-47, (60,0 mg, 0,54 mmol), AcOH (20 μl), și Na(CN)BH₃ (34,0 mg, 0,54 mmol) în MeOH (4,0 ml). Se agită amestecul la temperatura camerei timp de 30 min, și apoi se încălzește până la 50°C timp de 12 ore. Amestecul se diluează cu THF (1,0 ml) și apă (1,0 ml). La acesta se adaugă LiOH (33,00 mg, 1,43 mmol) și reacția se încălzește până la 50°C timp de 2 ore. Apoi acesta se concentrează sub N₂, se triturează cu MeOH/DMSO 1:1, se filtrează printr-un filtru de seringă de 0,45 microni, iar filtratul se purifică prin eluare cu gradient (10-100% MeOH/apă+ 0,1% HCO₂H) pe Gilson RP-HPLC. Se concentrează sub vid pentru a obține compusul din titlu 72 (7,0 mg). SM, electropulverizare, m/z = 561,3 [M+H], Metoda A2, RT 1,59 min.

15

20

Exemplul 13: Prepararea acidului 5-metoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilic (11)



25

12-48

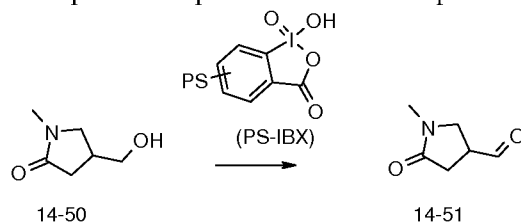
11

Se adaugă 2,2,2-trifluoroetil triflat, 13-49, (36,0 μl, 0,23 mmol) la un amestec de intermediar 12-48 (106,0 mg, 0,21 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (190 μl, 1,10 mmol) în MeCN (5,0 ml). Se încălzește amestecul până la 45 °C timp de 4 ore și apoi se concentrează sub vid. Reziduul rămas se dizolvă din nou în 5 ml de THF/MeOH/apă (2:2:1) și se tratează cu LiOH (25,0 mg, 1,10 mmol). Se încălzește apoi amestecul până la 50 °C timp de 2 ore înainte de îndepărtarea solvenților sub vid. Reziduul brut rămas se purifică prin eluare cu gradient pe un cartuș KP-C18 SNAP (Biotage) de 30 g folosind un gradient MeCN de 5-95%/apă + TFA 0,1% pentru a obține compusul din titlu 11 (103 mg). SM, electropulverizare, m/z = 553,2 [M+H], Metoda A2, RT 1,13 min.

30

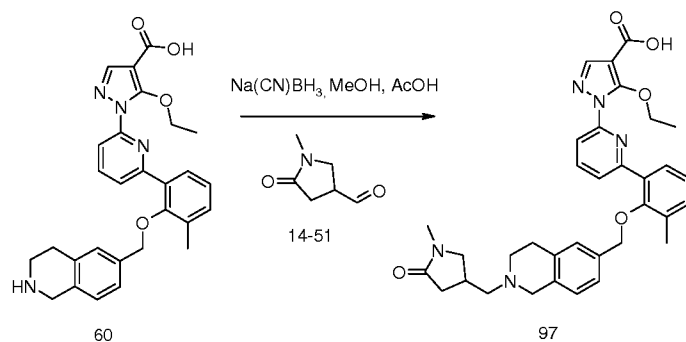
35

Exemplul 14: Prepararea 1-metil-5-oxo-pirolidină-3-carbaldehidei intermediare (14-51)



Se combină alcoolul 14-50 (0,20 g, 1,55 mmol) cu reșina IBX legată de polistiren (5,81 g) în diclormetan (20,0 ml) într-un flacon sigilat de 40 ml și se rotește pe verticală timp de 20 de ore. Amestecul de reacție este filtrat din rășină și rășina se spală de mai multe ori [mai întâi cu diclormetan (10 ml), apoi cu diclormetan/MeOH 1:1 (20 ml), încă o dată cu diclormetan/MeOH 1:1 (20 ml), și în final cu diclormetan (10 ml)]. Filtratele combinate se concentrează sub un curent de N₂ pentru a se obține un amestec de 14-50 și produsul dorit 14-51.

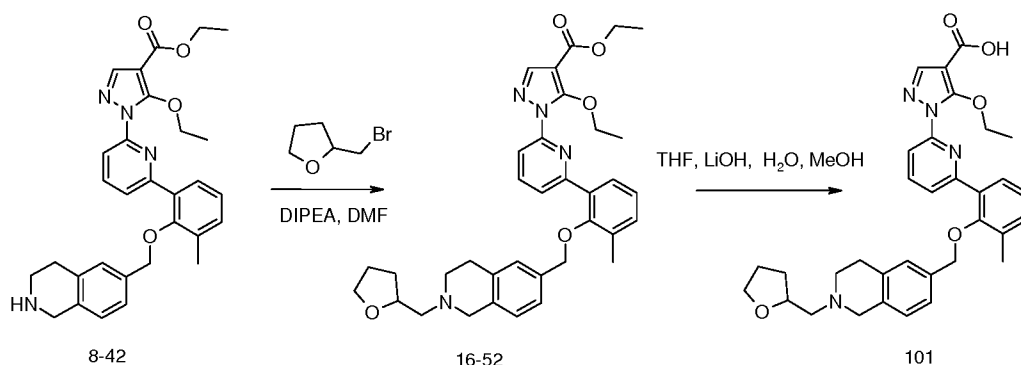
Exemplul 15: Prepararea acidului 5-etoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(1-metil-5-oxo-pirolidin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilic (97)



Se combină aminoacidul 60 (40,0 mg, 0,07 mmol) cu site moleculare 4Å (20 mg), 14-51 (51,0 mg, 0,200 mmol), AcOH (15,0 μl), și Na(CN)BH₃ (13,2 mg, 0,20 mmol) în MeOH (2,0 ml). Se agită amestecul la temperatura camerei timp de 30 min și apoi se încălzește până la 50°C timp de 12 ore. Produsul brut se purifică prin cromatografie în coloană cu fază inversă pe C18 (utilizând un gradient solvent de MeCN 5-95%/H₂O + TFA 0,1%) pentru a se obține compusul din titlu 97 (27,0 mg). SM, electropulverizare, m/z = 596,4 [M+H], RT 0,80 min.

Exemplul 16: Prepararea acidului 5-etoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilic (101)

65



La un amestec de amină 8-42 (100,0 mg, 0,20 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,10 ml, 0,59 mmol) în DMF (1,00 ml) se adaugă 2-bromometiltetrahidrofuran (8,0 mg, 0,05 mmol) în DMF (0,06 ml). Amestecul se iradiază la 100 °C timp de 10 min și se răcește până la temperatura camerei. Se adaugă exces de brom (76,0 mg) și reacția se iradiază de mai multe ori și apoi se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se purifică prin HPLC (utilizând un gradient solvent de MeCN 10-95%/H₂O + Acid formic 0,1%) pentru a furniza 16-52 (6,0 mg).

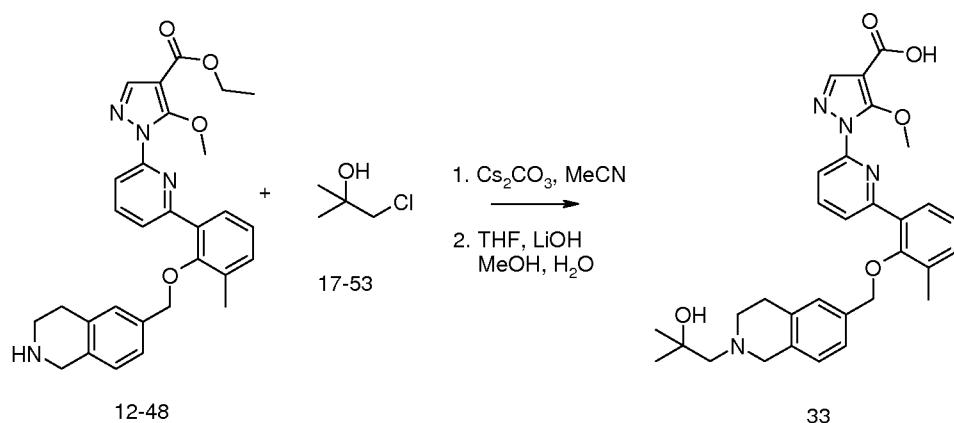
16-52 (6,0 mg) se diluează cu THF (1,0 ml), apă (1,0 ml) și MeOH (1,0 ml). La acesta se adaugă LiOH (5,0 mg) și reacția se încălzește la 50 °C timp de 2 ore. Amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei, se acidulează cu HCl 4 N în 1,4-dioxan, și se filtrează. Filtratul se purifică prin HPLC (utilizând un gradient de solvent de 10-95% MeCN/H₂O + Acid formic 0,1%) pentru a furniza compusul din titlu 101 (1,0 mg). SM, electropulverizare, m/z = 569,4 [M+H], RT 0,88 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 16, folosind materiile prime și condițiile de purificare corespunzătoare:

Compusul 138: SM, electropulverizare, m/z = 639,4 [M+H], RT 1,16 min;

Compusul 160: SM, electropulverizare, m/z = 563,3 [M+H], RT 0,96 min.

Exemplul 17: Prepararea acidului 1-(6-{2-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-piridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxilic (33)

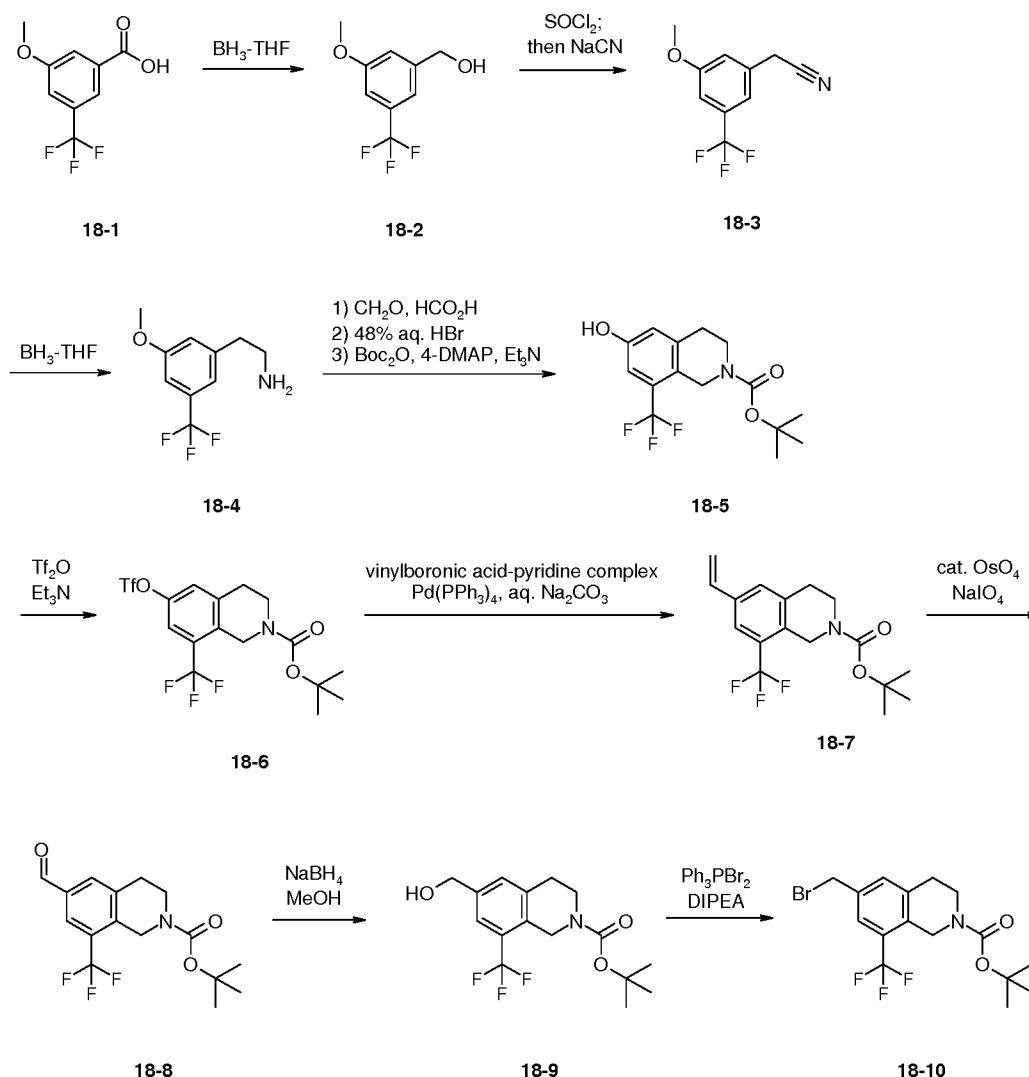


Se dizolvă compusul intermediar 12-48 (90,0 mg, 0,18 mmol) în MeCN (5,0 ml) la care se adaugă Cs₂CO₃ (117,9 mg, 0,36 mmol) și clorură 17-53 (29,5 mg, 0,27 mmol). Se încălzește amestecul până la 50 °C timp de 10 ore. Reacția a fost răcită, extrasă cu EtOAc, spălată cu saramură, uscată pe MgSO₄ și concentrată. Materialul rezultat se purifică prin eluare cu gradient pe un cartuș KP-C18 SNAP (Biotage) de 30 g folosind un gradient

- MeCN de 15-65%/apă + TFA 0,1% pentru a se obține esterul intermediar. Se dizolvă esterul în 5 ml de THF/MeOH/apă (2:2:1) și se tratează cu LiOH (25,0 mg, 1,10 mmol). Se încălzește apoi amestecul până la 50 °C timp de 2 ore înainte de îndepărtarea solvenților sub vid. Reziduul brut rămas se purifică prin eluare cu gradient pe un cartuş KP-C18 SNAP (Biotage) de 30 g folosind un gradient de MeCN 15-65%/apă + TFA 0,1% pentru a se obține compusul din titlu 33 (103,0 mg). SM, electropulverizare, $m/z = 543,2$ [M+H], RT 0,68 min.

- Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 17, folosind materiile prime și condițiile de purificare corespunzătoare:
 Compusul 74: SM, electropulverizare, $m/z = 577,3$ [M+H], RT 0,67 min;
 Compusul 168: SM, electropulverizare, $m/z = 587,3$ [M+H], RT 0,70 min.

- Exemplul 18: Prepararea esterului terț-butilic al acidului 6-bromometil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (18-10)



- Se dizolvă acidul comercial 18.1 (5,0 g, 22,7 mmol) în THF (30 ml) la temperatura camerei. Se adaugă prin picurare cu ajutorul unei seringi o soluție de boran 1M în THF (34,0 ml, 34,0 mmol). Se încălzește apoi amestecul până la 55 °C peste noapte înainte de a fi răcit până la temperatura camerei și stins cu apă (5 ml). După agitare timp de 5 min, se adaugă 12 ml de HCl 2N și amestecul se agită timp de 1 oră. Apoi se adaugă diclorometan (50 ml) și apă (50 ml), iar fazele rezultate se separă cu o frită hidrofoabă. Stratul organic se

usucă apoi pe Na_2SO_4 , după care se filtrează din nou. Se concentrează sub vid pentru a se obține un ulei care se purifică prin eluare cu gradient (5-100% EtOAc/heptan) pe un cartuș KP-Sil SNAP (Biotage) de 100 g. În urma concentrării fracțiunilor produselor se obține intermediarul 18.2 (3,2 g)

5 Se adaugă clorura de tionil (SOCl_2) (2,3 ml, 31,5 mmol) la o soluție de alcool 18.2 (3,2 g, 15,5 mmol) în diclormetan (20 ml) sub N_2 la -10°C . După 5 minute, se înlătură baia de răcire și amestecul se încălzește la reflux timp de 6 ore. Se răcește soluția rezultată până la temperatura camerei și se concentrează sub vid. Reziduul rămas este apoi supus distilării azeotrope cu PhMe (2 x 10 ml) și apoi se dizolvă în DMF (20 ml). Se adaugă NaCN solid (840 mg, 17,1 mmol) și amestecul se încălzește până la 45°C peste noapte. După răcirea la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă (25 ml), saramură (25 ml), și EtOAc (50 ml). Se separă straturile, și substanțele organice se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Se purifică produsul brut prin eluare cu gradient (EtOAc 5-100%/heptan) pe un cartuș KP-Sil SNAP (Biotage) de 100g. Fracțiunile de produs s-au concentrat sub vid pentru a se obține 18-3 (3,0 g).

20 Se adaugă prin picurare cu ajutorul unei seringi o soluție de boran 1M în THF (35 ml, 35 mmol) la o soluție de 18-3 (3,0 g, 13,9 mmol) în THF (25 ml) la temperatura camerei. Se încălzește apoi amestecul până la 55°C peste noapte înainte de a fi răcit până la temperatura camerei, și stins cu apă (5 ml). După 5 minute de agitare, se adaugă HCl conc. (8 ml) și se continuă agitarea timp de 1 oră. Apoi amestecul se diluează cu apă (20 ml), și se tratează cu NaOH solid până la alcalin. Se adaugă diclormetan (50 ml) și saramură (25 ml), apoi straturile se separă cu o frită hidrofobă. Se purifică amina brută prin eluare cu gradient (MeCN 5-95%/apă + TFA 0,1%) pe un cartuș KP-C18 SNAP (Biotage) de 120g. După concentrarea fracțiunilor sub vid se obține o sare TFA intermediară (2,93 g), care se dizolvă în HCO_2H (30 ml) și se tratează cu HCHO apos de 37% (0,66 ml, 8,8 mmol). Se agită amestecul la 50°C peste noapte, apoi se concentrează sub vid pentru a se obține un solid brut care se dizolvă imediat în soluție apoasă de 48% de HBr (25 ml). Se încălzește această soluție până la 100°C peste noapte, apoi se concentrează sub vid. Materialul brut este supus diluării azeotrope cu PhMe (3 x 15ml), apoi se pune în suspensie în diclormetan (50 ml) și DMF (10 ml). Se adaugă Et_3N (1,9 mL, 0,82 mmol) și câteva cristale de 4-DMAP. Se adaugă Boc_2O (2.0 g, 9.1 mmol) într-o porție, și se agită amestecul la temp. camerei peste noapte. Se adaugă soluție saturată de NH_4Cl (50 ml) și straturile se separă cu o frită hidrofobă. Se concentrează sub vid substanța organică pentru a se obține un reziduu brut care se purifică prin eluare cu gradient (5-100% EtOAc/heptan) pe un cartuș KP-Sil SNAP (Biotage) de 100 g. În urma concentrării fracțiunilor produselor se obține 18-5 (540 mg)

40 Se adaugă cu ajutorul unei seringi Ti_2O (0,27 ml, 1,6 mmol) la un amestec de 18-5 (540 mg, 1,46 mmol), Et_3N (0,31 ml, 2,2 mmol) și 4-DMAP (18 mg, 0,15 mmol) în diclormetan (25 ml) răcită până la 0°C . Se agită amestecul cu încălzire până la temperatura camerei peste noapte, și apoi se stinge cu NaHCO_3 sat. (30 ml). Se separă straturile rezultate cu o frită hidrofobă, iar substanțele organice se concentrează sub N_2 . Se purifică reziduul brut prin eluare cu gradient (EtOAc 5-30%/heptan) pe un cartuș HP-Sil SNAP (Biotage) de 50g. În urma concentrării fracțiunilor de produse sub vid se obține 18-6 (460 mg)

50 Se combină triflatul 18-6 (460 mg, 1,02 mmol) cu complexul acid-piridină vinilboronic (250 mg, 1,04 mmol) și $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (60 mg, 0,05 mmol) într-un amestec de DME (9 ml) și soluție apoasă 2M de Na_2CO_3 . Amestecul se iradiază în microunde Biotage la 120°C timp de 40 min. După răcire, amestecul se concentrează sub N_2 , și substanțele solide brute se triturează cu diclormetan. Se purifică apoi filtratul de diclormetan prin eluare cu gradient (EtOAc 5-80%/heptan) folosind un cartuș HP-Sil SNAP (Biotage) de 50g. Fracțiunile de produs s-au concentrat sub vid pentru a se obține 18-7 (275 mg).

55 Se combină stiren 18-7 (275 mg, 0,84 mmol) și NaIO_4 (630 mg, 2,95 mmol) într-un amestec de THF (12 ml) și apă (3 ml) la temperatura camerei. Se adaugă OsO_4 (0,13 ml, 0,017 mmol, 4% în greutate în H_2O) cu ajutorul unei seringi și suspensia rezultată se agită puternic peste noapte la temp. camerei. Suspensia este apoi filtrată printr-o frită, și se concentrează sub vid. Reziduul rămas se dizolvă în diclormetan (20 ml), și se spală cu

soluție apoasă saturată de tiosulfat (25 ml). Straturile se separă apoi cu o frită hidrofobă, și substanța organică se concentrează sub vid. În urma purificării rezidului brut prin eluare cu gradient (EtOAc 5-60%/heptan) pe un cartuş HP-Sil SNAP (Biotage) de 25g se obține 18-8 (228 mg).

5

Se dizolvă aldehida 18-8 (225 mg, 0,683 mmol) în THF (5 ml) și apoi MeOH (5 ml). Se adaugă NaBH₄ solid (40 mg, 1,1 mmol), și amestecul se agită la temp. camerei timp de 20 min. Se adaugă soluție apoasă sat. de NH₄Cl (ca 50 ml) și amestecul se agită timp de 15 min. Se adaugă EtOAc (100 ml) și saramură (100 ml), apoi se separă straturile. Substanța organică se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Se purifică produsul brut prin eluare cu gradient (EtOAc 5-100%/heptan) pe un cartuş HP-Sil SNAP (Biotage) de 50g. În urma concentrării fracțiunilor de produse sub vid se obține 18-9 (225 mg)

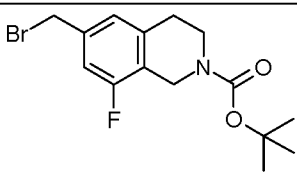
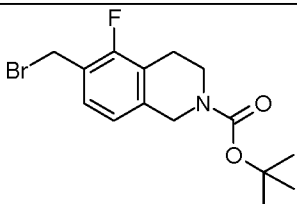
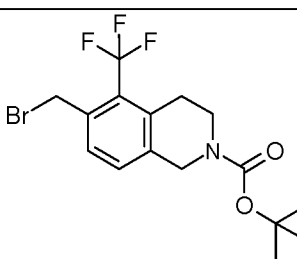
10

Se adaugă Ph₃PBr₂ solid (450 mg, 1,02 mmol) la un amestec de 18-9 (225 mg, 0,68 mmol) și DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) în diclormetan la 0 °C. Se agită amestecul timp de 1 oră, și apoi se concentrează sub vid. Se purifică bromura brută prin eluare cu gradient (EtOAc 5-40%/heptani) pe un cartuş HP-Sil SNAP (Biotage) de 25g pentru a obține 18-10 (248 mg).

15

În mod similar, următoarele bromuri au fost preparate din materiile prime corespunzătoare conform descrierii în Exemplul 18:

20

18-11	
18-12	
18-13	

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 18-10, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

25

Compusul 158: SM, electropulverizare, m/z = 623,3 [M+H], RT 1,34 min (Metoda B2).

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 18-10, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

30

Compusul 157: SM, electropulverizare, m/z = 637,3 [M+H], RT 0,67 min (Metoda B2).

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 18-11, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

35

Compusul 201: SM, electropulverizare, m/z = 573,3 [M+H], RT 1,14 min (Metoda B2);

Compusul 202: SM, electropulverizare, m/z = 589,3 [M+H], RT 1,14 min (Metoda B2);

Compusul 229: SM, electropulverizare, $m/z = 587,3$ [M+H], RT 1,46 min (Metoda B2);
Rezoluție: LUX 5u Celuloză 3 Prep 14% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA):CO₂, 40°C, 110 bar, 80ml/min

5 Compusul 230: SM, electropulverizare, $m/z = 559,3$ [M+H], RT 1,46 min (Metoda B2).
Rezoluție: LUX 5u Celuloză 3 Prep 14% (1:1:1 MeOH:EtOH:iPA):CO₂, 40°C, 110 bar, 80ml/min

Compusul 253: SM, electropulverizare, $m/z = 559,4$ [M+H], RT 1,20 min (Metoda A2) (Med Polar Long).

10 Compusul 254: SM, electropulverizare, $m/z = 559,3$ [M+H], RT 1,20 min (Metoda A2) (Med Polar Long).

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 18-12, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

15 Compusul 177: SM, electropulverizare, $m/z = 545,2$ [M+H], RT 0,68 min (Metoda B1);
Compusul 187: SM, electropulverizare, $m/z = 575,3$ [M+H], RT 1,13 min (Metoda B2);
Compusul 231: SM, electropulverizare, $m/z = 589,3$ [M+H], RT 1,26 min (Metoda B2);
Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0.1% Et₂NH):CO₂ @ 75 ml/min., 130 bar, 40°C

20 Compusul 234: SM, electropulverizare, $m/z = 589,3$ [M+H], RT 1,26 min (Metoda B2);
Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0.1% Et₂NH):CO₂ @ 75 ml/min., 130 bar, 40°C

Compusul 251: SM, electropulverizare, $m/z = 559,4$ [M+H], RT 1,18 min (Metoda A2) (Med Polar Long).

25 Rezoluție: ChiralPak AD-H Prep 45% 3:1 hexan:EtOH (1% iPrNH₂):CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C

Compusul 252: SM, electropulverizare, $m/z = 559,3$ [M+H], RT 1,18 min (Metoda A2) (Med Polar Long).

30 Rezoluție: ChiralPak AD-H Prep 45% 3:1 hexan:EtOH (1% iPrNH₂):CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 18-13, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

35 Compusul 166: SM, electropulverizare, $m/z = 623,3$ [M+H], RT 1,30 min (Metoda B2).

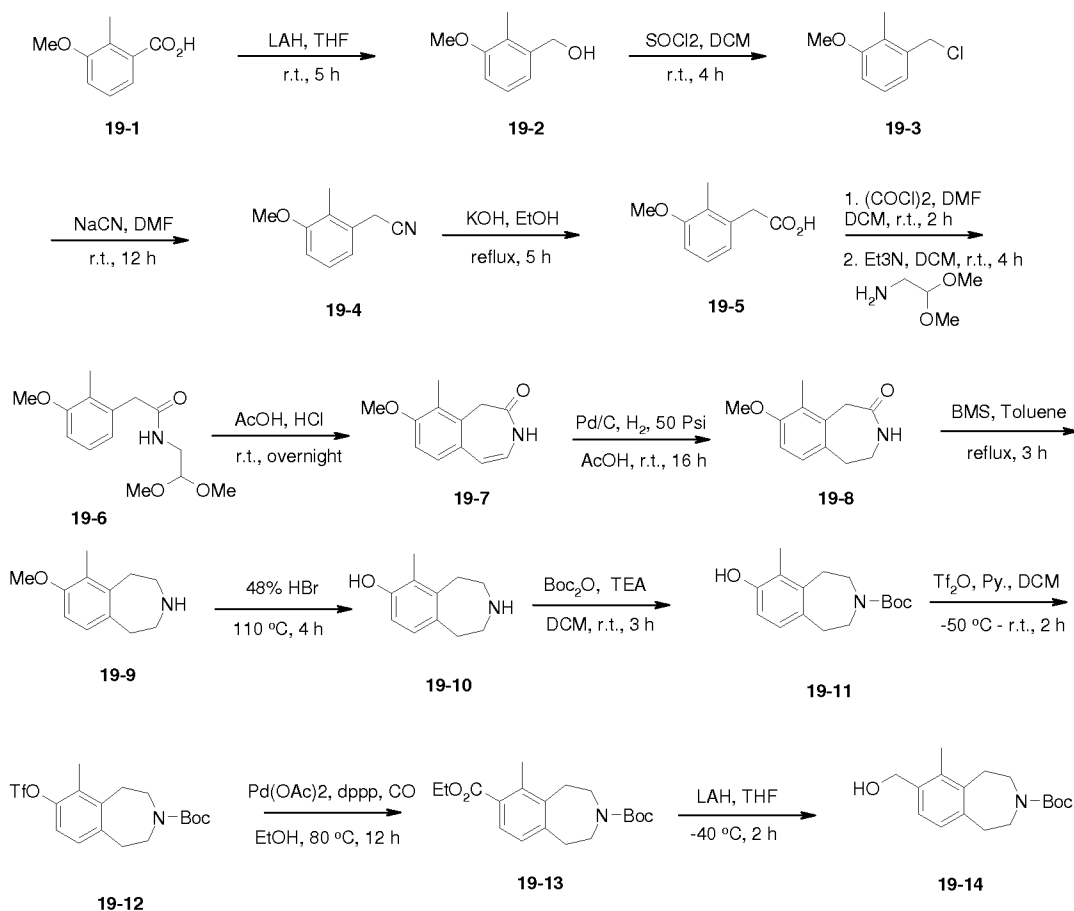
Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 18-12, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

40 Compusul 159: SM, electropulverizare, $m/z = 587,3$ [M+H], RT 0,61 min (Metoda B1).

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 18-13, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

45 Compusul 165: SM, electropulverizare, $m/z = 637,3$ [M+H], RT 1,42 min (Metoda B2).

Exemplul 19: Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 7-Hidroxi-metil-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzof[d]azepină-3-carboxilic (19-14)



Se adaugă o soluție de compus 19-1 (100g, 0,465 mol) în THF (800,000 ml) la un amestec de LAH (166g, 1,395 mol) în THF anhidru (200 ml) la 0 °C. Se agită amestecul la temperatura camerei timp de 0,5 ore, apoi se încălzește la reflux timp de 1 oră. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. La amestec se adaugă lent o soluție apoasă saturată de NH₄Cl (200 ml). Apoi se adaugă EtOAc și Na₂SO₄. Se agită amestecul timp de 1 oră, și apoi se filtrează și se spală cu PE pentru a obține compusul 19-2.

