



MD 4820 B1 2022.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4820** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

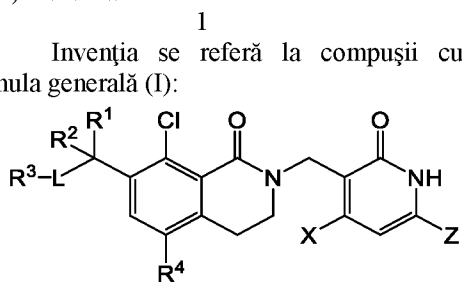
(12) BREVET DE INVENȚIE

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2016 0136 (22) Data depozit: 2015.06.05 (31) Nr.: 62/013410; 62/156533 (32) Data: 2014.06.17; 2015.05.04 (33) Țara: US; US (41) Data publicării cererii: 2017.05.31, BOPI nr. 5/2017	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2022.08.31, BOPI nr. 8/2022 (85) 2016.12.02 (86) PCT/IB2015/054272, 2015.06.05 (87) WO 2015/193765 A1, 2015.12.23
(71) Solicitant: PFIZER INC., US (72) Inventatori: COLLINS Michael Raymond, US; KANIA Robert Steven, US; KUMPF Robert Arnold, US; KUNG Pei-Pei, US; RICHTER Daniel Tyler, US; SUTTON Scott Channing, US; WYTHES Martin James, US (73) Titular: PFIZER INC., US (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Compuși dihidroizochinolinonici substituiți

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compușii cu formula generală (I):



(I),

și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora, unde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, X și Z sunt definiți în descriere, la compozițiile farmaceutice ce conțin asemenea compuși și săruri, și la metode de utilizare a acestor compuși, săruri și compoziții pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor, inclusiv a cancerului.

Revendicări: 24

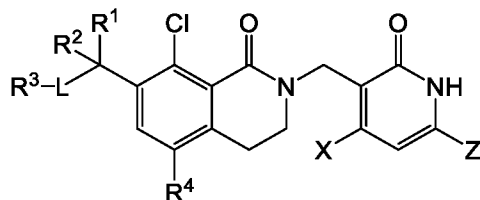
MD 4820 B1 2022.08.31

(54) Substituted dihydroisoquinolinone compounds**(57) Abstract:**

1

2

The invention relates to compounds of general formula (I)



and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, X and Z are as defined in the disclosure, to pharmaceutical compositions comprising such compounds and salts, and to methods of using such compounds, salts and compositions for the treatment of abnormal cell growth, including cancer.

Claims: 24

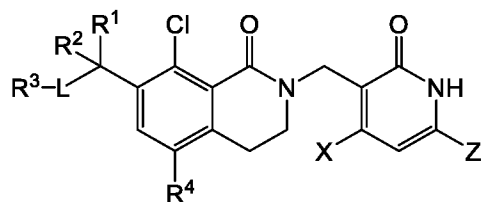
(I),

(54) Замещенные дигидроизохинолиноновые соединения**(57) Реферат:**

1

2

Изобретение относится к соединениям общей формулы (I):



и их фармацевтически приемлемым солям, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, X и Z определены в описании, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к методам применения таких соединений, солей и композиций для лечения аномального клеточного роста, включая рак.

П. формулы: 24

(I),

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

Prezenta invenție se referă la compuși cu formula I, I', II, II' și III, și sărurile lor farmaceutic acceptabile, la compozițiile farmaceutice ce conțin asemenea compuși și săruri, și utilizările acestora. Compuși, sărurile și compozițiile prezentei invenții pot fi utili pentru tratarea sau ameliorarea tulburărilor de proliferare celulară anormală, precum cancer.

Stadiul anterior

Modificările epigenetice joacă un rol important în reglarea proceselor celulare, inclusiv proliferarea celulelor, diferențierea celulelor și supraviețuirea celulelor. Inactivarea epigenetică a genelor supresoare tumorale și activarea oncogenelor poate decurge prin modificarea paternelor de metilare a insulelor CpG, modificarea histică, și dereglarea proteinei de legătură a DNA. Genele policomb sunt un set de efectori epigenetici. EZH2 (potențiator al homolog zeste 2) este componentul catalitic al Complexului Represor Policomb 2 (PRC2), un complex cu mai multe subunități conservate care reprimă transcripția genelor prin metilarea lizinei 27 în Histona H3 (H3K27). EZH2 joacă un rol cheie în reglarea paternelor de expresie genică care reglează deciziile sorții celulelor, precum diferențierea și auto-reînnoirea. EZH2 este supra-exprimată în anumite celule canceroase, unde ea a fost legată de proliferarea celulelor, invazia celulară, chemorezistența și metastaza.

Expresia EZH2 ridicată a fost corelată cu un pronostic sărac, gradul înalt, și stadiul înaintat în mai multe tipuri de cancer, ce includ cancerul mamar, colorectal, endometrial, gastric, hepatic, renal, pulmonar, de melanom, ovarian, pancreatic, de prostată, și de vezică urinară. *Vezi Crea și al., Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012, 83:184-193, și referințele citate acolo; *vezi de asemenea Kleer și al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100:11606-11; Mimori și al., *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005, 31:376-80; Bachmann și al., *J. Clin. Oncol.* 2006, 24:268-273; Matsukawa și al., *Cancer Sci.* 2006, 97:484-491; Sasaki și al. *Lab. Invest.* 2008, 88:873-882; Sudo și al., *Br. J. Cancer* 2005, 92(9):1754-1758; Breuer și al., *Neoplasia* 2004, 6:736-43; Lu și al., *Cancer Res.* 2007, 67:1757-1768; Ougolkov și al., *Clin. Cancer Res.* 2008, 14:6790-6796; Varambally și al., *Nature* 2002, 419:624-629; Wagener și al., *Int. J. Cancer* 2008, 123:1545-1550; și Weikert și al., *Int. J. Mol. Med.* 2005, 16:349-353.

Mutațiile somatice recurente în EZH2 au fost identificate în limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) și limfome foliculare (FL). Mutațiile ce modifică tirozina 641 a EZH2 (de ex., Y641C, Y641F, Y641N, Y641S, și Y641H) au fost observate conform relatărilor până la 22% al centrului germinal al B-celulelor DLBCL și 7% de FL. Morin și al. *Nat. Genetics* 2010 Feb; 42(2):181-185. Mutațiile alaninei 677 (A677) și alanina 687 (A687) de asemenea au fost raportate. McCabe și al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109:2989-2994; Majer și al. *FEBS Letters* 2012, 586:3448-3451. EZH2 ce activează mutațiile au fost sugerate pentru a modifica specificitatea substratului ce rezultă în nivelurile crescute ale H3K27 trimetilate (H3K27me3).

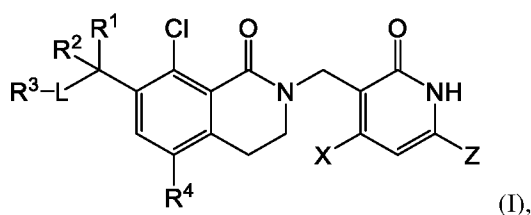
În sursa WO2012/142513 [1] sunt dezvăluiți compuși benzenici substituiți, care sunt modulatori ai EZH2; compoziții farmaceutice, ce conțin acești compuși; și procedee de tratare a cancerului prin introducerea acestor compuși și compoziții farmaceutice persoanelor, care au nevoie de aceasta. În prezenta invenție sunt propuși modulatori EZH2 suplimentari, care sunt compuși dihidroizochinolinonici substituiți și sunt utili la tratarea creșterii celulare anormale, inclusiv a cancerului.

În consecință, compușii care inhibă activitatea tipului sălbatic și/sau formei mutante a EZH2 pot fi de interes pentru tratamentul cancerului.

Sumar

Prezenta invenție prezintă, în parte, compuși și săruri farmaceutic acceptabile noi. Astfel de compuși pot modula activitatea EZH2, astfel efectuând funcțiile biologice, de exemplu prin inhibarea proliferării celulelor și invazivitatea celulelor, inhibarea metastazelor, inducerea metastazelor sau inhibarea angiogenezei. De asemenea sunt descrise compoziții farmaceutice și medicamente, ce conțin compuși sau săruri conform invenției, singure sau în combinație cu alți agenți terapeutici sau agenți paliativi. Prezenta invenție de asemenea prezintă, în parte, metode de preparare a compușilor noi, sărurilor și compozițiilor acestora, și metode de utilizare a celor de mai sus.

Într-un exemplu, invenția prezintă un compus cu formula (I):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
unde:

R¹ este selectat din grupul ce constă din H, F, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C(O)R⁵, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶, și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁷;

R² este H, F sau C₁-C₄ alchil;

L este o legătură sau o C₁-C₄ alchilenă;

R³ este selectat din grupul ce constă din C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶, și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁷;

R⁴ este H, halo sau C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶;

R⁵ este C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

fiecare R⁶ este independent OH, F, CN sau C₁-C₄ alcoxi;

fiecare R⁷ este independent C₁-C₄ alchil, OH, F, CN, C₁-C₄ alcoxi, =O sau C(O)R¹³;

R⁸ este C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

R⁹ este H sau C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

R¹⁰ și R¹¹ sunt independent H sau C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

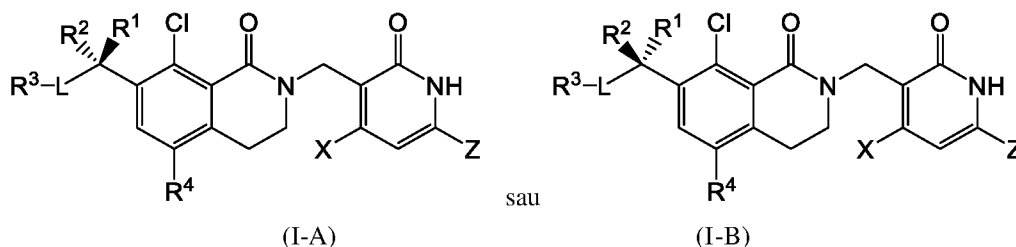
R¹² este selectat din grupul ce constă din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁷;

fiecare R¹³ este independent C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁵;

fiecare R¹⁴ și R¹⁵ este independent OH, F, CN sau C₁-C₄ alcoxi; și

X și Z sunt independent C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ fluoroalchil, C₁-C₄ alcoxi sau C₁-C₄ fluoroalcoxi.

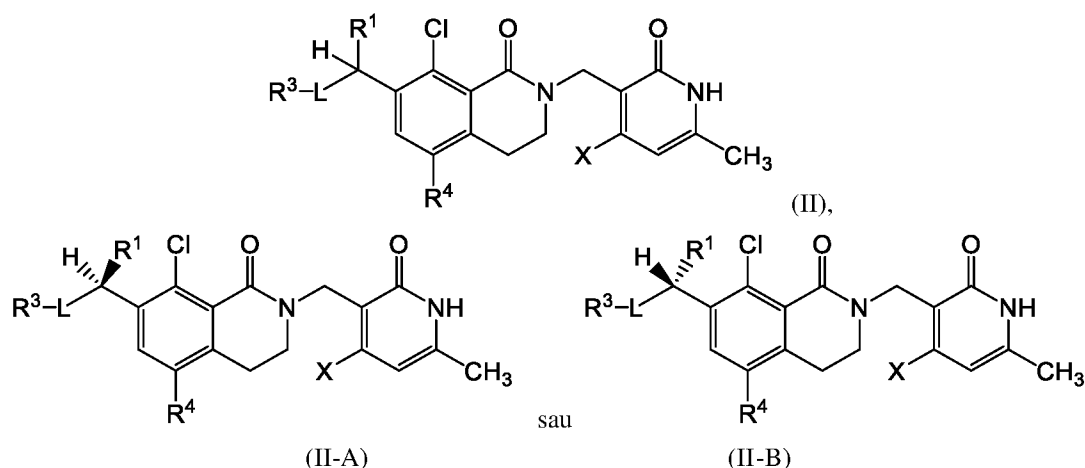
În unele exemple, compusul cu formula (I) are stereochemia absolută a atomului de carbon alăturat la substituenții R¹ și R² precum este arătat în Formula (I-A) sau (I-B):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
unde:

R¹, R², L, R³, R⁴, X și Z sunt definiți ca pentru Formula (I).

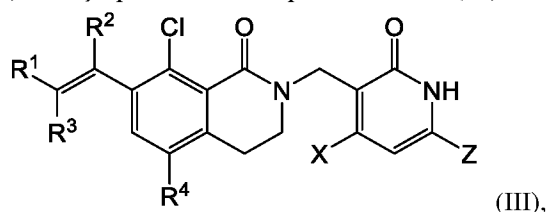
Într-un alt exemplu, invenția prezintă un compus cu formula (II), (II-A) sau (II-B):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
unde:

R^1 , L , R^3 și X sunt definiți ca pentru Formula (I); și
 R^4 este H, Cl, Br, F sau CH_3 .

Într-un alt exemplu, invenția prezintă un compus cu formula (III):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
unde:

R^1 și R^3 luați împreună formează un heterociclic cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^2 este H, F sau C_1 - C_4 alchil;

R^4 este H, halo sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;

fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O, CHO, $C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} sau heterociclic cu 3-6 membri;

fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o compoziție farmaceutică conținând un compus conform unei formulări descrise aici, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil. În unele exemple, compoziția farmaceutică conține doi sau mai mulți purtători și/sau excipienți farmaceutic acceptabili.

Invenția de asemenea prezintă metode și utilizări terapeutice ce includ administrarea unui compus conform invenției, sau a unei sari farmaceutic acceptabile a acestuia.

Într-un exemplu, invenția prezintă o metodă pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect ce include administrarea la subiect a unei cantități terapeutice acceptabile a unui compus conform invenției, sau a unei sari farmaceutic acceptabile a acestuia.

În exemplele frecvente de realizare a metodelor dezvăluite aici, creșterea anormală a celulelor este cancer. În unele exemple, metodele dezvăluite rezultă în una sau mai multe din efectele ce urmează: (1) inhibarea proliferării celulelor canceroase; (2) inhibarea invazivității celulelor canceroase; (3) inducerea metastazelor celulelor canceroase; (4) inhibarea metastazei celulelor canceroase; sau (5) inhibarea angiogenezei.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o metodă pentru tratamentul unei tulburări mediate de EZH2 la un subiect ce include administrarea la un subiect a unui compus conform invenției, sau a unei sari farmaceutic acceptabile a acestuia, într-o cantitate care este eficientă în tratamentul tulburării menționate.

Compușii și sărurile prezentei invenții pot inhiba tipul sălbatic și anumite forme mutante ale histonei metiltransferaza EZH2 umană.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă un compus conform unei formulări descrise aici, sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare în tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect.

Într-un alt aspect, invenția prezintă utilizarea unui compus conform unei formulări descrise aici, sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect.

Într-un alt aspect, invenția prezintă utilizarea unui compus conform unei formulări descrise aici, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor.

În exemplele frecvente de realizare, creșterea anormală a celulelor este cancer și subiectul este un om.

În unele exemple, metodele descrise aici cuprind în plus administrarea la subiect a unei cantități de agent terapeutic anticancer sau un agent paliativ, cantitățile căruia pot fi eficiente împreună în tratamentul creșterii celulare anormale menționate. În unele exemple, unul sau mai mulți agenți terapeutici anticancer este selectat dintre agenți antitumorali, agenți antiangiogenici, inhibitori de transducție a semnalului și agenți antiproliferativi, cantitățile căruia sunt eficiente împreună în tratamentul creșterii celulare anormale menționate. În unele asemenea exemple concrete, agentul antitumoral este selectat din grupul ce constă din inhibitori mitotici, agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice de intercalare, inhibitori ai factorului de creștere, radiație, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori ai răspunsului biologic, anticorpi, citotoxice, antihormonale, și antiandrogenice.

În alte exemple, utilizările descrise aici includ utilizarea unui compus conform unei formulări descrise aici sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în combinație cu una sau mai multe substanțe selectate dintre agenți antitumorali, agenți antiangiogenici, inhibitori de transducție a semnalului și agenți antiproliferativi.

În unele exemple, medicamentele descrise aici pot fi adaptate pentru utilizare în combinație cu una sau mai multe substanțe selectate dintre agenți antitumorali, agenți antiangiogenici, inhibitori de transducție a semnalului și agenți antiproliferativi.

Fiecare din exemplele ale compușilor prezentei invenții descriși mai jos pot fi combinați cu unul sau mai multe alte exemple ale compușilor prezentei invenții descriși aici nu în contradicție cu exemplul(le) cu care el este combinat. În plus, fiecare din exemplele de mai jos ce descriu invenția prevăd încluderea în domeniul său de aplicare a sărurilor farmaceutic acceptabile ale compușilor conform invenției. În consecință, fraza "sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia" este implicit în descrierea tuturor compușilor descriși aici.

Descrierea Detaliată

Prezenta invenție poate fi înțeleasă mai bine prin referire la următoarea descriere detaliată a exemplelor preferate conform invenției și exemplelor descrise aici. Trebuie înțeles că terminologia descrisă aici este cu scopul de a descrie doar exemplele specifice și nu este destinată să fie limitativă. În continuare trebuie să se înțeleagă că dacă nu este definit în mod specific aici, terminologia folosită aici este dată în sensul său adevărat precum este cunoscută în domeniul relevant.

Așa cum este folosită aici, forma singulară "un/o", "o/un", și "cele/cei/cel/cea" include referințele plurale cu excepția cazului când se indică astfel. De exemplu, "un" substituent include unul sau mai mulți substituenți.

"Alchil" se referă la un radical hidrocarbonic alifatic monovalent, saturat ce include grupări cu catena lineară și catena ramificată, având numărul specificat de atomi de carbon. Substituenții alchil conțin în mod tipic de la 1 la 20 atomi de carbon ("C₁-C₂₀ alchil"), preferabil de la 1 la 12 atomi de carbon ("C₁-C₁₂ alchil"), mai preferabil de la 1 la 8 atomi de carbon ("C₁-C₈ alchil"), sau de la 1 la 6 atomi de carbon ("C₁-C₆ alchil"), sau de la 1 la 4 atomi de carbon ("C₁-C₄ alchil"). Exemplele de grupări alchil includ metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izo-butil, terț-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, n-hexil, n-heptil, n-octil și altele asemenea. Grupările alchil pot fi substituite sau nesubstituite. În particular, cu excepția cazului când este specificat altfel, grupările alchil pot fi substituite cu una sau mai multe grupări halo, până la numărul total de atomi de hidrogen prezenți în fragmentul alchil. Prin urmare, C₁-C₄ alchil include grupările alchil halogenate, și în particular grupările alchil fluorurate, având de la 1 la 4 atomi de carbon, de ex., trifluorometil sau difluoroetil (adică, CF₃ și -CH₂CHF₂).