La o soluție de compus 19-2 (360,000 g, 2,365 mol) în diclormetan (3000,000 ml) se adaugă SOCl₂ (562.980 g, 4.731 mol) la -10 °C. Apoi amestecul de reacție se încălzește la reflux timp de 4 ore. Se concentrează amestecul pentru a obține compusul brut 19-3 care este utilizat direct în următoarea etapă.

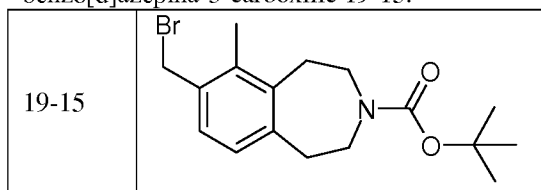
Un amestec de compus 19-3 (334,000 g, 1,957 mol) și NaCN (168,096 g, 2,290 mol) în DMF (1000,000 ml) se agită la temperatura camerei peste noapte. Se extrage amestecul cu EtOAc și H₂O. Stratul organic se usucă și se concentrează, și apoi se purifică prin cromatografie pe silicagel (PE: EA = 50:1) pentru a obține compusul 19-4 sub formă de ulei de culoare galbenă.

Un amestec de compus 19-4 (1608,000 g, 9,975 mol), KOH (1117,221 g, 19,950 mol) în EtOH (15000,000 ml) se încălzește la reflux timp de 5 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Se înlătură solventul sub presiune redusă. Se ajustează reziduul până la pH = 1. Se filtrează amestecul și turta de filtrare se usucă pentru a obține compusul 19-5.

Se adaugă compusul 19-5 (737,000 g, 4,090 mol) la o soluție agitată de (COCl)₂ (8,180 mol) și DMF (70,000 ml) în diclormetan (7370,000 ml) sub atmosferă de N₂, după care se agită timp de 2 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Apoi se evaporă amestecul. Reziduul s-a adăugat la o soluție agitată de 2,2-dimetoxietil-1-amină (429,996 g, 4,090 mol)

și Et₃N (454,388 g, 4,499 mol) în diclormetan (1000 ml) la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Se evaporă amestecul și reziduul se purifică prin coloană pentru a obține compusul 19-6.

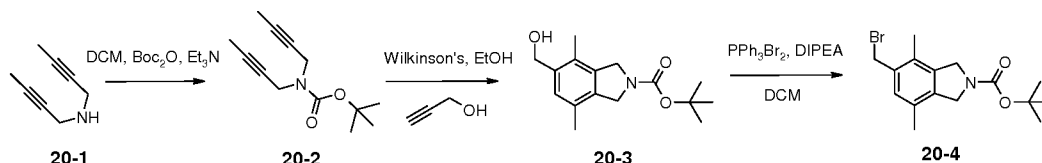
- 5 Se agită o soluție de compus 19-6 (1053 g, 3,939 mol) în AcOH (2 l) și HCl (2 l) la temperatura camerei timp de 16 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Se evaporă amestecul. Reziduul se cristalizează, se spală cu H₂O și EtOH, și apoi substanța solidă se filtrează și se usucă pentru a obține compusul 19-7.
- 10 Se agită un amestec de Pd/C (4 g) și compusul 19-7 (40,000 g, 0,197 mol) în AcOH (2 l) la temperatura camerei sub H₂ timp de 16 ore. LCMS a arătat că reacția s-a încheiat. Amestecul se filtrează, se evaporă, și reziduul se recristalizează cu EtOH. Substanța solidă se filtrează și se usucă pentru a se obține compusul 19-8.
- 15 La o soluție agitată de compus 19-8 (130,000 g, 0,633 mol) în THF (1300,000 ml) se adaugă lent BMS (127,000 ml, 1,267 mol) sub atmosferă N₂, între timp temperatura se menține sub -5 °C, după care se agită timp de 16 ore. LCMS a arătat că reacția s-a încheiat. Reacția se răcește cu HCl conc. și apoi amestecul se încălzește la reflux timp de 2 ore. Solventul se evaporă și reziduul se separă cu diclormetan și H₂O. Faza apoasă se ajustează până la pH = 9 și substanța solidă se filtrează și se usucă pentru a obține compusul 19-9.
- 20 Se agită o soluție de compus 19-9 (220,000 g, 1,150 mol) în soluție apoasă de HBr 48% (1800,000 ml) la 110 °C timp de 4 ore sub atmosferă de N₂. LCMS a arătat că reacția s-a încheiat. Se evaporă amestecul pentru a obține compusul brut 19-10.
- 25 Un amestec de compus 19-10 (267,000 g, 1,506 mol), Boc₂O (492,595 g, 2,260 mol) și TEA (380,368 g, 3,766 mol) în diclormetan (2670,000 ml) se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția se monitorizează prin TLC. Dacă compusul 19-10 se consumă, amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin cromatografie în coloană pentru a obține compusul 19-11.
- 30 Un amestec de compus 19-11 (267,000 g, 0,963 mol) și Tf₂O (271,468 g, 0,963 mol) în (2670,000 ml) se agită la temperatura camerei timp de 2 ore sub atmosferă de N₂. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin cromatografie în coloană pentru a obține compusul 19-12.
- 35 Un amestec de compus 19-12 (20,000 g, 0,049 mol), dppp (2,000 g), Pd(OAc)₂ (2,000 g) și TEA (9,868 g, 0,098 mol) în EtOH (400,000 ml) se agită la 80 °C timp de 12 ore sub atmosferă de CO. Reacția se monitorizează prin TLC. Atunci când reacția s-a încheiat, amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin cromatografie în coloană pentru a obține compusul 19-13.
- 40 La o soluție agitată de compus 19-13 (22,000 g, 0,066 mol) în THF (300,000 ml) se adaugă lent LAH (2,507 g, 0,066 mol), între timp temperatura se menține sub -40 °C. După adăugare, se agită amestecul la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat și reacția se stinge cu H₂O. Solventul se îndalătură sub presiune redusă și reziduul se separă cu diclormetan și H₂O, faza organică se usucă pe Na₂SO₄ anhidru, și se evaporă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană pentru a obține compusul 19-14.
- 45 Se efectuează bromurarea alcoolului în mod similar ca în Exemplul 4 pentru a se obține esterul terț-butilic intermediar al acidului 7-Bromometil-6-metil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepină-3-carboxilic 19-15.
- 50



Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 19-15, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

- 5 Compusul 176: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 1,19 min (Metoda B2);
 Compusul 184: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,24 min (Metoda B2);
 Compusul 206: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 1,26 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep, 20% MeOH:EtOH:IPA (1:1:1) (0,1% Et₂NH) în CO₂ la 705ml/min, 130 Bar, 40°C.
- 10 Compusul 207: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 1,26 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep, 20% MeOH:EtOH:IPA (1:1:1) (0,1% Et₂NH) în CO₂ la 705ml/min, 130 Bar, 40°C.
- Compusul 222: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,40 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 1 Prep, 12% MeOH:IPA (1% Et₂NH) în CO₂ la 70ml/min, 105 Bar, 40°C.
- 15 Compusul 223: SM, electropulverizare, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 1,42 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 1 Prep, 12% MeOH:IPA (1% Et₂NH) în CO₂ la 70ml/min, 105 Bar, 40°C.
- 20 Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 19-15, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:
- Compusul 162: SM, electropulverizare, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 1,34 min (Metoda B2);
 Compusul 175: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 1,31 min (Metoda B2);
 Compusul 190: MS, electropulverizare, $m/z = 597,2$ [M+H], RT 0,63 min (Metoda B1);
- 25 Compusul 196: SM, electropulverizare, $m/z = 585,3$ [M+H], RT 0,67 min (Metoda B1);
 Compusul 203: SM, electropulverizare, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,67 min (Metoda B1)
 Rezoluție: Chirapak AD-H, 20x250mm; 20%EtOH:Heptan@ 8 ml/min, temp. ambiantă
- 30 Compusul 204: SM, electropulverizare, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,67 min (Metoda B1)
 Rezoluție: Chirapak AD-H, 20x250mm; 20%EtOH:Heptan@ 8 ml/min, temp. ambiantă
- Compusul 211: SM, electropulverizare, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 1,43 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 1 Prep 20% iPA+Et₂NH:Heptan @ 9ml/min
- Compusul 212: SM, electropulverizare, $m/z = 613,3$ [M+H], RT 1,43 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 1 Prep 20% iPA+Et₂NH:Heptan @ 9ml/min
- 35 Compusul 214: SM, electropulverizare, $m/z = 611,3$ [M+H], RT 1,61 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 1 Prep 30% iPA:CO₂, 110bar, 75ml/min, 40°C
- Compusul 215: SM, electropulverizare, $m/z = 611,3$ [M+H], RT 1,61 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 1 Prep 30% iPA:CO₂, 110bar, 75ml/min, 40°C
- Compusul 225: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,41 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH): CO₂
- 40 @ 75 g/min., 110 bar, 40°C
- Compusul 226: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,44 min (Metoda B2);
 Rezoluție: ESI Industries CC4 Prep 55% 1:1 hexan:MeOH (3% iPrOH, 0,1% iPrNH₂):CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C
- 45 Compusul 227: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,41 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep
 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH) : CO₂ @ 75 g/min., 110 bar, 40°C
- Compusul 235: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,41 min (Metoda B2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep
 20% 1:1:1 MeOH:EtOH:iPA (0,1% Et₂NH) : CO₂ @ 75 g/min., 110 bar, 40°C
- 50 Compusul 228: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 1,44 min (Metoda B2);
 Rezoluție: ESI Industries CC4 Prep 55% 1:1 hexan:MeOH (3% iPrOH, 0,1% iPrNH₂):CO₂ @ 80 ml/min., 100 bar, 25°C
- Compusul 232: SM, electropulverizare, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 1,54 min (Metoda A2);
 Rezoluție: LUX 5u Celuloză 1 Prep 7% EtOH:Heptan @ 10ml/min
- 55 Compusul 233: SM, electropulverizare, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 1,50 min (Metoda A2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% EtOH:CO₂, 80ml/min, 110bar, 40°C
- Compusul 235: SM, electropulverizare, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 1,50 min (Metoda A2);
 Rezoluție: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20% EtOH:CO₂, 80ml/min, 110bar, 40°C

Exemplul 20. Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 5-bromometil-4,7-dimetil-1,3-dihidro-izoindol-2-carboxilic (20-4)



5

Intr-un flacon cu fund rotund de 100 ml se adaugă amină 20-1 (0,500 g, 4,13 mmol) care se dizolvă în diclormetan (15,0 ml). Amestecul de reacție se răcește până la 0 °C și se adaugă trietilamină (1,15 ml, 8,25 mmol) și BOC₂O (1,35 g, 6,19 mmol). Se încălzește reacția până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Se extrage reacția cu diclormetan, se spală cu apă și saramură, se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptani. Frațiunile dorite se colectează și se concentrează, ceea ce duce la obținerea unui ulei (0,556 g).

15

Se adaugă prin picurare la 0 °C alcool propargilic (0,579 ml, 9,94 mmol) la o soluție de diacetilen 20-2 (0,550 g, 2,49 mmol) în etanol anhidru (15,0 ml). Se adaugă catalizatorul Wilkinson (0,229 g, 0,249 mmol) și amestecul se agită timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție brut se concentrează și se supune cromatografiei pe silicagel utilizând un gradient EtOAc de 10-80% în heptani. Frațiunile dorite se colectează și se concentrează rezultând o substanță solidă de culoare albuie (0,125 g).

20

La o soluție de alcool 20-3 (125 mg, 0,451 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,118 ml, 0,676 mmol) în diclormetan (5,0 ml) se adaugă dibromură de trifenilfosfină (297 mg, 0,676 mmol) la 0 °C. Masa de reacție se agită timp de 2 ore și se concentrează sub vid. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 7-60% în heptani pentru a obține produsul dorit 20-4 (35,0 mg) sub formă de solid alb.

25

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 20-4, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

30

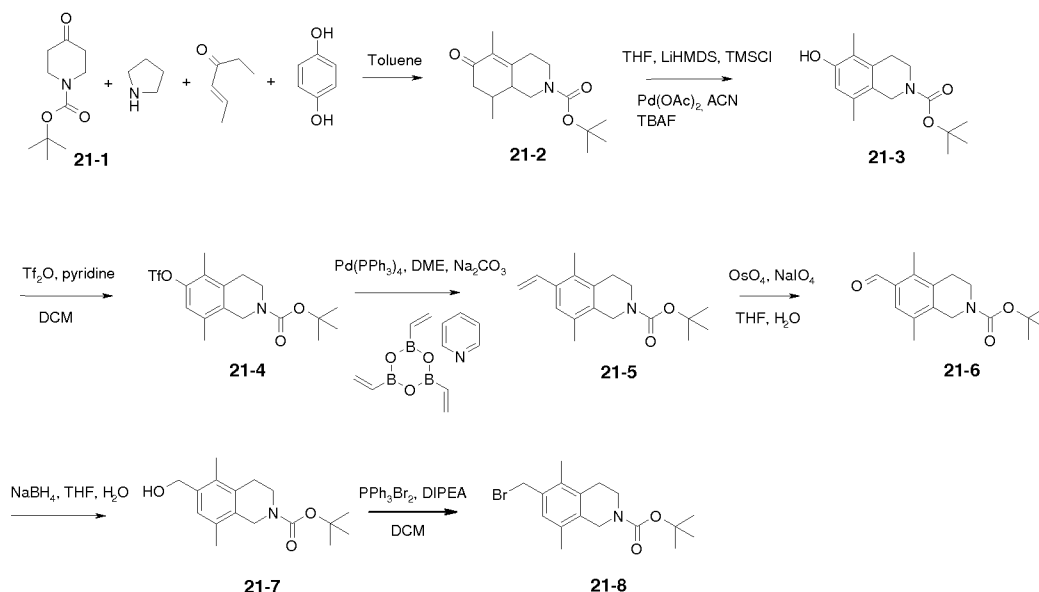
Compusul 145: MS, electropulverizare, m/z = 569,3 [M+H], RT 0,75 min;
Compusul 246: SM, electropulverizare, m/z = 585,0 [M+H], RT 1,40 min (Metoda B2);

35

Exemplul 21. Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 6-bromometil-5,8-dimetil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (21-8)

40

8



Se dizolvă cetona 21-1 (14,00 g, 70,27 mmol) și pirolidina (8,71 ml, 106,0 mmol) în toluen (60 ml) și amestecul se încălzește la reflux în condiții Dean Stark timp de 24 ore. Apoi amestecul de reacție se concentrează sub vid. Se dizolvă reziduul rezultat în toluen (60 ml) și se tratează cu 4-hexen-3-onă (8,32 ml, 70,27 mmol) și hidrochinonă (0,080 g, 0,727 mmol). Soluția se încălzește la reflux timp de 24 ore și apoi se diluează cu EtOAc și se spală cu HCl 1N. Straturile organice combinate se usucă și se concentrează sub vid pentru a se obține un ulei vâscos. Materialul se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 20-100% în heptani pentru a se obține un solid de culoare galbenă (11,74 g).

Se adaugă prin picurare o soluție LiHMDS 1,0 M (42,95 ml) la o soluție de 21-2 intermediar (10,00 g, 35,79 mmol) în THF (50,0 ml) la -78 °C. Acest amestec se agită la -78 °C timp de încă 30 min. Se adaugă prin picurare TMS-Cl (5,45 ml, 42,95 mmol) și se agită la -78 °C timp de 2 ore. Se încălzește amestecul de reacție până la temperatura camerei și se diluează cu eter dietilic (200 ml). Se adaugă acest amestec la o soluție saturată de Na₂CO₃ și fazele se separă. Straturile organice combinate se usucă și se concentrează sub vid. Se dizolvă reziduul în ACN (50,0 ml) și se adaugă Pd(OAc)₂ (8,04 g, 35,79 mmol). Amestecul rezultat se răcește într-o baie de apă pentru a menține temperatura reacției sub 35 °C și se agită peste noapte. Se filtrează masa de reacție prin celită, și filtratul se concentrează sub vid. Se prelevă reziduul în 200 ml de EtOAc, și apoi se tratează cu soluție TBAF 1,0 M (50,0 ml). Se agită acest amestec timp de 30 min și apoi se spală cu HCl 1N și soluție de tiosulfat de sodiu de 10%. Se usucă și se concentrează substanțele organice. Se purifică materialul prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 20-80% în heptani pentru a se obține un solid de culoare albuie (6,11 g).

La o soluție de material inițial 21-3 (1,50 g, 5,41 mmol) în diclormetan (25,0 ml) la temperatura camerei se adaugă piridină (0,871 ml, 10,82 mmol). Se răcește soluția până la -30 °C și se adaugă prin picurare Tf₂O (1,00 ml, 5,95 mmol). Se agită amestecul de reacție la -30 °C timp de 1 oră și apoi se încălzește până la temperatura camerei. Se concentrează sub vid și reziduul se diluează cu EtOAc, se spală cu HCl 1N, NaHCO₃ saturat, saramură, se usucă pe MgSO₄, și se concentrează. Se purifică materialul rezultat prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptani pentru a se obține un solid de culoare albă (1,61 g).

Se combină triflatul 21-4 (1,00 g, 2,44 mmol) cu boronat (0,647 g, 2,69 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (0,144 g, 0,124 mmol) într-un amestec de DME (15,0 ml) și Na₂CO₃ 2,0 M (1,27 ml). Amestecul de reacție se iradiază în MW la 120 °C timp de 40 min. Se concentrează sub N₂ și se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-

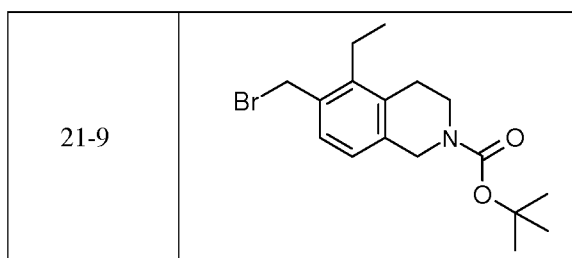
100% în heptani. Se concentrează fracțiunile dorite pentru a se obține un solid alb (0,662 g).

5 Substratul 21-5 (1,029 g, 3,58 mmol), NaIO₄ (2,34 g, 10,94 mmol), 2,5% în greutate OsO₄ în *t*-BuOH (1,0 ml), THF (12,4 ml) și H₂O (2,4 ml) se combină la temperatura camerei, apoi se agită peste noapte la întuneric. Se diluează amestecul de reacție cu apă și diclormetan. Se separă straturile cu o frită hidrofobă. Substanțele organice se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează, și se concentrează. Se purifică reziduul prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptani pentru a se obține un ulei de culoare aurie (0,786 g).

15 Se dizolvă aldehida 21-6 (0,785 g, 2,71 mmol) în THF (5,0 ml) și MeOH (5,0 ml). Se răcește amestecul până la 0 °C și se adaugă NaBH₄ (0,156 g, 4,07 mmol). Se agită amestecul de reacție la temperatura camerei timp de 30 min. Se stinge masa de reacție cu soluție apoasă de NH₄Cl și se agită timp de 10 min. Se extrage cu EtOAc, se spală cu NH₄Cl, saramură, se usucă pe MgSO₄, și se concentrează. Materialul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptani. Se colectează fracțiunile dorite pentru a se obține produsul dorit 21-7 (0,626 g) sub formă de un solid alb.

20 La o soluție de alcool 21-7 (0,300 g, 1,030 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,269 ml, 1,54 mmol) în diclormetan (10,0 ml) se adaugă dibromură de trifenilfosfină (0,679 g, 1,54 mmol) la 0 °C. Masa de reacție se agită timp de 2 ore și se concentrează sub vid. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 25 7-60% în heptani pentru a obține produsul dorit 21-8 (0,338 g) sub formă de solid alb.

În mod similar, următoarele bromuri au fost preparate din materiile prime corespunzătoare conform descrierii din Exemplul 21:



30 Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 21-8, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

35 Compusul 120: MS, electropulverizare, m/z = 583,5 [M+H], RT 0,74 min;
Compusul 178: SM, electropulverizare, m/z = 555,3 [M+H], RT 0,64 min (Metoda B1).

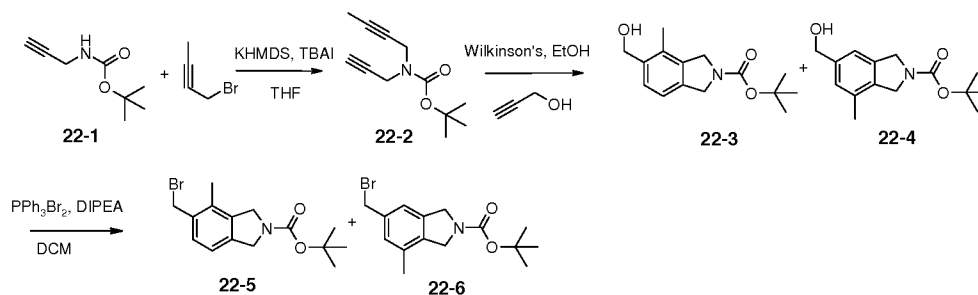
Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 21-8, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

40 Compusul 132: SM, electropulverizare, m/z = 597,5 [M+H], RT 0,83 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 21-9, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

45 Compusul 154: SM, electropulverizare, m/z = 597,7 [M+H], RT 0,81 min.

Exemplul 22. Prepararea intermediarilor esterul terț-butilic al acidului 5-Bromometil-4-metil-1,3-dihidroizoidol-2-carboxilic (22-5) și esterul terț-butilic al acidului 6-Bromometil-4-metil-1,3-dihidro-izoidol-2-carboxilic (22-6)



La o soluție agitată de Boc-amină 22-1 (2,00 g, 12,89 mmol) în THF (30,0 ml) și iodură de tetrabutilamoniu (0,476 g, 1,29 mmol) se adaugă soluție KHMDS 0,5 M (25,8 ml) și amestecul se agită timp de 30 min la temperatura camerei. Se adaugă prin picurare bromura (1,69 ml, 19,33 mmol) și se agită amestecul timp de 30 min la temperatura camerei și apoi se încălzește la reflux timp de 2 ore. Amestecul de reacție se stinge cu NH₄Cl saturat și se extrage cu EtOAc. Substanțele organice combinate se usucă cu MgSO₄ și se concentrează sub vid. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 5-40% în heptani pentru a se obține produsul dorit (2,13 g) sub formă de ulei incolor.

Se adaugă prin picurare alcool propargilic (2,39 ml, 41,11 mmol) la 0 °C la o soluție de diaceten 22-2 (2,13 g, 10,28 mmol) în etanol anhidru (50,0 ml). La amestec se adaugă catalizatorul Wilkinson (0,95 g, 1,028 mmol) și acesta se agită peste noapte la temperatura camerei. Masa de reacție brută se concentrează sub vid și se supune cromatografiei pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 10-80% în heptani. Se colectează fracțiunile dorite și se concentrează pentru a se obține ambii regioizomeri 22-3 și 22-4 (1,93 g). Amestecul se transmite în etapa următoare.

La o soluție de amestec de alcooli 22-3 și 22-4 (1,93 g, 7,33 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (1,91 ml, 10,98 mmol) în diclormetan (50,0 ml) se adaugă dibromură de trifenilfosfină (4,73 g, 10,98 mmol) la 0 °C. Masa de reacție se agită timp de 2 ore și se concentrează sub vid. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 7-60% în heptani pentru a se obține amestecul de regioizomeri 22-5 și 22-6 (2,12g) sub formă de solid alb.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 22-5, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 256: SM, electropulverizare, m/z = 555,4 [M+H], RT 1,13 min (Metoda A2);
Compusul 257: SM, electropulverizare, m/z = 527,3 [M+H], RT 1,12 min (Metoda A2);

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 22-6, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 255: SM, electropulverizare, m/z = 555,4 [M+H], RT 1,15 min (Metoda A2);
Compusul 258: SM, electropulverizare, m/z = 527,3 [M+H], RT 1,16 min (Metoda A2);

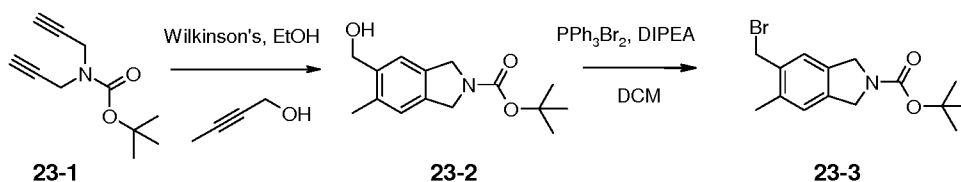
Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 22-5, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 119: SM, electropulverizare, m/z = 569,3 [M+H], RT 1,13 min (Metoda A2);

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 22-6, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 118: SM, electropulverizare, m/z = 569,3 [M+H], RT 1,11 min (Metoda A2);

Exemplul 23. Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 5-Bromometil-6-metil-1,3-dihidroizindol-2-carboxilic (23-3).



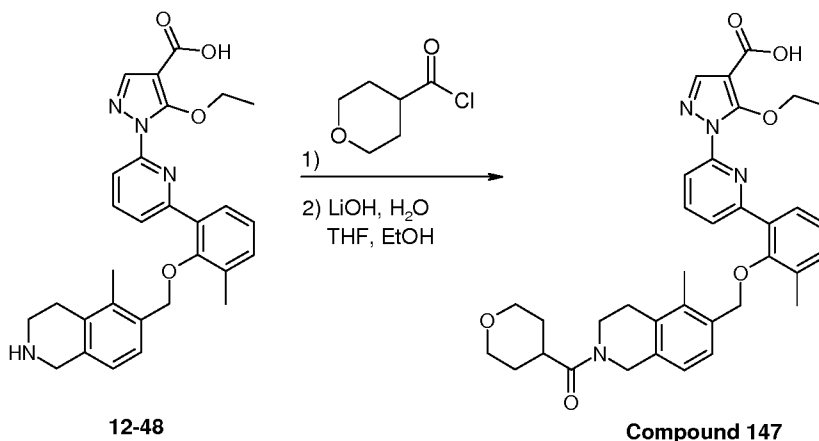
5 Se adaugă prin picurare alcool (0,968 ml, 12,94 mmol) la 0 °C la o soluție de diacetenul 23-1 (500 mg, 2,59 mmol) în etanol anhidru (12,0 ml). La amestec se adaugă catalizatorul Wilkinson (239,4 mg, 0,259 mmol) și acesta se agită peste noapte la temperatura camerei. Masa de reacție brută se concentrează sub vid și se supune cromatografiei pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 10-80% în heptani. Frațiunile dorite se colectează și se concentrează rezultând o substanță solidă (105 mg).

15 La o soluție de alcool 23-2 (105 mg, 0,399 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,104 ml, 0,598 mmol) în diclormetan (7,0 ml) se adaugă dibromură de trifenilfosfină (263 mg, 0,59 mmol) la 0 °C. Masa de reacție se agită timp de 2 ore și se concentrează sub vid. Reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 7-60% în heptani pentru a obține 23-3.

20 Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 23-3, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 143: SM, electropulverizare, m/z = 555,4 [M+H], RT 0,74 min.

25 Exemplul 24: Prepararea acidului 5-etoxi-1-(6-{3-metil-2-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilic (Compusul 147)



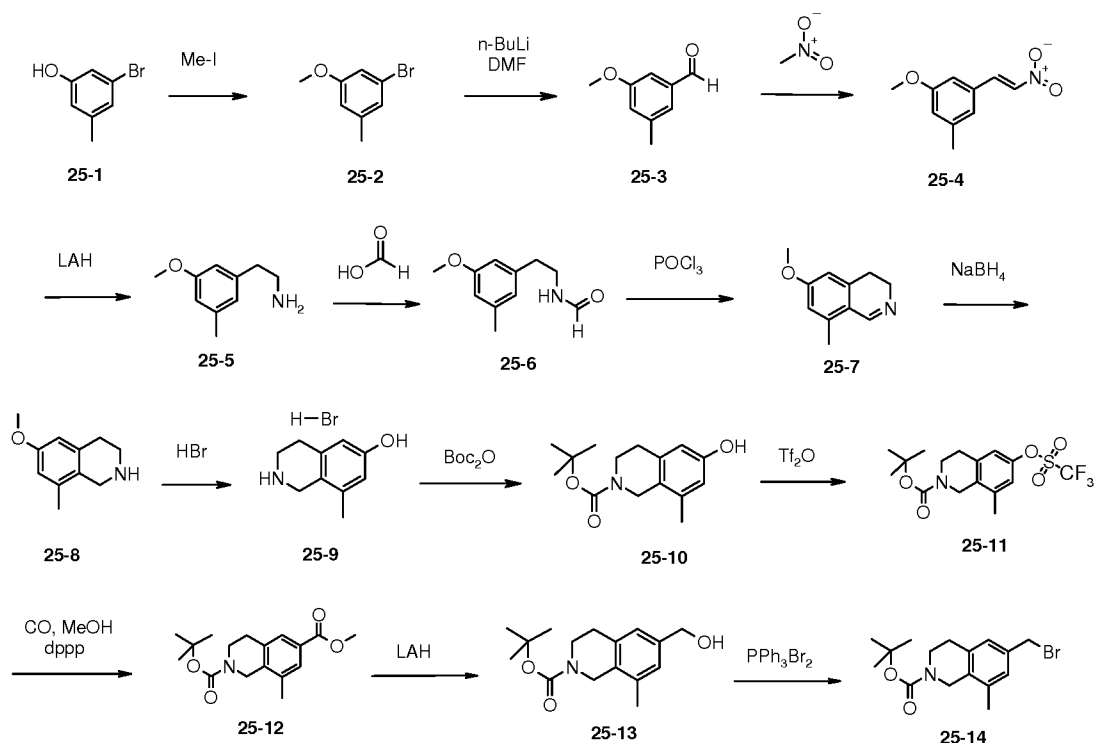
30 Se combină amina 12-48 (122 mg, 0,232 mmol) cu DMAP (2 mg, 0,02 mmol) și DIPEA (60 μl, 0,34 mmol) în diclormetan (5 ml) la temperatura camerei. Se adaugă clorură de tetrahidro-2H-piran-4-carbonil (40 μl, 0,23 mmol), și se agită amestecul peste noapte la temperatura camerei. Amestecul se aplică direct într-un recipient pentru probe (samplet), și apoi se purifică prin eluție cu diclormetan de 100% pe un cartuș HP-Sil SNAP (Biotage) de 50g. În urma concentrării sub vid se obține esterul intermediar (31 mg), care este utilizat imediat în următoarea etapă.