Grupările alchil descrise aici ca substituite opțional pot fi substituite cu una sau mai multe grupuri de substituenți, care sunt selectate independent cu excepția cazului când se indică altfel. Numărul total al grupelor de substituenți poate fi egal cu numărul total de atomi de hidrogen în fragmentul alchil,

în măsura în care substituția are sens chimic. Grupările alchil substituite opțional conțin în mod tipic de la 1 la 6 substituenți opționali, uneori de la 1 la 5 substituenți opționali, preferabil de la 1 la 4 substituenți opționali, sau mai preferabil de la 1 la 3 substituenți opționali.

5 Grupele de substituenți opționali potriviți pentru alchil includ, dar nu sunt limitate la C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, halo, =O (oxo), =S (tiono), =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^xR^y; unde fiecare R^x și R^y este independent H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ acil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați pentru a forma un heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; fiecare R^x și R^y este substituit opțional cu de la 1 la 3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR', -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR', -NO₂, -NR', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR', -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR', -OR', -OC(O)R' și -OC(O)NR', unde fiecare R' este independent H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ acil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau C₅-C₁₂ heteroaril; și unde fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional așa cum este definit în continuare aici.

20 Grupele de substituenți tipici în alchil includ halo, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -O-C₆-C₁₂ aril, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri; unde fiecare R^x și R^y este independent H sau C₁-C₄ alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu N la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; unde fiecare C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri menționat este substituit opțional prin 1 la 3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halo, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil), și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În unele exemple, alchil este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituenți, și preferabil prin 1 la 3 substituenți, care sunt selectați independent din grupul ce constă din halo, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -O-C₆-C₁₂ aril, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri; unde fiecare R^x și R^y este independent H sau C₁-C₄ alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu N la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri menționat este substituit opțional prin 1 la 3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halo, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În alte exemple, alchil este substituit opțional cu unul sau mai mulți substituent, și preferabil prin 1 la 3 substituenți, independent selectați din grupul ce constă din halo, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR^xR^y, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; unde fiecare R^x și R^y este independent H sau C₁-C₄ alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu N la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; și unde fiecare cicloalchil, heterocicil, aril sau heteroaril menționat este substituit opțional prin 1 la 3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halo, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În anumite împrejurări, grupările alchil substituite pot fi numite specific cu referință la grupul substituent. De exemplu, "haloalchil" se referă la un grup alchil, având numărul specificat de atomi de carbon care este substituit cu unul sau mai mulți substituenți halo, și conțin în mod tipic 1-6 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 atomi halo (adică, "C₁-C₆ haloalchil") sau uneori 1-4 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 atomi halo (adică, "C₁-C₄ haloalchil"). Prin urmare, un C₁-C₄ grup haloalchil include trifluorometil (-CF₃) și difluorometil (-CF₂H). Mai exact, grupările alchil fluorurate pot fi referite în mod specific la fluorogrupările alchil, de ex., C₁-C₆ sau C₁-C₄ fluorogrupările alchil.

55 Similar, "hidroxialchil" se referă la un grup alchil, având numărul specificat de atomi de carbon care este substituit cu unul sau mai mulți hidroxi substituenți, și conțin în mod tipic 1-6 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 hidroxi (adică, "C₁-C₆ hidroxialchil"). Prin urmare, C₁-C₆ hidroxialchil include hidroximetil (-CH₂OH) și 2-hidroxietil (-CH₂CH₂OH).

“Alcoxialchil” se referă la un grup alchil, având numărul specificat de atomi de carbon care este substituit cu unul sau mai mulți alcoxi substituenți. Grupările alcoxialchil conțin în mod tipic 1-6 atomi de carbon în porțiunea alchil și sunt substituite prin 1, 2 sau 3 C₁-C₄ substituenți alchiloxi. Astfel de grupări sunt uneori descrise aici ca C₁-C₄ alchiloxi-C₁-C₆ alchil.

“Aminoalchil” se referă la un grup alchil, având numărul specificat de atomi de carbon care este substituit cu una sau mai multe grupe amino substituite sau nesubstituite, precum astfel de grupări sunt în continuare definite aici. Grupările aminoalchil conțin în mod tipic 1-6 atomi de carbon în porțiunea alchil și sunt substituite prin 1, 2 sau 3 amino substituenți. Prin urmare, un grup aminoalchil C₁-C₆ include, de exemplu, aminometil (-CH₂NH₂), *N,N*-dimetilamino-etil (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(*N*-ciclopropilamino)propil (-CH₂CH₂CH₂NH-^cPr) și *N*-pirolidinilet (CH₂CH₂-*N*-pirolidinil).

“Alchenil” se referă la un grup alchil, precum este definit aici, ce constă din cel puțin doi atomi de carbon și cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. Tipic, grupele alchenil au de la 2 până la 20 atomi de carbon (“C₂-C₂₀ alchenil”), preferabil de la 2 la 12 atomi de carbon (“C₂-C₁₂ alchenil”), mai preferabil de la 2 la 8 atomi de carbon (“C₂-C₈ alchenil”), sau de la 2 la 6 atomi de carbon (“C₂-C₆ alchenil”), sau de la 2 la 4 atomi de carbon (“C₂-C₄ alchenil”). Exemplele reprezentative includ, dar nu sunt limitate la, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-, 2-, sau 3-butenil, și altele asemenea. Grupele alchenil pot fi nesubstituite sau substituite de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru alchil.

“Alchinil” se referă la un grup alchil, precum este definit aici, ce constă din cel puțin doi atomi de carbon și cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Grupele alchinil au de la 2 până la 20 atomi de carbon (“C₂-C₂₀ alchinil”), preferabil de la 2 la 12 atomi de carbon (“C₂-C₁₂ alchinil”), mai preferabil de la 2 la 8 atomi de carbon (“C₂-C₈ alchinil”), sau de la 2 la 6 atomi de carbon (“C₂-C₆ alchinil”), sau de la 2 la 4 atomi de carbon (“C₂-C₄ alchinil”). Exemplele reprezentative includ, dar nu sunt limitate la, etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-, 2-, sau 3-butenil, și altele asemenea. Grupele alchinil pot fi nesubstituite sau substituite de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru alchil.

“Alchilenă” așa cum este folosită aici se referă la un radical de hidrocarbură divalent, având numărul specificat de atomi de carbon care poate lega alte două grupe împreună. Uneori el se referă la un grup -(CH₂)_n- unde *n* este 1-8, și preferabil *n* este 1-4. În cazurile în care este specificat, o alchilenă poate de asemenea fi substituită prin alte grupe și poate include unul sau mai multe grade de nesaturare (adică, o unitate alchenilenă sau alchinilenă) sau inele. Valențele libere ale unei alchilene nu trebuie să fie la capetele opuse ale catenei. Prin urmare grupele alchilenă ramificate precum -CH(Me)- și -C(Me)₂- sunt de asemenea incluse în domeniul de aplicare al termenului “alchilene”, cum sunt grupele ciclice precum ciclopropan-1,1-diil și grupele nesaturate precum etilen (-CH=CH-) sau propilen (-CH₂-CH=CH-). Când un grup alchilenă este descris ca substituit opțional, substituenții îi includ pe cei tipic prezenți în grupările alchil precum este descris aici.

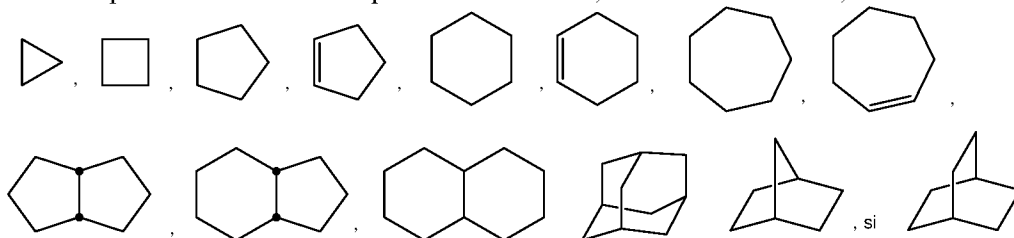
“Heteroalchilenă” se referă la un grup alchilenă precum este descris mai sus, unde unul sau mai mulți atomi de carbon neînvecinați din catena alchilenică sunt înlocuiți prin -N(R)-, -O- sau -S(O)_q-, unde *R* este H sau C₁-C₄ alchil și *q* este 0-2. De exemplu, grupul -O-(CH₂)₁₋₄- este un grup ‘C₂-C₅’-heteroalchilenă, unde unul din atomii de carbon al alchenei corespunzătoare este înlocuit prin O.

“Alcoxi” se referă la un grup monovalent -O-alchil, unde porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon. Grupele alcoxi conțin în mod tipic de la 1 la 8 atomi de carbon (“C₁-C₈ alcoxi”), sau de la 1 la 6 atomi de carbon (“C₁-C₆ alcoxi”), sau de la 1 la 4 atomi de carbon (“C₁-C₄ alcoxi”). De exemplu, C₁-C₄ alcoxi include -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, și altele asemenea. Astfel de grupări pot de asemenea fi referite aici ca metoxi, etoxi, izopropoxi, *terț*-butiloxi, etc. Grupele alcoxi pot fi nesubstituite sau substituite pe porțiunea alchil de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru alchil. În particular, grupele alcoxi pot fi substituite cu una sau mai multe grupări halo, până la numărul total de atomi de hidrogen prezent pe porțiunea alchil. Prin urmare, C₁-C₄ alcoxi include grupe alcoxi halegenate, de ex., trifluorometoxi și 2,2-difluoroetoxi (adică, -OCF₃ și -OCH₂CHF₂). În anumite împrejurări, astfel de grupări pot fi referite aici ca grupe “haloalcoxi” (sau, ca fluorinate, mai exact ca “fluoroalcoxi”), având numărul specificat de atomi de carbon și substituite cu unul sau mai mulți substituenți halo, și conțin în mod tipic 1-6 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 atomi halo (adică, “C₁-C₆ haloalcoxi”) sau uneori 1-4 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 atomi halo (adică, “C₁-C₄ haloalcoxi”). Prin urmare, un grup C₁-C₄ haloalcoxi include trifluorometoxi (-OCF₃) și difluorometoxi (-OCF₂H). Mai exact, grupările alchil fluorurate pot fi referite în mod specific ca fluorogrupe alcoxi, de ex., fluorogrupe alcoxi C₁-C₆ sau C₁-C₄.

Similar, “tioalcoxi” se referă la un grup monovalent -S-alchil, unde porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon, și pot fi substituiți opțional pe porțiunea alchil de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru alchil. De exemplu, un C₁-C₄ tioalcoxi include -SCH₃ și -SCH₂CH₃.

"Cicloalchil" se referă la un sistem carbociclic nearomatic, saturat sau parțial nesaturat ce conține numărul specificat de atomi de carbon, care poate fi un sistem monociclic, biciclic sau policiclic izolat sau condensat care este conectat la molecula de bază printr-un atom de carbon al inelului cicloalchil. Tipic, grupările cicloalchil conform invenției conțin de la 3 la 12 atomi de carbon ("C₃-C₁₂ cicloalchil"), preferabil de la 3 la 8 atomi de carbon ("C₃-C₈ cicloalchil"). Exemplele reprezentative includ, de ex., ciclopropan, ciclobutan, ciclopentan, ciclopentena, ciclohexan, ciclohexena, ciclohexadiena, cicloheptan, cicloheptatriena, adamantan, și altele asemenea. Grupările cicloalchil pot fi nesubstituite sau substituie de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru alchil.

Exemplele ilustrative de exemple cicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, următoarele:

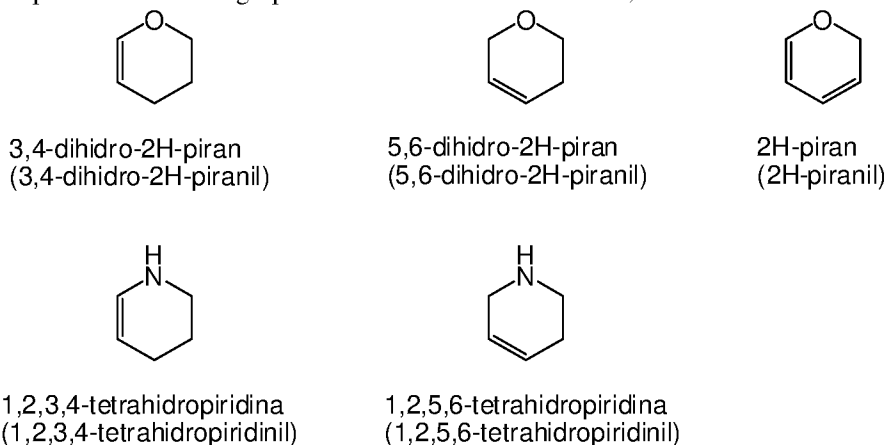


"Cicloalchilalchil" poate fi utilizat pentru a descrie un inel cicloalchil, tipic un C₃-C₈ cicloalchil, care este conectat la molecula de bază printr-un element de legătură alchilenic, tipic o C₁-C₄ alchilenă. Grupările cicloalchil sunt descrise prin numărul total de atomi de carbon în inelul carbociclic și element de legătură, și conțin în mod tipic de la 4 la 12 atomi de carbon ("C₄-C₁₂ cicloalchilalchil"). Prin urmare un grup ciclopropilmetil este un grup C₄-cicloalchilalchil și un ciclohexiletil este un C₈-cicloalchilalchil. Grupările cicloalchil pot fi nesubstituie sau substituie pe porțiunea cicloalchil și/sau alchilenă de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru grupările alchil.

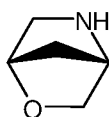
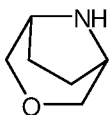
Termenii "heterociclic", "heterociclic" sau "heteroalchilic" pot fi folosiți interschimbabil aici pentru a se referi la un sistem ciclic nearomatic, saturat sau parțial nesaturat ce conține numărul specificat de atomi în inel, ce include cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O și S ca un membru al inelului, unde inelul heterociclic este conectat la molecula de bază printr-un atom din inel, care poate fi C sau N. Inelele heterociclice pot fi condensate la unul sau mai multe inele heterociclice sau carbociclice, inele condensate care pot fi saturate, parțial nesaturate sau aromatice. Preferabil, inelele heterociclice conțin de la 1 la 4 heteroatomi selectați dintre N, O, și S ca membri ai inelului, și mai preferabil de la 1 la 2 heteroatomi în inel, cu condiția că astfel de inele nu conțin doi atomi de oxigen învecinați. Grupele heterociclic pot fi nesubstituie sau substituie de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru alchil, aril sau heteroaril. În plus, atomii de N din inel pot fi substituiți opțional prin grupe potrivite pentru o amină, de ex., substituenți alchil, acil, carbamoil, sulfonil, etc., și atomii de S din inel pot fi substituiți opțional prin una sau două grupe oxo (adică, S(O)_q, unde q este 0, 1 sau 2).

Heterociclii preferați includ grupe heterociclice cu 3-12 membri în concordanță cu definiția de aici.

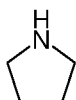
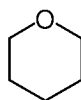
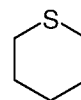
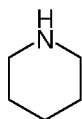
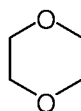
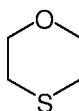
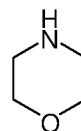
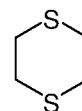
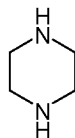
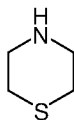
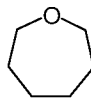
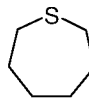
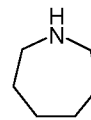
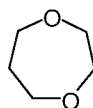
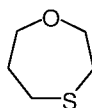
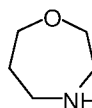
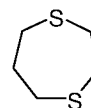
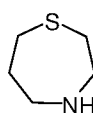
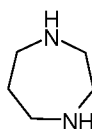
Exemplele ilustrative de grupe heterociclice nesaturate includ, dar nu sunt limitate la:



Exemplele ilustrative de grupe heterociclice izolate sau condensate includ, dar nu sunt limitate la:

2-oxa-5-azabicyclo-
[2.2.1]heptan3-oxa-8-azabicyclo-
[3.2.1]octan3-azabicyclo-
[3.1.0]hexan2-azabicyclo-
[3.1.0]hexan

Exemplele ilustrative de grupe heterociclice saturate includ, dar nu sunt limitate la:

oxiran
(oxirani)tiaran
(tiarani)aziridin
(aziridinil)oxetan
(oxetani)tatan
(tiani)azetidin
(azetidinil)tetrahidrofuran
(tetrahidrofuranil)tetrahidrotiofen
(tetrahidrotiofenil)pirolidina
(pirolidinil)tetrahidropiran
(tetrahidropiranil)tetrahidrotiopiran
(tetrahidrotiopiranil)piperidina
(piperidinil)1,4-dioxan
(1,4-dioxanil)1,4-oxatian
(1,4-oxatianil)morfolina
(morfolinil)1,4-ditian
(1,4-ditianil)piperazina
(piperazinil)1,4-azatian
(1,4-azatianil)oxepan
(oxepanil)tiepan
(tiepanil)azeapan
(azeapanil)1,4-dioxepan
(1,4-dioxepanil)1,4-oxatiepan
(1,4-oxatiepanil)1,4-oxaazeapan
(1,4-oxaazeapanil)1,4-ditiepan
(1,4-ditiepanil)1,4-tieazeapan
(1,4-tieazeapanil)1,4-diazeapan
(1,4-diazeapanil)

5

În exemplele frecvente de realizare, grupele heterociclice conțin 3-12 membri în inel, inclusiv ambii atomii de carbon și heteroatomii necarbonici, și preferabil 4-6 membri în inel. În anumite exemple, grupele de substituenți ce conțin heterocicli cu 3-12 membri sunt selectate din grupul ce constă din azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil și tiomorfolinil, fiecare dintre care poate fi substituit opțional în măsura în care asemenea substituție are sens chimic. În alte exemple, grupele de

substituenți ce conțin heterocicli cu 3-12 membri sunt selectate din grupul ce constă din oxetanol, tetrahidrofuranol și tetrahidropiranol, fiecare dintre care poate fi substituit opțional în măsura în care asemenea substituție are sens chimic. În exemplele particulare, heterociclu cu 3-12 membri menționat este oxetanol, substituit opțional în măsura în care asemenea substituție are sens chimic.

Se înțelege că nu mai mult decât doi atomi N, O sau S sunt în mod obișnuit conectați secvențial cu excepția cazului când un grup oxo este atașat la N sau S formând un grup nitro sau sulfonil, sau în cazul anumitor inele heteroaromatice, precum triazina, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, și altele asemenea.

Termenul "heterociclicilalchil" poate fi utilizat pentru a descrie un grup heterociclic cu mărimea specificată care este conectat la molecula de bază printr-un element de legătură alchilenic cu pulmonariimea specificată. Tipic, astfel de grupări conțin un heterociclu cu 3-12 membri substituit opțional atașat la molecula de bază printr-un element de legătură C₁-C₄ alchilenic. În cazul când acest lucru este indicat, astfel de grupări pot fi substituite opțional pe porțiunea alchilenică de aceleași grupe care sunt descrise aici ca potrivite pentru grupările alchil și pe porțiunea heterociclică prin grupe descrise ca potrivite pentru inelele heterociclice.

"Aril" sau "aromatic" se referă la un sistem monociclic, biaril sau biciclic sau policiclic condensat, având caracteristicile binecunoscute ale aromaticității, unde cel puțin un inel conține un sistem complet conjugat de electroni-pi. Tipic, grupele aril conțin de la 6 la 20 atomi de carbon ("C₆-C₂₀ aril") ca membri ai inelului, preferabil de la 6 la 14 atomi de carbon ("C₆-C₁₄ aril") sau mai preferabil, de la 6 la 12 atomi de carbon ("C₆-C₁₂ aril"). Grupele aril condensate pot include un inel aril (de ex., un inel fenil) condensat la un alt inel aril, sau condensat la un inel carbociclic saturat sau nesaturat sau heterociclic. Punctul de atașare la molecula de bază pe un asemenea sistem ciclic condensat poate fi un atom de C al porțiunii aromatice sau un atom de C sau N al porțiunii nearomatice a sistemului ciclic. Exemplele, fără limitare, de grupe aril includ fenil, bifenil, naftil, antracenil, fenantrenil, indanil, indenil, și tetrahidronaftil. Grupul aril poate fi nesubstituit sau substituit precum este descris în continuare aici.

Similar, "heteroaril" sau "heteroaromatic" se referă la sistemele monociclice, heterobiaril sau biciclice sau policiclice condensate, având caracteristicile binecunoscute ale aromaticității care conțin numărul specificat de atomi în inel și includ cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O și S ca un membru al inelului într-un inel aromatic. Incluziunea unui heteroatom permite aromaticitatea în inelele cu 5 membri precum și inelele cu 6 membri. Tipic, heterogrupele aril conțin de la 5 la 20 atomi în inel ("heteroaril cu 5-20 membri"), preferabil de la 5 la 14 atomi în inel ("heteroaril cu 5-14 membri"), și mai preferabil de la 5 la 12 atomi în inel ("heteroaril cu 5-12 membri"). Inelele heteroaril sunt atașate la molecula de bază printr-un atom din inelul heteroaromatic, astfel încât aromaticitatea este menținută. Prin urmare, inelele heteroaril cu 6 membri pot fi atașate la molecula de bază printr-un atom de C din inel, în timp ce inelele heteroaril cu 5 membri pot fi atașate la molecula de bază prin atomul de C sau N din inel. Exemplele de grupe heteroaril nesubstituite deseori includ, dar nu sunt limitate la, pirol, furan, tiofen, pirazol, imidazol, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazole, triazol, oxadiazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, benzofuran, benzotiofen, indol, benzimidazol, indazol, chinolina, izochinolina, purina, triazina, naftiridina și carbazol. În exemplele preferate frecvent, grupele heteroaril cu 5- sau 6-membri sunt selectate din grupul ce constă din inele pirolil, furanil, tiofenil, pirazolil, imidazolil, izoxazolil, oxazolil, izotiazolil, tiazolil, triazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil și piridazinil. Grupul heteroaril poate fi nesubstituit sau substituit precum este descris în continuare aici.

Fragmentele aril, heteroaril și heterociclicil descrise aici ca substituite opțional pot fi substituite cu una sau mai multe grupuri de substituenți, care sunt selectate independent cu excepția cazului când se indică altfel. Numărul total al grupelor de substituenți poate fi egal cu numărul total de atomi de hidrogen pe fragmentul aril, heteroaril sau heterociclicil, în măsura în care asemenea substituție are sens chimic și aromaticitatea este menținută în cazul inelelor aril și heteroaril. Grupele aril, heteroaril sau heteroaril substituite opțional conțin în mod tipic de la 1 la 5 substituenți opționali, uneori de la 1 la 4 substituenți opționali, preferabil de la 1 la 3 substituenți opționali, sau mai preferabil 1-3 substituenți opționali.

Grupele de substituenți opționali potriviți pentru inelele aril, heteroaril și heterociclicil includ, dar nu sunt limitate la: C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterociclicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; și halo, =O, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^xR^y; unde fiecare R^x și R^y este independent H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ acil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterociclicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați pentru a forma un heterociclicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; fiecare R^x și R^y este substituit opțional cu de la 1 la 3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halo, =O, =S, =N-CN,

$=N-OR'$, $=NR'$, $-CN$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'_2$, $-SR'$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'_2$, $-NO_2$, $-NR'_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)NR'_2$, $-NR'C(O)OR'$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2NR'_2$, $-OR'$, $-OC(O)R'$ și $-OC(O)NR'_2$, unde fiecare R' este independent H , C_1-C_8 alchil, C_1-C_8 acil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril, sau heteroaril cu 5-12 membri; și fiecare menționat C_1-C_8 alchil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri este substituit opțional așa cum este definit în continuare aici.

În exemplele tipice, substituția opțională în inele aril, heteroaril și heterocicil include unul sau mai mulți substituenți, și preferabil de la 1 la 3 substituenți, independent selectați din grupul ce constă din halo, C_1-C_8 alchil, $-OH$, C_1-C_8 alcoxi, CN , $=O$, $-C(O)R^x$, $-COOR^x$, $-OC(O)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril, heteroaril cu 5-12 membri, $-O-(C_3-C_8$ cicloalchil), $-O-($ heterocicil cu 3-12 membri), $-O-(C_6-C_{12}$ aril) și $-O-($ heteroaril cu 5-12 membri); unde fiecare R^x și R^y este independent H sau C_1-C_4 alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu N la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O , N și S ; și unde fiecare menționat C_1-C_8 alchil, C_1-C_8 alcoxi, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril, heteroaril cu 5-12 membri, $-O-(C_3-C_8$ cicloalchil), $-O-($ heterocicil cu 3-12 membri), $-O-(C_6-C_{12}$ aril) și $-O-($ heteroaril cu 5-12 membri) care este descris ca un substituent opțional sau este parte al R^x sau R^y este substituit opțional prin 1 la 3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halo, $-OH$, $=O$, C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_6 haloalchil, C_1-C_6 hidroalchil, C_1-C_4 alcoxi- C_1-C_6 alchil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alchil), $-N(C_1-C_4$ alchil) $_2$ și N -pirolidinil.

Exemplele ilustrative de grupe heteroaril monociclice includ, dar nu sunt limitate la:



pirol
(pirolil)



furan
(furanil)



tiofen
(tiofenil)



pirazol
(pirazolil)



imidazol
(imidazolil)



izoxazol
(izoxazolil)



oxazol
(oxazolil)



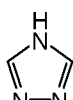
izotiazol
(izotiazolil)



tiazolil
(tiazolil)



1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolil)



1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolil)



1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolil)



1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolil)



1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolil)



1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolil)



1-tia-2,3-diazol
(1-tia-2,3-diazolil)



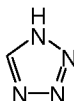
1-tia-2,4-diazol
(1-tia-2,4-diazolil)



1-tia-2,5-diazol
(1-tia-2,5-diazolil)



1-tia-3,4-diazol
(1-tia-3,4-diazolil)



tetrazol
(tetrazolil)



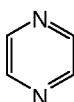
piridina
(piridinil)



piridazina
(piridazinil)

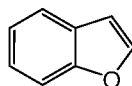


pirimidina
(pirimidinil)

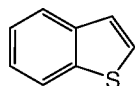


pirazina
(pirazinil)

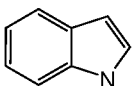
Exemplele ilustrative de grupe heteroaril cu inele condensate includ, dar nu sunt limitate la:



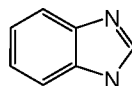
benzofuran
(benzofuranil)



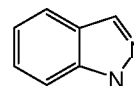
benzotiofen
(benzotiofenil)



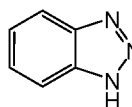
indol
(indolil)



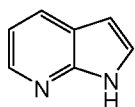
benzimidazol
(benzimidazolil)



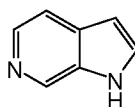
indazol
(indazolil)



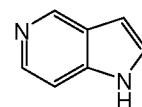
benzotriazol
(benzotriazolil)



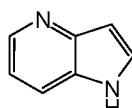
pirolo[2,3-b]piridina
(pirolo[2,3-b]piridinil)



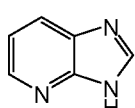
pirolo[2,3-c]piridina
(pirolo[2,3-c]piridinil)



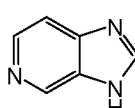
pirolo[3,2-c]piridina
(pirolo[3,2-c]piridinil)



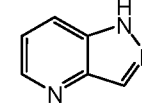
pirolo[3,2-b]piridina
(pirolo[3,2-b]piridinil)



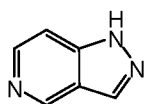
imidazo[4,5-b]piridina
(imidazo[4,5-b]piridinil)



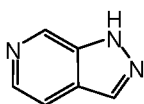
imidazo[4,5-c]piridina
(imidazo[4,5-c]piridinil)



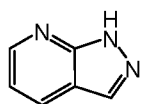
pirazolo[4,3-d]piridina
(pirazolo[4,3-d]piridinil)



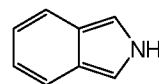
pirazolo[4,3-c]piridina
(pirazolo[4,3-c]piridinil)



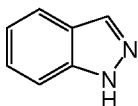
pirazolo[3,4-c]piridina
(pirazolo[3,4-c]piridinil)



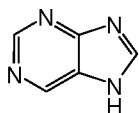
pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-b]piridinil)



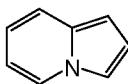
izoindol
(izoindolil)



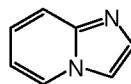
indazol
(indazolil)



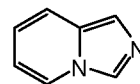
purina
(purinil)



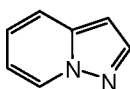
indolizin
(indolinil)



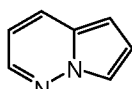
imidazo[1,2-a]piridina
(imidazo[1,2-a]piridinil)



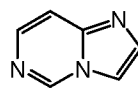
imidazo[1,5-a]piridina
(imidazo[1,5-a]piridinil)



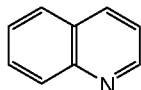
pirazolo[1,5-a]piridina
(pirazolo[1,5-a]piridinil)



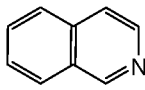
pirolo[1,2-b]piridazina
(pirolo[1-2,b]piridazinil)



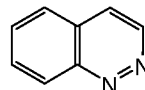
imidazo[1,2-c]pirimidina
(imidazo[1,2-c]pirimidinil)



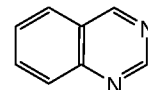
chinolina
(chinolinil)



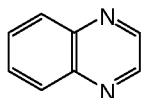
izochinolina
(izochinolinil)



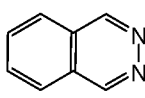
cinolina
(cinolinil)



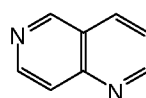
chinazolina
(azachinazolina)



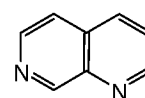
chinoxalina
(chinoxalinil)



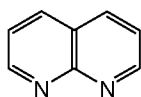
ftalazina
(ftalazinil)



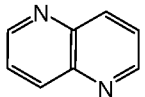
1,6-naftiridina
(1,6-naftiridinil)



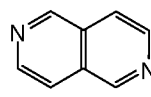
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinil)



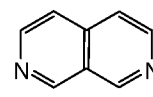
1,8-naftiridina
(1,8-naftiridinil)



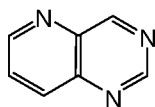
1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinil)



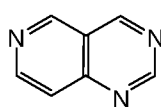
2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinil)



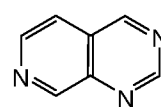
2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinil)



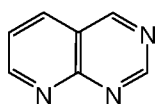
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido[3,2-d]pirimidinil)



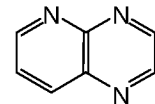
pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-d]pirimidinil)



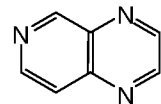
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-d]pirimidinil)



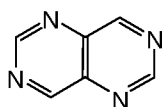
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-d]pirimidinil)



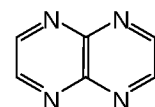
pirido[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinil)



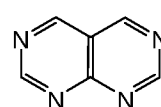
pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-b]pirazinil)



pirimido[5,4-d]pirimidina
(pirimido[5,4-d]pirimidinil)



pirazino[2,3-b]pirazina
(pirazino[2,3-b]pirazinil)



pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinil)

Un grup "arilalchil" se referă la un grup aril precum este descris aici care este legat la molecula de bază printr-o alchilenă sau element de legătură similar. Grupările arilalchil sunt descrise prin numărul total de atomi de carbon în inelul și elementul de legătură. Prin urmare un grup benzil este un grup C₇-arilalchil și un feniletel este un C₈-arilalchil. Tipic, grupările arilalchil conțin 7-16 atomi de carbon ("C₇-C₁₆ arilalchil"), unde porțiunea aril conține 6-12 atomi de carbon și porțiunea alchilenică conține 1-4 atomi de carbon. Astfel de grupări pot de asemenea fi reprezentate ca -C₁-C₄ alchilenă-C₆-C₁₂ aril.

"Heteroarilalchil" se referă la un grup heteroaril precum este descris mai sus care este atașat la molecula de bază printr-un element de legătură alchilenic, și diferă de "arilalchil" prin aceea că cel puțin un atom din inel din fragmentul aromatic este un heteroatom selectat dintre N, O și S. Grupările heteroarilalchil sunt uneori descrise aici conform numărului total de atomi nonhidrogenici (adică, C, N, S și O atomi) în inelul și elementul de legătură combinați, excluzând grupele de substituenți. Prin urmare, de exemplu, piridinimetil poate fi referit aici ca un "C₇"-heteroarilalchil. Tipic, grupările heteroarilalchil nesubstituite conțin 6-20 atomi nonhidrogenici (ce includ atomi de C, N, S și O), unde porțiunea heteroaril conține în mod tipic 5-12 atomi și porțiunea alchilenică conține în mod tipic 1-4 atomi de carbon. Astfel de grupări pot de asemenea fi reprezentate ca -C₁-C₄ alchilenă-heteroaril cu 5-12 membri.

Similar, "arilalcoxi" și "heteroarilalcoxi" se referă la grupe aril și heteroaril, atașate la molecula de bază printr-un element de legătură heteroalchilenic (adică, -O-alchilenă-), unde grupele sunt descrise conform numărului total de atomi nonhidrogenici (adică, C, N, S și O atomi) în inelul și elementul de legătură combinați. Prin urmare, grupele -O-CH₂-fenil și -O-CH₂-piridinil vor fi referite la grupele C₈-arilalcoxi și C₈-heteroarilalcoxi, respectiv.

Când un grup arilalchil, arilalcoxi, heteroarilalchil sau heteroarilalcoxi este descris ca substituit opțional, substituenții pot fi pe oricare porțiune a elementului de legătură bivalent sau pe porțiunea aril sau heteroaril al grupului. Substituenții opționali prezenți pe porțiunea alchilenică sau heteroalchilenică sunt aceeași ca cei descriși mai sus pentru grupele alchil sau alcoxi în general, în timp ce substituenții opționali prezenți pe porțiunea aril sau heteroaril sunt aceeași ca cei descriși mai sus pentru grupele aril sau heteroaril în general.

"Hidroxi" se referă la un grup -OH.

"Aciloxi" se referă la un grup monovalent -OC(O)alchil, unde porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon (tipic C₁-C₈, preferabil C₁-C₆ sau C₁-C₄) și pot fi substituiți opțional prin grupe potrivite pentru alchil. Prin urmare, C₁-C₄ aciloxi includ un substituent -OC(O)C₁-C₄ alchil, de ex., -OC(O)CH₃.

"Acilamino" se referă la un grup monovalent, -NHC(O)alchil sau -NRC(O)alchil, unde porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon (tipic C₁-C₈, preferabil C₁-C₆ sau C₁-C₄) și pot fi substituiți opțional prin grupe potrivite pentru alchil. Prin urmare, C₁-C₄ acilamino include un substituent -NHC(O)C₁-C₄ alchil, de ex., -NHC(O)CH₃.

"Ariloxi" sau "heteroariloxi" se referă la -O-aril sau -O-heteroaril substituit opțional, în fiecare caz când aril și heteroaril sunt așa cum este definit în continuare aici.

"Arilamino" sau "heteroarilamino" se referă la -NH-aril, -NR-aril, -NH-heteroaril sau -NR-heteroaril substituit opțional, în fiecare caz când aril și heteroaril sunt așa cum este definit în continuare aici și R reprezintă un substituent potrivit pentru o amină, de ex., un grup alchil, acil, carbamoil sau sulfonil, sau altele asemenea.

"Ciano" se referă la un grup -C≡N.

"Amino nesubstituită" se referă la un grup -NH₂. Când amino este descrisă ca substituită sau substituită opțional, termenul include grupe de tipul -NR^xR^y, unde fiecare sau R^x și R^y este independent H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, acil, tioacil, aril, heteroaril, cicloalchilalchil, arilalchil sau heteroarilalchil, în fiecare caz, având numărul specificat de atomi și substituit opțional precum este descris aici. De exemplu, "alchilamino" se referă la un grup -NR^xR^y, unde unul din R^x și R^y este un fragment alchil și altul este H, și "dialchilamino" se referă la -NR^xR^y unde ambii din R^x și R^y sunt fragmente alchil, unde fragmentele alchil având numărul specificat de atomi de carbon (de ex., -NH-C₁-C₄ alchil sau -N(C₁-C₄ alchil)₂). Tipic, substituenții alchil în amina conțin de la 1 la 8 atomi de carbon, preferabil de la 1 la 6 atomi de carbon, sau mai preferabil de la 1 la 4 atomi de carbon. Termenul also include forme unde R^x și R^y luați împreună cu atomul de N la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterociclic cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare din acestea poate fi el singur substituit opțional precum este descris aici pentru inelele heterociclic sau heteroaril, și care poate conține de la 1 la 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre N, O și S ca membri ai inelului, cu condiția că asemenea inele nu conțin doi atomi de oxigen învecinați.

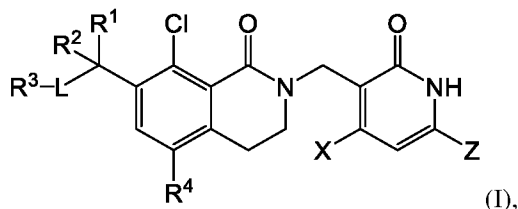
"Halogen" sau "halo" se referă la fluoro, cloro, bromo și iodo (F, Cl, Br, I). Preferabil, halo se referă la fluoro sau cloro (F sau Cl).