35 Se dizolvă esterul (30 mg) în EtOH/H₂O/THF (1, 0,5, 0,5 ml) și se tratează cu LiOH (26 mg, 1,2 mmol). Se agită amestecul la 45 °C peste noapte, și apoi se concentrează sub N₂. Se purifică apoi reziduul prin eluare cu gradient (MeCN 5-95%/apă + TFA 0,1%) pe un cartuș KP-C18 SNAP (Biotage) de 12g. Produsul se concentrează sub vid pentru a se obține Compusul 150 (26 mg).

Compusul 147: SM, electropulverizare, m/z = 611,3 [M+H], RT 1,04 min (Metoda B1)

Exemplul 25: Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 6-bromometil-8-metil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (25-14)

5



La un amestec de 25-01 (185 g; 0,940 mol), K₂CO₃ (437 g, 3,17 mol) în acetonă (2 l) se adaugă MeI (424 g, 2,99 mol). Se agită amestecul la 40 °C timp de 16 ore. După filtrare, amestecul se purifică prin coloană cu silicagel (PE: EtOAc = 500: 1) pentru a oferi 1-brom-3-metoxi-5-metil-benzen, 25-02 (189 g) sub formă de ulei galben deschis.

La un amestec de 25-02 (200 g, 0,995 mol) în THF uscat (1,70 l) se adaugă prin picurare n-BuLi (438 ml; 1,09 mol) la -70 °C. După agitare timp de 1 oră la -70 °C, se adaugă prin picurare DMF uscat (76,3 g, 1,04 mol) la -70 °C și se agită timp de 1 oră la -70 °C. Amestecul se toarnă în NH₄Cl (1,00 l) și se extrage cu EtOAc (500 ml x 3), se spală cu saramură (500 ml x 2), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează pentru a oferi 3-metoxi-5-metil-benzaldehida, 25-03 (147 g) sub formă de ulei de culoare galbenă.

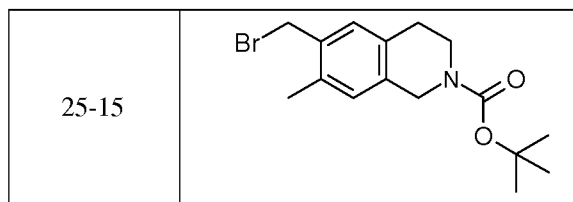
Amestecul de 25-03 (150 g, 0,999 mol) și NH₄OAc (30,8 g, 0,40 mol) în MeNO₂ (1,5 l) se încălzește la reflux timp de 16 ore. Amestecul se concentrează, apoi se diluează cu EtOAc (1000 ml), se spală cu apă (1 l), saramură (100 ml), straturile organice se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Amestecul se triturează cu PE: EtOAc = 10: 1 timp de 10 minute, se filtrează pentru a se obține 1-Metoxi-3-metil-5-((E)-2-nitro-vinil)-benzen, 25-04 (80 g) sub formă de solid de culoare galbenă.

La un amestec de LiAlH₄ (78,6 g, 2,00 mol) în THF uscat (1 l) se adaugă 25-04 (78 g, 0,404 mol) în porții la 0 °C în THF (200 ml) și se agită timp de 16 ore la 70 °C. Amestecul se răcește până la 0 °C, se stinge lent cu apă (78 ml), NaOH 15% (78 ml) și apă (235 ml). După filtrare, amestecul se concentrează pentru a se obține 2-(3-Metoxi-5-metil-fenil)-etilamină, 25-05 (40 g) sub formă de ulei de culoare galben deschis.

Amestecul de compus 25-05 (66 g, 0,40 mol) și acid formic (73,5 g, 1,60 mol) în dioxan (600 ml) se agită timp de 16 ore la 90 °C. Amestecul a fost concentrat pentru a se obține N-[2-(3-metoxi-5-metil-fenil)-etil]-formamidă, 25-06 (77 g) sub formă de solid galben.

- La o soluție de 25-06 (76,0 g, 0,354 mol) în diclormetan (2,5 l) se adaugă POCl_3 (155 g, 1,01 mol) la 15 °C și se încălzește la reflux timp de 3 ore. Soluția se concentrează, la reziduu se adaugă apă (1,5 l), toluen (1,5 l) și NaOH 20% (500 ml), apoi se încălzește la reflux timp de 1 oră și se răcește. Amestecul se diluează cu EtOAc (500 ml x 3), se spală cu apă (1 l x 2), saramură (100 ml x 2), straturile organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Acesta se purifică prin coloană cu silicagel (PE: EtOAc = 10: 1) pentru a se obține 6-metoxi-8-metil-3,4-dihidro-izochinolină, 25-07 (58,5 g) sub formă de ulei de culoare brună.
- La o soluție de 25-07 (58,5 g, 0,334 mol) în MeOH (500 ml) se adaugă NaBH_4 (63,3 g, 1,67 mol) la 0 °C și amestecul se menține la 0 °C timp de 4 ore. Soluția se stinge cu HCl 1N (100 ml), pH-ul se ajustează la 8 prin adăugarea a NaHCO_3 , se extrage cu diclormetan (300 ml x 2), straturile organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a se obține 6-metoxi-8-metil-3,4-dihidro-izochinolin, 25-08 (83 g, brut) sub formă de ulei de culoare brună.
- O soluție de 25-08 brut (83 g, 0,47 mol) în HBr (40% în apă, 500 ml) se încălzește până la 90 °C timp de 12 ore. Soluția se evaporă sub presiune redusă pentru a se obține hidrobromura 8-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ol, 25-09. La acest reziduu brut se adaugă Boc_2O (72 g, 0,33 mol) și trietilamină (63 g, 0,62 mol) și amestecul rezultat se agită timp de 12 ore la 15 °C, apoi se diluează cu diclormetan (1500 ml) și apă (100 ml). Stratul organic se spală cu HCl 0,5 N (100 ml) și saramură (100 ml), se usucă, se concentrează, și se purifică prin coloană cu silicagel (PE: EtOAc = 30: 1) pentru a se obține esterul terț-butilic al acidului 6-hidroxi-8-metil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 25-10 (33,4 g) sub formă de solid de culoare albă.
- La o soluție de 25-10 (33 g; 0,113 mol) și piridină (20,1 g, 0,254 mol) în diclormetan uscat (300 ml) se adaugă Ti_2O (39,4 g, 0,139 mol) prin picurare la -30 °C și se agită timp de 1 oră la -30 °C. Apoi soluția se încălzește până la 15 °C și se agită timp de 8 ore. Amestecul se diluează cu diclormetan (500 ml) și apă (100 ml), și straturile organice combinate se concentrează și apoi se purifică prin coloană cu silicagel (PE: EtOAc = 50: 1) pentru a se obține esterul terț-butilic al acidului 8-metil-6-trifluorometansulfoniloxi-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 25-11 (43 g) sub formă de solid de culoare albă.
- O soluție de 25-11 (43 g, 0,109 mol), Et_3N (33,0 g, 0,327 mol), DPPP (4,53 g) și $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 g) în MeOH (500 ml) se agită sub presiune de 3 MPa de CO la 90 °C timp de 2 zile. După filtrare și concentrare reziduu se purifică prin cromatografie pe silicagel (PE: EtOAc = 50: 1) pentru a se obține esterul 2-terț-butil ester 6-metil al acidului 8-metil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2,6-dicarboxilic, 25-12 (21 g) sub formă de ulei incolor.
- La o soluție de 25-12 (21 g, 0,693 mol) în THF uscat (500 ml) se adaugă LiAlH_4 (7,4 g, 208 mmol) la -50 °C. Se agită amestecul la -50 °C timp de 1 oră, și apoi la 0°C timp de 30 min. Masa de reacție se stinge lent cu H_2O (7,4 ml), NaOH 15% (7,4 ml), și H_2O (22,2 ml) și apoi se filtrează. Filtratul se concentrează și se purifică prin prep-HPLC și se concentrează. Se extrage reziduu cu diclormetan (1 l x 2), straturile organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a se obține esterul terț-butilic al acidului 6-hidroximetil-8-metil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 25-13 (14,8 g) sub formă de ulei incolor.
- La o soluție de 25-13 (13,4 g, 0,485 mol) și DIEA (11,8 ml, 0,679 mol) în diclormetan (200 ml) la -30 °C se adaugă dibromură de trifenilfosfină (26,6 g, 0,606 mol). Amestecul rezultat se agită timp de 1 oră, în timp ce baia rece se lasă să se încălzească până la -10 °C. Substanțele volatile sunt îndepărtate din amestecul de -10 °C, reziduu se pune în suspensie în diclormetan (50 ml), iar filtratul se purifică prin cromatografie (silicagel, EtOAc 5-40% în heptan) pentru a se obține intermediarul dorit 25-14 (16,2 g) sub formă de solid alb.

În mod similar, următoarele bromuri au fost preparate din materiile prime corespunzătoare conform descrierii din Exemplul 25:



Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 1-6, bromură, 25-14, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

5 Compusul 161: SM, electropulverizare, $m/z = 597,3$ [M+H], RT 0,75 min.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 25-14, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

10 Compusul 171: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,68 min;
 Compusul 186: SM, electropulverizare, $m/z = 541,3$ [M+H], RT 0,60 min;
 Compusul 237: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,60 min;
 Compusul 239: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,60 min;
 Compusul 240: SM, electropulverizare, $m/z = 585,2$ [M+H], RT 0,60 min;
 15 Compusul 242: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,59 min;
 Compusul 244: SM, electropulverizare, $m/z = 557,3$ [M+H], RT 0,62 min.

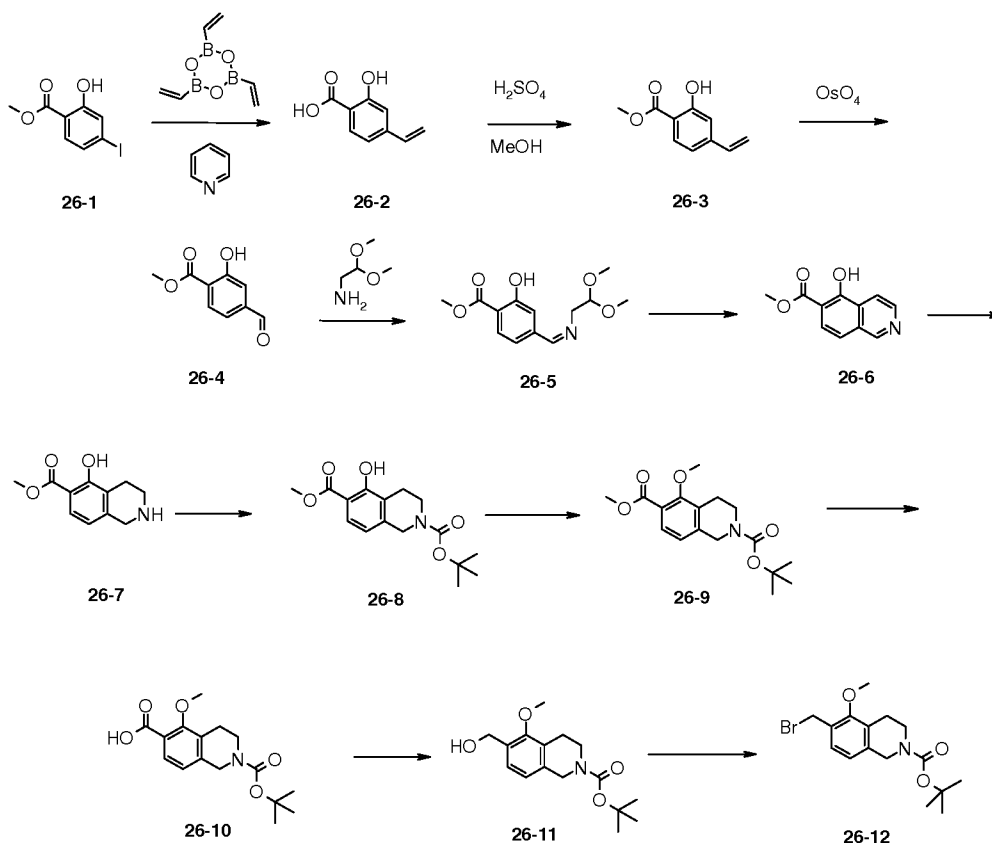
Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 25-14, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

20 Compusul 169: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,73 min;
 Compusul 173: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,74 min;
 Compusul 174: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ [M+H], RT 0,72 min;
 Compusul 195: SM, electropulverizare, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,71 min;
 25 Rezoluție: Coloană CI 15% 1:1:1MeOH:EtOH:iPA + dietilamină:CO₂, 3 ml/min, 40°C, 200bar
 Compusul 197: SM, electropulverizare, $m/z = 583,4$ [M+H], RT 0,71 min;
 Rezoluție: Coloană CI 15% 1:1:1MeOH:EtOH:iPA + dietilamină:CO₂, 3 ml/min, 40°C, 200bar
 30 Compusul 200: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ [M+H], RT 0,63 min (Metoda B1);
 Compusul 210: SM, electropulverizare, $m/z = 571,1$ [M+H], RT 0,70 min (Metoda B1);
 Compusul 241: SM, electropulverizare, $m/z = 569,3$ [M+H], RT 0,62 min;
 Compusul 243: SM, electropulverizare, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,63 min;

35 Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 25-15, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 121: SM, electropulverizare, $m/z = 569,4$ [M+H], RT 0,72 min.

40 Exemplul 26: Prepararea esterului terț-butilic intermediar al acidului 6-bromometil-8-metil-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic (26-12).



Intr-un balon cu fund rotund se încarcă ester metilic al acidului 2-hidroxi-4-iodo-benzoic, 26-01 (12,0 g, 43,2 mmol), complexul 2,4,6-trivinil-ciclotriboroxan-piridină (11,4 g, 47,5 mmol), paladiu tetrakis(trifenilfosfină) (2,49 g, 2,16 mmol), soluție apoasă 2,0 M de carbonat de sodiu (25,9 ml, 51,7 mmol), și 1,2-dimetoxietan (50 ml), deoxigenat prin alternarea între vid și argon (3x), și se încălzește la reflux sub presiune de argon timp de 3 ore, și apoi se agită 18 ore la temperatura ambiantă. Substanțele volatile se îndepărtează sub vid, reziduul se pune în suspensie în HCl 1N (800 ml) și se extrage cu EtOAc (600 ml, 300 ml, și apoi 300 ml). Extractele organice combinate se spală cu saramură, se usucă pe NaSO₄, și se purifică prin cromatografie (silicagel, EtOAc 5-30% în heptan) pentru a se obține acidul 2-hidroxi-4-vinil-benzoic, 26-02 (3,70 g) și esterul metilic al acidului 2-hidroxi-4-vinil-benzoic (0,300 g).

La o soluție de 26-02 (3,70 g, 22,0 mmol) și ester metilic al acidului 2-hidroxi-4-vinil-benzoic (0,300 g, 1,69 mmol) în MeOH (50 ml) se adaugă H₂SO₄ (4,0 ml, 75 mmol). Amestecul rezultat se încălzește la reflux timp de 16 ore, și apoi se lasă să se răcească până la temperatura camerei. Se adaugă gheață (100 g) și amestecul se agită. După ce gheața se topește complet, se înlătură MeOH sub presiune redusă și reziduul apos se extrage cu DCM (2x 100 ml). Extractele organice combinate se combină, se concentrează *sub vid* și se purifică prin cromatografie (silicagel, EtOAc 0-5% în heptan) pentru a se obține ester metilic al acidului 2-hidroxi-4-vinil-benzoic, 26-03 (3,75 g) sub formă de ulei limpede.

La un amestec sub agitare de 26-03 (3,75 g, 21 mmol) și metaperiodat de sodiu (13,8 g, 64,3 mmol) în THF (80 ml) și apă (20 ml) se adaugă o soluție de 4% în greutate de tetraoxid de osmiu în apă (3,69 ml, 0,47 mmol). Balonul cu masa de reacție (care se încălzește după adăugarea reactivului osmiu) se învelește în folie de aluminiu pentru a proteja conținutul de lumină, iar suspensia se agită 16 ore. Substanțele volatile se îndepărtează sub presiune redusă, reziduul se diluează cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (700 ml) și se extrage cu EtOAc (700 ml, 200 ml, și apoi 200 ml). Extractele organice combinate se concentrează *sub vid* și apoi se purifică prin cromatografie (silicagel,

EtOAc 0-50% în heptan) pentru a se obține esterul metilic al acidului 4-formil-2-hidroxi-benzoic, 26-04 (2,25 g) sub formă de solid galben.

Intr-un balon cu fund rotund cu ajutorul Dean Stark atașat, 26-04 (2,25g, 12 mmol) și dimetilacetal de aminoacetaldehidă (1,31 g, 12 mmol) se încălzește la reflux în toluen timp de 3 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, obținându-se esterul metilic brut al acidului 4-{[2,2-dimetoxi-etilimino]-metil}-2-hidroxi-benzoic, 26-05 (3,33 g, 12,4 mmol) sub formă de ulei de culoare brună. La acest ulei brut se adaugă o bară mare de agitare, acid polifosforic (25,0 g), și pentoxid de fosfor (33,0 g, 232 mmol). Gudronul vascos rezultat se agită la 80 °C timp de 5 ore. Amestecul de reacție se diluează cu H₂O (600 ml), se transferă într-un balon Erlenmeyer de 5 l, și amestecul agitat puternic se tratează atent cu porțiuni mici de NaHCO₃ solid până când substanțele adăugate sus-menționate nu provoacă formarea spumei în amestecul receptor. Amestecul bazic apos se extrage apoi cu DCM (5 x 200 ml). Extracțele organice combinate se spală cu H₂O (2 x 50 ml), se usucă cu Na₂SO₄, se concentrează sub vid și apoi se purifică prin cromatografie (silicagel, EtOAc 0-100% în heptan) pentru a se obține esterul metilic al acidului 5-hidroxi-izochinolin-6-carboxilic, 26-06 (0,520 g).

26-06 (0,520 g, 2,46 mmol) se dizolvă în MeOH (15 ml) și apoi se adaugă HCl 4N în dioxan (6,15 ml, 24 mmol). Se hidrogenează cu un aparat H-Cube prin ciclizarea continuă a soluției printr-un cartuș PtO₂ la o viteză de 1 ml/minut sub presiune H₂ de 10 mbar timp de 5 ore, apoi sub presiune H₂ de 50 mbar timp de 15 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă pentru a se obține esterul metilic brut al acidului 5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-carboxilic; hidroclorura, 26-07 (0,90 g) sub formă de solid de culoare roșie. Acest solid brut se dizolvă în DCM (30 ml) și se răcește până la 0 °C înainte de adăugarea trietilaminei (1,65 ml, 11 mmol) și apoi di-terț-butil dicarbonatului (1,70 ml, 7,39 mmol). Amestecul de reacție se îndepărtează din baie rece, se agită 16 ore, se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin cromatografie (silicagel, EtOAc 0-50% în heptan). Intermediarul dorit esterul 2-terț-butil ester 6-metil al acidului 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2,6-dicarboxilic 26-08 (0,492 g) co-eluează cu di-terț-butil dicarbonatul (1,61 g). Se dizolvă amestecul (2,1 g) în MeOH (50 ml), se adaugă K₂CO₃ (2,21 g, 16 mmol) și amestecul rezultat se agită 16 ore. Se înlătură supernatantul din balonul cu masa de reacție și sedimentul se triturează cu MeOH (2 x 10 ml). Supernatanții metanolici combinați se concentrează sub presiune redusă, se dizolvă în EtOAc (50 ml), se spală cu HCl 1N (3 x 30 ml), saramură (10 ml), se usucă cu Na₂SO₄, și se concentrează sub vid pentru a obține 26-08 (0,422 g). Acest reziduu se combină cu iometan (1,0 ml, 16 mmol), K₂CO₃ (0,20 g, 1,5 mmol), Cs₂CO₃ (0,40 g, 1,5 mmol), și acetona (4,0 ml) și se iradiază în microunde la temperatura de 70 °C timp de 7 ore. Amestecul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin cromatografie (silicagel, EtOAc 0-100%) pentru a produce esterul 2-terț-butilic ester 6-metil al acidului 5-metoxi-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2,6-dicarboxilic impur, 26-09 (0,245 g), care a fost transmis mai departe așa cum este.

26-09 impur (0,240 g, 0,51 mmol) se combină cu hidroxid de litiu (1,22 g, 5,1 mmol) în THF (4,0 ml), MeOH (4,0 ml) și apă (2,0 ml). Amestecul se încălzește 45 de minute la 55 °C și apoi se concentrează sub presiune redusă. Reziduu se dizolvă în EtOAc (20 ml), se spală cu HCl 1N (3 x 50 ml), saramură (10 ml), se usucă cu Na₂SO₄, și se concentrează sub vid pentru a obține esterul 2-terț-butilic al acidului 5-metoxi-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2,6-dicarboxilic, 26-10 (0,177 g) sub formă de solid alb.

La o soluție de 26-10 brut (0,177 g, 0,58 mmol) în THF (3 ml) se adaugă boran 1M în soluție de THF (1,27 ml, 1,27 mmol) și amestecul rezultat se agită timp de 18 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografie în fază inversă (silicagel C18, MeCN 5-95%, în H₂O cu TFA 0,1%) pentru a obține esterul terț-butilic al acidului 6-hidroximetil-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 26-11 (0,125 g) sub formă de reziduu limpede, incolor.

26-11 (0,125 g, 0,43 mmol) și N,N-diizopropiletilamină (0,111 ml, 0,64 mmol) se dizolvă în DCM (4,0 ml), amestecul rezultat se dezoxigenează prin alternarea între argon și vid (3x), și apoi se răcește până la -30 °C. Se adaugă dibromură de trifenilfosfină (0,262 g,

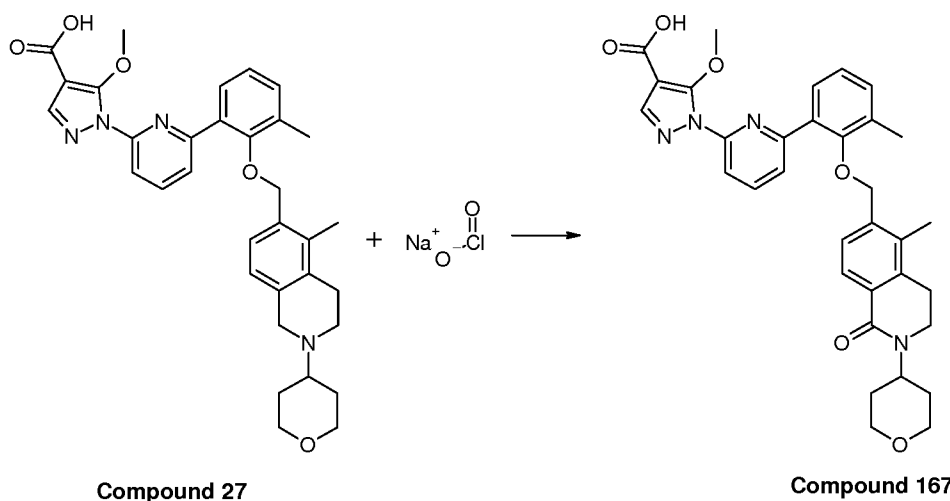
0,60 mmol) și amestecul rezultat se agită timp de 3 ore, pe măsură ce baia rece se încălzește până la -15 °C. Amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin cromatografie (silicagel, EtOAc 5-50% în heptan) pentru a produce esterul terț-butilic intermediar dorit al acidului 6-bromometil-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-izochinolin-2-carboxilic, 26-12 (0,103 g).

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 3-15, bromură, 26-12, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 220: SM, electropulverizare, m/z = 599,3 [M+H], RT 0,71 min;

Compusul 221: SM, electropulverizare, m/z = 571,3 [M+H], RT 0,71 min;

Exemplul 27: Acidul 5-metoxi-1-(6-{3-metil-2-[5-metil-1-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilic



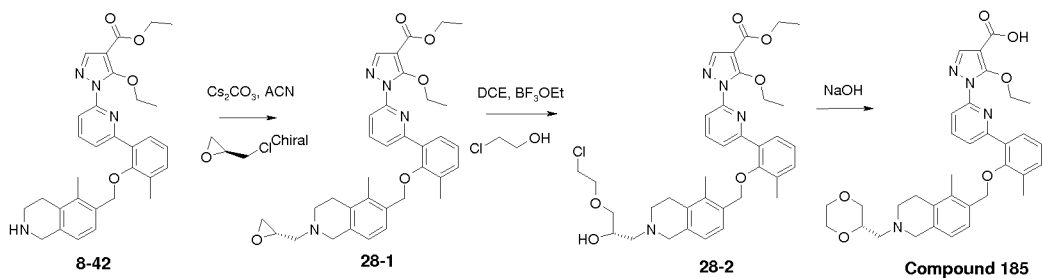
La o suspensie de compus 27 (0,065 g, 0,11 mmol) într-un amestec 4:1 de 1,1,2,2-tetraclorețan:apă (1,2 ml) se adaugă clorit de sodiu (0,035 g, 0,39 mmol). Amestecul se încălzește la 55 °C timp de 2 ore, apoi se răcește până la temperatura camerei și se purifică prin cromatografie flash cu fază inversă C18 pentru a obține compusul din titlu (0,009 g).

Compusul 167: SM, electropulverizare, m/z = 584,8 [M+H], RT 1,01 min.

Se prepară următorul compus conform procedurii de mai sus folosind Compusul 114 în calitate de materii prime și condițiile de purificare corespunzătoare:

Compusul 194: SM, electropulverizare, m/z = 597,22 [M+H], RT 1,02 min.

Exemplul 28: Prepararea acidului 1-{6-[2-(2-(S)-1-[1,4]Dioxan-2-ilmetil-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-izochinolin-6-ilmetoxi)-3-metil-fenil]-piridin-2-il}-5-etoxi-1H-pirazol-4-carboxilic



Se dizolvă amina 8-42 (80,0 mg, 0,152 mmol) în acetonitril (3,0 ml) și se adaugă clorură (16,87 mg, 0,182 mmol) și Cs_2CO_3 (51,5 mg, 0,243 mmol). Se încălzește masa de reacție până la 60 °C și se agită peste noapte. LC-MS a indicat masa dorită. Se extrage masa de reacție cu acetat de etil, se spală cu saramură, se usucă pe MgSO_4 , și se concentrează. Reziduul rezultat se supune cromatografiei pe silicagel folosind un gradient EtOAc de 12-100% în heptani. Frațiunile dorite se colectează și se concentrează pentru a obține produsul (43,0 mg).

La o soluție de epoxid 28-1 (43,0 mg, 0,074 mmol) și DCE (2,0 ml) se adaugă 2-cloroetanol (0,005 ml, 0,081 mmol), apoi o soluție de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0,01 ml) în DCE. Se agită masa de reacție la 45 °C peste noapte. Se răcește amestecul de reacție până la temperatura camerei și se concentrează. Materialul rezultat se transmite în stare brută în etapa următoare.