"Heteroform" este uneori folosit aici pentru a se referi la un derivat al unui grup precum, de ex., un alchil, aril, sau acil, unde cel puțin un atom de carbon al grupei carbociclice desemnate a fost înlocuit printr-un heteroatom selectat dintre N, O și S. Prin urmare heteroformele pentru alchil, alchenil, alchinil, acil, aril, și arilalchil sunt heteroalchil, heteroalchenil, heteroalchinil, heteroacil, heteroaril, și heteroarilalchil, respectiv. Se înțelege că nu mai mult decât doi N, O sau S atomi sunt în mod obișnuit conectați secvențial, cu excepția cazului când un grup oxo este atașat la N sau S formând un grup nitro sau sulfonil.

"Optional" sau "în mod opțional" înseamnă că circumstanța sau evenimentul descris subsecvent poate, dar nu trebuie să decurgă, și descrierea include exemple unde evenimentul sau circumstanța se produce și exemple în care nu.

Termenii "substituit opțional" și "substituit sau nesubstituit" pot fi folosiți interschimbabil pentru a indica că grupul particular descris poate să nu aibă substituenți nonhidrogenici (adică, nesubstituiți), sau grupul poate avea unul sau mai mulți substituenți nonhidrogenici (adică, substituiți). În cazul în care nu se specifică altfel, numărul total de substituenți care poate fi prezent este egal cu numărul de atomi de H prezent în forma nesubstituită al grupului descris, în măsura în care asemenea substituție are sens chimic. Când un substituent opțional este atașat printr-o legătură dublă, precum un substituent oxo (=O), grupul ocupă două valențe disponibile, deci numărul total al altor substituenți care pot fi incluși este redus cu doi. În cazul când substituenții opționali sunt selectați independent dintr-o listă de alternative, grupa selectată poate fi aceeași sau diferită.

Într-un exemplu, invenția prezintă un compus cu formula (I):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

R¹ este selectat din grupul ce constă din H, F, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C(O)R⁵, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶, și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁷;

R² este H, F sau C₁-C₄ alchil;

L este o legătură sau o C₁-C₄ alchilenă;

R³ este selectat din grupul ce constă din C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶, și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁷;

R⁴ este H, halo sau C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁶;

R⁵ este C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

fiecare R⁶ este independent OH, F, CN sau C₁-C₄ alcoxi;

fiecare R⁷ este independent C₁-C₄ alchil, OH, F, CN, C₁-C₄ alcoxi, =O sau C(O)R¹³;

R⁸ este C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

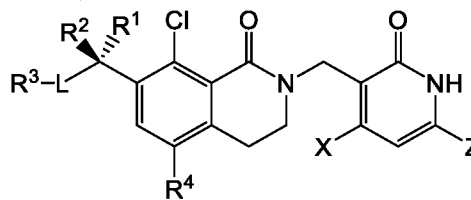
R⁹ este H sau C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

R¹⁰ și R¹¹ sunt independent H sau C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁴;

R¹² este selectat din grupul ce constă din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R⁷;

fiecare R¹³ este independent C₁-C₄ alchil, unde fiecare C₁-C₄ alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R¹⁵;

sau



(I-A)

(I-B)

R^1, R^2, L, R^3, R^4, X și Z sunt definiți ca pentru Formula (I).

În exemplele frecvente de realizare cu formula (I), R^2 este H.

În compușii cu formula (I), X și Z sunt independent C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ fluoroalchil, C₁-C₄ sau C₁-C₄ fluoroalcoxi. În unele exemple, Z este C₁-C₄ alchil, de exemplu CH₃ sau C₂H₅ (adică, metil sau etil). În unele exemple, X este C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ fluoroalchil, C₁-C₄ alcoxi. În exemplele 1-10, X este CH₃, OCH₃ sau OCHF₂ (adică, metil, metoxi sau difluorometoxi). În exemplele 11-15, X este CH₃, OCH₃ sau OCHF₂, și Z este CH₃.

În unele exemple cu formula (I), R^1 este H sau F.

În alte exemple cu formula (I), R^1 este C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 . În unele asemenea exemple concrete, alchilul sau alcoxilul menționat este substituit prin cel puțin un OH sau CN. În exemplele specifice, R^1 este CH_3 , C_2H_5 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH(OH)CH_3$ sau CH_2CN (adică, metil, etil, hidroximetil, 2-hidroxietil, 1-hidroxietil sau cianometil). În alte exemple specifice, R^1 este OCH_3 (adică, metoxi).

În alte exemple cu formula (I), R^1 este $C(O)R^5$, unde R^5 este C_1 - C_4 alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} . În unele asemenea exemple concrete, R^5 este C_1 - C_4 alchil substituit opțional prin OH. În exemplele specifice, R^5 este CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH sau $CH(CH_3)OH$ astfel încât R^1 este $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH_2CH_2OH$ sau $C(O)CH(CH_3)OH$ (adică, acetil, α -hidroxiacetil, 3-hidroxiopropionil sau 2-hidroxiopropionil).

În conformitate cu alte exemple suplimentare cu formula (I), R^1 este C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroarilul cu 5-12 membri, unde fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroarilul cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

În unele asemenea exemple concrete, R^1 este C_3 - C_8 cicloalchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, R^1 este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

În alte exemple, R^1 este heterocicilul cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, heterocicilul cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din tetrahydrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiopiranil, pirolidinil, piperidinil și morfolinil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În alte astfel de exemple, heterocicilul cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din oxetanil, tetrahydrofuranil și tetrahidropiranil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În exemplele specifice, heterocicilul cu 3-12 membri menționat este oxetanil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, oxetanil menționat este nesubstituit.

În conformitate cu alte astfel de exemple, R^1 este heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, R^1 este un heteroaril cu 5- sau 6 membri. În exemplele specifice, heteroaril cu 5- sau 6 membri menționat este selectat din grupul ce constă din grupe pirazolil, imidazolil, izoxazolil, oxazolil, izotiazolil, tiazolil, și triazolil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

În anumite exemple, când R^1 este C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare R^7 este independent CH_3 , OH , F , CN , OCH_3 , $=O$ sau $C(O)R^{13}$, unde R^{13} este CH_3 sau C_2H_5 fiecare substituit opțional prin OH (de ex., R^{13} este CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH sau $CH(CH_3)OH$).

În compușii cu formula (I), L este o legătură sau o C_1 - C_4 alchilenă. În unele exemple cu formula (I), L este o legătură. În alte exemple cu formula (I), L este o C_1 - C_4 alchilenă. În exemplele specifice, L este un metilen sau etilen.

În compușii cu formula (I), R^3 este selectat din grupul ce constă din C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, OH , CN , $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

În unele exemple, R^3 este C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi sau heterocicil cu 3-12 membri, fiecare substituit opțional precum este descris mai sus. În unele exemple, R^3 este C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, în particular CH_3 sau OCH_3 (adică, metil sau metoxi).

În exemplele suplimentare, R^3 este heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, heterocicil cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiopiranil, pirolidinil, piperidinil și morfolinil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În alte astfel de exemple, heterocicil cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din oxetanil, tetrahidrofuranil și tetrahidropiranil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În exemplele specifice, heterocicil cu 3-12 membri menționat este oxetanil, substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, oxetanil menționat este nesubstituit.

În exemplele suplimentare, L este o legătură și R^3 este C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi sau heterocicil cu 3-12 membri, fiecare substituit opțional precum este descris mai sus. În exemplele specifice, L este o legătură și R^3 este C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, în particular CH_3 sau OCH_3 (adică, metil sau metoxi).

În mai multe exemple suplimentare, L este o legătură și R^3 este heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, L este o legătură și heterocicil cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiopiranil, pirolidinil, piperidinil și morfolinil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În alte astfel de exemple, L este o legătură și heterocicil cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din oxetanil, tetrahidrofuranil și tetrahidropiranil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În exemplele specifice, L este o legătură și heterocicil cu 3-12 membri menționat este oxetanil, substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, oxetanil menționat este nesubstituit.

În alte astfel de exemple, L este a C_1 - C_4 alchilenă și R^3 este C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi sau heterocicil cu 3-12 membri, fiecare substituit opțional precum este descris mai sus.

În conformitate cu alte exemple suplimentare, R^3 este OH , CN , $C(O)R^8$ sau $COOR^9$, unde R^8 este C_1 - C_4 alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} , și R^9 este H sau C_1 - C_4 alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} .

În unele asemenea exemple concrete, L este o legătură și R^3 este OH , CN , $C(O)R^8$ sau $COOR^9$, unde R^8 și R^9 sunt descriși ca mai sus.

În alte exemple, L este o C_1 - C_4 alchilenă și R^3 este OH , CN , $C(O)R^8$ sau $COOR^9$, unde R^8 și R^9 sunt descriși ca mai sus. În exemplele specifice, L este o C_1 - C_4 alchilenă, de exemplu metilen sau etilen, și R^3 este OH sau CN .

În exemplele suplimentare, R^3 este OR^{12} , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 , și unde R^{12} este C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

În unele asemenea exemple concrete, L este o legătură și R^3 este OR^{12} , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, precum este descris mai sus. În alte astfel de exemple, L este a C_1 - C_4 alchilenă și R^3 este OR^{12} , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, precum este descris mai sus.

În compușii cu formula (I), fiecare R^6 este independent OH , F , CN sau C_1 - C_4 alcoxi. În exemplele frecvente de realizare, cel puțin un R^6 este OH sau F .

În compușii cu formula (I), fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH , F , CN , C_1 - C_4 alcoxi, $=O$ sau $C(O)R^{13}$. În unele exemple, cel puțin un R^7 este $C(O)R^{13}$, unde R^{13} este C_1 - C_4 alchil și C_1 - C_4 alchil menționat este în mod opțional substituit suplimentar cu unul sau mai mulți R^{15} . În alte exemple specifice, cel puțin un R^7 este OH , F sau C_1 - C_4 alchil, de ex., CH_3 .

În exemplele specifice, R^1 și/sau R^3 este un heterociclic cu 3-12 membri substituit cu unul sau mai mulți R^7 , unde cel puțin un R^7 este $C(O)R^{13}$, și unde R^{13} este CH_3 , CH_2OH sau CH_2CN , astfel încât R^7 este $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$ sau $C(O)CH_2CN$ (adică, acetil, hidroxiacetil sau cianoacetil, respectiv).

5 În alte exemple specifice, R^1 și/sau R^3 este un heterociclic cu 3-12 membri substituit cu unul sau mai mulți R^7 , unde cel puțin un R^7 este OH.

În compușii cu formula (I), R^8 este C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} .

10 În compușii cu formula (I), R^9 este H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} . În unele asemenea exemple concrete, R^9 este H. În alte astfel de exemple, R^9 este C_1 - C_4 alchil, substituit opțional precum este descris mai sus.

În compușii cu formula (I), R^{10} și R^{11} sunt independent H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} .

Fiecare R^{14} și R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi.

15 Într-un exemplu preferat, invenția prezintă un compus cu formula (I), (I-A) sau (I-B), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

R^1 este heterociclic cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare heterociclic cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^2 este H;

20 L este C_1 - C_4 alchilenă;

R^3 este OH sau CN;

R^4 este H sau Cl;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O sau $C(O)R^{13}$;

fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

25 fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

Într-un alt exemplu preferat, invenția prezintă un compus cu formula (I), (I-A) sau (I-B), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

30 R^1 este H sau C_1 - C_4 alchil, unde C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;

R^2 este H;

L este o legătură sau C_1 - C_4 alchilenă;

35 R^3 este selectat din grupul ce constă din C_1 - C_4 alchil, OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^4 este H sau Cl;

fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O sau $C(O)R^{13}$;

40 R^8 este C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

R^9 este H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

45 R^{10} și R^{11} sunt independent H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{14} și R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

50 Într-un alt exemplu preferat, invenția prezintă un compus cu formula (I), (I-A) sau (I-B), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

R^1 este C_1 - C_4 alcoxi, unde C_1 - C_4 alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;

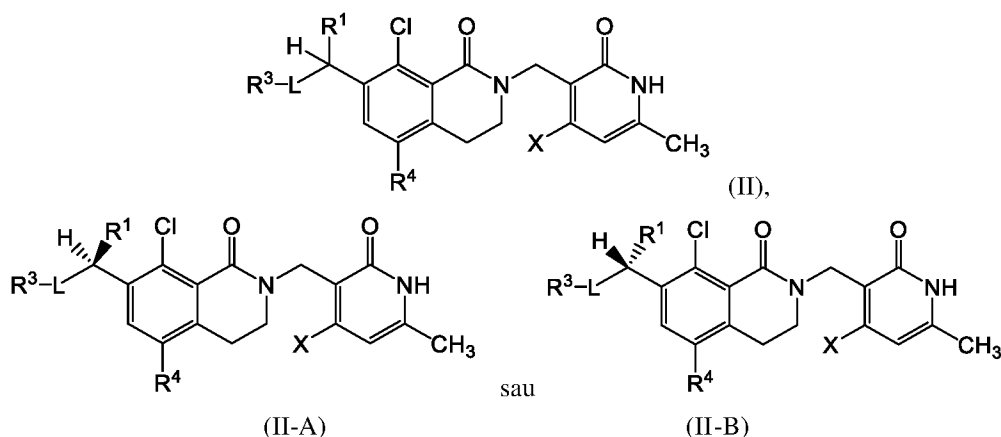
R^2 este H;

55 L este o legătură sau o C_1 - C_4 alchilenă;

R^3 este selectat din grupul ce constă din C_1 - C_4 alchil, OH, $C(O)R^8$ și heterociclic cu 3-12 membri, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare heterociclic cu 3-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^4 este H sau Cl;

fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1-C_4 alcoxi;
 fiecare R^7 este independent C_1-C_4 alchil, OH, F, CN, C_1-C_4 alcoxi, =O sau $C(O)R^{13}$;
 R^8 este C_1-C_4 alchil, unde fiecare C_1-C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;
 5 fiecare R^{13} este independent C_1-C_4 alchil, unde fiecare C_1-C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;
 fiecare R^{14} și R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1-C_4 alcoxi; și
 X și Z sunt independent C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 fluoroalchil, C_1-C_4 alcoxi sau C_1-C_4 fluoroalcoxi.
 Într-un alt exemplu preferat, invenția prezintă un compus cu formula (I), (I-A) sau (I-B), sau o
 10 sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:
 R^1 este C_1-C_4 alchil, unde C_1-C_4 alchilul menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;
 R^2 este H;
 L este o legătură sau o C_1-C_4 alchilenă;
 15 R^3 este OR^{12} ;
 R^4 este H sau Cl;
 fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1-C_4 alcoxi;
 fiecare R^7 este independent C_1-C_4 alchil, OH, F, CN, C_1-C_4 alcoxi, =O sau $C(O)R^{13}$;
 R^{12} este selectat din grupul ce constă din C_3-C_8 cicloalchil, heterociclul cu 3-12 membri și
 20 heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_3-C_8 cicloalchil menționat, heterociclul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;
 fiecare R^{13} este independent C_1-C_4 alchil, unde fiecare C_1-C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;
 fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1-C_4 alcoxi; și
 25 X și Z sunt independent C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 fluoroalchil, C_1-C_4 alcoxi sau C_1-C_4 fluoroalcoxi.
 Într-un alt exemplu preferat, invenția prezintă un compus cu formula (I), (I-A) sau (I-B), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:
 R^1 este C_1-C_4 alcoxi;
 R^2 este H;
 30 L este o legătură;
 R^3 este heterociclul cu 3-12 membri, preferabil selectat din grupul ce constă din oxetanil, tetrahidrofuranil și tetrahidropiranil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;
 R^4 este H sau Cl;
 fiecare R^7 este independent C_1-C_4 alchil, OH, F, CN, C_1-C_4 alcoxi, =O sau $C(O)R^{13}$;
 35 fiecare R^{13} este independent C_1-C_4 alchil, unde fiecare C_1-C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;
 fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1-C_4 alcoxi; și
 X și Z sunt independent C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 fluoroalchil, C_1-C_4 alcoxi sau C_1-C_4 fluoroalcoxi.
 Într-un alt exemplu preferat, invenția prezintă un compus cu formula (I), (I-A) sau (I-B), sau o
 40 sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:
 R^1 este heterociclul cu 3-12 membri, preferabil selectat din grupul ce constă din oxetanil, tetrahidrofuranil și tetrahidropiranil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;
 R^2 este H;
 L este o legătură;
 45 R^3 este C_1-C_4 alcoxi, substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;
 R^4 este H sau Cl;
 fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1-C_4 alcoxi;
 fiecare R^7 este independent C_1-C_4 alchil, OH, F, CN, C_1-C_4 alcoxi, =O sau $C(O)R^{13}$;
 fiecare R^{13} este independent C_1-C_4 alchil, unde fiecare C_1-C_4 alchil menționat este substituit
 50 opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;
 fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1-C_4 alcoxi; și
 X și Z sunt independent C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 fluoroalchil, C_1-C_4 alcoxi sau C_1-C_4 fluoroalcoxi.
 Într-un alt exemplu, invenția prezintă un compus cu formula (II), (II-A) sau (II-B):

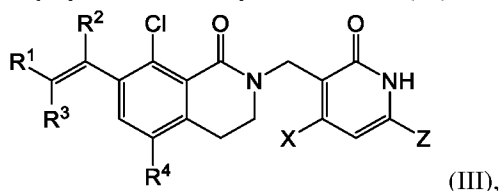


sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
unde:

R^1 , L, R^3 și X sunt definiți ca pentru Formula (I); și
 R^4 este H, Cl, Br, F sau CH_3 .

Exemplele descrise aici cu Formula (I), (I-A) și (I-B) sunt de asemenea aplicabile la compușii cu formula (II), (II-A) și (II-B) în măsura în care acestea nu sunt incompatibile.

Într-un alt aspect, invenția prezintă un compus cu formula (III):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
unde:

R^1 și R^3 luați împreună formează un heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^2 este H, F sau C_1 - C_4 alchil;

R^4 este H, halo sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;

fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O, CHO, $C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} sau heterocicil cu 3-6 membri;

fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

În unele exemple cu formula (III), R^2 este F sau CH_3 .