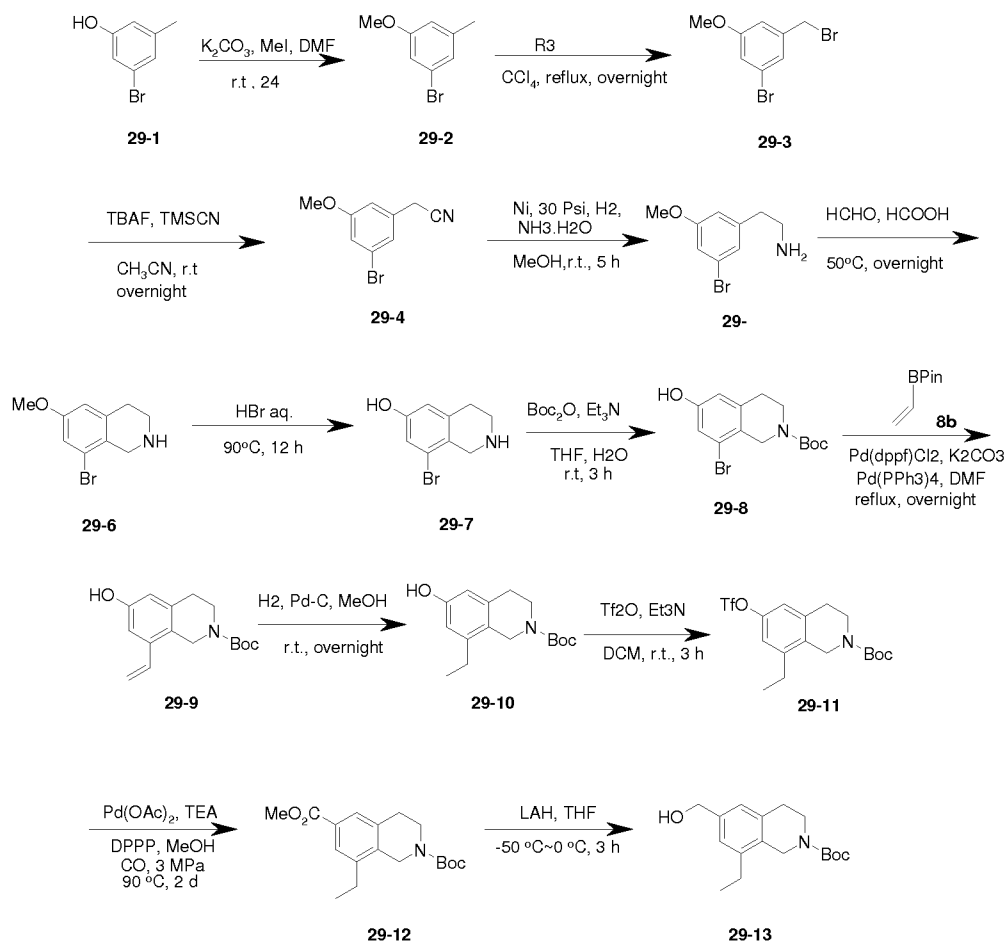
La materialul inițial se adaugă 28-2 (40,0 mg) se adaugă o soluție de NaOH 2,0 M (2,0 ml). Această soluție se încălzește până la 90 °C și devine omogenă. Se agită timp de 2 ore și masa de reacție se răcește până la temperatura camerei. Se supune unei coloane C18 (ACN 20-80% în apă cu TFA 0,1%). Frațiunile dorite se colectează și se concentrează pentru a obține compusul dorit 18 (19,1 mg).

Compusul 185: SM, electropulverizare, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,75 min Metoda B1.

Se prepară următorul compus conform procedurii descrise în Exemplul 28, folosind materiile prime și condițiile de purificare corespunzătoare:

Compusul 170: SM, electropulverizare, $m/z = 599,3$ [M+H], RT 0,63 min Metoda B1.

Exemplul 29: terț-butil 8-etil-6(hidroximetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-carboxilat (29-13)



- La amestecul de compus 29-1 (300 g, 1,6 mol) și K_2CO_3 (665 g, 4,8 mol) în DMF (2000 ml) s-a adăugat MeI (250 g, 1,8 mol) prin picurare la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat peste noapte. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat, evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-2 (165 g, randament 52%).
- Soluția de compus 29-2 (100 g, 497,4 mmol), NBS (88,5 g, 497,4 mmol) și AIBN (10 g, 10%) în CCl_4 (700 ml) s-a încălzit la reflux timp de 12 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. După ce s-a răcit până la temperatura camerei, reacția s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-3 (48 g, randament 42%).
- Soluția de compus 29-3 (80 g, 285,7 mmol) și TMSCN (28,2 g, 285,7 mmol) în ACN (600 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 0,5 ore. TBAF (74,6 g, 285,7 mmol) s-a adăugat în amestecul de reacție pe bază de gheață și amestecul s-a agitat timp de 12 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-4 (39 g, randament 60%).
- Soluția de compus 29-4 (12 g, 53,1 mmol) și Ni (10 g) în MeOH (80 ml) și $NH_3 \cdot H_2O$ (80 ml) s-a agitat sub H_2 cu presiune de 50 psi la temperatura camerei timp de 5 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat cu o pompă de vid pentru a se obține produsul brut (8 g), care s-a utilizat direct în următoarea etapă.
- Soluția de compus 29-5 (75 g, 326,08 mmol) și HCHO (8,8 g, 293,47 mmol) în HCO_2H (500 ml) s-a agitat la 50 °C sub N_2 peste noapte. LCMS a arătat că reacția s-a încheiat. Solventul a fost înlăturat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-6 (54 g, randament 64% în 2 etape).
- Soluția de compus 29-6 (45 g, 186 mmol) în soluție apoasă de HBr (400 ml) s-a agitat la 90 °C timp de 12 ore. LCMS a arătat că reacția s-a încheiat. Solventul a fost înlăturat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-7 (20,75 g, randament 53%).
- Soluția de compus 29-7 (20 g, 87,7 mmol), Boc_2O (19,1 g, 87,7 mmol) și TEA (17,7 g, 175,4 mmol) în THF/ H_2O (1:1) (200 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-8 (20 g, randament 70%).
- Soluția de compus 29-8 (14 g, 42,7 mmol), K_2CO_3 (17,66 g, 128 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,5 g), $Pd(PPh_3)_4$ (2,5 g), și compus 29-8B (7,22 g, 46,9 mmol) în DMF (150 ml) s-a agitat la reflux peste noapte. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-9 (7,2 g, randament 61%).
- Soluția de compus 29-9 (7,2 g, 26,2 mmol) și Pd-C (2 g) în MeOH (100 ml) s-a agitat sub H_2 cu o presiune de 50 psi la temperatura camerei timp de 12 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Amestecul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-10 (5,8 g, randament 80%).

Soluția de compus 29-10 (5,8 g, 20,9 mmol), TiF_2O (5,9 g, 20,9 mmol) și TEA (6,3 g, 62,7 mmol) în DCM (70 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-11 (7 g, randament 82%).

Un amestec de compus 29-11 (7 g, 17,1 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,4 g), dppp (1,4 g) și Et_3N (5,2 g, 51,3 mmol) în MeOH (80 ml) s-a agitat la 80 °C sub CO cu o presiune de 3 MPa timp de 2 zile. Substanța solidă s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-12 (4,8 g, randament 88%).

La o soluție de LiAlH_4 (1,1 g, 30,1 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat prin picurare soluția de compus 29-12 (4,8 g, 15,0 mmol) în THF (50 ml) la -50 °C timp de 30 min. După adăugare, amestecul de reacție s-a agitat la 0 °C timp de 2,5 ore. Apoi amestecul de reacție a fost tratat cu H_2O și DCM. Stratul organic s-a separat, spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 29-13 (4,1 g, randament 92%).

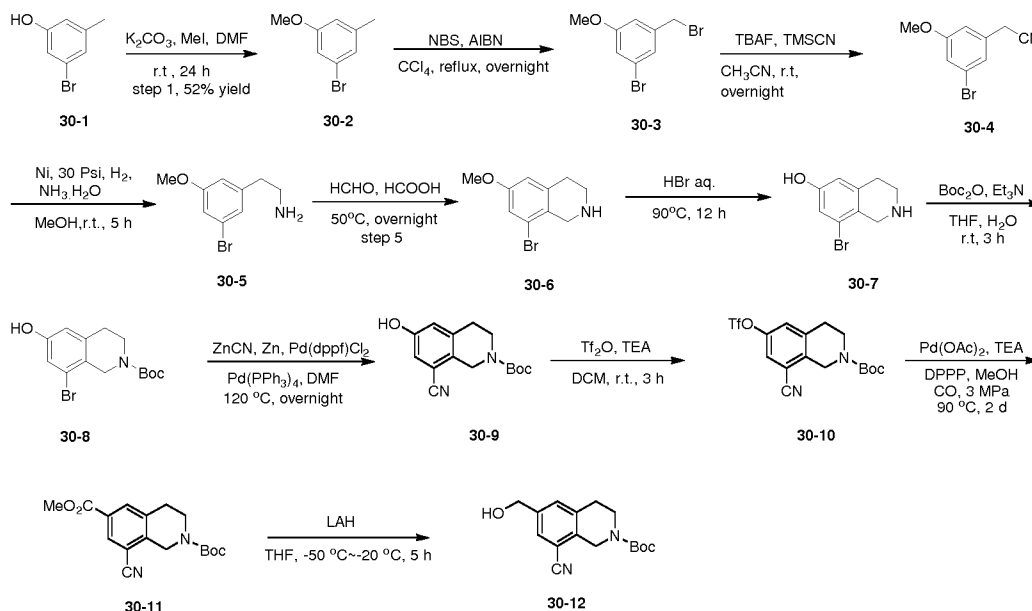
În mod similar, bromura a fost preparată din 29-13 conform descrierii din Exemplul 25 producând compusul 29-14.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 29-14, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 248: SM, electropulverizare, $m/z = 583,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 1,29 min (Metoda A2);

Compusul 249: SM, electropulverizare, $m/z = 555,3$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 1,37 min (Metoda A2);

Exemplul 30: terț-butil 8-ciano-6-(hidroximetil)-3,4-dihidroizochinolin-2(1H)-carboxilat (30-12)



35

La amestecul de compus 30-1 (300 g, 1,6 mol) și K_2CO_3 (665 g, 4,8 mol) în DMF (2000 ml) s-a adăugat MeI (250 g, 1,8 mol) prin picurare la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat peste noapte. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat, evaporat sub presiune redusă pentru

a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-2 (165 g, randament 52%).

5 Soluția de compus 30-2 (100 g, 497,4 mmol), NBS (88,5 g, 497,4 mmol) și AIBN (10 g, 10%) în CCl_4 (700 ml) s-a încălzit la reflux timp de 12 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. După ce s-a răcit până la temperatura camerei, reacția s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-3 (48 g, randament 42%).

10 Soluția de compus 30-3 (80 g, 285,7 mmol) și TMSCN (28,2 g, 285,7 mmol) în ACN (600 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 0,5 ore. TBAF (74,6 g, 285,7 mmol) s-a adăugat la amestecul de reacție pe bază de gheață și amestecul s-a agitat timp de 12 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-4 (39 g, randament 60%).

20 Soluția de compus 30-4 (12 g, 53,1 mmol) și Ni (10 g) în MeOH (80 ml) și $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80 ml) s-a agitat sub H_2 cu o presiune de 50 psi la temperatura camerei timp de 5 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Amestecul s-a filtrat și filtratul s-a concentrat cu o pompă de vid pentru a se obține produsul brut (8 g), care s-a utilizat direct în următoarea etapă.

25 Soluția de compus 30-5 (75 g, 326,08 mmol) și HCHO (8,8 g, 293,47 mmol) în HCO_2H (500 ml) s-a agitat la 50 °C sub N_2 peste noapte. LCMS a arătat că reacția s-a încheiat. Solventul a fost înlăturat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-6 (54 g, randament 64% în 2 etape).

30 Soluția de compus 30-6 (45 g, 186 mmol) în soluție apoasă de HBr (400 ml) s-a agitat la 90 °C timp de 12 ore. LCMS a arătat că reacția s-a încheiat. Solventul a fost înlăturat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-7 (20,75 g, randament 53%).

35 Soluția de compus 30-7 (20 g, 87,7 mmol), Boc_2O (19,1 g, 87,7 mmol) și TEA (17,7 g, 175,4 mmol) în THF/ H_2O (1:1) (200 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-8 (20 g, randament 70%).

45 O soluție de compus 30-8 (11 g, 34,8 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2,5 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,5 g), ZnCN (2,8 g, 31,3 mmol), Zn (1,1 g, 17,4 mmol) în DMF (110 ml) s-a agitat la reflux peste noapte. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. După filtrare, filtratul a fost concentrat sub presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-9 (6,5 g, randament 71%).

50 Soluția de compus 30-9 (12 g, 43,7 mmol), TiF_4 (12,3 g, 43,7 mmol) și TEA (13,3 g, 131,23 mmol) în DCM (120 ml) s-a agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC a arătat că reacția s-a încheiat. Masa de reacție s-a stins cu H_2O și s-a extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat, filtrat și evaporat sub presiune redusă pentru a se obține produsul brut, care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-10 (9 g, randament 51%).

55 Un amestec de compus 30-10 (9,5 g, 23,4 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,9 g), dppp (1,9 g) și Et_3N (7,1 g, 70,1 mmol) în MeOH (90 ml) s-a agitat la 80 °C sub CO cu o presiune de 3 MPa timp de 2 zile. Substanța solidă s-a filtrat și filtratul s-a concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-11 (6 g, randament 80%).

La o soluție de LiAlH_4 (1,4 g, 37,9 mmol) în THF (10 ml) s-a adăugat prin picurare soluția de compus 30-11 (6 g, 19,0 mmol) în THF (50 ml) la -50°C timp de 30 min. După adăugare, amestecul de reacție s-a agitat la -20°C timp de 4,5 ore. Apoi amestecul de reacție a fost tratat cu H_2O și DCM. Stratul organic s-a separat, spălat cu saramură, uscat pe Na_2SO_4 , filtrat și concentrat sub presiune redusă. Reziduul s-a purificat prin cromatografie pe silicagel pentru a se obține compusul 30-12 (4,1 g, randament 74%).

În mod similar, bromura a fost preparată din 30-12 conform descrierii din Exemplul 25 producând compusul 30-13.

Se prepară următorul compus din Tabelul 1 conform procedurii descrise în Exemplul 7a, folosind fenol, 2-8, bromură, 30-13, și alte materii prime și condiții de purificare corespunzătoare:

Compusul 250: SM, electropulverizare, $m/z = 580,2$ $[\text{M}+\text{H}]$, RT 0,61 min.

EVALUAREA ACTIVITĂȚII BIOLOGICE

Analiza celulară

Analiza celulară a activatorului GCs se efectuează în prezența și absența serului uman (SU) de 50% folosind celule ovariene de hamster chinezesc, care au fost transfectate stabil pentru a exprima subunitățile alfa 1 și beta 1 de guanilat ciclază solubile umane (sGC). Celulele se incubează preliminar cu 40 μM 1H-1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]chinoxalin-1-onă (ODQ), un inhibitor al sGC, timp de o oră în soluție tampon conținând albumină din ser bovin 0,1% și 3-izobutil-1-metilxantină (IBMX). Se prepară curbele concentrație-răspuns pentru compușii de testare în DMSO. Se efectuează o diluare intermediară a compușilor în soluție tampon conținând IBMX sau ser uman de tip AB conținând IBMX. Se adaugă compușii diluați la celule și se incubează la temperatura camerei timp de treizeci de minute. Se măsoară GMPc cu ajutorul unui kit de fluorescență omogenă descompusă în timp CisBio și se calculează CE_{50} pentru fiecare compus.

În analiza menționată a fost testată activitatea compușilor tipici propuși în prezenta invenție. Compușii preferați au o valoare $\text{CE}_{50} < 1000$ nM în analiza menționată și compușii mai preferați au o valoare $\text{EC}_{50} < 200$ nM. Ca exemple, în Tabelul 2 sunt prezentate date pentru compușii tipici din Tabelul 1.

Tabelul 2

Numărul compusului	CE_{50} (nM)	Numărul compusului	CE_{50} (nM)
1	39	130	21
2	11	131	410
3	29	132	11
4	11	133	27
5	9	134	46
6	87	135	54
7	32	136	81
8	42	137	89
9	59	138	54
10	16	139	8,4
11	17	140	15
12	26	141	17
13	180	142	62
14	18	143	160
15	28	144	460
16	23	145	13

MD 4425 C1 2017.01.31

89

17	18	146	23
18	8	147	450
19	17	148	43
20	24	149	44
21	17	150	91
22	14	151	130
23	52	152	14
24	54	153	26
25	16	154	28
26	5	155	86
27	14	156	720
28	13	157	25
29	3,5	158	30
30	10	159	53
31	19	160	110
32	170	161	14
33	97	162	23
34	65	163	55
35	29	164	32
36	27	165	11
37	120	166	6,6
38	66	167	30
39	17	168	580
40	62	169	13
41	27	170	28
42	24	171	16
43	130	172	50
44	44	173	13
45	26	174	14
46	38	175	40
47	22	176	9,7
48	10	177	35
49	54	178	14
50	990	179	59
51	72	180	28
52	170	181	62
53	110	182	370
54	110	183	980
55	110	184	12
56	820	185	30
57	24	186	16
58	82	187	14
59	31	188	8,6
60	--	189	12

MD 4425 C1 2017.01.31

90

61	59	190	23
62	24	191	3,3
63	82	192	10
64	71	193	12
65	56	194	87
66	110	195	4,7
67	320	196	13
68	38	197	19
69	61	198	5,3
70	180	199	9
71	67	200	20
72	17	201	12
73	250	202	12
74	73	203	4,4
75	23	204	4,5
76	160	205	13
77	31	206	7,4
78	48	207	9,2
79	33	208	20
80	45	209	200
81	410	210	19
82	8	211	30
83	29	212	36
84	9	213	39
85	22	214	30
86	41	215	37
87	55	216	110
88	28	217	35
89	150	218	62
90	69	219	140
91	75	220	150
92	20	221	210
93	37	222	5,4
94	45	223	8,5
95	54	224	79
96	24	225	10
97	67	226	12
98	270	227	13
99	160	228	14
100	170	229	3,9
101	110	230	13
102	110	231	4,6
103	110	232	9,5
104	31	233	11

105	17	234	13
106	27	235	20
107	23	236	28
108	24	237	4,9
109	34	238	5,1
110	45	239	6,5
111	99	240	7,9
112	110	241	8
113	24	242	11
114	40	243	16
115	68	244	23
116	28	245	280
117	29	246	6,5
118	39	247	8,6
119	57	248	4,2
120	12	249	4,6
121	40	250	44
122	23	251	7
123	55	252	10
124	47	253	13
125	27	254	25
126	58	255	9,5
127	7,5	256	14
128	15	257	14
129	17	258	15

EVALUAREA SOLUBILITĂȚII

5 Solubilitatea se măsoară prin următoarea metodă.

1. Prepararea probei:

Se prepară o soluție mamă de 100 ul, DMSO 10 mM de fiecare compus pe o placă cu 96 de godeuri. Experimentul se realizează la 3 valori ale pH-ului (2,2, 4,5 și 6,8) cu
10 determinare separată. Pentru fiecare pH și o referință, este necesar 40 ul de fiecare compus.

Prepararea soluției tampon:

McIlvaine pH 2,2: La 2,076 g de monohidrat de acid citric și 0,043 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ se adaugă 100 ml de apă deionizată.

15 McIlvaine pH 4,5: La 1,166 g de monohidrat de acid citric și 1,585 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ se adaugă 100 ml de apă deionizată.

McIlvaine pH 6,8: La 0,476 g de monohidrat de acid citric și 2,753 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ se adaugă 100 ml de apă deionizată.

20 Cu ajutorul unui dispozitiv adecvat de manipulare a lichidelor (Multipette® sau un manipulator de lichide) se adaugă 390 ul de fiecare soluție tampon și 10 ul de compus în fiecare godeu al unei plăci cu 96 de godeuri adânci. Plăcile sunt acoperite ferm și agitate timp de 24 de ore într-un agitator (la 54 RPM) la temperatura camerei. Conținutul de
25 DMSO în soluția tampon finală este de 2,5% v/v.

După 24 ore plăcile se centrifughează pentru a înlătura picăturile de pe capac înainte de deschidere (timp de ~5 min la 2500 RPM).

- 5 Filtrarea se face sub vid cu placă de filtrare cu 96 de godeuri Millipore. Filtratul se colectează pe o placă cu godeuri adânci și se transferă pe o placă adecvată pentru efectuarea analizei UPLC.

- 10 Placa de referință se prepară prin adăugarea a 10 μ l de compus la 390 μ l de acetonitril/apă 50:50 pe o placă cu 96 de godeuri adânci și se transferă pe o placă adecvată pentru efectuarea analizei UPLC. Se verifică vizual godeurile privind existența precipitării, se notează comentariile privind orice prezență în rezultatele raportate.

2. Măsurarea probelor

- 15 Probele se măsoară cu UPLC-UV folosind metoda cromatografică descrisă mai jos.

faza staționară	Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 μ m 2,5x50 mm
faza mobilă	
solventul A	acid formic 0,1 % (pH 3)
solventul B	acetonitril cu acid formic 0,1 %
Gradient	
0 min	5 % B
1,0 min	95 % B
1,3 min	95 % B
1,4 min	5 % B
1,7 min	5 % B
temperatura coloanei	40°C
Debitul	0,8 ml/min
durata/perioada ciclului	1,7 min/2,7 min
volumul de injectare	2 μ l
temperatura probelor	20 °C
Detectarea cu matrice de fotodiode (PDA)	Activarea datelor 3D
lungimea de undă	254 nm
rata de prelevare	40 puncte/sec
rezoluția	4,8 nm

- 20 Software-ul Waters Empower®2 este utilizat pentru generarea seturilor de probe (conform schemei plăcii), metodelor seturilor de probe și metodelor pentru instrumente.
Un Set de probe cuprinde metodele pentru trei plăci cu 96 godeuri (o placă de referință și două plăci cu probe, și include o metodă a setului de probe și o metodă pentru instrumente).

25 3. Procesarea și analiza datelor

Cromatogramele UV colectate la 254 nm se integrează și prelucrează.

- 30 Se presupune că compusul este dizolvat complet în soluția de referință (acetonitril/apă 50:50)

Datele privind solubilitatea (μ g/ml) pentru compușii din Tabelul 1 sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3

Numărul compusului	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
1	95	80	87
2	110	83	88
3	96	79	81
4	100	81	83
5	98	76	72
6	90	64	81
7	110	77	91
8	110	82	98
9	94	70	82
10	94	50	73
11	23	<0,1	80
12	110	90	92
13	100	84	87
14	110	82	76
15	110	88	90
16	95	71	81
17	97	62	85
18	110	86	90
19	96	70	75
20	95	72	68
21	96	62	60
22	97	68	73
23	99	79	82
24	95	76	76
25	91	38	39
26	100	80	80
27	110	88	90
28	110	83	90
29	110	79	78
30	100	81	75
31	110	89	94
32	91	73	78
33	93	73	75
34	82	65	68
35	93	73	78
36	91	72	74
37	92	74	78
38	110	94	88
39	93	44	81
40	99	81	85
41	96	75	80
42	93	75	78

MD 4425 C1 2017.01.31

94

43	95	79	82
44	100	85	88
45	82	61	73
46	100	82	86
47	87	69	79
48	100	82	86
49	92	69	58
50	120	79	75
51	110	83	93
52	83	58	73
53	84	65	70
54	100	78	75
55	98	48	49
56	87	66	77
57	95	47	51
58	111	85	89
59	--	--	--
60	117	96	100
61	130	110	99
62	110	88	91
63	110	90	92
64	100	66	66
65	110	84	74
66	63	54	55
67	90	76	78
68	85	71	74
69	91	77	80
70	86	57	64
71	94	75	78
72	44	46	67
73	86	67	71
74	110	83	95
75	120	93	90
76	100	86	89
77	96	83	87
78	100	86	89
79	100	87	89
80	110	94	95
81	100	84	79
82	120	100	97
83	110	88	95
84	110	86	89
85	120	96	110
86	110	90	91

MD 4425 C1 2017.01.31

95

87	110	87	90
88	90	63	75
89	130	92	81
90	100	81	81
91	100	81	81
92	110	93	96
93	98	77	81
94	91	68	73
95	100	80	84
96	93	67	75
97	91	72	77
98	150	110	99
99	150	120	110
100	110	88	97
101	90	73	74
102	99	81	82
103	96	78	81
104	110	93	97
105	93	72	75
106	88	69	73
107	73	54	58
108	81	61	65
109	88	33	36
110	130	96	120
111	87	69	75
112	110	78	94
113	94	80	84
114	120	99	100
115	89	71	43
116	--	--	--
117	102	82	85
118	110	84	92
119	110	89	97
120	110	94	97
121	110	90	93
122	100	86	82
123	100	76	73
124	100	8,6	44
125	110	76	78
126	96	74	78
127	130	100	110
128	93	77	78
129	95	79	79
130	130	100	110

MD 4425 C1 2017.01.31

96

131	130	97	110
132	130	110	110
133	120	99	100
134	110	94	100
135	110	97	100
136	120	100	110
137	110	98	110
138	--	--	--
139	130	110	120
140	140	120	120
141	130	110	110
142	120	87	93
143	160	150	160
144	110	89	93
145	110	92	94
146	100	88	79
147	1,2	3,1	75
148	110	100	94
149	110	78	81
150	100	67	78
151	110	98	85
152	97	74	74
153	87	67	65
154	85	36	57
155	60	66	73
156	--	--	--
157	94	70	62
158	64	43	41
159	86	55	51
160	<0,1	0,93	73
161	110	91	97
162	100	83	82
163	110	75	73
164	100	72	93
165	120	58	39
166	110	51	64
167	2,1	5,9	83
168	110	90	88
169	120	100	97
170	120	96	95
171	120	99	98
172	110	87	85
173	130	98	97
174	99	71	91

MD 4425 C1 2017.01.31

97

175	110	80	85
176	100	77	43
177	110	58	86
178	100	72	86
179	43	92	93
180	100	79	76
181	110	87	88
182	110	81	81
183	110	82	87
184	89	76	76
185	100	83	82
186	110	83	99
187	100	82	83
188	89	77	73
189	89	73	75
190	100	83	87
191	100	85	80
192	--	--	--
193	100	80	73
194	0,68	2,5	78
195	110	83	80
196	89	77	85
197	110	83	79
198	120	100	93
199	120	96	92
200	100	73	73
201	87	68	66
202	92	73	70
203	81	70	72
204	82	72	73
205	99	73	81
206	90	71	76
207	82	68	73
208	82	47	57
209	110	81	84
210	110	87	87
211	95	82	78
212	92	79	75
213	85	66	72
214	81	64	69
215	86	70	76
216	--	--	--
217	97	73	69
218	120	85	75

MD 4425 C1 2017.01.31

98

219	110	76	74
220	100	77	86
221	100	72	94
222	85	71	73
223	81	68	69
224	110	78	13
225	95	78	81
226	98	83	86
227	90	73	77
228	96	78	81
229	100	81	73
230	100	84	72
231	120	92	87
232	93	74	63
233	98	73	86
234	120	97	91
235	100	83	88
236	110	96	83
237	94	55	52
238	77	55	52
239	91	71	72
240	92	69	67
241	100	81	84
242	110	79	78
243	100	82	81
244	120	99	98
245	100	79	92
246	--	--	--
247	90	75	71
248	94	75	74
249	94	67	93
250	110	81	86
251	100	72	77
252	94	73	62
253	100	75	81
254	100	64	80
255	--	--	--
256	--	--	--
257	--	--	--
258	--	--	--

EVALUAREA STABILITĂȚII METABOLICEObiectivul

5 Analiza stabilității metabolice la intervalul de timp 5, cu capacitate de trecere înaltă a microzomilor hepatici umani (MHU) are ca scop determinarea metabolismului compușilor *in vitro*. Compușii se incubează cu MHU la o concentrație de 1 uM, la 37 °C, timp de 60 de min în total. Procentul de compus rămas la 5, 15, 30, și 60 de min se utilizează pentru a calcula $t_{1/2}$ (min), CL_{int} (ml/min/kg), CL_h (ml/min/kg), și % Q_h . Analiza se bazează pe un format de 96 de godeuri și poate cuprinde până la 92 de compuși pe placă (n=1).

10 Incubarea

Folosind un cap multicanal cu 96 de godeuri, dispozitivul Biomek FX, echipat cu un bloc/agitator de încălzire Peltier, este programat pentru realizarea următoarelor etape:

1. Se picură cu pipeta 175 ul de 1,15 mg/ml microzomi în fiecare din cele 96 de inserții conice (Vânzări analitice și produse, numărul catalogului 96PL05), care se

15 încadrează pe placa blocului/agitatorului de încălzire Peltier (placa de incubare)

2. Se adaugă 5 ul de compuși de pe placa de analiză la microzomi și se agită amestecul la 600 rpm la 42,1 °C timp de 10 min (o setare de 42,1 °C pe Peltier este necesară pentru probe pentru incubarea la 37 °C)

3. După 10 minute, se îndeamnă utilizatorul să pună placa NADPH pe masă și se

20 adaugă 20 ul de pe placa NADPH la placa de incubare pentru a începe reacția

4. Se adaugă 215 ul de acetonitril rece de 100% conținând un standard(e) intern pe o

placă "de răcire" la 0 minute, 5 minute, 15 minute, 30 minute, și 60 minute

5. La 0 min, 5 min, 15 min, 30 min și 60 min în incubare, se aspiră 12 ul din amestecul de incubare și se adaugă la soluția de răcire pentru a opri reacția

25 6. Se adaugă 185 ul de apă de calitate HPLC în fiecare godeu al plăcilor de răcire la 0, 5, 15, 30 și 60 de minute pentru a dilua compușii până la concentrația adecvată pentru spectrometrul de masă

30 După colectarea tuturor intervalelor de timp, plăcile de răcire se sigilează cu suporturi de plăci perforabile cu 96 de godeuri sau folie de etanșare termică și se centrifughează la 3000 rpm timp de 15 min pentru a granula microzomii.

Analiza

35 Plăcile se analizează cu ajutorul LC/MS/MS cu ionizare prin pulverizare de electroni (IPE) și tranzițiile MRM determinate în prealabil. Metoda LC include următorii parametri:

Volumul de injectare: 5 ul

fazele mobile: Acid formic 0,1% în apă (A) și acid formic 0,1% în acetonitril (B) (calitate HPLC)

Temperatura în partea stângă și dreaptă: 35 °C

40 Timpul de execuție: 4,0 min

Coloana: Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2,1 mm, 5 μ, numărul de reper 77505-052130, sau echivalentul

Gradientul pompei LC:

Timpul Total (min)	Viteza de curgere (ul/min)	%A	%B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,3	500	90,0	10,0
4,0	500	90,0	10,0

45

Dacă forma vârfului este slabă și nu poate fi introdusă în mod corespunzător, următoarea metodă LC poate fi utilizată:

Volumul de injectare: 5 ul

50 Fazele mobile: Bicarbonat de amoniu 2,5 mM (A) și Acetonitril (B) 100% (calitate HPLC)

Clătire apoasă: Apă 90%, Acetonitril 10% (calitate HPLC)

Clătire organică: Acetonitril 90%, Apă 10% (calitate HPLC)

Temperatura în partea stângă și dreaptă: 35°C

Timpul de execuție: 4,5 min

Coloana: Phenomex Luna 3u C18(2) 100A, 50 x 2,00 mm

5 Gradientul pompei LC:

Timpul Total (min)	Viteza de curgere (ul/min)	%A	%B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,30	500	90,0	10,0
4,50	500	90,0	10,0

10 Folosind un șablon Excel în Activitybase, suprafețele varfurilor ce corespund intervalelor de 5, 15, 30 și 60 min, sunt comparate cu suprafața vârfului la 0 minute pentru a calcula procentul de compus rămas folosind următoarea ecuație:

Procentul de compus rămas = (ASC la Timpul t min/ASC la Timpul 0 min) x 100 unde t = 0, 5, 15, 30 sau 60 min.

15 Timpul (min) este reprezentat în funcție de logaritmul natural (Ln) al procentului compusului rămas pentru a determina panta. Panta se utilizează pentru a calcula t1/2 (min) cu ajutorul ecuației, $t_{1/2} = 0,693/\text{pantă}$.

Clint, clearance intrinsec

20 • $0,693/t_{1/2} \cdot \text{Masa medie a ficatului în g/masa corporală medie în kg} \cdot f(u)/\text{concentrația proteică la incubare în mg/ml} \cdot \text{mg proteine microzomice/g ficat}$

• $0,693/t_{1/2} \cdot 26 \text{ g/kg} \cdot 1/1,0 \text{ mg/ml} \cdot 45 \text{ mg/g}$

Clh, clearance hepatic

• $\text{Flux hepatic} \cdot f(u) \cdot \text{Clint}/(\text{flux hepatic} + f(u) \cdot \text{Clint})$

Qh, % Flux sanguin hepatic

25 • $(\text{Clh}/\text{Flux hepatic}) \cdot 100$

Datele privind stabilitatea metabolică (%Qh) pentru compușii din Tabelul 1 sunt prezentate în Tabelul 4 de mai jos. Compușii preferați au valorile %Qh mai mici de 24.

Tabelul 4

Numărul compusului	HLM (%Qh)	Numărul compusului	HLM (%Qh)
1	<24	130	25
2	<24	131	28
3	<24	132	<24
4	<24	133	<24
5	<24	134	32
6	<24	135	29
7	<24	136	<24
8	<24	137	<24
9	<24	138	68
10	30	139	<24
11	47	140	<24
12	<24	141	<24
13	<24	142	<24
14	31	143	<24

MD 4425 C1 2017.01.31

101

15	<24	144	<24
16	<24	145	<24
17	31	146	<24
18	<24	147	<24
19	29	148	<24
20	38	149	<24
21	<24	150	<24
22	33	151	<24
23	<24	152	<24
24	<24	153	<24
25	29	154	<24
26	29	155	<24
27	<24	156	<24
28	<24	157	31
29	28	158	<24
30	<24	159	<24
31	<24	160	44
32	<24	161	<24
33	<24	162	26
34	<24	163	<24
35	<24	164	<24
36	<24	165	<24
37	<24	166	27
38	<24	167	<24
39	<24	168	<24
40	<24	169	<24
41	<24	170	<24
42	<24	171	<24
43	26	172	<24
44	<24	173	<24
45	<24	174	<24
46	<24	175	31
47	<24	176	28
48	<24	177	<24
49	48	178	<24
50	40	179	<24
51	<24	180	<24
52	<24	181	<24
53	<24	182	<24
54	<24	183	<24
55	<24	184	<24
56	<24	185	<24
57	<24	186	<24
58	<24	187	<24

MD 4425 C1 2017.01.31

102

59	<24	188	<24
60	<24	189	26
61	<24	190	43
62	<24	191	<24
63	<24	192	<24
64	<24	193	<24
65	<24	194	<24
66	<24	195	<24
67	<24	196	<24
68	<24	197	<24
69	<24	198	<24
70	<24	199	<24
71	<24	200	40
72	47	201	<24
73	36	202	<24
74	<24	203	<24
75	31	204	<24
76	<24	205	<24
77	<24	206	<24
78	<24	207	<24
79	<24	208	<24
80	<24	209	<24
81	<24	210	<24
82	<24	211	<24
83	<24	212	<24
84	<24	213	<24
85	<24	214	<24
86	<24	215	<24
87	<24	216	<24
88	<24	217	89
89	76	218	89
90	<24	219	89
91	<24	220	<24
92	<24	221	<24
93	<24	222	<24
94	<24	223	<24
95	<24	224	<24
96	30	225	<24
97	<24	226	52
98	31	227	25
99	<24	228	44
100	31	229	34
101	<24	230	<24
102	<24	231	<24

103	25	232	<24
104	26	233	26
105	<24	234	<24
106	<24	235	29
107	<24	236	<24
108	<24	237	<24
109	<24	238	<24
110	<24	239	25
111	<24	240	<24
112	<24	241	<24
113	<24	242	<24
114	<24	243	<24
115	25	244	<24
116	<24	245	<24
117	25	246	<24
118	<24	247	<24
119	<24	248	<24
120	<24	249	<24
121	<24	250	<24
122	<24	251	<24
123	<24	252	<24
124	<24	253	<24
125	<24	254	<24
126	<24	255	<24
127	<24	256	<24
128	<24	257	<24
129	<24	258	<24

METODE DE UTILIZARE TERAPEUTICĂ

- Compușii descriși în prezenta invenție activează eficient guanilat-ciclaza solubilă. Activarea sau potențarea guanilat-ciclazei solubile este un mijloc atractiv pentru prevenirea și tratarea diverselor boli sau stări asociate cu activarea deficitară a GCs. Astfel, într-o variantă de executare a invenției, sunt prevăzute metode de tratare a bolilor care pot fi atenuate prin activarea sau potențarea GCs. Acestea includ:
- 5 Bolile cardiovasculare și cele asociate, care includ hipertensiunea, ateroscleroza, boala arterială periferică, restenoza, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă, vasospasmul coronarian, vasospasmul cerebral, ischemia/leziunile de reperfuzie, hipertensiunea pulmonară tromboembolică, hipertensiunea arterială pulmonară, angina stabilă și instabilă, și tulburările tromboembolice;
 - 10 Bolile inflamatorii, care includ psoriazul, scleroza multiplă, artrita, astmul, și boala pulmonară obstructivă cronică;
 - 15 Tulburările fibrotice hepatice, care includ, dar nu se limitează la ciroză de orice etiologie sau fibroză a anumitor zone ale ficatului, cum ar fi fibroza periportală care poate fi cauzată de leziuni imunologice, efecte hemodinamice și/sau alte cauze;
 - 20 Tulburări fibrotice renale care includ, dar nu se limitează la glomeruloscleroză, glomeruloscleroza focală, fibroza mezangială, fibroza interstițială cauzată de leziuni

imunologice, efecte hemodinamice, diabet (tip I și 2), nefropatia diabetică, nefropatia IgA, lupus nefropatia, nefropatia membranoasă, hipertensiunea, sindromul uremic hemolitic, glomerulonefritidele multiple, nefrita interstițială, nefrita tubulointerstițială cauzată de leziuni imunologice și neimunologice;

5

Tulburări fibrotice pulmonare, atât difuze, cât și localizate, din cauze imunologice și neimunologice, inclusiv, dar fără a se limita la fibroza pulmonară idiopatică, fibroza pulmonară cauzată de expunere la toxine, produse chimice, medicamente, și fibroza chistică;

10

Tulburări fibrotice cardiace din cauze imunologice și neimunologice, care includ boala cardiacă ischemică (boala arterială coronariană) și fluxul sanguin scăzut tranzitoriu și/sau susținut în una sau mai multe vase coronariene, inclusiv, eventual asociate cu intervențiile pe arterele sau venele coronariene, asociate cu chirurgia cardiacă și/sau utilizarea procedurilor cardiopulmonare de evitare și miocardită din cauze virale și nevrale, precum și leziunile miocardice imunologice cauzate potențial de reactivitatea încrucișată cu alți antigeni la care este expus corpul uman;

15

Alte boli mediate, cel puțin, parțial prin diminuarea sau scăderea activității guanilat-ciclazei solubile, cum ar fi boala renală, diabetul, tulburările urologice, inclusiv vezica hiperactivă, hiperplazia benignă de prostată, și disfuncția erectilă, și tulburările neurologice, care includ boala Alzheimer, boala Parkinson și durerea neuropatică.

20

Aceste tulburări au fost bine caracterizate la om, dar există, de asemenea, cu o etiologie similară la alte mamifere, și pot fi tratate cu ajutorul compozițiilor farmaceutice propuse în prezenta invenție.

25

Pentru uz terapeutic, compușii din invenție pot fi administrați printr-o compoziție farmaceutică în orice formă de dozare farmaceutică convențională, în orice mod convențional. Forme de dozare convenționale includ, în mod specific, un purtător acceptabil farmaceutic adecvat pentru forma de dozare selectată. Căile de administrare includ, dar nu se limitează la intravenoasă, intramusculară, subcutanată, intrasinovială, prin infuzie, sublinguală, transdermică, orală, locală sau prin inhalare. Modurile preferate de administrare sunt oral și intravenos.

30

Compușii propuși în prezenta invenție pot fi administrați de sine stătător sau în combinație cu adjuvanți care sporesc stabilitatea inhibitorilor, facilitează administrarea compozițiilor farmaceutice care îi conțin în anumite variante de executare, asigură o dizolvare sau dispersie sporită, sporesc activitatea inhibitorie, asigură terapie adjuvantă, și altele, inclusiv alți ingrediente activi. Într-o variantă de executare, de exemplu, pot fi administrați compușii multipli din prezenta invenție. În mod avantajos, în astfel de terapii combinate se utilizează doze mai mici de substanțe terapeutice convenționale, evitând astfel posibila toxicitate și efectele secundare adverse produse atunci când acești agenți sunt utilizați ca monoterapii. Compușii invenției pot fi combinați fizic cu substanțe terapeutice convenționale sau alți adjuvanți într-o singură compoziție farmaceutică. În mod avantajos, compușii pot fi administrați apoi împreună într-o singură formă de dozare. În unele variante de executare, compozițiile farmaceutice care cuprind astfel de combinații de compuși conțin, cel puțin, circa 5%, dar mai preferabil, cel puțin, circa 20% de un compus cu formula (I) (g/g) sau o combinație a acestora. Procentajul optim (g/g) al unui compus al invenției poate varia și ține de competența specialiștilor în domeniu. Alternativ, compușii prezentei invenții și substanțele terapeutice convenționale sau alți adjuvanți pot fi administrați separat (fie în serie, fie în paralel). Dozarea separată permite o flexibilitate mai mare în regimul de dozare.

40

45

50

Așa cum s-a menționat mai sus, formele de dozare ale compușilor din prezenta invenție pot include purtători acceptabili farmaceutici și adjuvanți cunoscuți specialiștilor în domeniu și adecvați formei de dozare. Acești purtători și adjuvanți includ, de exemplu, schimbători de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitină, proteine serice, substanțe tampon, apă, săruri sau electroliți și substanțe pe bază de celuloză. Forme de dozare preferate includ tablete, capsule, comprimate, lichide, soluții, suspensii, emulsii, pastile, siropuri, pulberi reconstituibile, granule, supozitoare și plasturi transdermici. Metode de preparare a unor astfel de forme de dozare sunt cunoscute (a se vedea, de exemplu, H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and

55

- Febiger (1990)). Nivelurile de dozare și cerințele față de compușii din prezenta invenție pot fi selectate de către specialiștii în domeniu din metodele și tehnicile disponibile adecvate pentru un anumit pacient. În unele variante de executare, nivelurile de dozare variază de la circa 1-1000 mg/doză pentru un pacient de 70 kg. Deși o doză pe zi poate fi suficientă, pot fi administrate până la 5 doze pe zi. Pentru dozele orale, până la 2000 mg/zi pot fi necesare. După cum va aprecia un specialist în domeniu, doze mai mici sau mai mari pot fi necesare în funcție de anumiți factori. De exemplu, o anumită dozare și regim de tratament va depinde de factori, cum sunt: profilul general de sănătate al pacientului, severitatea și decurgerea tulburării pacientului sau dispoziția acestuia, și opinia medicului curant.

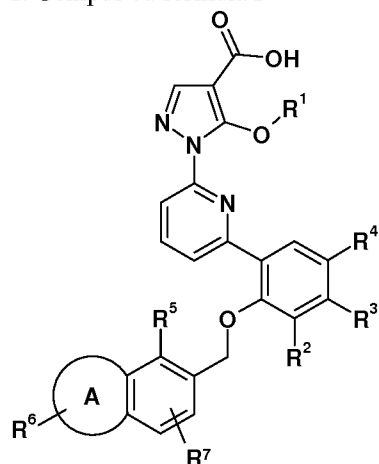
Descrierea se publică în redacția solicitantului.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. O. Evghenov et al., Nature reviews, 2006, **5**, 755-768
2. Y. Wang-Rosenke et al., Curr. Med. Chem., 2008, **15**, 1396-1406
3. J.-P. Stasch et al., Brit. J. Pharmacol., 2002, **136**, 773-783
4. U. Schindler et al., 2006, Mol. Pharmacol., **69**, 1260-1268
5. K. Hirschberg et al., Cardiovasc. Res., 2010, **87**, Suppl. 1, S100, Abstract 343
6. M. van Eickels, BMC Pharmacology, 2007, **7**, Suppl. 1, S4
7. N. Rizzo et al., Arterioscler. Throm. Vasc. Biol., 2010, **30**, 758-765
8. C. Wu, J. Pharmacol. Sci., 2004, **94**, 252-260
9. V. Leiss et al., BMC Pharmacology, 2009, **9**, Suppl. 1, P40
10. S. Gur et al., Curr. Pharm. Des. 2010, **16**, 1619-1633
11. C. Teixeira et al., J. Pharmacol. & Exp. Ther., 2007, **322**, 1093-1102
12. WO 2010/081647 A2 2010.07.22
13. T. Dunkern et al., Eur. J. Pharm., 2007, **572**, 12-22
14. S. Vyas-Read et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2007, **293**, 1212-1221
15. E. Dreiecher et al., J. Am. Soc. Nephrol., 2009, **20**, 1963-1974
16. A. Knorr et al., Arzneimittel-Forschung, 2008, **58**, 71-80
17. H. Lapp et al., Circulation, 2009, **119**, 2781-2788
18. G. Boerrigter et al., Hypertension, 2007, **49**, 1128-1133
19. F. Daniela, Circulation, 2009, **120**, Suppl. 2, S852-S853
20. J.-P. Stasch et al., 2006, J. Clin. Invest., **116**, 2552-2561
21. A. Ahluwalia et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, **101**, 1386-1391
22. D. Dal Secco, Nitric Oxide, 2006, **15**, 77-86
23. T. Krieg et al., Eur. Heart J., 2009, **30**, 1607-1613
24. T. Radovits et al., Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2010
25. C. Patil et al., Pharm., 2004, **72**, 190-195
26. P. Aguirre-Banuelos et al., Eur. J. Pharmacol., 2000, **395**, 9-13
27. L. Savegnago et al., J. Pharmacy Pharmacol., 2008, **60**, 1679-1686
28. T. Romero et al., Eur. J. Pharmacol., 2009, **613**, 64-67
29. WO 2009/043495 A1 2009.04.09
30. F. van der Staay et al., Neuropharmacol. 2008, **55**, 908-918
31. K. Domek-Lopacinska et al., Mol. Neurobiol., 2010, **41**, p.129-137
32. H. Ghofrani et al., Eur. Respir. J., 2010, **36**, 792-799
33. R. Dumitrascu et al., Circulation, 2006, **113**, 286-295
34. O. Evghenov et al., 2007, Am. J. Respir. Crit. Care Med., **176**, 1138-1145
35. N. Weissmann et al., 2009, Am. J. Physiol. Lung cell. Mol. Physiol., **297**, L658-665
36. P. Kalk et al., 2006, Brit. J. Pharmacol., **148**, 853-859
37. K. Benz et al., 2007, Kidney Blood Press. Res., **30**, 224-233
38. Y. Wang et al., 2005, Kidney Intl., **68**, p.47-61
39. A. Schafer et al., 2006, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2006, **26**, 2813-2818
40. WO 2008/138483 A1 2008.11.20
41. C. Stief et al., 2008, Eur. Urol., **53**, 1236-1244
42. B. Fibbi et al., 2010, J. Sex. Med., **7**, 59-69

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula I



I

unde:

A este o grupare heterociclic saturată cu 5...7 membri, conținând un azot și opțional un oxigen, unde un carbon din gruparea heterociclic menționată este substituit opțional cu una sau două grupări selectate dintre alchil- C_{1-3} și oxo;

R^1 este alchil C_{1-4} substituit opțional cu o grupare metoxi;

R^2 este selectat dintre H, F, Cl, alchil- C_{1-3} , -CN, -OMe și -CF₃;

R^3 este selectat dintre H și -CH₃;

R^4 este selectat dintre H, F, -CH₃ și -OMe;

R^5 este selectat dintre H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F și -OMe;

R^6 este legat de azotul din gruparea A și este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , -(CH₂)_n-cicloalchil C_{3-6} , -C(O)-alchil C_{1-6} , -(CH₂)_n-heterociclic, -(CH₂)_n-aril-(CH₂)_n-heteroaril, -SO₂-aril, SO₂-alchil C_{1-6} , unde alchil C_{1-6} , -(CH₂)_n-heterociclic, -(CH₂)_n-cicloalchil, -(CH₂)_n-aril și -(CH₂)_n-heteroaril menționați sunt substituiți opțional cu 1...4 grupări selectate independent dintre alchil C_{1-3} , halogen, alcoxi- C_{1-3} , -CF₃, -OH, oxo, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH și -SO₂CH₃;

R^7 este selectat dintre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F și -CN;

n este 0, 1 sau 2;

sau o sare a acestuia.

2. Compus conform revendicării 1, unde:

A este o grupare heterociclic saturată cu 5...7 membri, conținând un azot, unde un carbon din gruparea heterociclic menționată este substituit opțional cu una sau două grupări alchil C_{1-3} ;

R^1 este alchil C_{1-3} ;

R^2 este selectat dintre H, F, Cl, alchil C_{1-3} , -CN, -OMe și -CF₃;

R^3 este selectat dintre H și -CH₃;

R^4 este selectat dintre H și F;

R^5 este selectat dintre H, Cl și -CH₃;

R^6 este legat de azotul din gruparea A și este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , -(CH₂)_n-cicloalchil C_{3-6} , -C(O)-alchil C_{1-6} , -(CH₂)_n-heterociclic, -(CH₂)_n-aril și -(CH₂)_n-heteroaril, unde alchil C_{1-6} , -(CH₂)_n-heterociclic, -(CH₂)_n-cicloalchil, -(CH₂)_n-aril și -(CH₂)_n-heteroaril menționați sunt substituiți opțional cu 1...4 grupări selectate independent dintre alchil- C_{1-3} , halogen, alcoxi- C_{1-3} , -CF₃, -OH și -SO₂CH₃;

R^7 este H;

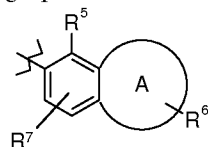
și

n este 0, 1 sau 2;

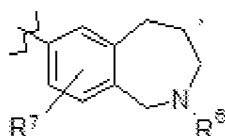
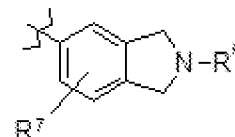
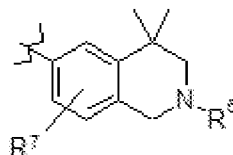
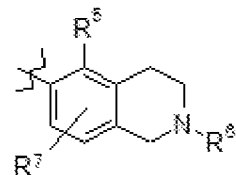
sau o sare a acestuia.

3. Compus conform revendicării 1 sau 2, unde:

R^1 este metil, etil sau izopropil; și gruparea



este selectată dintre:



sau o sare a acestuia.

4. Compus conform uneia din revendicările 1 - 3, unde:

R^2 este selectat dintre $-\text{CH}_3$, F, Cl și $-\text{CF}_3$; și

R^6 este selectat dintre H, alchil C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalchil C_{3-6} , $-\text{C}(\text{O})$ -alchil C_{1-6} și $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclic, unde alchil C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalchil și $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclic menționați sunt substituiți opțional cu 1-4 grupări selectate independent dintre alchil- C_{1-3} , halogen, alcoxi- C_{1-3} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$ și $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

sau o sare a acestuia.

5. Compus conform uneia din revendicările 1 - 4, unde fiecare heterociclic menționat în R^6 este selectat dintre oxetanal, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranal, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptanal, [1,4]dioxanal, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanal, 1-oxaspiro[4.5]decanil și pirolidin-2-onă;

fiecare heteroaril menționat în R^6 este selectat dintre imidazolil, izoxazolil, pirazinil, pirazolil, piridinil, pirimidinil, tiazolil și 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolil;

și fiecare aril menționat în R^6 este fenil;

sau o sare a acestuia.

6. Compus conform uneia din revendicările 1 - 5, unde:

R^6 este $-(\text{CH}_2)_n$ heterociclic, unde heterociclicul menționat este selectat dintre oxetanal, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranal, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptanal, [1,4]dioxanal, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanal și 1-oxaspiro[4.5]decanil;

sau o sare a acestuia.

7. Compus conform uneia din revendicările 1 - 6, unde:

R^2 este $-\text{CH}_3$;

R^3 este H;

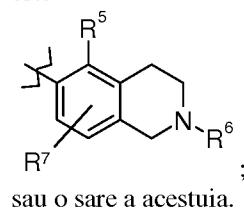
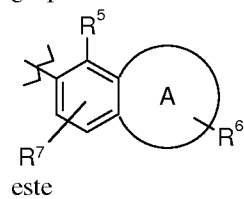
R^4 este H sau $-\text{CH}_3$;

R^5 este H sau $-\text{CH}_3$;

R^7 este în poziția para față de R^5 și este H, $-\text{CH}_3$ sau $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

sau o sare a acestuia.

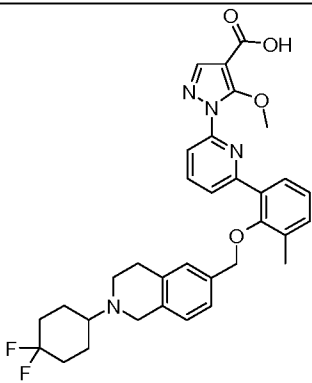
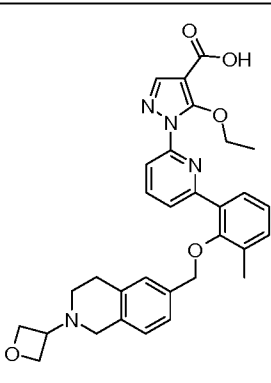
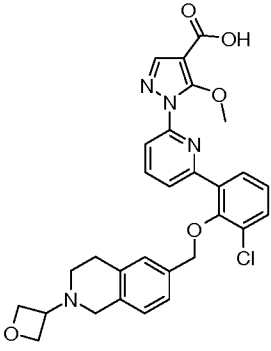
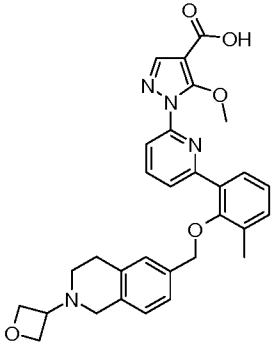
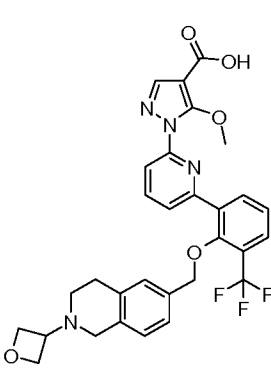
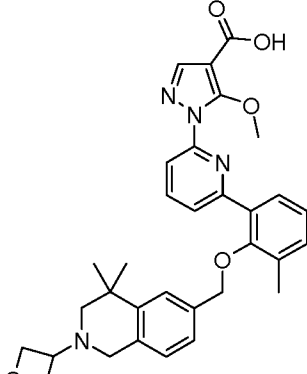
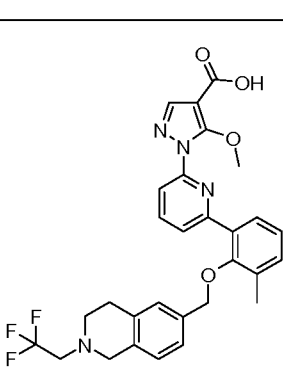
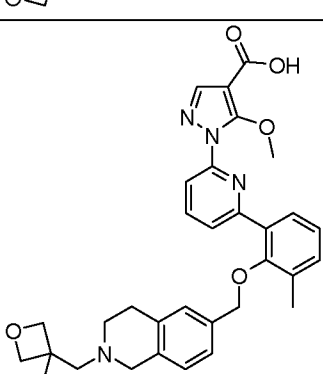
8. Compus conform uneia din revendicările 1 - 7, unde:
gruparea

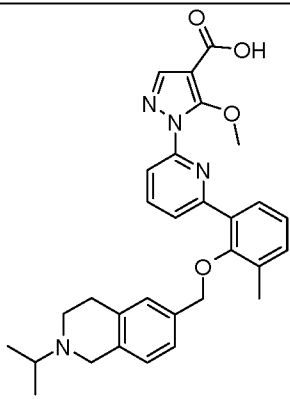
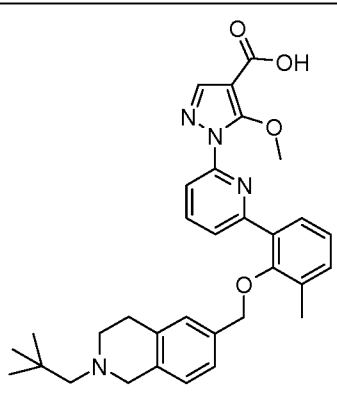
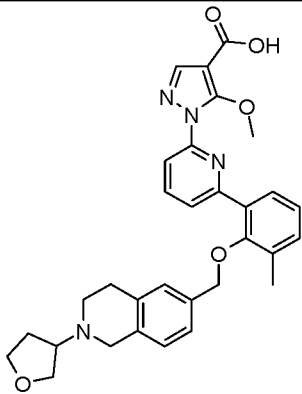
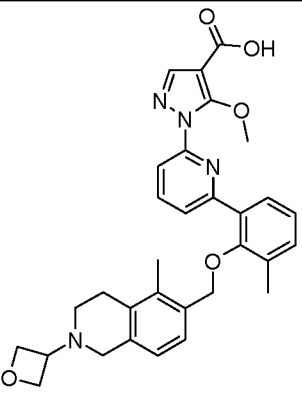
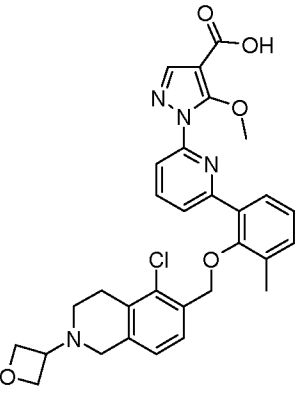
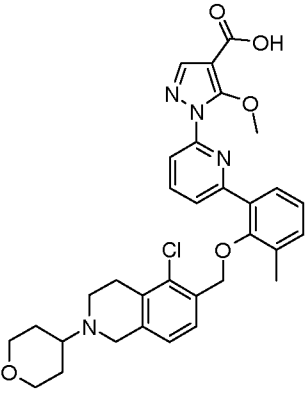
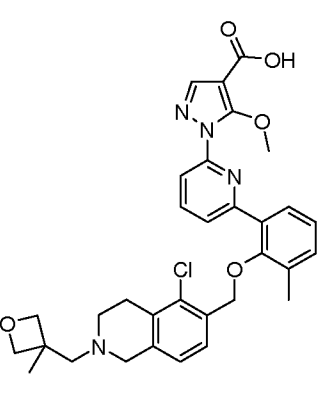
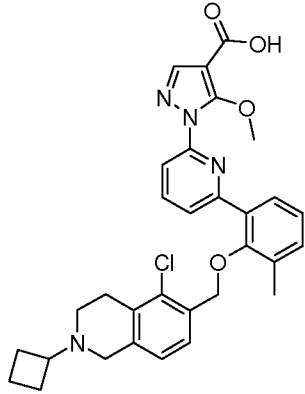


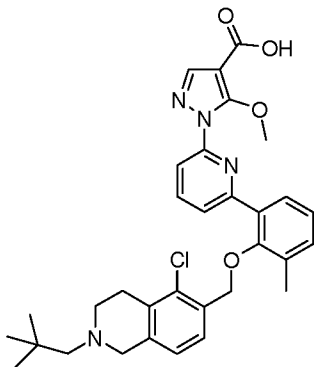
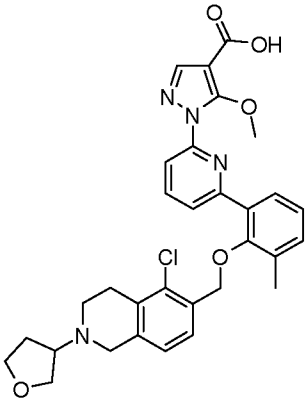
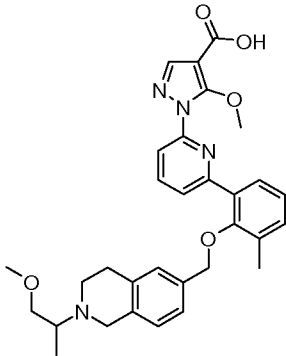
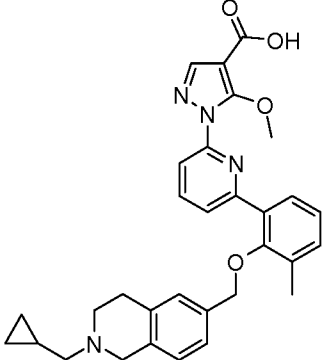
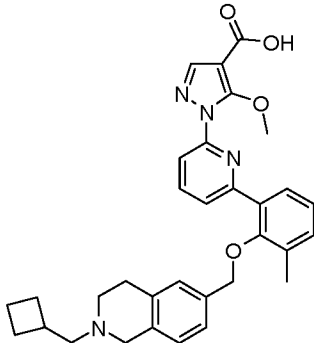
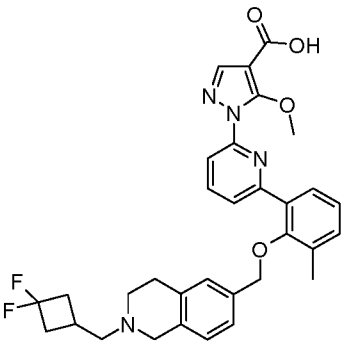
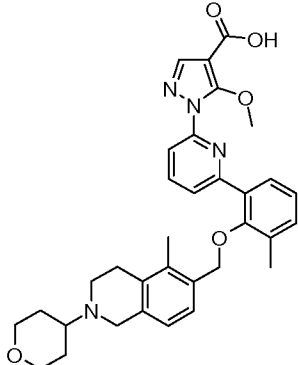
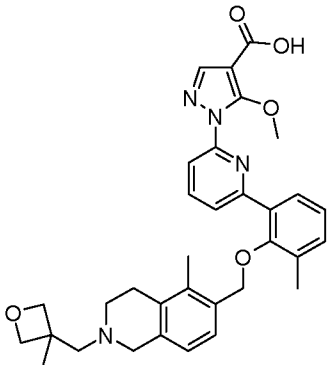
9. Compus conform uneia din revendicările 1 - 8, unde:
 R^3 este H; și
 R^4 este H;
sau o sare a acestuia.