În compușii cu formula (III), R^1 și R^3 luați împreună formează un heterocicil cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În unele asemenea exemple concrete, heterocicilul cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din azetidină, pirolidină, piperidină și homopiperidină, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 . În alte astfel de exemple, heterocicilul cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din oxetană, tetrahydrofurană și tetrahydropirană, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

În compușii cu formula (III), fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O, CHO, $C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} sau heterocicil cu 3-6 membri. În unele exemple, R^7 este CHO, $C(O)R^{13}$ sau SO_2R^{13} , unde fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} . În unele asemenea exemple concrete, R^{13} este C_1 - C_4 alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} și fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi. În exemplele particulare, R^{13} este C_1 - C_4 alchil substituit opțional prin OH. În exemplele specifice, R^{13} este CH_3 sau CH_2OH , astfel încât R^7 este $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, SO_2CH_3 sau SO_2CH_2OH (adică, acetyl, α -hidroxiacetyl, metilsulfonil sau α -hidroximetilsulfonil).

În unele exemple, R^4 este H, CH_3 sau Cl.

În unele exemple, Z este CH_3 .

În unele exemple, X este CH_3 sau OCH_3 .

Într-un exemplu de preferat, invenția prezintă un compus cu formula (III), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

R^2 este F sau CH_3 ;

R^1 și R^3 luați împreună formează un heterociclic cu 3-12 membri, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^4 este H, CH_3 sau Cl;

Z este CH_3 ; și

X este CH_3 sau OCH_3 .

Într-un alt exemplu preferat, invenția prezintă un compus cu formula (III), sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

R^2 este F sau CH_3 ;

R^1 și R^3 luați împreună formează un heterociclic cu 3-12 membri selectat din grupul ce constă din azetidină, pirolidină, piperidină și homopiperidină, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^4 este H, CH_3 sau Cl;

R^7 este $C(O)R^{13}$ sau SO_2R^{13} ;

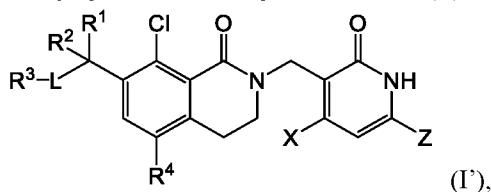
fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi;

Z este CH_3 ; și

X este CH_3 sau OCH_3 .

Într-un alt exemplu, invenția prezintă un compus cu formula (I'):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

R^1 este selectat din grupul ce constă din H, F, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, $C(O)R^5$, C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat sau C_1 - C_4 alcoxi este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^2 este H, F sau C_1 - C_4 alchil;

L este o legătură sau o C_1 - C_4 alchilenă;

R^3 este selectat din grupul ce constă din C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat sau C_1 - C_4 alcoxi este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^4 este H, halo sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;

R^5 este C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O sau $C(O)R^{13}$;

R^8 este C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

R^9 este H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

R^{10} și R^{11} sunt independent H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

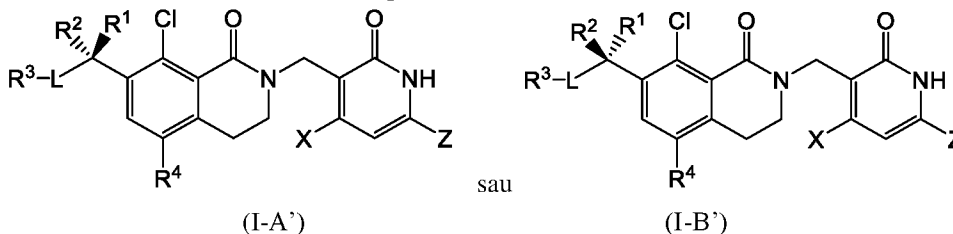
R^{12} este selectat din grupul ce constă din C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclic cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

fiecare R^{13} este independent H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{14} și R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

În unele exemple, compusul cu formula (I') are stereochimia absolută a atomului de carbon alăturat la substituenții R^1 și R^2 precum este arătat în Formula (I-A') sau (I-B'):



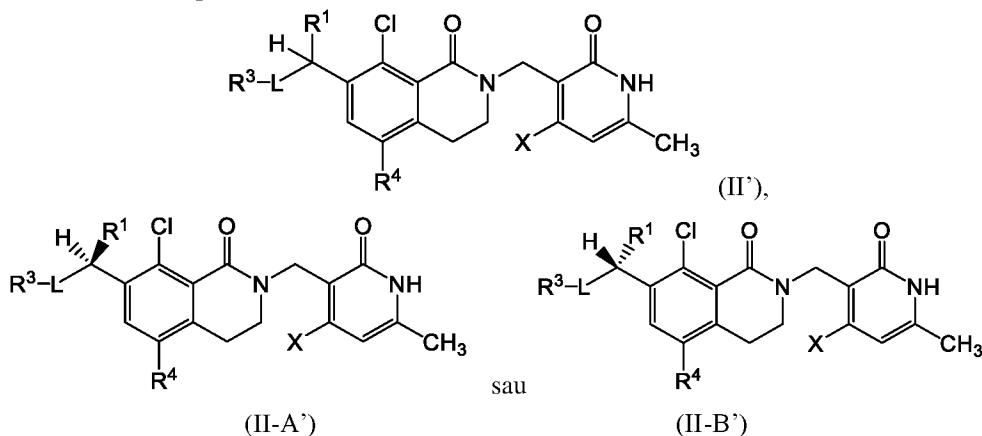
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

unde:

R^1 , R^2 , L, R^3 , R^4 , X și Z sunt definiți ca pentru Formula (I).

Exemplele descrise aici cu Formula (I), (I-A) și (I-B) sunt de asemenea aplicabile la compușii cu formula (I'), (I-A') și (I-B') în măsura în care acestea nu sunt incompatibile.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă un compus cu formula (II'), (II-A') sau (II-B'):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

unde:

R^1 , L, R^3 și X sunt definiți ca pentru Formula (I'); și

R^4 este H, Cl, Br, F sau CH_3 .

Exemplele descrise aici cu Formula (I), (I-A) și (I-B) sunt de asemenea aplicabile la compușii cu formula (II'), (II-A') și (II-B') în măsura în care acestea nu sunt incompatibile.

O "compoziție farmaceutică" se referă la un amestec de unul sau mai mulți dintre compușii descriși aici, sau o sare, solvat, hidrat sau promedicament farmaceutic acceptabil al acestora ca ingredient activ, și cel puțin un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil.

Într-un alt exemplu invenția prezintă o compoziție farmaceutică conținând un compus conform unei formulări descrise aici, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil. În unele exemple, compoziția farmaceutică conține doi sau mai mulți purtători și/sau excipienți farmaceutic acceptabili și/sau excipienți.

În unele exemple, compoziția farmaceutică poate cuprinde suplimentar cel puțin un agent terapeutic anti-cancer sau un agent paliativ. În unele asemenea exemple concrete, agentul adițional medicinal sau farmaceutic este un agent anti-cancer precum este descris mai jos. În unele asemenea exemple concrete, combinația prezintă un efect anti-cancer aditiv, mai mult decât aditiv, sau sinergic. În unele asemenea exemple concrete, unul sau mai mulți agenți terapeutici anti-cancer este sau sunt selectați din grupul ce constă din agenți anti-tumoral, agenți antiangiogenici, inhibitori de transducție a semnalului și agenți antiproliferativi.

Într-un exemplu, invenția prezintă o metodă pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect ce include administrarea la subiect a unei cantități terapeutice acceptabile a unui compus conform invenției, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În unele exemple, metodele descrise aici cuprind în plus administrarea la subiect a unei cantități de agent terapeutic anti-cancer sau un agent paliativ, cantitățile cărora sunt eficiente împreună în

tratamentul creșterii celulare anormale menționate. În unele exemple, unul sau mai mulți agenți terapeutici anti-cancer sunt selectați dintre agenți anti-tumorali, agenți antiangiogenici, inhibitori de transducție a semnalului și agenți antiproliferativi, cantitățile cărora sunt eficiente împreună în tratamentul creșterii celulare anormale menționate. În unele asemenea exemple concrete, agentul anti-tumoral este selectat din grupul ce constă din inhibitori mitotici, agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice de intercalare, inhibitori ai factorului de creștere, radiație, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori ai răspunsului biologic, anticorpi, citotoxice, antihormonale, și antiandrogenice.

În exemplele frecvente de realizare a metodelor dezvăluite aici, creșterea anormală a celulelor este cancer. În unele exemple, metodele dezvăluite rezultă în unul sau mai multe din efectele ce urmează: (1) inhibarea proliferării celulelor canceroase; (2) inhibarea invazivității celulelor canceroase; (3) inducerea metastazelor celulelor canceroase; (4) inhibarea metastazei celulelor canceroase; sau (5) inhibarea angiogenezei.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o metodă pentru tratamentul unei tulburări mediate de EZH2 la un subiect ce include administrarea la un subiect a unui compus conform invenției, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, într-o cantitate care este eficientă în tratamentul tulburării menționate.

Cu excepția cazului când se indică astfel, toate referințele de aici către compușii conform invenției includ referințe către săruri, solvați, hidrați și complecși ai acestora, și către solvați, hidrați și complecși de săruri ale acestora, ce includ polimorfi, stereoizomeri, și versiuni marcate izotopic ale acestora.

Compușii conform invenției pot exista în formă de săruri farmaceutic acceptabile precum, de ex., săruri de adiție acidă și săruri de adiție bazică ale compușilor cu una dintre formulele descrise aici. Așa cum este folosit aici, termenul "sare farmaceutic acceptabilă" se referă la acele săruri care își păstrează eficiență biologică și proprietățile compusului părinte. Fraza "sare farmaceutic acceptabilă", așa cum este folosită aici, cu excepția cazului când se indică altfel, include săruri ale grupelor acide sau bazice care pot fi prezente în compușii cu formulele descrise aici.

De exemplu, compușii conform invenției care sunt bazici în natură pot fi capabili de formarea unei largi varietăți de săruri cu diverși acizi anorganici și organici. Cu toate că asemenea săruri trebuie să fie farmaceutic acceptabile pentru administrare la animale, este adesea necesar în practică de a izola inițial compusul prezentei invenții de amestecul de reacție ca o sare farmaceutic inacceptabilă și apoi simplu de a o converti pe ultima în compusul bază liberă prin tratament cu un reagent alcalin și ulterior de a o converti pe ultima bază liberă într-o sare de adiție acidă farmaceutic acceptabilă. Sărurile de adiție acidă ale compușilor bazici ai acestei invenții pot fi preparați prin tratarea compusului bazic cu o cantitate substanțial echivalentă de acid mineral sau organic selectat într-un mediu de solvent apos sau într-un solvent organic potrivit, precum metanol sau etanol. La evaporare solventului, sare solidă necesară este obținută. Sarea acidă necesară poate de asemenea fi precipitată dintr-o soluție de bază liberă într-un solvent organic prin adăugarea unui acid mineral sau organic corespunzător la soluție.

Acizii care pot fi folosiți pentru a prepara săruri farmaceutic acceptabile de adiție acidă a acelor compuși bazici ai celor care formează săruri non-toxice de adiție acidă, adică, săruri ce conțin anioni farmaceutic acceptabil, precum sărurile clorohidrat, bromohidrat, iodohidrat, nitrat, sulfat, bisulfat, fosfat, fosfat acid, izonicotinat, acetat, lactat, salicilat, citrat, citrat acid, tartrat, pantotenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, zaharat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat și pamoat [adică, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoate)].

Exemplele de săruri includ, dar nu sunt limitate la săruri acetat, acrilat, benzensulfonat, benzoat (precum clorobenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, hidroxibenzoat, și metoxibenzoat), bicarbonat, bisulfat, bisulfat, bitartrat, borat, bromură, butin-1,4-dioat, edetat de calciu, camsilat, carbonat, clorură, caproat, caprilat, clavulanat, citrat, decanoat, diclorohidrat, dihidrogenfosfat, edetat, edisliat, estolat, esilat, etilsuccinat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glicolat, glicolilarsanilat, heptanoat, hexin-1,6-dioat, hexilresorcinat, hidrabamina, bormohidrat, clorohidrat, γ -hidroxibutirat, iodură, izobutirat, izotionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, mezilat, metafosfat, metan-sulfonat, metilsulfat, monohidrogenfosfat, mucat, napsilat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, nitrat, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, fenilacetați, fenilbutirat, fenilpropionat, fthalat, fosfat/difosfat, poligalacturonat, propansulfonat, propionat, propiolat, pirofosfat, pirofosfat, salicilat, stearat, subacetat, suberat, succinat, sulfat, sulfonat, sulfit, tanat, tartrat, teoclat, tozilat, trietiodod, și valerat.

Exemplele ilustrative de săruri potrivite includ săruri organice derivate din aminoacizi, precum glicina și arginina, amoniac, amine primare, secundare, și terțiare, și amine ciclice, precum piperidina,

morfolina și piperazina, și săruri anorganice derivate din sodiu, calciu, potasiu, magneziu, mangan, fier, cupru, zinc, aluminum și litiu.

Compușii conform invenției care includ un fragment bazic, precum un grup amino, pot forma săruri farmaceutic acceptabile cu diverși aminoacizi, suplimentar acizilor menționați mai sus.

Acei compuși conform invenției care sunt acizi în natură pot fi capabili de formare de săruri bazice cu diverși cationi farmaceutic acceptabili. Exemplele de asemenea săruri includ săruri ale metalelor alcaline sau alcalino-pământoase și în special, sărurile de sodiu și potasiu. Aceste săruri pot fi preparate prin tehnici convenționale. Bazele chimice care pot fi folosite ca reagenți pentru a prepara sărurile bazice farmaceutic acceptabile ale acestei invenții le includ pe cele care formează săruri bazice non-toxice cu compușii acizi menționați aici. Aceste săruri pot fi preparate prin orice metodă potrivită, de exemplu, tratamentul acidului liber cu o bază anorganică sau organică, precum o amină (primară, secundară sau terțiară), un hidroxid de metal alcalin sau un hidroxid de metal alcalino-pământos, sau altele asemenea. Aceste săruri pot de asemenea fi preparate prin tratarea compușilor acizi corespunzători cu o soluție apoasă ce conține cationii farmaceutic acceptabili necesar, și apoi evaporând soluția rezultată până la uscare, preferabil la presiune redusă. În mod alternativ, acestea pot de asemenea fi preparate prin amestecarea împreună a soluțiilor alcanolice inferioare ale compușilor acizi și alcoxidului de metal alcalin necesar, și apoi evaporând soluția rezultată la uscat în același mod ca înainte. În fiecare caz, cantități stoichiometrice de reagenți pot fi implicate pentru a asigura completarea reacției și randamentelor maxime de produs final necesar.

Bazele chimice care pot fi folosite ca reagenți pentru a prepara săruri bazice farmaceutic acceptabile ale compușilor conform invenției care sunt acizi în natură are cele care formează săruri bazice non-toxice cu astfel de compuși. Asemenea săruri bazice non-toxice includ, dar nu sunt limitate la, cele derivate din asemenea cationi farmaceutic acceptabili precum cationi de metal alcalin (de ex., potasiu și sodiu) și cationi de metal alcalino-pământos (de ex., calciu și magneziu), săruri de adiție de amoniu sau amine solubile în apă precum N-metilglucamina-(meglumină), și alcanolamoniu inferior și alte săruri bazice ale aminelor organice farmaceutic acceptabil.

Hemisăruri ale acizilor și bazelor pot de asemenea fi formate, de exemplu, săruri hemisulfat și hemicalciu.

Pentru o recapitulare a sărurilor potivite, vezi Handbook of Farmaceutic Salts: Properties, Selection, and Use de Stahl și Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Metodele pentru prepararea sărurilor farmaceutic acceptabile sunt cunoscute de specialiștii din domeniu.

Sărurile prezentei invenții pot fi preparate conform metodelor cunoscute de specialiștii din domeniu. O sare farmaceutic acceptabilă a compușilor conform invenției poate fi ușor preparată prin amestecarea împreună a soluțiilor compusului și a acidului sau bazei necesare, după cum este mai potrivit. Sarea poate precipita din soluție și fi colectată prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare în sare poate varia de la complet ionizat ne-ionizat.

Se va înțelege de specialiștii din domeniu că compușii conform invenției în formă de bază liberă având o funcționalitate bazică pot fi convertiți în sărurile de adiție acidă prin tratarea cu un exces stoichiometric de acid corespunzător. Sărurile de adiție acidă ale compușilor conform invenției pot fi reconvertite în baza liberă corespunzătoare prin tratarea cu un exces stoichiometric de bază potrivită, precum carbonat de potasiu sau hidroxid de sodiu, tipic în prezența unui solvent apos, și la o temperatură de între aproximativ 0° C și 100° C. Forma de bază liberă poate fi izolată prin mijloace convenționale, precum extracția cu un solvent organic. În plus, săruri de adiție acidă ale compușilor conform invenției pot fi interschimbate prin profitarea de solubilitățile diferențiale ale sărurilor, volatilitățile sau acidităților acizilor, sau prin tratarea curășină schimbătoare de ioni încărcată corespunzător. De exemplu, cele interschimbate pot fi afectate de reacția sării compușilor conform invenției cu un mic exces stoichiometric de un acid cu un pK mai mic decât componentul acid al sării inițiale. Această conversiune este tipic realizată la o temperatură între aproximativ 0°C și punctul de fierbere al solventului utilizat ca mediu pentru procedură. Schimburi similare sunt posibile cu săruri de adiție bazică, tipic prin intermedierea formei de bază liberă.

Compușii conform invenției pot exista în ambele forme solvatată și nesolvată. Când solventul sau apă este strâns legată, complexul va avea o stoichiometrie bine definită independentă de umiditate. Când, totuși, solventul sau apă este slab legată, ca în solvații canal și compușii higroscopici, conținutul apă/solvent va fi dependent de umiditate și condițiile de uscare. În asemenea cazuri, non-stoichiometria va fi o normă. Termenul 'solvat' este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular conținând compusul conform invenției și una sau mai multe molecule de solvent farmaceutic acceptabil, de exemplu, etanol. Termenul 'hidrat' este implicat când solventul este apă. Solvații farmaceutic acceptabili în concordanță cu invenția includ hidrați și solvați unde solventul de cristalizare poate fi izotopic substituit, de ex. D₂O, d₆-acetona și d₆-DMSO.

De asemenea incluși în domeniul de aplicare conform invenției sunt complecși precum clatrații, complecși de includere medicament-gazdă unde, în contrast solvații menționați mai sus, medicamentul și gazda sunt prezenți în cantități stoichiometrice sau non-stoichiometrice. De asemenea incluși sunt complecși ai medicamentului ce conțin două sau mai multe componente organice și/sau anorganice care pot fi în cantități stoichiometrice sau non-stoichiometrice. Complecșii ce rezultă pot fi ionizați, ionizați parțial, sau ne-ionizați. Pentru o revizuire a asemenea complecși, vezi J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (August 1975), descrierea care este incorporată aici prin referință în întregime.