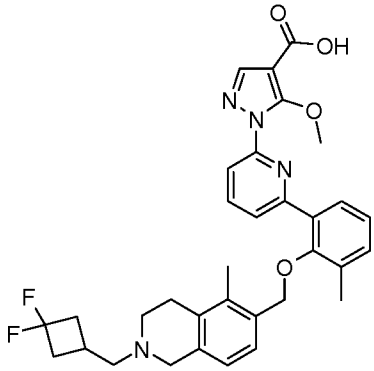
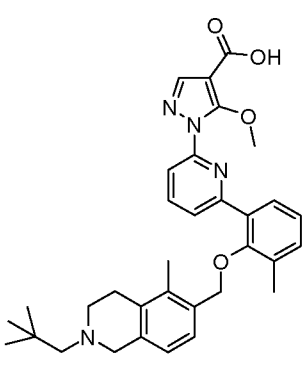
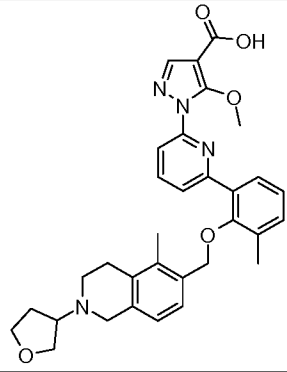
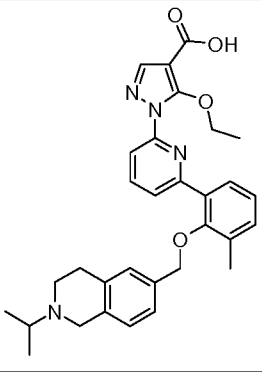
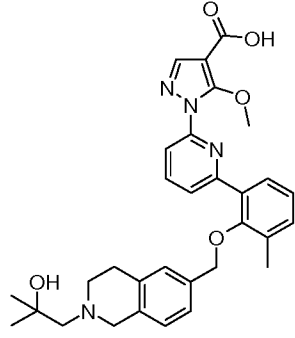
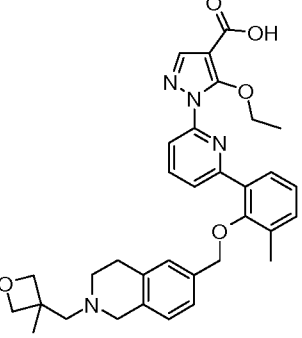
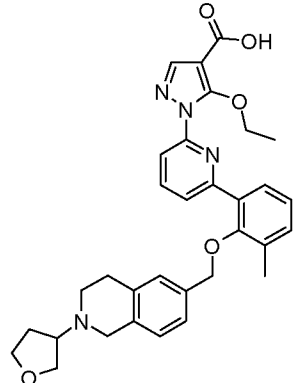
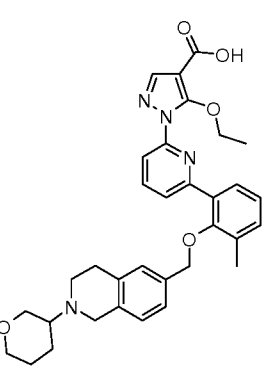
10. Compus conform revendicării 1, selectat din grupul ce constă din

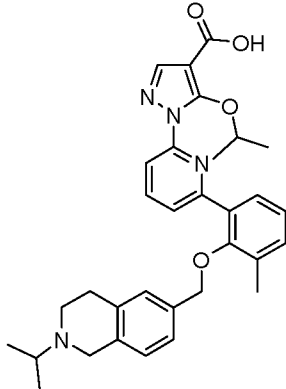
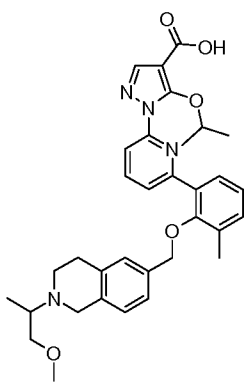
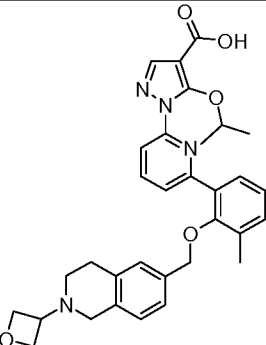
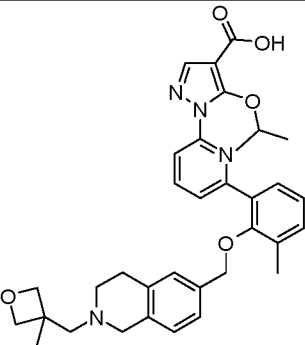
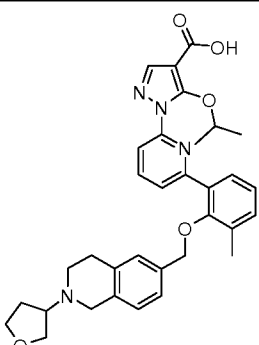
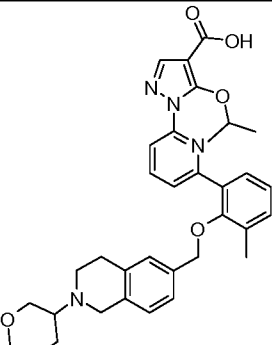
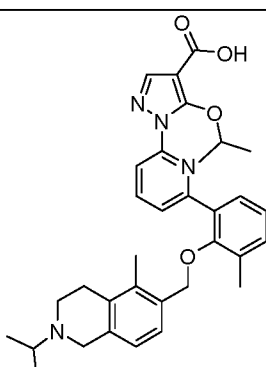
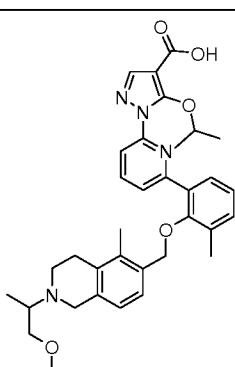
Nr. comp.	Structura	Nr. comp.	Structura
1		2	
3		4	

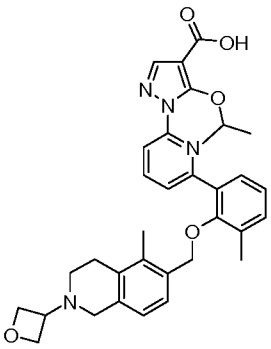
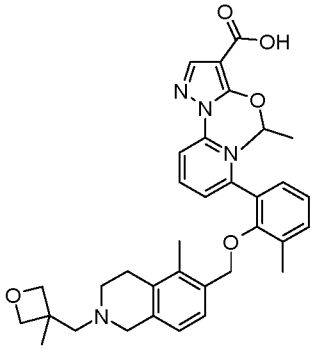
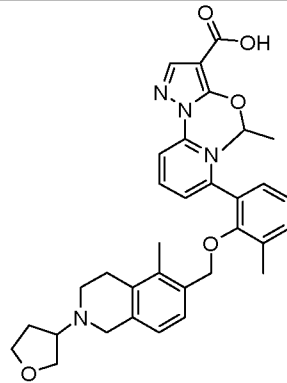
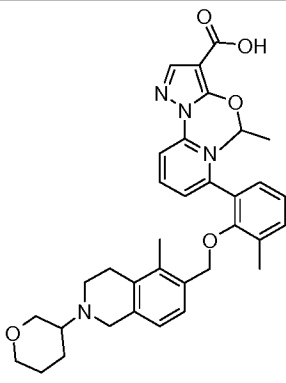
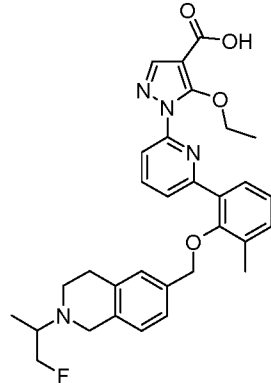
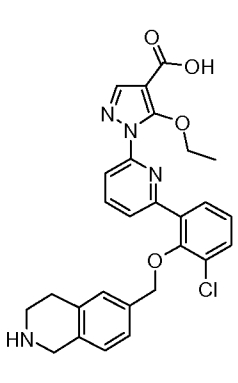
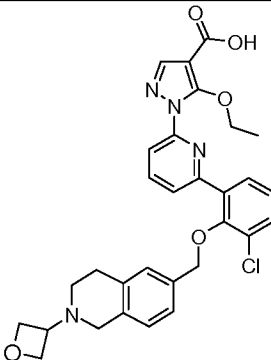
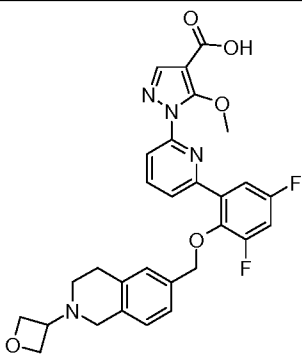
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

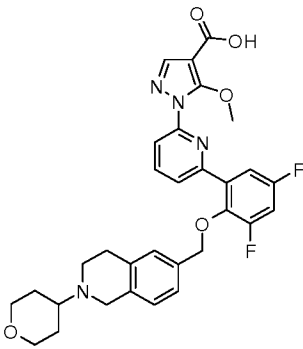
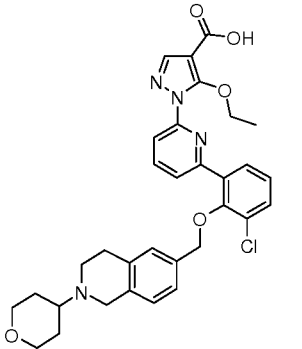
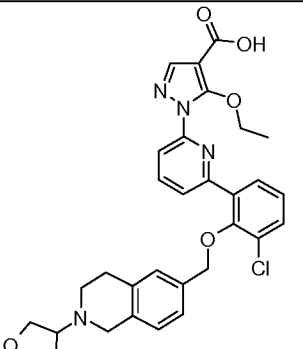
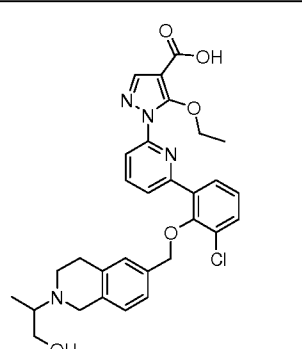
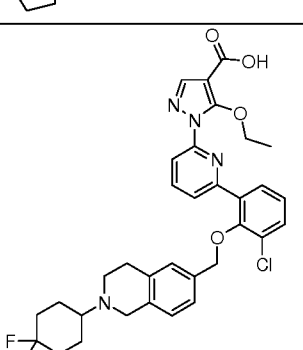
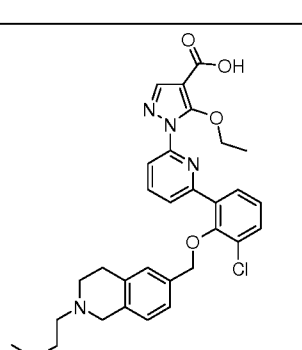
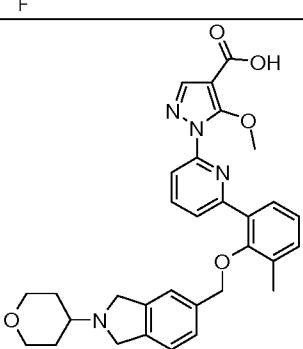
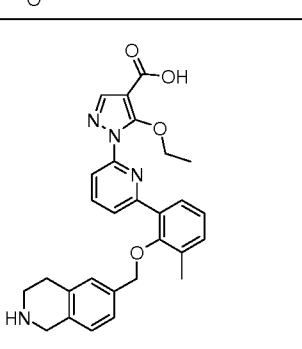
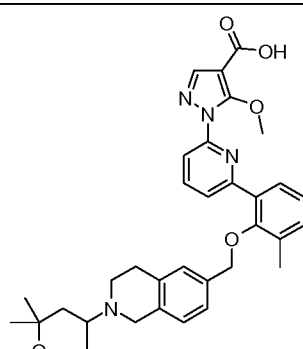
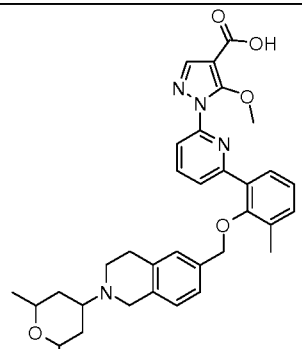
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

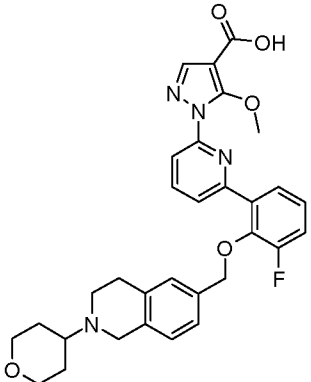
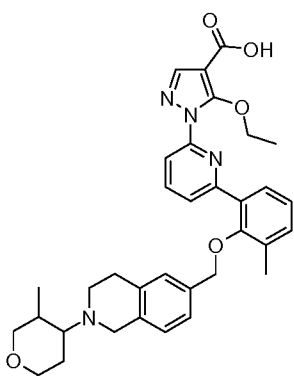
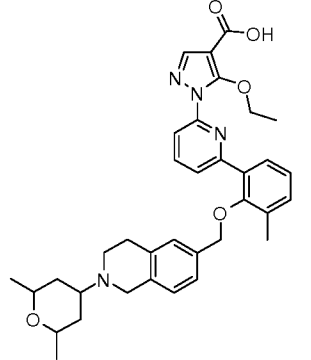
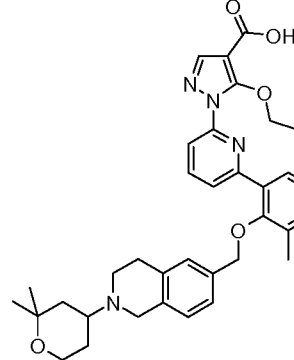
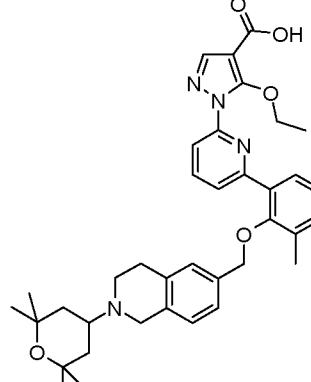
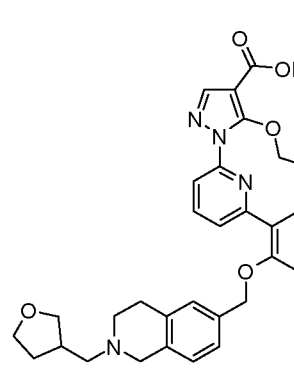
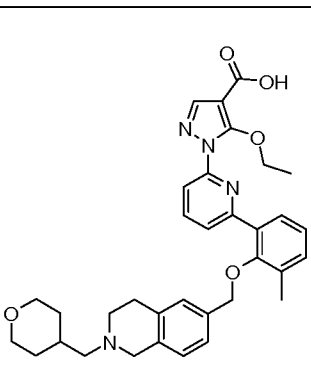
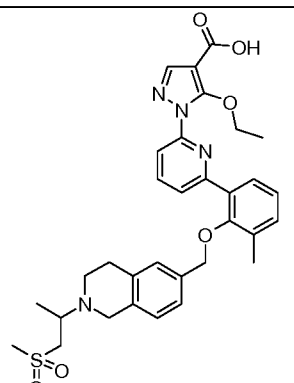
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

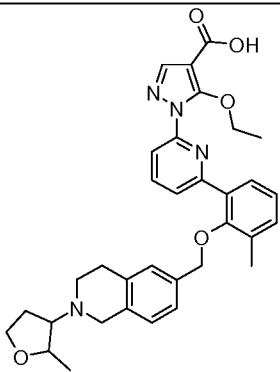
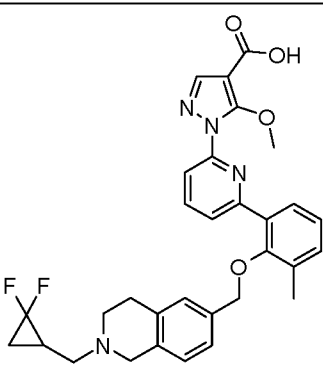
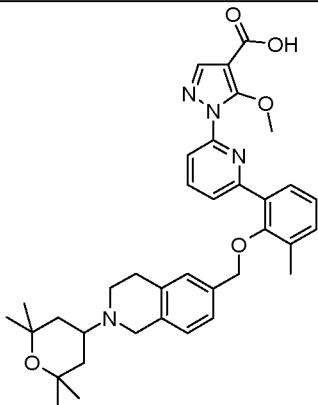
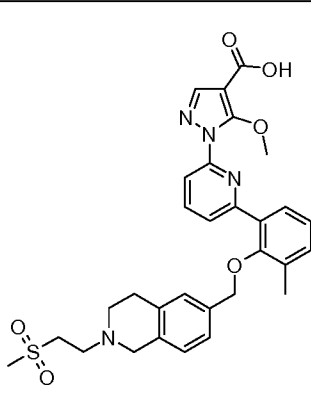
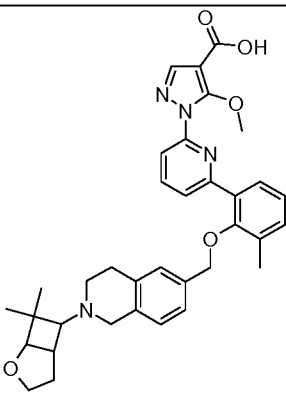
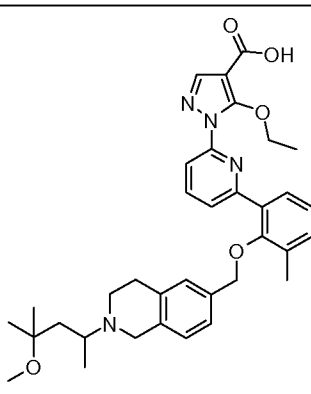
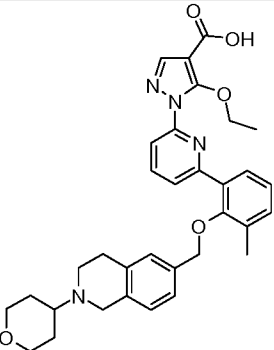
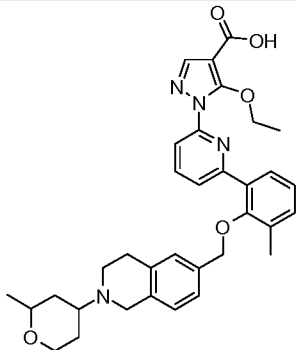
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

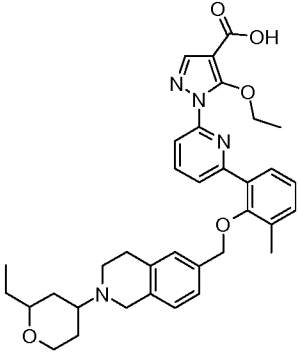
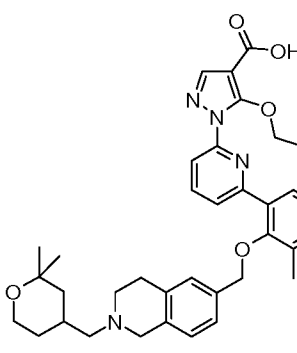
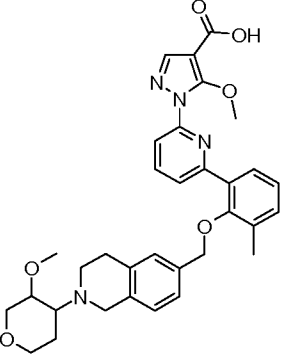
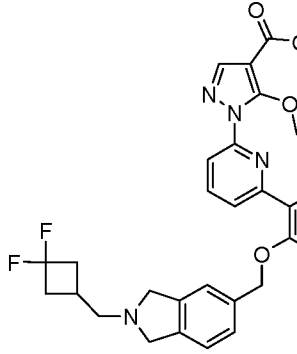
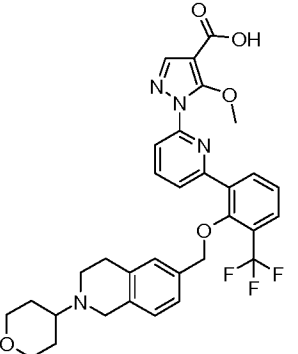
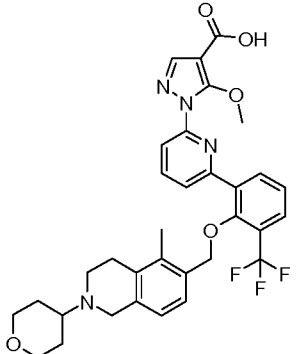
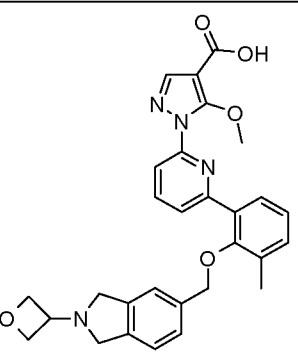
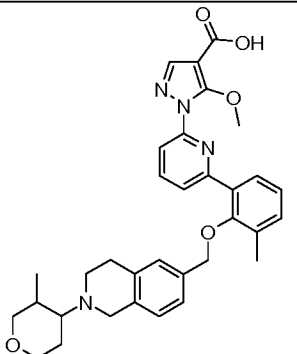
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

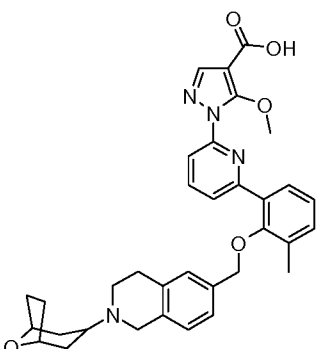
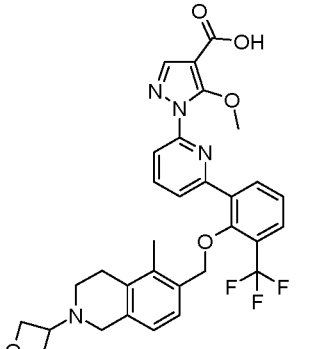
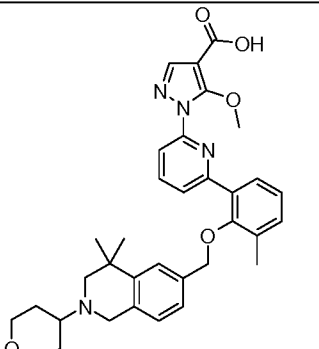
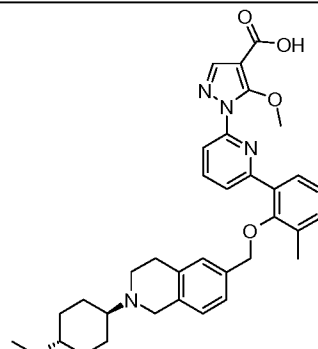
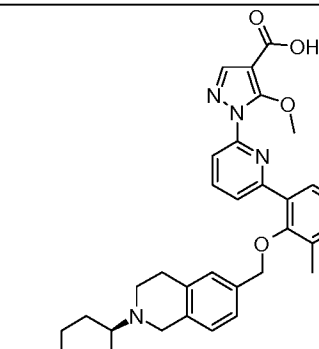
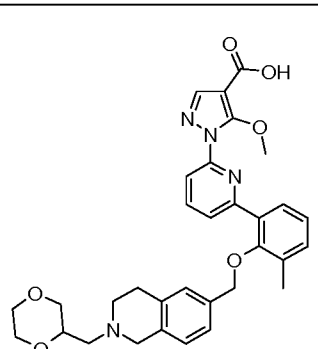
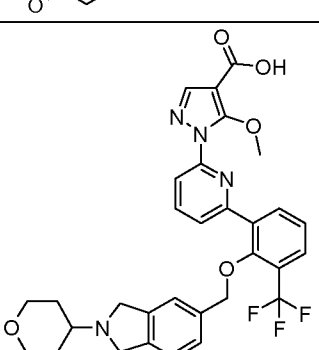
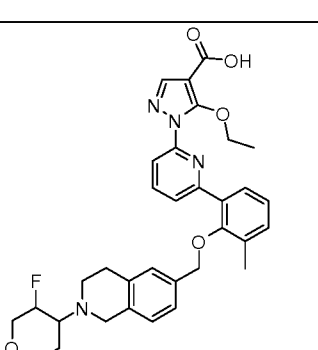
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

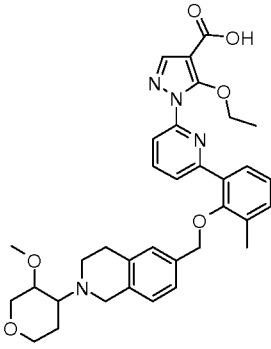
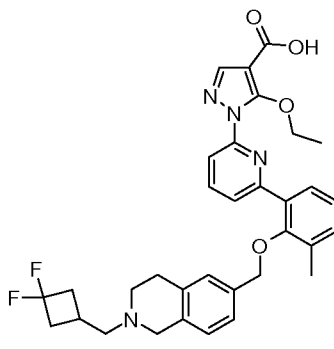
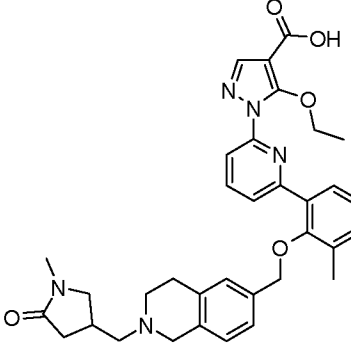
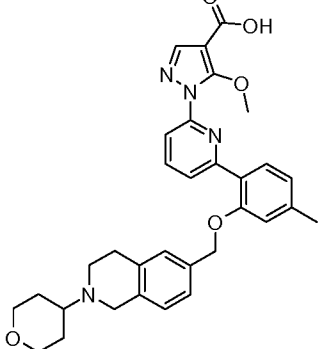
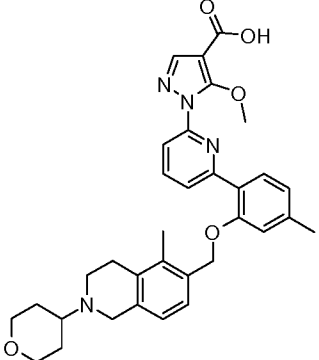
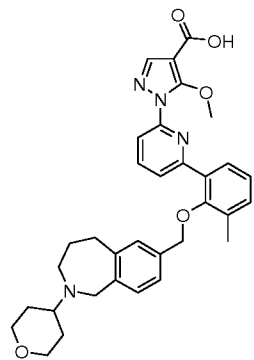
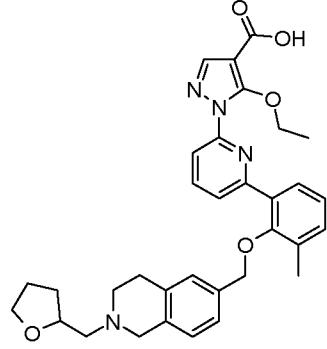
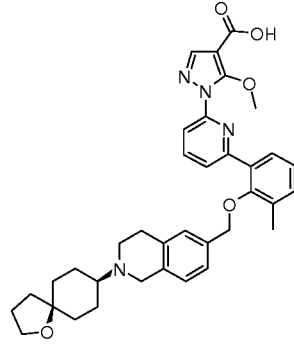
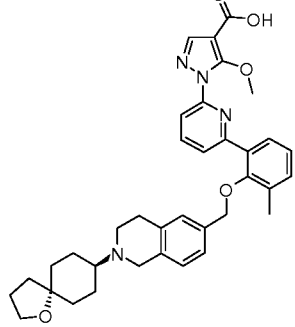
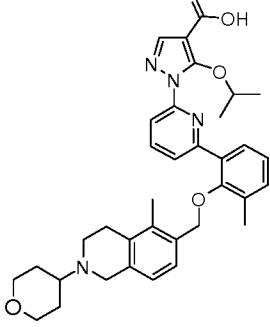
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

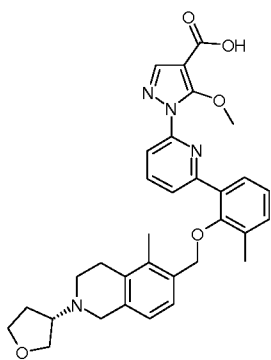
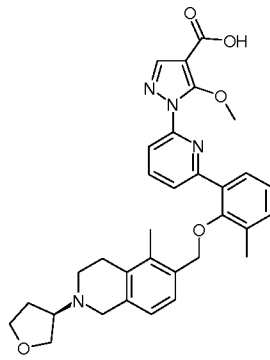
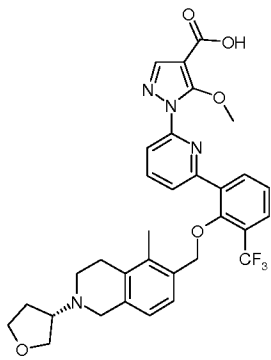
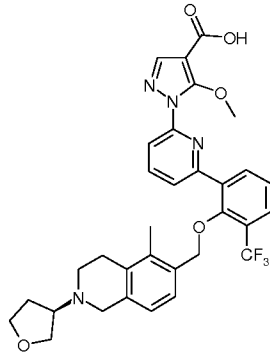
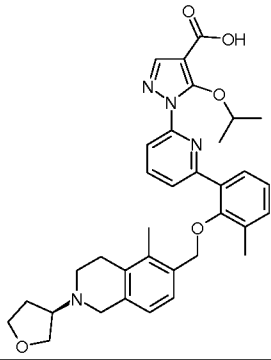
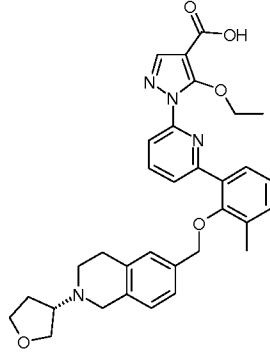
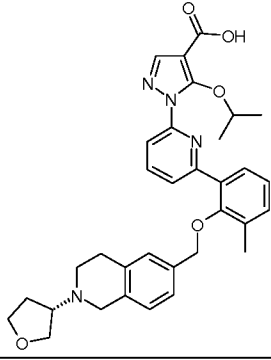
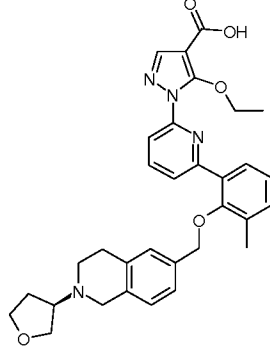
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

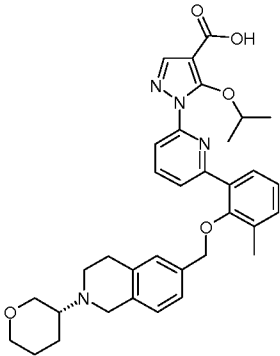
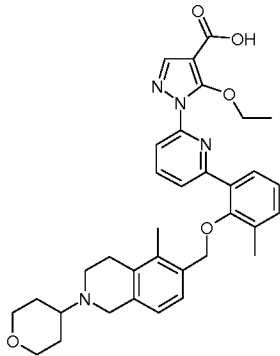
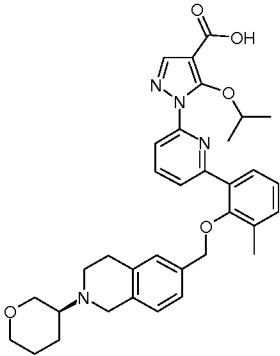
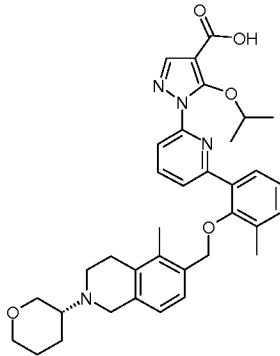
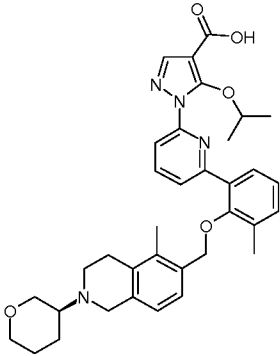
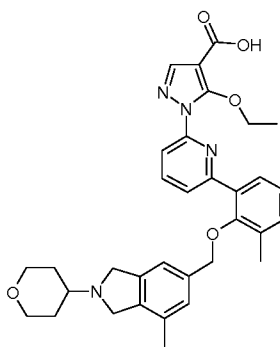
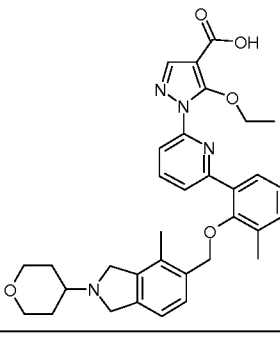
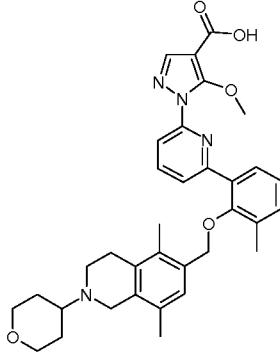
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

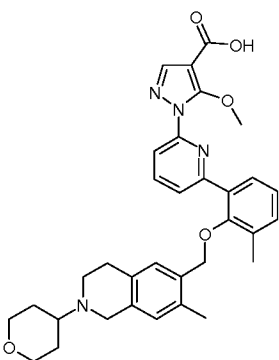
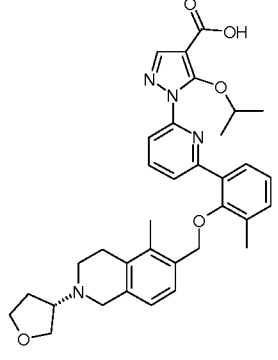
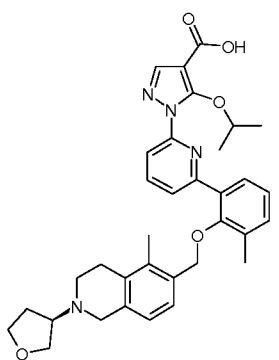
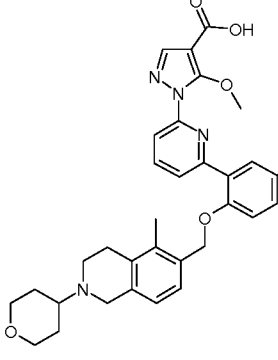
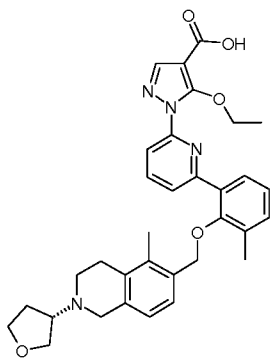
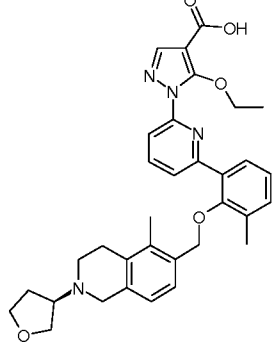
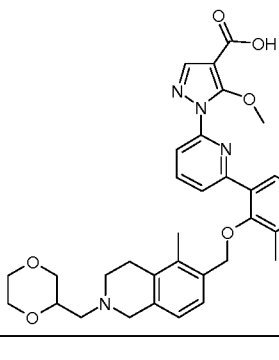
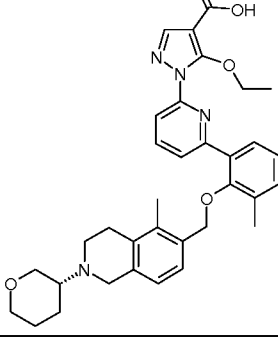
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

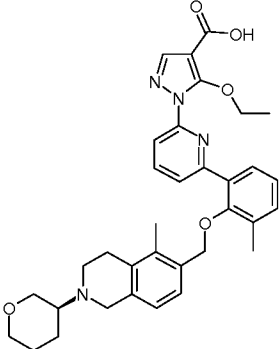
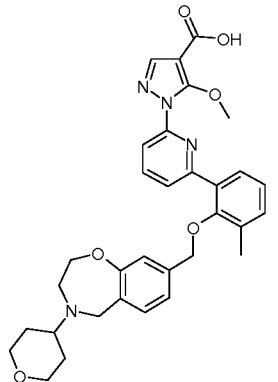
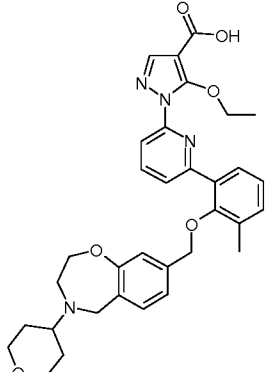
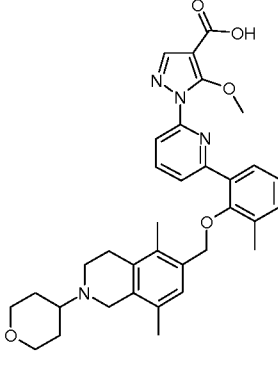
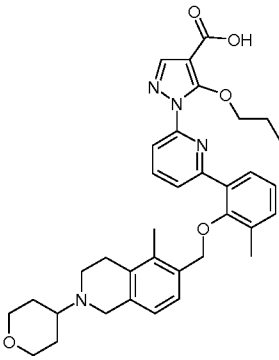
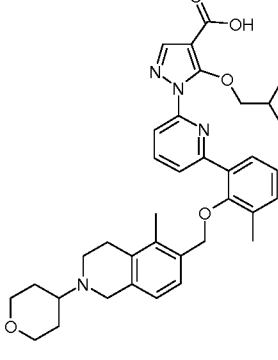
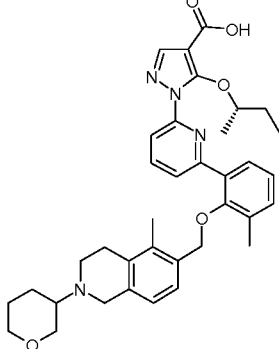
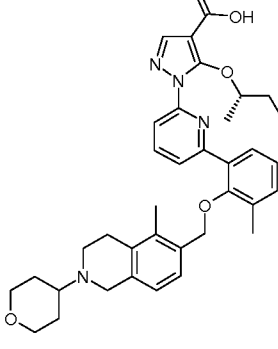
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

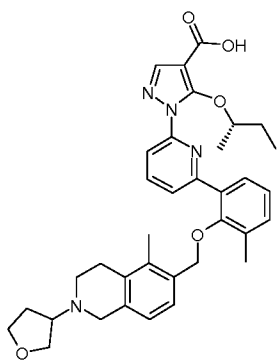
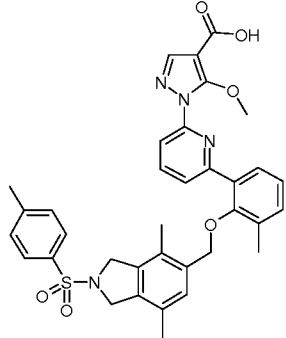
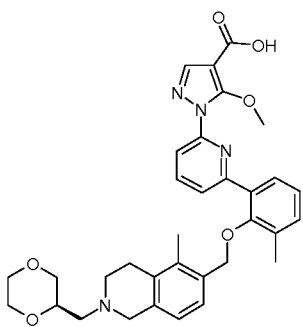
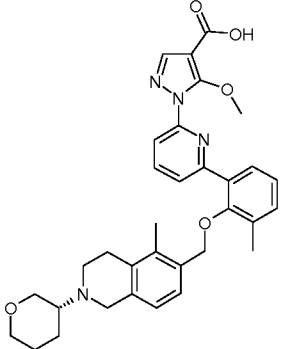
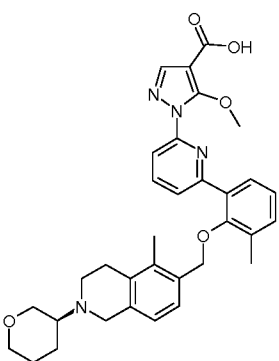
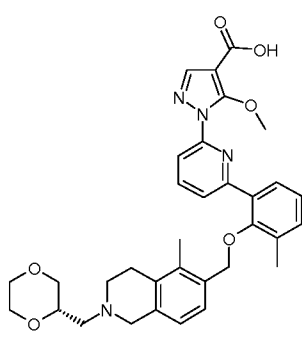
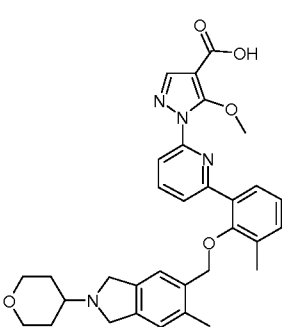
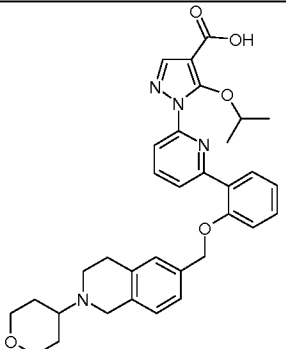
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

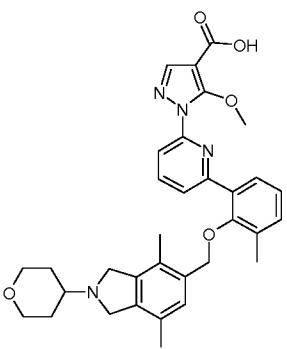
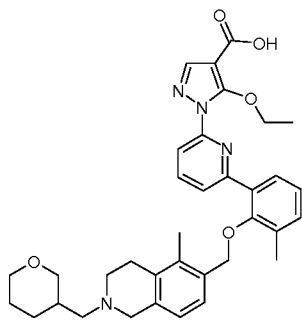
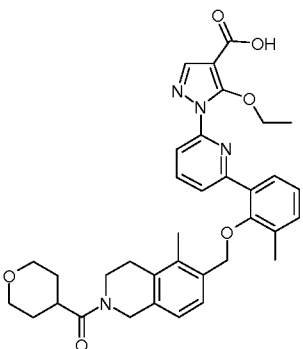
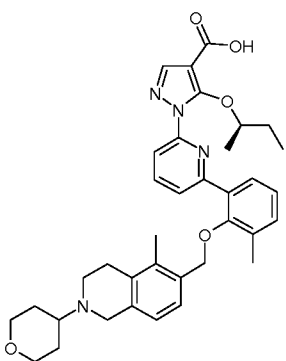
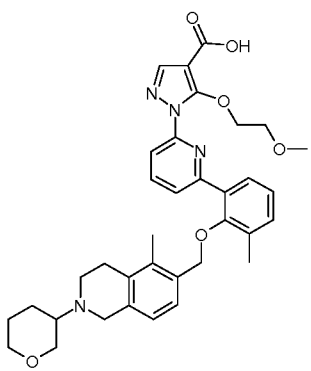
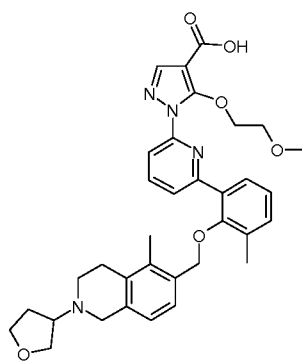
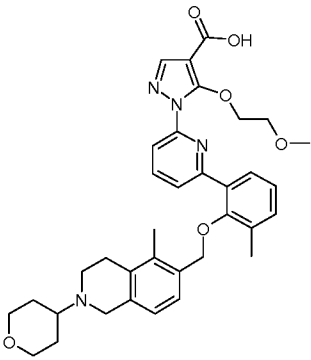
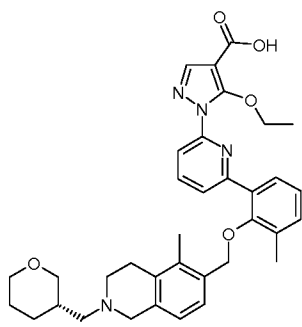
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

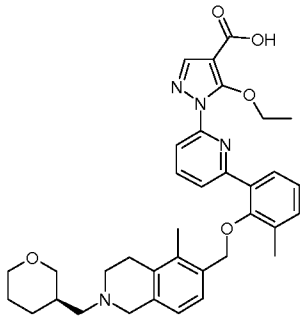
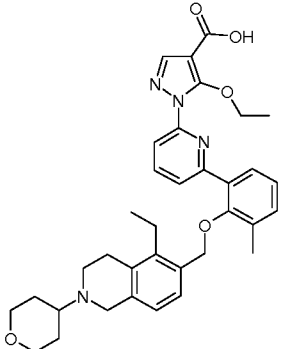
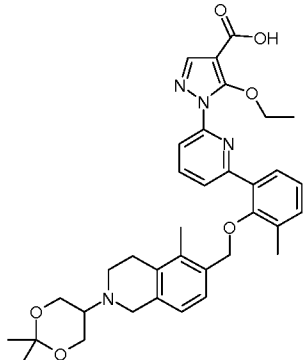
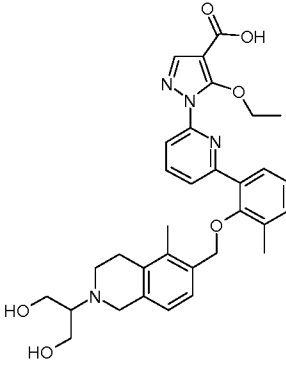
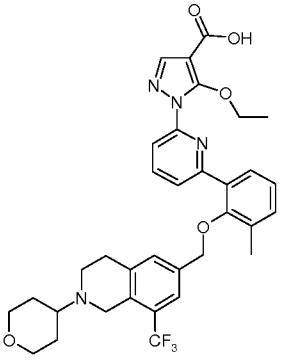
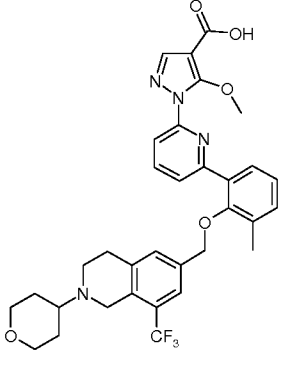
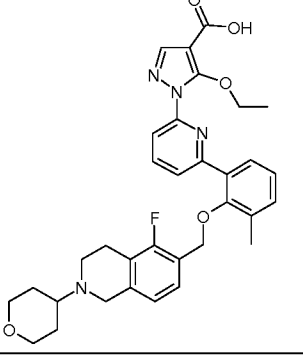
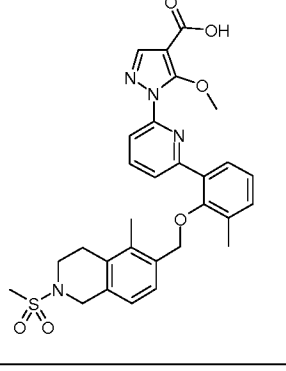
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	

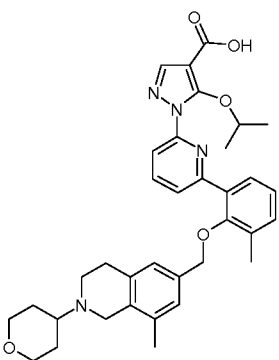
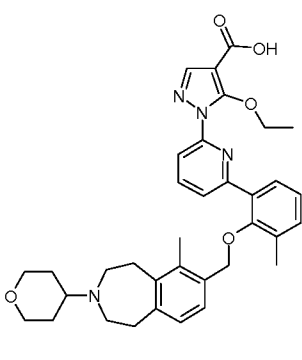
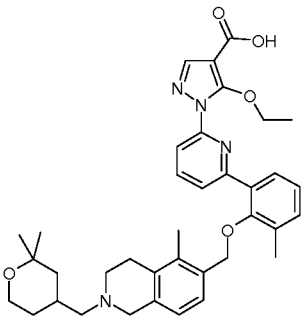
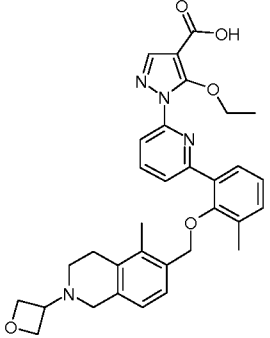
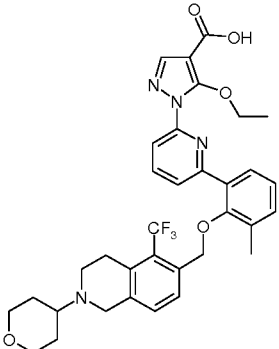
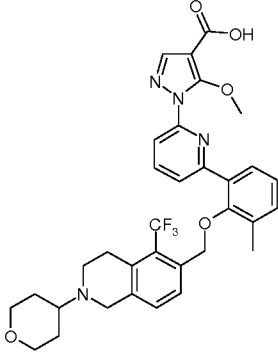
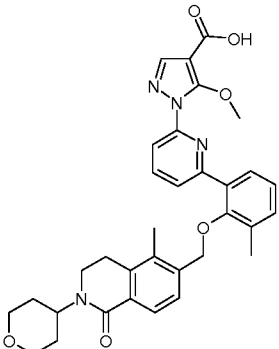
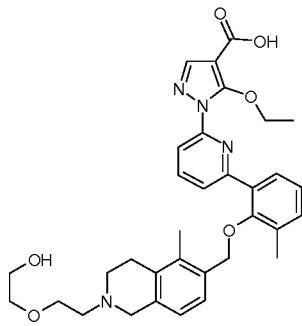
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

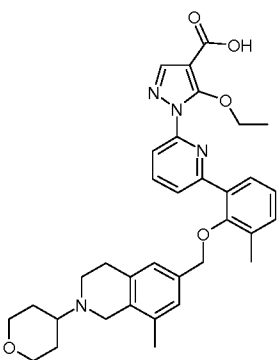
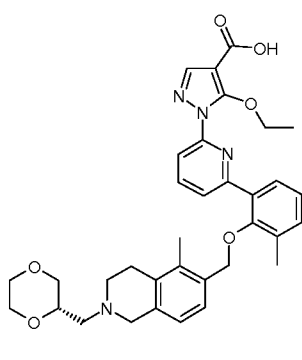
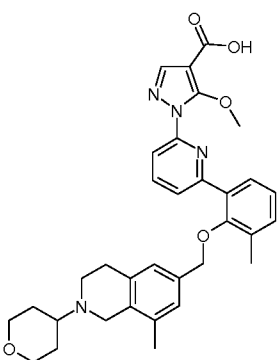
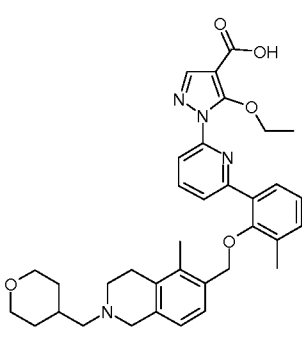
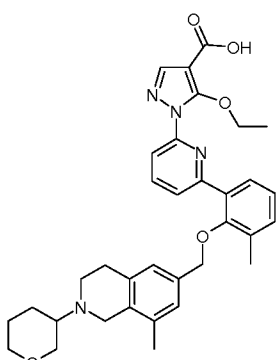
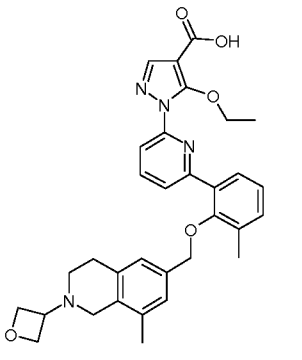
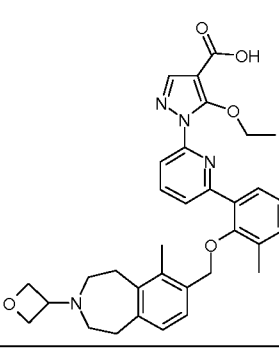
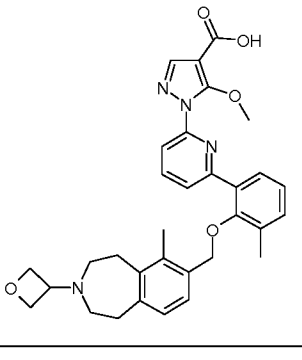
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

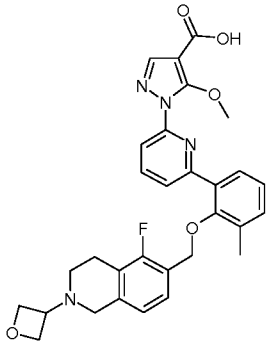
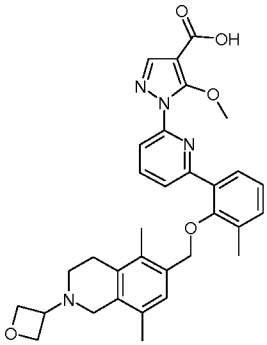
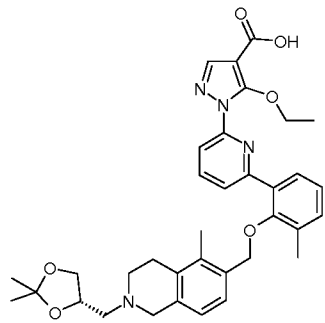
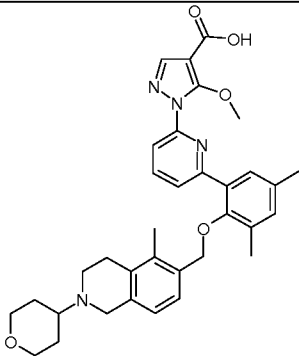
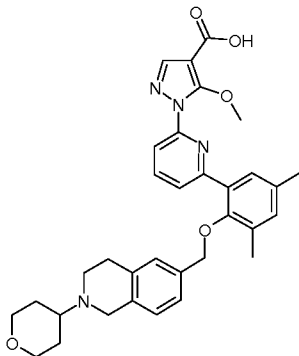
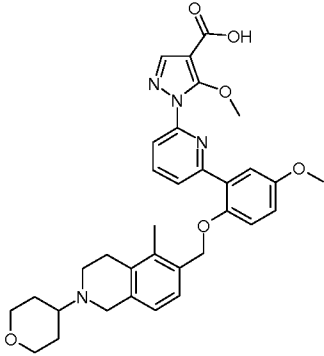
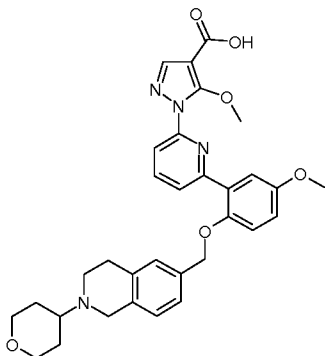
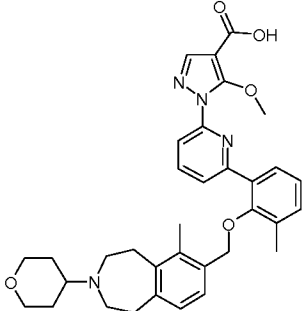
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

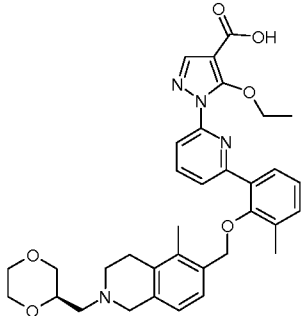
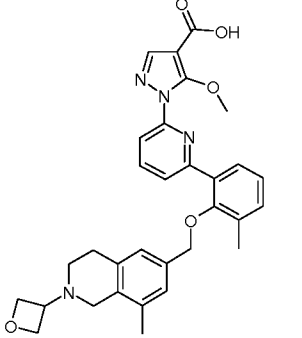
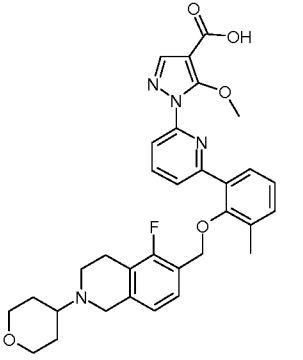
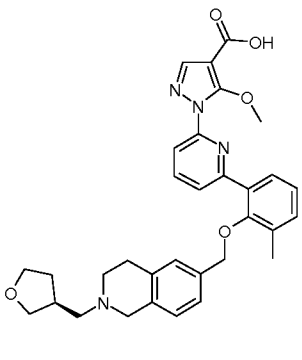
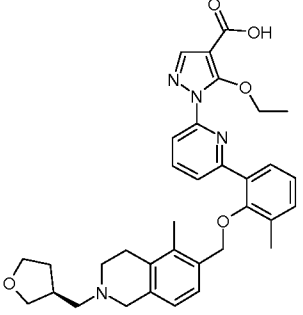
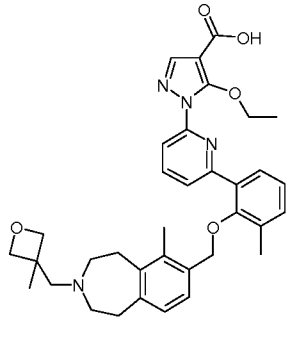
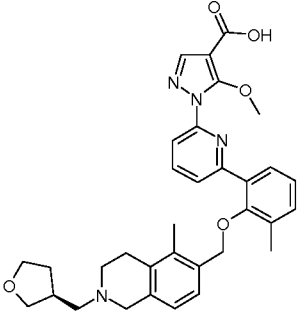
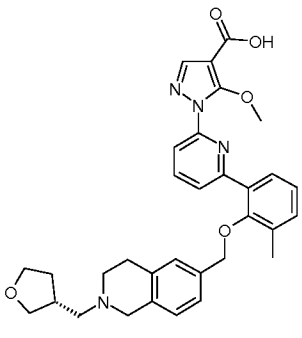
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	