Invenția de asemenea se referă la promedicamente ale compușilor cu formulele descrise aici. Prin urmare, anumiți derivați ai compușilor conform invenției care pot avea activitate farmacologică joasă sau acesta poate lipsi pot, la administrare la un subiect, fi convertiți în compuși conform invenției, de exemplu, prin clivaj hidrolitic. Asemenea derivați sunt numiți aici ca 'promedicamente'. Informarea suplimentară asupra utilizării promedicamentelor poate fi găsită în 'Pro-drug as Novel Dehepaticy Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi și W Stella) și 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Farmaceutic Association), descrieri care sunt incorporate aici prin referință în întregime. Așa cum este folosit aici, "subiect" se poate referi la un om sau subiect animal.

Promedicamentele în concordanță cu invenția pot, de exemplu, fi produse prin înlocuirea funcționalităților corespunzătoare prezente în compușii conform invenției cu anumite fragmente cunoscute specialiștilor în domeniu ca 'pro-fragmente' așa cum este descris, de exemplu, în "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985), descrierea care este incorporată aici prin referință în întregime.

Unele exemple nelimitative de promedicamente potențiale în concordanță cu invenția includ:

(i) unde compusul conține o funcționalitate de acid carboxilic (-COOH), un ester al acesteia, de exemplu, înlocuirea hidrogenului cu (C₁-C₈)alchil;

(ii) unde compusul conține o funcționalitate de alcool (-OH), un eter al acesteia, de exemplu, înlocuirea hidrogenului cu (C₁-C₆)alcanoiloximetil; și

(iii) unde compusul conține o funcționalitate primară sau secundară amino (-NH₂ sau -NHR unde R ≠ H), o amida acesteia, de exemplu, înlocuirea unuia sau a ambilor hidrogeni cu un grup labil metabolic potrivit, precum o amida, carbamat, uree, fosfonat, sulfonat, etc.

Exemplele suplimentare de înlocuire de grupe în concordanță cu exemplele ce urmează și exemplele de alte tipuri de promedicamente pot fi găsite în referințele menționate mai sus.

În final, anumiți compuși conform invenției pot în sine acționa ca promedicamente potențiale ale altor compuși conform invenției.

De asemenea incluși în domeniul de aplicare conform invenției sunt metaboliți ai compușilor cu formulele descrise aici, adică, compuși formați *in vivo* la administrarea unui medicament.

Compușii cu formulele descrise aici pot avea atomi asimetrici de carbon. Legăturile carbon-carbon ale compușilor conform invenției pot fi reprezentate aici utilizând o linie continuă (———), a pana solidă (———), sau o pana întrerupă (———). Utilizarea liniei continue pentru a reprezenta legăturile ca atomi asimetrici de carbon este intenționată pentru a indica că toți stereoizomeri posibili (de ex. enantiomeri specifici, amestecuri racemice, etc.) la atom de carbon sunt incluși. Utilizarea a fie unei pene solide sau întrerupte pentru a reprezenta legăturile ca atomi asimetrici de carbon este intenționată pentru a indica că doar stereoizomerul prezentat trebuie inclus. Este posibil ca compușii conform invenției pot conține mai mult decât un atom asimetric de carbon. În acei compuși, utilizarea liniei continue pentru a reprezenta atomi asimetrici de carbon este intenționată pentru a indica că toți stereoizomeri posibili trebuie incluși. De exemplu, dacă nu este indicat altfel, se intenționează că compușii conform invenției pot exista ca enantiomeri și diastereomeri sau ca racemați și amestecuri ale acestora. Utilizarea liniei continue pentru a reprezenta legătura la un sau mai mulți atomi asimetrici de carbon într-un compus conform invenției și utilizarea unei pene solide sau întrerupte pentru a reprezenta legătura altor atomi asimetrici de carbon în același compus este intenționată pentru a indica că un amestec de diastereomeri este prezent.

Compușii conform invenției care au centri chirali pot exista ca stereoizomeri, precum racemați, enantiomeri, sau diastereomeri.

Stereoizomerii compușilor cu formulele de aici pot include izomeri cis și trans, izomeri optici precum (R) și (S) enantiomeri, diastereomeri, izomeri geometrici, izomeri rotaționali, atropizomeri, izomeri conformaționali, și tautomeri ai compușilor conform invenției, ce includ compuși ce exprimă mai mult decât un tip de izomerie; și amestecuri ale acestora (precum racemați și perechi diastereomeric). De asemenea incluse sunt săruri de adiție acidă sau bazică unde contraionul este optic activ, de exemplu, d-lactat sau l-lizină, sau racemic, de exemplu, dl-tartrat sau dl-arginină.

Când un racemat se cristalizează, cristale de două tipuri diferit pot fi posibile. Primul tip este compusul racemic (racemat adevărat) la care se face referință mai sus unde o formă omogenă de cristale este produsă ce conține ambii enantiomeri în cantități echimolare. Al doilea tip este amestecul racemic sau conglomeratul unde două forme de cristale sunt produse în cantități echimolare fiecare conținând un singur enantiomer.

Compușii conform invenției pot exprima fenomene de tautomerism și izomerie structurală. De exemplu, compușii pot exista în câteva forme tautomerice, ce includ forma enolică și imină, și forma ceto și enamina și izomeri geometrici și amestecuri ale acestora. Toate asemenea forme tautomerice sunt incluse în domeniul de aplicare al compușilor conform invenției. Tautomerii există ca amestecuri ai unui set tautomer în soluție. În formă solidă, de obicei un tautomer predomină. Chiar cu toate că un tautomer poate fi descris, prezenta invenție include toți tautomeri compușilor cu formulele oferite.

În plus, unii dintre compușii conform invenției pot forma atropizomeri (de ex., biarili substituiți). Atropizomerii stereoizomeri conformaționali care apar când rotația în jurul unei singure legături în molecule este prevenită, sau încetinită puternic, ca rezultat al interacțiunilor sterice cu alte părți ale moleculei și substituenții la ambele capete ale unei singure legături sunt asimetrice. Interconversia atropizomerilor este suficient de lentă pentru a permite separarea și izolarea în condiții predeterminate. Bariera de energie a racemizării termale poate fi determinată prin împiedicare sterică a rotației libere a uneia sau a mai multor axe de formare a legăturilor.

Unde un compus conform invenției conține un grup alchenil sau alchenilen, izomeri geometrici *cis/trans* (sau *Z/E*) pot fi posibili. Izomerii *cis/trans* pot fi separați prin tehnici convenționale binecunoscute specialiștilor în domeniu, de exemplu, cromatografie sau cristalizare fracționară.

Tehnici convenționale pentru prepararea/izolarea enantiomerilor individuali include sinteză chirală dintr-un precursor optic pur sau rezoluția racematului (sau racematului unei sări sau derivat) utilizând, de exemplu, cromatografia lichidă de înaltă presiune chirală (HPLC).

În mod alternativ, racematul (sau un precursor racemic) poate fi supus reacției cu un compus optic activ, de exemplu, un alcool, sau, în cazul când compusul conține un fragment acid sau basic, un acid sau o bază precum acid tartric sau 1-feniletilamina. Amestecul diastereomeric rezultat poate fi separat prin cromatografie și/sau cristalizare fracționară și unul sau ambii dintre diastereoizomerii converțiți în enantiomerul(enantiomerii) pur corespunzător prin metode binecunoscute unui specialist în domeniu.

Compușii chirali conform invenției (și precursorii chiral ai acestora) pot fi obținuți în formă enantiomeric îmbogățită utilizând cromatografia, tipic HPLC, pe o rășină asimetrică cu o fază mobilă ce constă dintr-un hidrocarbură, tipic heptan sau hexan, ce conține de la 0 la 50% izopropanol, tipic de la 2 la 20%, și de la 0 la 5% dintr-o alchilamină, tipic 0.1% dietilamina. Concentrarea produsului de eluție permite amestecul îmbogățit.

Conglomeratele stereoizomerice pot fi separate prin tehnici convenționale cunoscut specialiștilor în domeniu; vezi, de exemplu, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, New York, 1994), descrierea care este incorporată aici prin referință în întregime.

"Enantiomeric pur" așa cum este folosit aici, descrie un compus care este prezent ca un singur enantiomer și care este descris în termeni de exces enantiomeric (e.e.). Preferabil, unde compusul este prezent ca un enantiomer, enantiomerul este prezent într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 80%, mai preferabil, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 90%, mai preferabil totuși, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 95%, mai preferabil totuși, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 98%, cel mai preferabil, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 99%. Similar, "diastereomeric pur" așa cum este folosit aici, descrie un compus care este prezent ca un diastereomer și care este descris în termeni de exces diastereomeric (d.e.). Preferabil, unde compusul este prezent ca un diastereomer, diastereomerul este prezent într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 80%, mai preferabil, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 90%, mai preferabil totuși, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 95%, mai preferabil totuși, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 98%, cel mai preferabil, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 99%.

Prezenta invenție de asemenea include compuși marcați izotopic, care sunt identici cu cei menționați în una dintre formulele oferite, dar datorită faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți printr-un atom având o masă atomică sau număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă întâlnit de obicei în natură.

Compușii marcați izotopic conform invenției pot fi preparați în general prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procese analoage celor descrise aici, utilizând un reagent marcat izotopic corespunzător în locul reagentului nemarcat implicat în caz contrar.

Exemplele de izotopi care pot fi încorporați în compuși conform invenției includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluorură și clorură, precum, dar fără a se limita la, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , și ^{36}Cl . Anumiți compuși marcați izotopic conform invenției, de exemplu cei în care sunt încorporați izotopi radioactivi precum ^3H și ^{14}C , pot fi utili în testele medicamentului și/sau distribuției țesutului substrat. Izotopi tritii, adică, ^3H , și carbon-14, adică, ^{14}C , pot fi în special de preferat pentru ușurința de preparare și detectare a acestora. Suplimentar, substituția cu izotopi mai grei precum deuteriu, adică, ^2H , pot oferi anumite avantaje terapeutice potențiale anumit ce rezultă din stabilitatea metabolică potențială mai mare, de exemplu timp de înjumătățire *in vivo* potențial mai mare sau cerințe de dozare reduse potențiale și, prin urmare, pot fi de preferat în anumite circumstanțe.

Compuși marcați izotopic conform invenției pot în general fi preparați prin desfășurarea procedurilor descrise în Schemele și/sau în the Exemplele și Preparările de mai jos, prin substituirea reagentului marcat izotopic cu un reagent nemarcat izotopic.

Compușii conform invenției pot fi folosiți ca produși cristalini sau amorfii, sau amestecuri ale acestora. Aceștia pot fi obținuți, de exemplu, ca dopuri solide, pudre, sau pelicule prin metode precum precipitare, cristalizare, uscare prin înghețare, uscare prin pulverizare, sau uscare prin evaporare. Uscarea cu microunde sau cu unde radio pot fi folosite cu acest scop.

Metode și utilizări terapeutice

Invenția în continuare prezintă metode și utilizări terapeutice ce includ administrarea unui compus conform invenției, sau a sării farmaceutic acceptabilă a acestuia, singur sau în combinație cu unul sau mai mulți alți agenți terapeutici sau agenți paliativi.

Într-un exemplu, invenția prezintă o metodă pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect ce include administrarea la subiect a unei cantități terapeutice acceptabile a unui compus conform invenției, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o metodă pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect ce include administrarea la subiect a unei cantități a unui compus conform invenției, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în combinație cu o cantitate de un agent anti-tumoral, cantitățile cărui sunt eficiente împreună în tratamentul creșterii celulare anormale menționate. În unele asemenea exemple concrete, agentul anti-tumoral este selectat din grupul ce constă din inhibitori mitotici, agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice de intercalare, inhibitori ai factorului de creștere, radiație, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori ai răspunsului biologic, anticorpi, citotoxice, antihormonale, și antiandrogenice.

Compușii conform invenției includ compuși cu oricare dintre formulele descriși aici, anume compuși cu formulele I, I', II, II', I-A, I-A', I-B, I-B', II-A, II-A', II-B, II-B' și III așa cum este oferit și definit aici, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o metodă pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect ce include administrarea la subiect a unei cantități a unui compus conform invenției, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, care este eficientă în tratamentul creșterii celulare anormale.

În încă un aspect, invenția prezintă o metodă de inhibare a proliferării celulelor canceroase la un subiect, ce include administrarea la un subiect a unui compus conform invenției, sau a sării farmaceutic acceptabilă a acestuia, într-o cantitate eficientă pentru a inhiba proliferarea celulelor.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o metodă de inhibarea a invazivității celulelor canceroase la un subiect, ce include administrarea la un subiect a unui compus conform invenției, sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, într-o cantitate eficientă pentru a inhiba invazivitatea celulelor.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o metodă de inducere a metastazelor în celulele canceroase la un subiect, ce include administrarea la un subiect a unui compus conform invenției, sau sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, într-o cantitate eficientă pentru a induce apoptoza.

Într-un alt aspect, invenția prezintă o metodă de inducere a metastazelor la un subiect, ce include administrarea la subiect a unei cantități terapeutice acceptabile a unui compus conform unei formulări descrise aici, sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia.

În exemplele frecvente de realizare a metodelor dezvăluite aici, creșterea anormală a celulelor este cancer, unde cancerul menționat este selectat din grupul ce constă din cancer cu celule bazale, cancer meduloblastom, cancer hepatic, rabdomiosarcom, cancer pulmonar, cancer osos, cancer pancreatic, cancer de piele, cancer al capului sau gâtului, melanom cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer la stomac, cancer de colon, cancer mamar, cancer uterin, carcinom al trompelor uterine, carcinomul de endometru, carcinom de col uterin, carcinom al vaginului, carcinomul vulvar, boala Hodgkin, cancer al esofagului, cancer al intestinului subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroide, cancer al glandei paratiroide, cancer al glandei suprarenale, sarcom de țesuturi moi, cancer de uretră, cancer al penisului, cancer de prostată, leucemie cronică sau

acută, limfoame limfocitare, cancer de vezică urinară, cancer renal sau ureteral, carcinom cu celule renale, carcinom al pelvisului renal, neoplasme ale sistemului nervos central (SNC), limfom primar SNC, tumori ale măduvei spinării, creier gliom stem, adenom hipofizar, sau o combinație a unuia sau a mai multor tipuri de cancer menționate mai sus.

În unele exemple, un compus conform invenției este selectiv pentru forma mutantă a EZH2, astfel încât trimetilarea H3K27, care este asociat cu anumite cancere, este inhibată. Metodele și utilizările descrise aici pot fi folosite pentru a trata cancere ce includ limfom folicular și limfom difuz cu celule B mari (DLBCL).

Compușii conform invenției pot fi utili pentru tratamentul tipurilor de cancer, precum tumori precum carcinomi și sarcomi la creier, mamari, cervicali, colorectali, endometriali, esofagieni, gastrici/la stomac, la cap și gât, hepatocelulari, laringieni, pulmonari, orali, ovarieni, de prostată, testiculari și tiroidieni.

Termenul "cantitate terapeutic eficientă" așa cum este folosit aici se referă la acea cantitate a unui compus administrat care va alina într-o anumită măsură unul sau mai multe dintre simptomele ale tulburării care este tratată. Cu referință la tratamentul cancerului, o cantitate terapeutic acceptabilă se referă la acea cantitate care are efectul de (1) reducerea dimensiunii tumorii, (2) inhibarea (care este, încetinirea într-o anumită măsură, preferabil oprirea) metastazei tumorii, (3) inhibarea într-o anumită măsură (care este, încetinirea într-o anumită măsură, preferabil oprirea) creșterea tumorii sau invazivității tumorii, și/sau (4) remedierea într-o anumită măsură (sau, preferabil, eliminarea) a unuia sau mai multor semne sau simptome asociate cu cancerul.

Așa cum este folosit aici, "subiect" se referă la un om sau subiect animal. În anumit exemplu de preferat, subiectul este un om.

Termenul "tratare", așa cum este folosit aici, cu excepția cazului când se indică altfel, înseamnă inversarea, ameliorarea, inhibarea procesului, sau prevenirea tulburării sau condiției la care se aplică asemenea termen, sau unul sau mai multe simptome ale unei asemenea tulburări sau condiții. Termenul "tratament", așa cum este folosit aici, cu excepția cazului când se indică altfel, se referă la acțiunea de tratare așa cum "tratare" este definit imediat mai sus. Termenul "tratare" de asemenea include tratamentul adjuvant și neo-adjuvant al unui subiect.

Termenii "creștere celulară anormală" și "tulburare hiperproliferativă" sunt folosiți interschimbabil în această cerere de brevet.

"Creștere celulară anormală", așa cum este folosită aici, cu excepția cazului când se indică altfel, se referă la creștere celulară care este independentă de mecanismele reglatorii normale (de ex., pierderea inhibiției de contact). Creșterea celulară anormală poate fi benignă (nu canceroasă), sau malignă (canceră). Aceasta include creșterea anormală a: (1) celulelor celulare (tumori) care prezintă expresie sporită de EZH2; (2) celule benigne și maligne ale altor boli proliferative în care EZH2 este supra-exprimit; (3) tumori care proliferază activarea aberantă a EZH2; și (4) celule benigne și maligne ale altor boli proliferative în care activarea aberantă a EZH2 se produce.

Așa cum este folosit aici "cancer" se referă la orice creștere malignă și/sau invazivă sau tumoare cauzată de creșterea celulară anormală. Așa cum este folosit aici "cancer" se referă la tumori solide numite în funcție de celulele care le formează, cancer al sângelui, al măduvei osoase, sau al sistemului limfatic. Exemplele de tumori solide includ dar nu se limitează la sarcomi și carcinomi. Exemplele de cancer al sângelui includ dar nu se limitează la leucemii, limfomi și mielomi. Termenul "cancer" include dar este fără a se limita la un cancer primar care are originea într-o anumită parte a corpului, un cancer metastatic care s-a răspândit din locul din care a pornit către altă parte a corpului, o recurență de la cancerul primar original după atenuare, și un cancer primar secundar care este un nou cancer primar la o persoană cu o istorie de cancere precedente de tip diferit de ultimul. Compușii conform invenției pot inhiba EZH2, și prin urmare pot fi utili ca agenți antiproliferativi (de ex., cancer) sau agenți anti-tumorali (de ex., efect împotriva tumorii solide) la mamifere, în special la oameni. În particular, compușii conform invenției pot fi utili în prevenirea și tratamentul unei varietăți de tulburări hiperproliferative umane, precum creștere celulară anormală malignă sau benignă.