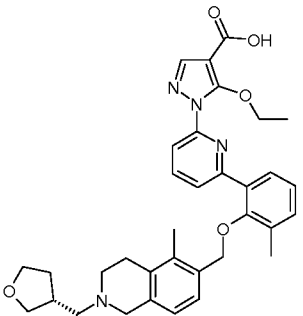
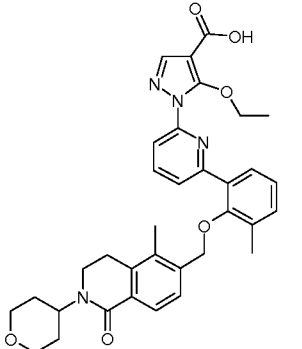
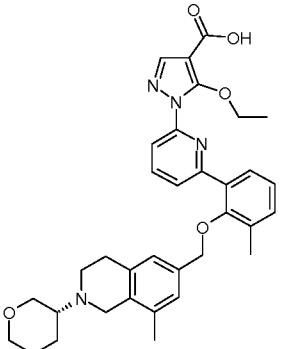
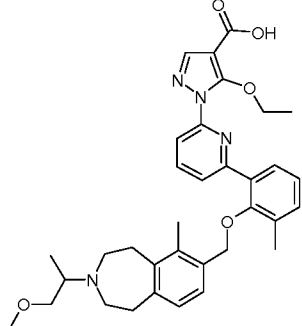
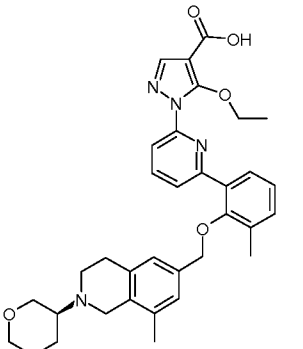
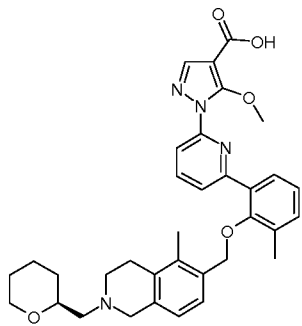
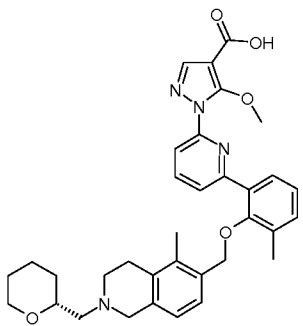
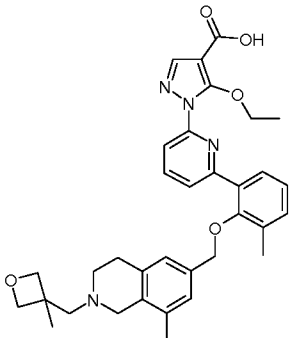
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

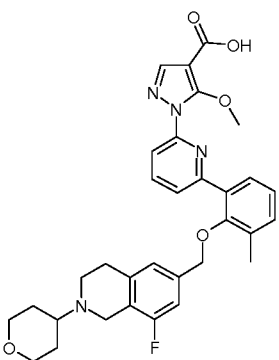
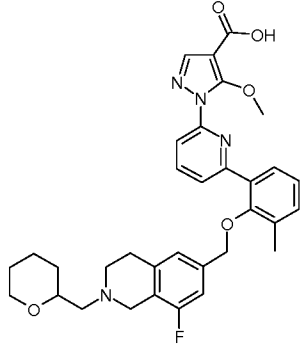
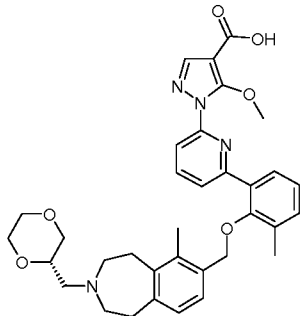
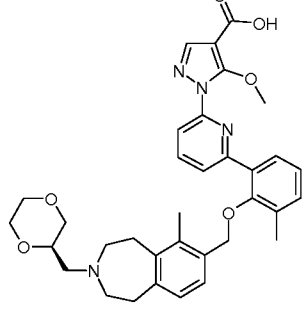
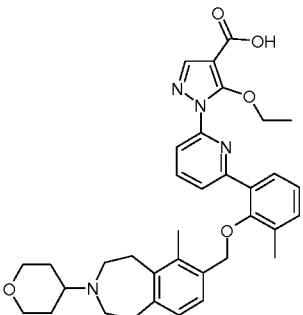
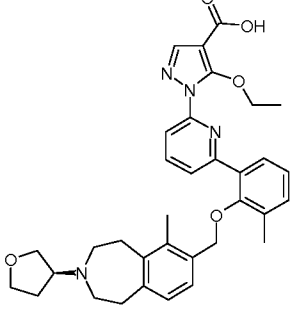
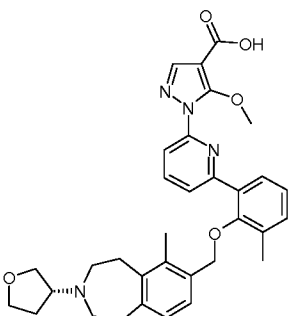
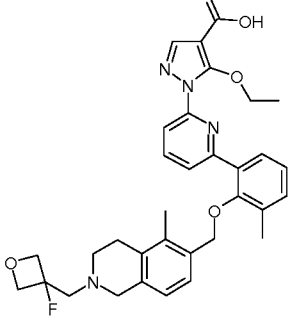
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

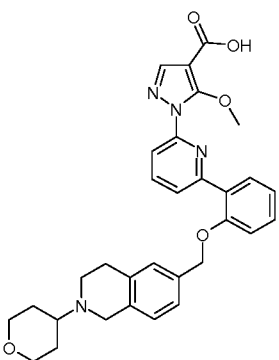
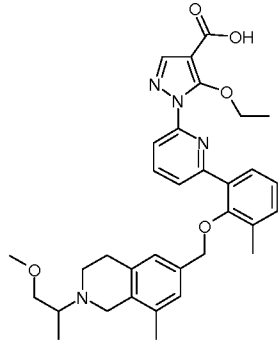
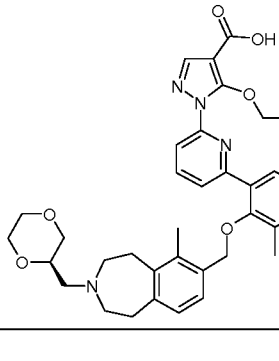
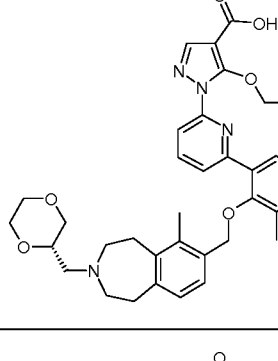
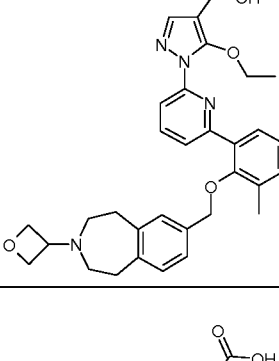
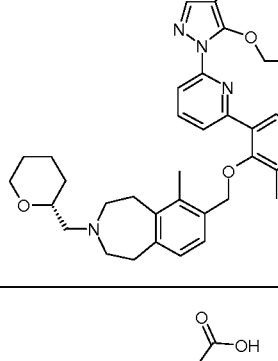
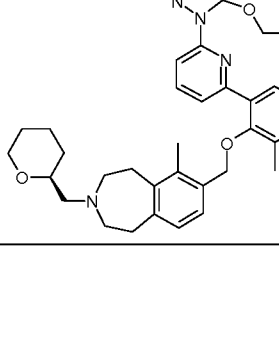
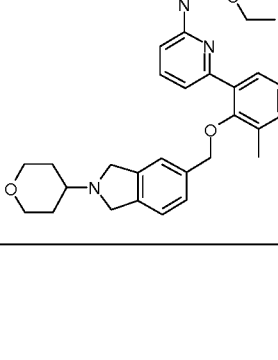
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

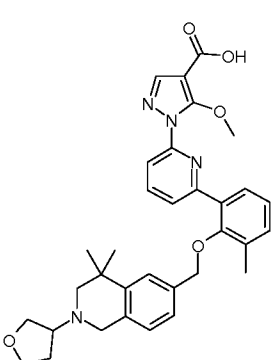
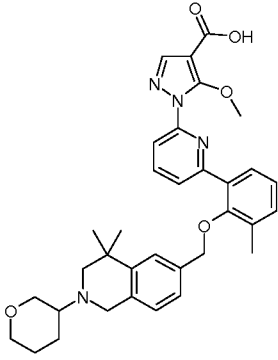
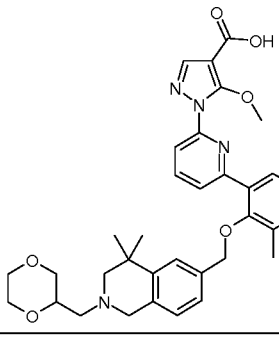
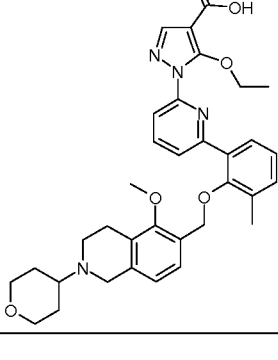
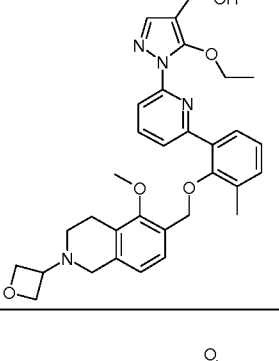
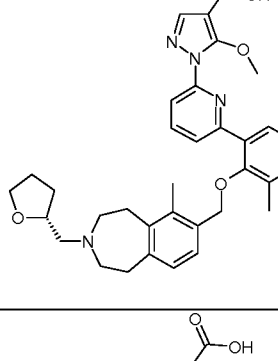
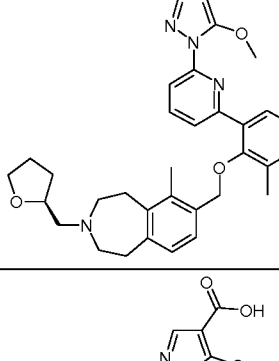
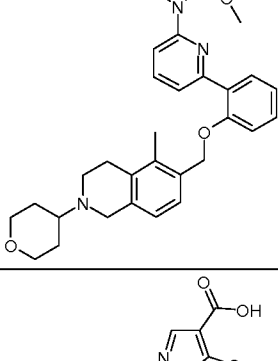
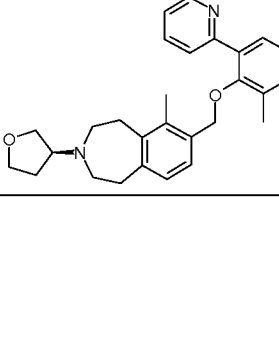
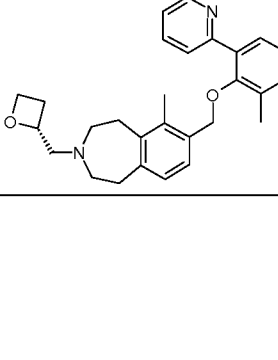
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

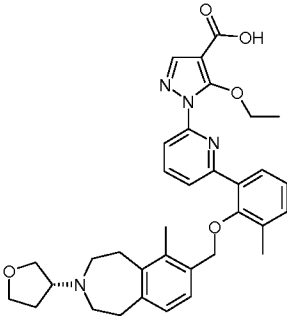
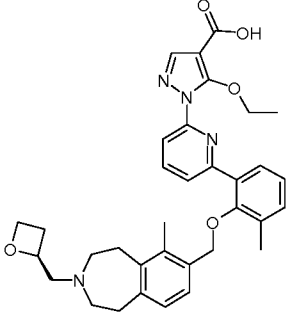
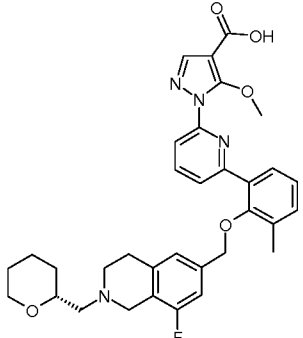
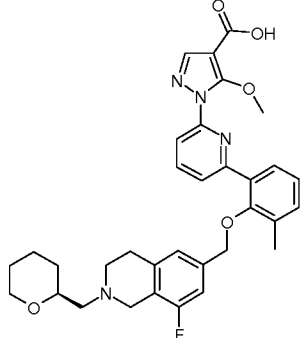
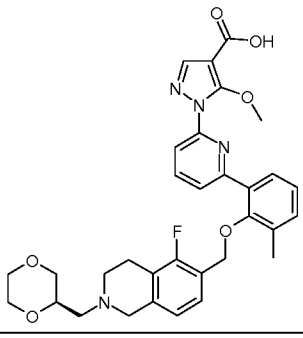
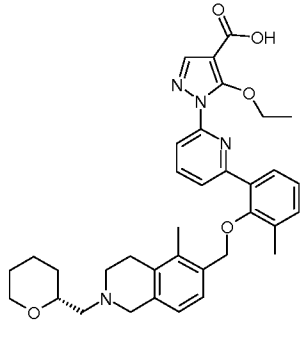
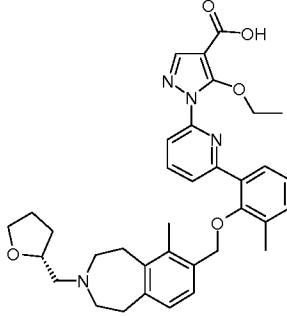
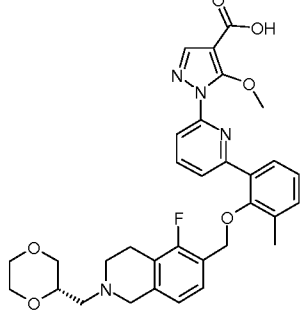
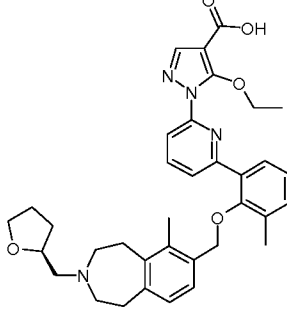
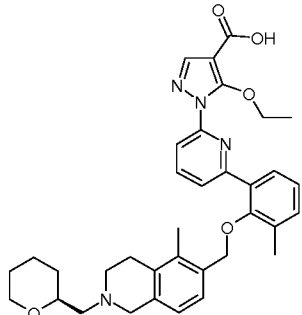
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	

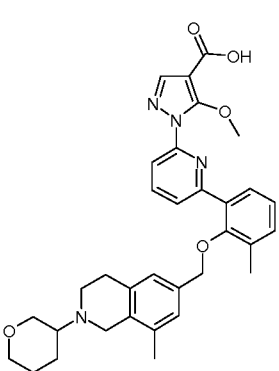
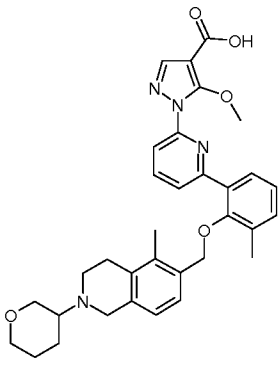
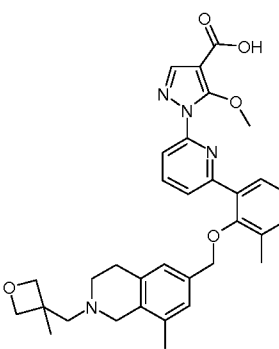
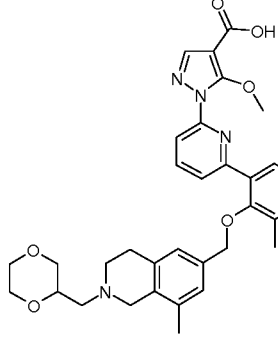
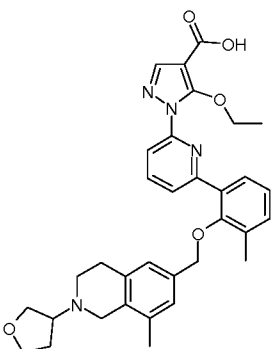
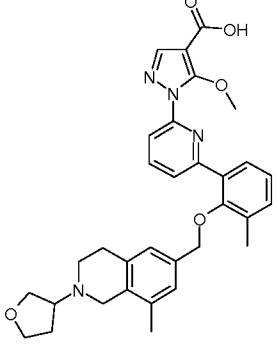
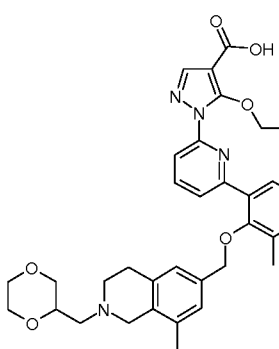
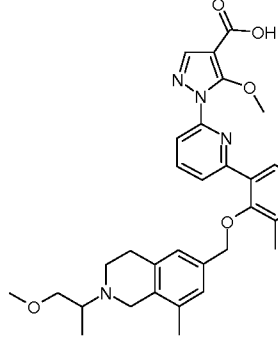
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

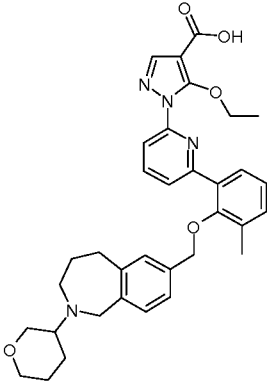
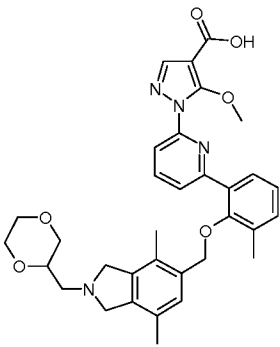
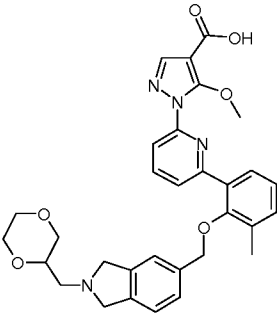
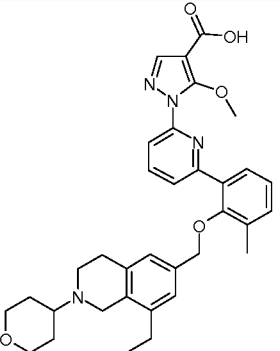
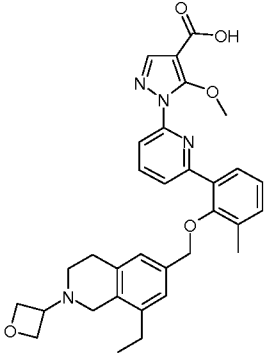
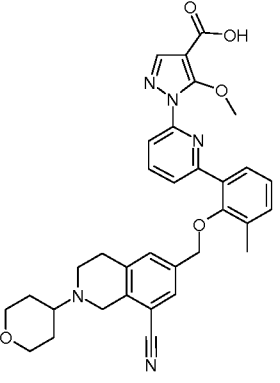
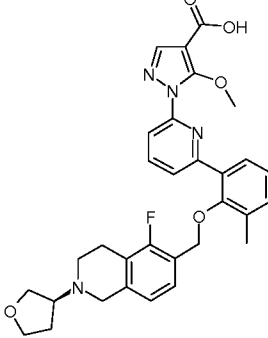
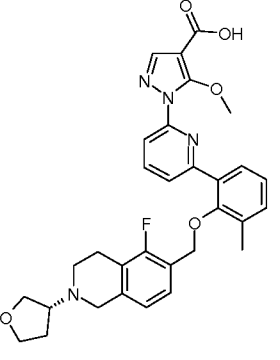
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

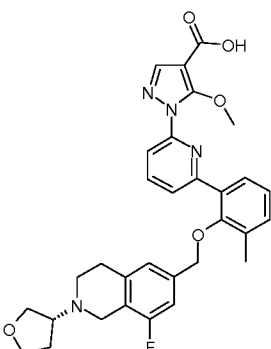
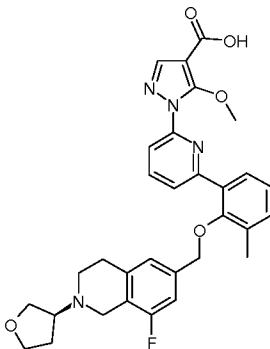
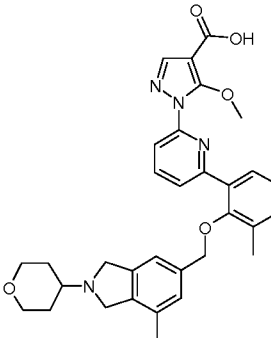
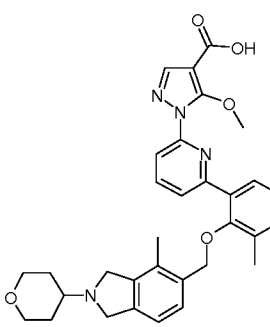
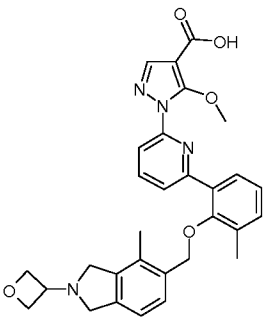
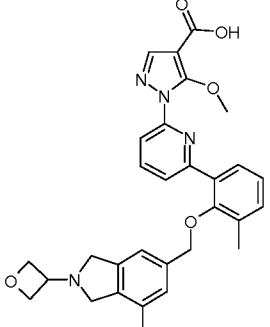
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	

227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

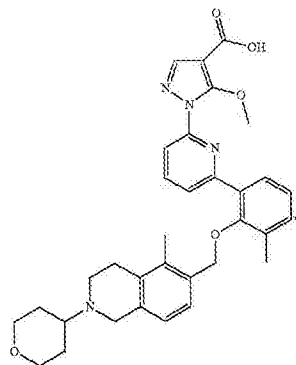
253		254	
255		256	
257		258	

și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

11. Compus conform revendicării 10, selectat din grupul ce constă din compușii cu numărul 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 59, 62, 68, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 92, 93 și 94 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

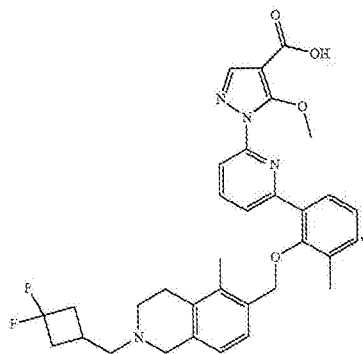
12. Compus conform revendicării 10, selectat din grupul ce constă din compușii cu numărul 95, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257 și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestuia.

13. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



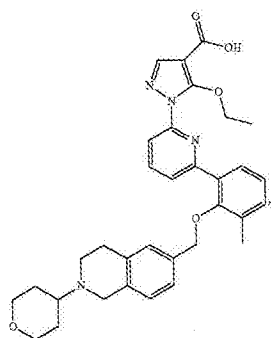
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

14. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



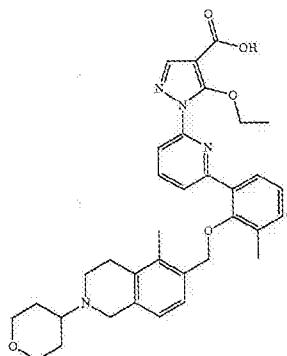
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



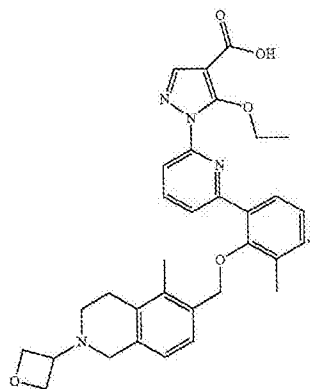
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

16. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



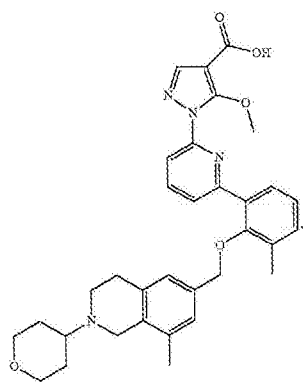
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

17. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



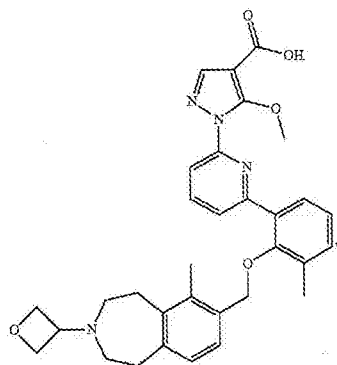
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

18. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



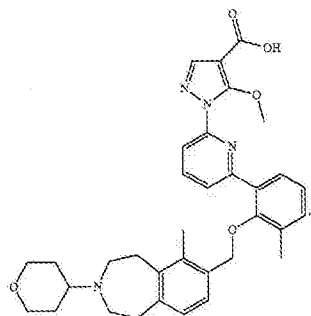
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

19. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



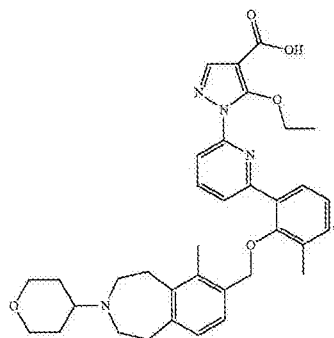
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

20. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



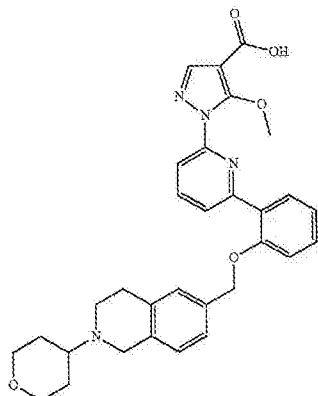
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

21. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

22. Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** compusul este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

23. Compoziție farmaceutică cuprinzând un compus conform uneia din revendicările 1-22 și un excipient sau purtător acceptabil farmaceutic.

24. Metodă de tratare a unei boli sau tulburări, care poate fi atenuată prin activarea sau potențarea guanilatciclazelor solubile, cuprinzând administrarea unei cantități eficiente terapeutic de un compus conform uneia din revendicările 1-22 unui pacient care are nevoie de aceasta.

25. Metodă conform revendicării 24, unde boala sau tulburarea poate fi o boală cardiovasculară, boală inflamatorie, tulburare fibrotică hepatică, tulburare fibrotică renală, tulburare fibrotică pulmonară și tulburare fibrotică cardiacă.

26. Metodă conform revendicării 24, unde boala poate fi o boală renală, vezică hiperactivă, hiperplazie benignă de prostată, disfuncție erectilă, boală Alzheimer, boală Parkinson și durere neuropatică.

27. Procedeu conform revendicării 24, unde boala este nefropatie diabetică.

Șef adjunct Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

RAPORT DE DOCUMENTARE SUPLIMENTAR LA CEL INTERNAȚIONAL

(Additional to ISR search report)

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2015 0019 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.09.07 (22) Data depozit: 2013.09.03 Raport de documentare internațională: ISR WO2014039434 (71) Solicitant: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, DE (54) Titlul: Alcoxipirazoli in calitate de activatori ai guanilatciclazei solubile		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: C07D 401/14 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) C07D 231/20 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative după caz)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): full-text : guanilat AND ciclaz ; "Worldwide" (Espacenet): pyrazole* AND guanylate* ; pyrazole* AND sgc ; IPC=C07D231/20 AND sgc ; PATENTSCOPE: EN _CL:(alkoxy pyrazole*) ; EN _CL:(guanylate cyclase pyrazole*) ; EN _CL:(sgc pyrazole*) ; EN _CL:(sgc «pyrazole 4 carboxylic») ; Amberscope (seed document WO2014039434)		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
GoogleScholar : sgc AND «pyrazole-4-carboxylic» ; «guanylate cyclase» AND «pyrazole-4-carboxylic» ;		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	WO 2000/27394 A1 2000-05-18 Claims 1	1-27
A	US 20110028493 A1 2011-02-03 Claims 9, 10, 14	1-27
A	WO 2011147810 A1 2011-12-01 Claim 1, compound nr. 11, 12, 13	1-24
T	M. Follman et al., The Chemistry and Biology of Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators. Angew. Chem. Int. Eng. 2013, 52 ,	1-27

	9442-9462. DOI: 10.1002/anie.201302588, regăsit în Internet la 2016.04.26, url: https://www.researchgate.net/profile/Markus_Follmann2/publication/256074490_The_Chemistry_and_Biology_of_Soluble_Guanylate_Cyclase_Stimulators_and_Activators/links/0deec536cf46265e97000000.pdf	
* 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 2016.04.26		
Examinator JOVMIR Tudor		