Compușii, compozițiile și metodele descrise aici pot fi utile pentru tratamentul tipurilor de cancer ce includ dar nu se limitează la cancerul la:

Sistemul circulator, de exemplu, inima (sarcom [angiosarcom, fibrosarcom, rabdomiosarcom, liposarcom], mixom, rabdomiom, fibrom, lipom și teratom), mediastinu și pleură, și alte organe intratoracice, tumori vasculare și țesutul vascular asociat tumorilor;

Tractul respirator, de exemplu, cavitatea nazală și a urechii medii, sinusurile accesorii, laringe, trahee, bronhia și pulmonar precum cancer pulmonar cu celule mici (CPCM), cancer pulmonar cu celule nu mici (CACNM), carcinomul bronhogenic (celule scuamoase, cu celule nediferențiate mici, cu celule

nediferențiate mare, adenocarcinom), carcinom (bronchiolar) alveolar, adenom bronșic, sarcom, limfoma, hamartom chondromatosus, mezoteliom;

Sistemul gastrointestinal, de exemplu, esofag (carcinom cu celule scuamoase, adenocarcinom, leiomiiosarcom, limfom), stomac (carcinom, limfom, leiomiiosarcom), gastric, pancreas (adenocarcinom ductal, insulinom, glucagonom, gastrinom, tumori carcinoide, vipom), intestinul subțire (adenocarcinom, limfom, tumori carcinoide, sarcom Karposi, leiomiom, hemangiom, lipom, neurofibrom, fibrom), intestinului gros (adenocarcinom, adenom tubular, adenomul vilos, hamartom, leiomiom);

tractul urogenital, de exemplu, renal (adenocarcinom, rimoare Wilm [nefroblastom], limfom, leucemie), de vezică urinară și/sau uretră (carcinom cu celule scuamoase, carcinom cu celule de tranziție, adenocarcinom), de prostată (adenocarcinom, sarcom), de testicul (seminom, teratom, carcinomul embrionar, teratocarcinom, choriocarcinom, sarcom, carcinom cu celule interstițiale, fibrom, fibroadenom, tumorile adenomatoidă, lipom);

hepatom hepatic, de exemplu (carcinomul hepatocelular), colangiocarcinom, hepatoblastom, angiosarcom, adenom hepatocelular, hemangiom, tumorile endocrine pancreatice (precum feocromocitom, insulinom, tumora vasoactive peptida intestinală, tumora cu celule insulare și glucagonom);

la oase, de exemplu, sarcom osteogenic (osteosarcom), fibrosarcom, histiocitom fibros malign, condrosarcom, sarcom Ewing, limfom malign (sarcom cu celule reticulate), mielom multiplu, maligne gigant chordoma celule tumorale, osteochondrom (exostoze osteocartilaginoase), condrom benigne, condroblastom, condromixofibrom, osteoid osteom și tumori cu celule gigant;

sistem nervos, de exemplu, neoplasme ale sistemului nervos central (SNC), limfom primar al SNC, cancer de craniu (osteom, hemangiom, granulom, xantom, boala Paget), meninge (meningiom, meningiosarcom, gliomatoză), cancer la creier (astrocitom, meduloblastom, gliom, ependimom, germinom [pinealom], glioblastom multiform, oligodendrogliom, neurinom, retinoblastom, tumori congenitale), neurofibromul măduvei spinării, meningiom, gliom, sarcom);

sistem reproductiv, de exemplu, ginecologic, uter (carcinom endometrial), col uterin (carcinomul de col uterin, displazie pre-tumorală de col uterin), ovarelor (carcinom ovarian [chistadenocarcinom seroasă, chistadenocarcinom mucinos, carcinom neclasificat], tumori cu celule granuloase-tecale, tumorile celulelor Sertoli-Leydig, disgerminom, teratom malign), vulva (carcinom cu celule scuamoase, carcinomul intraepitelială, adenocarcinom, fibrosarcom, melanom), vagin (carcinom cu celule clare, carcinom cu celule scuamoase, sarcom botrioid (rhabdomyosarcom embrionar), trompe uterine (carcinom) și alte zone asociate cu organele genitale feminine; placenta, penis, prostată, testicule, și alte zone asociate cu organele genitale masculine;

sistem hepatic, de exemplu, sânge (leucemie mieloidă [acută și cronică], leucemie limfoblastică acută, leucemie limfocitară cronică, boli mieloproliferative, multiple mielom, sindromul mielodisplazic), boala Hodgkin, limfom non-Hodgkin [limfom malign];

cavitatea bucală, de exemplu, buza, limba, gumă, partea de jos a gurii, cerul gurii, și alte părți ale gurii, glanda parotida, și alte părți ale glandelor salivare, amigdală, orofaringe, nasofaringe, piriform sinusurilor, hipofaringe, și alte părți ale buzei, cavității bucale și faringe;

piele, de exemplu, melanomul malign, melanomul cutanat, melanomul cutanat, carcinom cu celule scuamoase, sarcom Kaposi, moli nev displazic, lipom, angiom, dermatofibrom, și cheloizi;

glandele suprarenale: neuroblastom; și

alte țesuturi ce includ țesutului conjunctiv și moale, retroperitoneu și peritoneu, ochi, melanom intraocular, și adnexa, regiunea mamară, a capului sau/și gâtului, anală, glanda tiroidă, paratiroid, glandei suprarenale și alte glande endocrine și structuri înrudite, neoplasm secundar nespecificată maligne și ganglionilor limfatici, tumori maligne secundare respiratorii și sisteme digestiv și neoplasm malign secundar al altor zone.

Mai exact, exemplele de "cancer" când sunt utilizate aici în relație cu prezenta invenție includ cancerul selectat dintre cancer pulmonar (NSCLC și SCLC), cancer al gâtului capului sau, cancer ovarian, cancer de colon, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer la stomac, cancer mamar, cancer renal sau de ureter, carcinom cu celule renale, carcinom al pelvisului renal, neoplasme ale sistemului nervos central (SNC), limfom primar al SNC, limfom non-Hodgkin, tumori ale măduvei spinării, sau o combinație a unuia sau a mai multor cancere menționate anterior.

Chiar mai exact, exemplele de "cancer" când sunt utilizate aici în relație cu prezenta invenție includ cancerul selectat dintre cancer pulmonar (NSCLC și SCLC), cancer mamar, cancer ovarian, cancer de colon, cancer rectal, cancer al regiunii anale, sau o combinație a unuia sau a mai multor cancere menționate anterior.

Într-un exemplu al prezentei invenții condiții necanceroase includ asemenea condiții hiperplastice precum hiperplazia benignă a pielii (de ex., psoriazis) și hiperplazia benignă a prostatei (de ex., BPH).

Într-un alt exemplu, invenția prezintă o metodă pentru inhibarea proliferării celulelor, conținând celule de contact cu un compus conform invenției sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia într-o cantitate eficientă pentru a inhiba proliferația celulelor.

Într-un alt exemplu, invenția prezintă metode pentru inducerea apoptozei celulare, conținând celule de contact cu un compus descriși aici într-o cantitate eficientă pentru a induce apoptoza celulelor.

"De contact" se referă la aducerea unui compus sau sări farmaceutic acceptabile conform invenției și a unei celule ce exprimă EZH2 împreună într-un asemenea mod în care compusul poate afecta activitatea EZH2, fie direct sau indirect. Contactul pot fi realizat *in vitro* (adică, într-un mediu artificial precum, de ex., fără limitare, într-un tub de testare sau mediu de cultivare) sau *in vivo* (adică, într-un organism viu precum, fără limitare, un șoarece, șobolan sau șoarece.)

În unele exemple, celulele sunt într-o linie celulară, precum o linie celulară canceroasă. În alte exemple, celulele sunt într-un țesut sau tumoră, și țesutul sau tumoră poate fi la un subiect, inclusiv un om.

Forme și Regimuri de Dozare

Administrația compuşilor conform invenției poate fi efectuată prin orice metoda care permite livrarea compuşilor către zona de acțiune. Acele metode includ căi orale, căi intraduodenale, injecție parenterală (ce include intravenos, subcutanat, intramuscular, intravascular sau infuzie), administrație topică, și administrație rectală.

Regimuri de dozare pot fi ajustate pentru a oferi răspunsul optim necesar. De exemplu, un singur bol poate fi administrat, câteva doze divizate pot fi administrate în timp sau doza poate fi proporțional redusă sau crescută precum este indicat de exigențele situației terapeutice. Este în special avantajos de a formula compoziții parenterale în forma de unități de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozajului. Forma unitară de dozare, așa cum este folosit aici, se referă la unități discrete din punct de vedere fizic potrivite ca doze unitare pentru subiecți mamiferi care urmează a fi tratați; fiecare unitate ce conține o cantitate predeterminată de compus activ calculată pentru a produce efectul terapeutic necesar în asociere cu purtătorul farmaceutic necesar. Specificațiile formei unitare de dozare conform invenției pot fi dictate de și dependente direct de (a) caracteristicile unice ale agentului chemo-terapeutic și efectul particular terapeutic sau profilactic care trebuie atins, și (b) limitările inerente în domeniul compunerii unui asemenea compus activ pentru tratamentul sensibilității la indivizi.

Prin urmare, un specialist în domeniu va aprecia, în baza prezentei descrieri, că doza și regimul de dozare este ajustat în concordanță cu metode binecunoscute în domeniu terapeutic. Care este, doza maximum tolerabilă poate fi ușor stabilit, și cantitate eficientă care poate oferi un beneficiu terapeutic detectabil la pacient poate de asemenea fi determinat, la fel cum pot fi determinate cerințele temporale pentru administrarea fiecărui agent pentru a oferi un beneficiu terapeutic detectabil la pacient. În consecință, în timp ce o anumită doză și regimuri de administrare sunt exemplificate aici, aceste exemple nu limitează în nici un mod doza și regimul de administrare care poate fi oferit pacientul la urmărirea prezentei invenții.

Trebuie menționat faptul că valorile de dozaj pot varia în funcție de tipul și gravitatea condiției condiție care trebuie ameliorată, și poate include o singură doză sau doze multiple. Trebuie înțeles suplimentar faptul că pentru orice subiect particular, regimuri de dozare specifice trebuie ajustate în timp conform nevoii individului și hotărârea profesională a persoanei care administrează sau supraveghează administrarea compozițiilor, și intervalele de dozare stabilite aici în continuare sunt doar cu titlu de exemplu și nu sunt intenționate a limita domeniu sau practica compoziției revendicate. De exemplu, dozele pot fi ajustate în funcție de parametrii farma-cinetici sau farmacodinamici, care pot include efecte clinice precum efecte toxice și/sau valori de laborator. Prin urmare, prezenta invenție cuprinde încapsularea dozei intra-pacient precum va fi determinat de un specialist. Determinarea dozajelor potrivite și regimurilor pentru administrare agentului chemo-terapeutic are binecunoscute în domeniu și se va presupune că sunt cunoscute de un specialist căruia i s-au oferit învățămintele descrise aici.

Cantitatea de compusul conform invenției administrată va depinde de subiectul tratat, gravitatea tulburării sau condiției, rata de administrare, disponibilitatea compusului și discreția medicului care prescrie tratamentul. Totuși, un dozaj eficient este cuprins între aproximativ 0.001 și aproximativ 100 mg per kg greutate corporală per zi, preferabil de la aproximativ 1 la aproximativ 35 mg/kg/zi, într-o singură doză sau doze divizate. Pentru un om de 70 kg, cantitate ar putea fi de la aproximativ 0.05 la aproximativ 7 g/zi, preferabil de la aproximativ 0.1 la aproximativ 2.5 g/zi. În anumite împrejurări, nivelele de dozare mai joase decât câmpul menționat mai sus pot fi mai mult decât adecvate, în timp ce în alte cazuri doze

mai mari pot fi utilizate fără a cauza orice efect advers, cu condiția că asemenea doze mai mari sunt divizate mai întâi în doze mai mici pentru administrarea pe parcursul zilei.

Formulări și Căi de Administrare

5 Așa cum este folosit aici, un "purător farmaceutic acceptabil" se referă la un purător sau diluant care nu cauzează iritație semnificativă la organism și nu abrogă activitatea biologică și proprietățile compusului activ.

Purătorul farmaceutic acceptabil poate cuprinde orice purător sau excipient farmaceutic convențional. Alegerea purătorului și/sau excipientului va depinde mult de factori precum modul particular de administrare, efectul excipientului asupra solubilității și stabilității, și natură formei de dozaj.

10 Purători farmaceutici potriviți includ diluanți inert sau agenți de umplere, apă și diverși solvenți organici (precum hidrați și solvați). Compozițiile farmaceutice pot, dacă este necesar, pot conține ingrediente suplimentare precum arome, agenți de legare, excipienți și altele asemenea. Prin urmare pentru administrarea orală, tabletele ce conțin diverși excipienți, precum citric acid pot fi implicate împreună cu diverși dezintegranti precum amidon, acid alginic și anumiți silicați complex și cu agenți de legare precum zaharoză, gelatină și acacia. Exemplele, fără limitare, de excipienți includ carbonat de calciu, fosfat de calciu, diverse zaharuri și tipuri de amidon, derivați din celuloză, gelatină, uleiuri vegetale și polietilenglicoli. Suplimentar, agenți de lubrifiere precum stearat de magneziu, lauril sulfat de sodiu și talc sunt adesea utili cu scopul tabletării. Compoziții solide de tip similar pot de asemenea fi implicate în capsule de gelatină cu conținut sur sau moale. Exemplele nelimitative de materiale, astfel, includ laztoza sau praf de lapte și polietilenglicoli cu greutate moleculară înaltă. Când sunt necesare suspensii apoase sau elixiruri pentru administrarea orală compusul activ din ele poate fi combinat cu diverși agenți de îndulcire sau aromatizare, materiale de colorare sau coloranți și, dacă este necesar, agenți de emulsionare sau agenți de suspendare, împreună cu diluanți precum apă, etanol, propilenglicol, glicerină, sau combinații ale acestora.

25 Compoziția farmaceutică poate, de exemplu, fi în formă potrivită pentru administrarea orală ca o tabletă, capsulă, pilulă, pudră, formulare cu eliberare susținută, soluție sau suspensie, for injecție parenterală ca soluție sterilă, suspensie sau emulsie, for administrare topică ca un unguent sau cremă, sau pentru administrare rectală ca supozitor.

30 Forme exemplare pentru administrare parenteral includ soluții sau suspensii ale unui compus activ în a soluție sterilă apoasă, de exemplu, propilenglicol apos sau soluții de dextroză. Asemenea forme de dozaj pot fi tamponate potrivit, dacă este necesar.

Compoziția farmaceutică poate fi în formă unitară de dozaj potrivită pentru o singură administrare de cantități precise.

35 Compoziții farmaceutice pentru de-hepatizarea agenților activi și metodele pentru prepararea acestora vor fi clare specialiștilor în domeniu. Asemenea compoziții și metode pentru prepararea acestora pot fi găsite, de exemplu, în 'Remington's Farmaceutic Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), descrierea care este incorporată aici prin referință în întregime.

40 Compușii conform invenției pot fi administrați oral. Administrare orală poate implica înghițirea, astfel încât compusul pătrunde în tractul gastrointestinal, sau administrarea bucală sau sublinguală pot fi implicate prin care compusul pătrunde în fluxul sangvin direct din gură.

Formulări potrivite pentru administrarea orală includ forme solide precum tablete, capsule ce conțin particule, lichizi, sau pudre, pastile (inclusiv umplute cu lichid), gume de mestecat, multi- și nano-particule, geluri, soluție solidă, lipozomi, pelicule (inclusiv muco-adezive), ovuli, spray-uri și formulări lichide.

45 Formulările lichide includ suspensii, soluții, siropuri și elixiruri. Asemenea formulări pot fi folosite ca agenți de umplere în capsule moi sau tari în capsule și tipic includ un purător, de exemplu, apă, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilceluloză, sau un ulei potrivit, și unul sau mai mulți agenți de emulsionare și/sau agenți de suspendare. Formulările lichide pot de asemenea fi preparate prin reconstituirea unui solid, de exemplu, dintr-un plic.

50 Compușii conform invenției pot de asemenea fi utilizați în forme de dozaj cu dispersie rapidă, dezintegrare rapidă precum cele descrise în Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang și Chen (2001), descrierea care este incorporată aici prin referință în întregime.

55 Pentru forme de dozaj ca tabletă, agentul activ poate cuprinde de la 1 TS% la 80 TS% din forma de dozaj, mult mai tipic de la 5 TS% la 60 TS% din forma de dozaj. În plus la agentul activ, tabletele în general conțin un dezintegrant. Exemplele de dezintegranti includ sodiu amidon glicolat, carboximetil celuloză sodică, calciu carboximetil celuloză, croscarmeloză sodică, crospovidona, polivinilpirolidona, metil celuloză, celuloză microcristalină, alchil inferior substituit hidroxipropilceluloză, amidon, amidon pregelatinizat și alginat de sodiu. În general, dezintegrantul poate cuprinde de la 1 TS% la 25 TS%, preferabil de la 5 TS% la 20 TS% din forma de dozaj.

Agenții de legare sunt în general utilizați pentru a avea impact asupra calităților coezive ale unei formulări ca tabletă. Agenții de legare potriviți includ celuloză microcristalină, gelatină, zaharuri, polietilenglicol, gume naturale și sintetice, polivinilpirolidonă, amidon pregelatinizat, hidroxipropil celuloză și hidroxipropil metilceluloză. Tabletele pot de asemenea conține diluanți, precum lactoză (monohidrat, spray-uscate monohidrat, anhidru și altele asemenea), manitol, xilitol, dextroză, zaharoză, sorbitol, celuloză microcristalină, amidon și fosfat de calciu dibazic dihidrat.

Tablete pot de asemenea în mod opțional include agenți activi de suprafață, precum lauril sulfat de sodiu și polisorbitat 80, și glidanți precum dioxid de siliciu și talc. Când sunt prezenți, agenții activi de suprafață are tipic în cantități de la 0.2 TS% la 5 TS% din tabletă, și glidanții tipic de la 0.2 TS% la 1 TS% din tabletă.

Tabletele de asemenea în general conțin lubrifianti precum stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de zinc, stearil fumarat de sodiu, și amestecuri de stearat de magneziu cu lauril sulfat de sodiu. Lubrifiantii în general sunt prezenți în cantități de la 0.25 TS% la 10 TS%, preferabil de la 0.5 TS% la 3 TS% din tabletă.

Alte ingrediente convențional includ anti-oxidanți, coloranți, agenți de aromatizare, conservanți și agenți de mascare a gustului.

Tablete considerate exemplare pot conține până la 80 TS% agent activ, de la aproximativ 10 TS% la aproximativ 90 TS% agent de legare, de la aproximativ 0 TS% la aproximativ 85 TS% diluant, de la aproximativ 2 TS% la aproximativ 10 TS% dezintegrant, și de la aproximativ 0.25 TS% la aproximativ 10 TS% lubrifiant.

Amestecurile de tablete pot fi comprimate direct sau cu rola pentru a forma tablete. Amestecurile de tablete sau porțiile de amestecuri pot în mod alternativ fi granulate la umezire, la uscare, sau prin topire, congelare după topire, sau extrudați înainte de tabletare. Formularea finală poate include unul sau mai multe straturi și poate fi acoperită sau neacoperită; sau încapsulată.

Formularea tabletelor este descrisă în detaliu în "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman și L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), descrierea care este incorporată aici prin referință în întregime.

Formulările solide pentru administrarea orală pot fi formulate pentru a avea eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată include eliberarea întârziată, susținută, pulsată, controlată, ținută și programată.

Formulările cu eliberare modificată sunt descrise în U.S. Patent No. 6,106,864. Detaliile altor tehnologii de eliberare precum dispersii cu energie ridicată și particule osmotice și acoperite pot fi găsite în Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Utilizarea gumelor de mestecat pentru a atinge eliberarea conținută este descrisă în WO 00/35298. Descrierile acestor referințe sunt incorporate aici prin referință în întregime.

Administrare parenterală

Compușii conform invenției pot de asemenea fi administrați direct în fluxul de sânge, în mușchi, sau într-un organ intern. Căile potrivite pentru administrarea parenterală includ intravenos, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracranial, intramuscular și subcutanat. Dispozitive potrivite pentru administrarea parenterală includ injecatoare cu ac (ce include micro-ac), injecatoare fără ac și tehnici de infuzie.

Formulările parenterale sunt tipic soluții apoase care pot conține excipienți precum săruri, carbohidrați și agenți de tamponare (preferabil la un pH de la 3 la 9), dar, pentru unele cereri de brevet, acestea pot fi mai mult formulate potrivit ca o soluție sterilă non-apoasă sau ca formă uscată pentru a fi utilizată în conjuncție cu un vehicul potrivit precum apă sterilă, fără pirogen.

Prepararea formulărilor parenterale sub condiții sterile, de exemplu, prin liofilizare, poate fi ușor realizată prin tehnici farmaceutică standard binecunoscut specialiștilor în domeniu.

Solubilitatea compușilor conform invenției utilizați în prepararea soluțiilor parenterale pot fi potențial sporite prin utilizarea tehnicilor de formulare potrivite, precum încorporarea agenților de sporire a solubilității.

Formulările pentru administrarea parenterală pot fi formulate pentru a avea eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată include eliberarea întârziată, susținută, pulsată, controlată, ținută și programată. Prin urmare compușii conform invenției pot potențial fi formulați ca un solid, semi-solid, sau lichid tixotrop pentru administrarea ca un depozit implantat oferind eliberarea modificată a compusului activ. Exemple de asemenea formulări includ stenturi acoperite cu medicament și micro-sfere PGLA.

Compușii conform invenției pot de asemenea potențial fi administrați topic pe piele sau mucoasă, care este, dermal sau transdermal. De obicei formulările care urmează acest scop includ geluri, hidrogeluri, loțiuni, soluții, creme, unguente, pudre, pansamente, spume, pelicule, plasturi de piele, vafele,

implanturi, bureți, fibre, bandaje și micro-emulsii. Lipozomi pot de asemenea fi utilizați. De obicei purtătorii includ alcool, apă, ulei mineral, petrol lichid, petrol alb, glicerină, polietilenglicol și propilenglicol. Potențatori ai pătrunderii pot fi încorporați; vezi, de exemplu, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finnin și Morgan (October 1999). Alte metode de administrare topică includ livrarea prin electroporare, iontoforeză, sonoforeză și injecții cu micro-ac sau fără ac (de ex. Pudrăject™, Bioject™, etc.). Descrierile acestor referințe sunt încorporate aici prin referință în întregime.

Formulările pentru administrarea topică pot fi formulate pentru a avea eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ eliberarea întârziată, susținută, pulsată, controlată, țintită și programată.

Compușii conform invenției pot de asemenea potențial fi administrați intranazal sau prin inhalare, tipic în formă de pudră uscată (fie singuri, ca amestec, de exemplu, în amestec uscat cu lactoză, sau ca particule de component amestecate, de exemplu, amestecate cu fosfolipide, precum fosfatidilcolina) dintr-un inhalator de pudră sau ca un spary cu aerosol dintr-un container sub presiune, pompă, spray, atomizator (preferabil un pulverizator utilizând electrohidrodinamica pentru a produce un abur fin), sau nebulizator, cu sau fără utilizarea unui propulsor potrivit, precum 1,1,1,2-tetrafluoroetan sau 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan. Pentru utilizarea intranazală, pudra poate include un agent bioadeziv, de exemplu, citosan sau ciclodextrină.

Containerul sub presiune, pompa, spray-ul, pulverizatorul, sau nebulizatorul poate conține o soluție sau suspensie de compusul conform invenției conținând, de exemplu, etanol, etanol apos, sau un agent alternativ potrivit for dispersarea, solubilizarea, sau extinderea eliberării compusului activ, propulsor ca solvent și opțional un surfactant, precum trioleat de sorbitan, acid oleic, sau un acid oligolactic.

Înainte de utilizarea într-o formulare sub formă de pudră sau suspensie, compusul poate fi micronizat la dimensiunea potrivită pentru livrarea prin inhalare (tipic mai puțin de 5 microni). Acest lucru poate fi realizat prin orice metodă de mărunțire, precum măcinare cu jet în spirală, măcinarea cu jet în pat fluidizat, procesarea fluidului supercritic pentru a forma nano-particule, omogenizare la presiune înaltă, sau uscare prin pulverizare.

Capsulele (făcute, de exemplu, din gelatină sau HPMC), blistere și cartușe pentru utilizarea într-un inhalator sau insuflator pot fi formulate pentru a conține un amestec pudră pentru compusul conform invenției, o bază pudră potrivită precum lactoză sau amidon și un modificator performanței precum l-leucină, manitol, sau stearat de magneziu. Lactoza poate fi anhidră sau în formă de monohidrat, preferabil ultima. Alți excipienți potriviți includ dextran, glucoză, maltoză, sorbitol, xilitol, fructoză, zaharoză și trehaloză.

O formulare ca soluție potrivită pentru utilizarea într-un pulverizator utilizând electrohidrodinamica pentru a produce un vapor fin poate ocupa de la 1 μg la 20mg din compusul conform invenției per acționare și volumul de acționare poate varia de la 1 μL la 100 μL. O formulare tipică include un compus conform invenției, propilenglicol, sterile apă, etanol și sodiu clorura. Solvenții alternativi care pot fi folosiți în loc de propilenglicol include glicerol și polietilenglicol.

Arome potrivite, precum mentol și levomentol, sau îndulcitori, precum zaharină sau zaharină sodică, pot fi adăugate la acele formulări conform invenției intenționate pentru administrarea prin inhalare/intranazală.

Formulările pentru administrarea prin inhalare/intranazală pot fi formulate pentru a avea eliberare imediată și/sau modificată utilizând, de exemplu, poli(DL-lactic-coglicolic acid (PGLA)). Formulările cu eliberare modificată include eliberarea întârziată, susținută, pulsată, controlată, țintită și programată.

În cazul inhalatorilor și aerosolilor cu pudră, unitatea de dozaj este determinată prin intermediul unei supape care livrează o cantitate măsurată. Unitățile în concordanță cu invenția are tipic aranjate pentru a administra o cantitate măsurată sau "puff" ce conține o cantitate necesară compus conform invenției. Doza zilnică totală poate fi administrată într-o singură doză sau, mai de obicei, ca doze divizate pe parcursul zilei.

Compușii conform invenției pot potențial fi administrați rectal sau vaginal, de exemplu, în formă de un supozitor, pesar, sau clismă. Untul de cacao este o bază supozitor tradițională, dar diverse alternative pot fi folosite dacă este necesar.

Formulările pentru administrarea rectală/vaginală pot fi formulate pentru a avea eliberare imediată și/sau modificată utilizând. Formulările cu eliberare modificată include eliberarea întârziată, susținută, pulsată, controlată, țintită și programată.

Compușii conform invenției pot de asemenea fi administrați direct în ochi sau ureche, tipic în formă de picături de suspensie sau soluție micronizată în soluție salină sterilă izotonică, pH-adjustată,.

Alte formulări potrivite pentru administrarea oculară și aurală pot include unguente, implanturi biodegradabile (de ex. bureți de absorbție, collagen) și non-biodegradabile (de ex. silicon), vafele, lentile și sisteme de particule sau veziculare, precum niozomi sau lipozomi. Un polimer precum acid poli acrilic reticulat, polivinilalcool, acid hialuronic, polimer celulozic, de exemplu, hidroxipropilmetilceluloză, hidroxietilceluloză, sau metil celuloză, sau o polimer heteropolizaharidă, de exemplu, gumă gelan, poate fi incorporat împreună cu un conservant, precum clorură de benzalconiu. Asemenea formulări pot de asemenea fi livrate prin iontoforeza.

Formulările pentru administrarea oculară/aurală pot fi formulate pentru a avea eliberare imediată și/sau modificată utilizând. Formulările cu eliberare modificată include eliberarea întârziată, susținută, pulsată, controlată, țintită și programată.

Alte tehnici

Compușii conform invenției pot fi combinați cu entități macromoleculare solubile, precum ciclodextrină și derivați potriviți ai acestora sau polietilenglicol - ce conține polimeri, pentru a spori solubilitatea acestora, rata de dizolvare, mascarea gustului, bio-disponibilitatea și/sau stabilitatea pentru utilizare în oricare dintre modele de administrare menționat mai sus.

Complecșii medicament-ciclodextrină, de exemplu, pot fi utili pentru diferite forme de dozaj și căi de administrare. Ambii complecși de includere și ne - includere pot fi potențial utilizați. Ca alternativă a complexării directe cu medicamentul, ciclodextrina poate fi folosită ca aditiv auxiliar, adică ca un purtător, diluant, sau solubilizator. Cel mai des utilizați cu acest scop sunt ciclodextrine alfa, beta și gama, exemplele de care pot fi găsite în PCT Publication Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 și WO 98/55148, descrieri care sunt incorporate aici prin referință în întregime.

Dozaj

Cantitatea de compusul activ administrat va fi dependentă de subiectul care este tratat, gravitatea tulburării sau condiției, rata de administrare, disponibilitatea compusului și discreția medicului care prescrie tratamentul. În orice caz, un dozaj eficient este tipic în intervalul de la aproximativ 0.001 la aproximativ 100 mg per kg greutate corporală per zi, preferabil aproximativ 0.01 la aproximativ 35 mg/kg/zi, în doză unitară sau doze divizate. Pentru un om de 70 kg, cantitate va fi de la aproximativ 0.07 la aproximativ 7000 mg/zi, preferabil aproximativ 0.7 la aproximativ 2500 mg/zi. În anumite împrejurări, nivelele de dozaj mai joase de limita inferioară a intervalului menționat anterior pot fi mai mult decât adecvate, în timp ce în alte cazuri o doză mai mare poate fi folosită fără a cauza efecte secundare negative, asemenea doze mai mari pot fi tipic divizate în câteva doze mai mici pentru administrare pe parcursul zilei.

Părțile Trusei

Pe cât de mult poate fi necesar de a administra o combinație de compuși activi, de exemplu, cu scopul tratării unei boli sau condiții particulare, este în domeniul de aplicării prezentei invenții că două sau mai multe compoziții farmaceutice, cel puțin una dintre care conține un compus în concordanță cu invenția, pot fi combinate în mod comod în formă de o trusă potrivită pentru co-administrarea compozițiilor. Prin urmare trusa conform invenției include două sau mai multe compoziții farmaceutice separate, cel puțin una dintre care conține un compus conform invenției, și metode de menținere separată a compozițiilor menționate, precum un container, sticlă divizată, sau divizat pachet cu folie. Un exemplu de asemenea trusă este familiarul ambalaj blister utilizat pentru împachetarea tabletelor, capsulelor și altele asemenea.

Trusa conform invenției poate fi în special potrivită pentru administrarea diferitelor forme de dozaj, de exemplu, oral și parenteral, pentru administrarea compozițiilor separate la intervale diferite de dozaj, sau pentru titrarea compozițiilor separate una împotriva celeilalte. Pentru a ajuta respectarea, trusa tipic include ghidări pentru administrare și poate fi prevăzută cu un ajutor de memorie.

Terapie Combinată

Așa cum este folosită aici, termenul "terapie combinată" se referă la administrarea unui compus conform invenției împreună cu cel puțin un agent farmaceutic sau medicinal adițional (de ex., un agent anti-cancer), fie secvențial sau simultan.

Așa cum este menționat mai sus, compușii conform invenției pot potențial fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți anti-cancer adițional care sunt descriși de mai jos. Când o terapie combinată este utilizată, unul sau mai mulți agenți anti-cancer adiționali pot fi administrați secvențial sau simultan cu compusul conform invenției. Într-un exemplu, agentul anti-cancer adițional este administrat la un mamifer (de ex., un om) înainte de administrarea compusului conform invenției. În alt exemplu, agentul anti-cancer adițional este administrat la un mamifer după administrarea compusului conform invenției. În alt exemplu, agentul anti-cancer adițional este administrat la un mamifer (de ex., un om) simultan cu administrare compusului conform invenției.

Invenția de asemenea se referă la o compoziție farmaceutică pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un mamifer, ce include un om, care conține o cantitate a unui compus conform

invenției, precum este definit mai sus (ce include hidrați, solvați și polimorfi ai compusului sau sărurilor farmaceutice acceptabile menționate ale acestuia), în combinație cu unul sau mai mulți (preferabil de la unul al trei) agenți anti-cancer selectat din grupul ce constă din agenți anti-angiogenici și inhibitori de transducție a semnalului și un purtător farmaceutic acceptabil, unde cantitățile de agentul activ și combinația de agenți anti-cancer când sunt luate împreună este terapeutic eficient în tratamentul creșterii celulare anormale menționate.

Într-un exemplu al prezentei invenții agentul anti-cancer utilizat în conjuncție cu un compus conform invenției și compozițiile farmaceutice descrise aici este un agent de anti-angiogeneza (de ex., un agent care oprește tumorile de a forma vase sangvine noi). Exemplele de agenți antiangiogenici includ de exemplu inhibitori VEGF, inhibitori VEGFR, inhibitori TIE-2, inhibitori PDGFR, inhibitori de angiopoetin, inhibitori PKC β , inhibitori COX-2 (ciclooxigenază II), integrine (alfa-v/beta-3), inhibitori MMP-2 (matrix-metalloprotenază 2), și inhibitori MMP-9 (matrix-metalloprotenază 9).

Agenți antiangiogenici preferați includ sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer), și AG 13958 (Pfizer).

Agenți antiangiogenici adiționali includ vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasodiu (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratiomolibdat (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352), și CP-868,596 (Pfizer).

Alți agenți antiangiogenici includ enzastaurin (LY 317615), midostaurin (CGP 41251), perifosină (KRX 0401), teprenonă (Selbex™) și UCN 01 (Kyowa Hakko).

Alte exemple de agenți antiangiogenici care pot fi folosiți în conjuncție cu un compus conform invenției și compozițiile farmaceutice descriși aici include celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) și etoricoxib (Arcoxia™).

Alți agenți antiangiogenici includ exisulind (Aptosyn™), salsalat (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofen (Motrin™), cetoprofen (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxen (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indomethacin (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac (Lodine™), ceterolac (Toradol™), și oxaprozin (Zipro™).

Alți agenți antiangiogenici includ ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), incyclinide (Metastat™), și PCK 3145 (Procyon).

Alți agenți antiangiogenici includ acitretin (Neotigazon™), plitidepsin (aplidină™), cilengtida (EMD 121974), combretastatin A4 (CA4P), fenretinida (4 HPR), halofuginona (Tempostat™), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomidă (Revlimid™), scualamina (EVIZON™), talidomidă (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522), și acid zoledronic (Zometa™).

În alt exemplu agentul anti-cancer este așa numitul inhibitor de transducție a semnalului (de ex., inhibând metodele prin care moleculele regulatorii care reglementează procesele fundamentale de creștere celulară, diferențierea, și supraviețuirea comunicată în interiorul celulei). Inhibitorii de transducție a semnalului includ molecule, anticorpi, și moleculele antisens. Inhibitori de transducție a semnalului includ de exemplu inhibitori ai kinazei (de ex., inhibitori ai tirozin kinazei sau inhibitori ai serin/treonin kinazei) și inhibitori ai ciclului celular. Mai exact inhibitori de transducție a semnalului includ, de exemplu, inhibitori ai farnesil transferazei proteice, inhibitori EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibitori IGF1R, MEK, inhibitori c-Kit, inhibitori FLT-3, inhibitori K-Ras, inhibitori ai PI3 kinazei, inhibitori JAK, inhibitori STAT, inhibitori ai Raf kinazei, inhibitori Akt, inhibitor mTOR, inhibitori ai P70S6 kinazei, inhibitori ai căii WNT și inhibitori ai așa numitei kinaze țintite multiplu.

Inhibitori de transducție a semnalului preferați includ gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™), și PD325901 (Pfizer).

Exemple adiționale de inhibitori de transducție a semnalului care pot fi folosiți în conjuncție cu un compus conform invenției și compoziții farmaceutice descriși aici includ BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim), și Cervene™ (TP 38).

Alte exemple de inhibitor de transducție a semnalului includ PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosina (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (E75 cancer vaccine), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer),

panitumumab (Vectibix™), lapatinib (Tycerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569), și pertuzumab (Omnitarg™).

Alte exemplele de inhibitori de transducție a semnalului includ ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), și VX 680 (Vertex).

Suplimentar, alți inhibitori de transducție a semnalului includ XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University), și GI-4000 (Globelimmune).

Alți inhibitori de transducție a semnalului includ ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer), și AG 024322 (Pfizer).

Această invenție suprinde utilizarea unui compus conform invenției împreună cu agenți antineoplastici clasici. Agenții antineoplastici clasici includ dar nu sunt limitați la modulatori hormonal precum agenți terapeutici hormonal, anti-hormonal, androgen agonist, androgen antagonist și anti-estrogen, inhibitori ai histon deacetilazei (HDAC), agenți de atenuare a zgomotului genei sau agenți de activare ai genei, ribonucleaze, proteomica, inhibitori ai topoizomerazei I, derivați camptotecină, inhibitori ai topoizomerazei II, agenți de alchilare, antimetaboliți, poli(ADP-riboză) inhibitor polimerazei-1 (PARP-1), inhibitori ai microtubulinei, antibiotice, inhibitori ai broșei derivate din plante, compuși platină-coordonăți, agenți terapeutici de genă, oligonucleotide antisens, agenți de țintire vasculară (AiTV), și statine

Exemplele agenți antineoplastici clasici utilizați în terapia combinată cu un compus conform invenției, în mod opțional cu unul sau mai mulți alți agenți includ, dar nu sunt limitați la, glucocorticoide, precum dexametazona, prednizolona, prednizolona, metilprednizolona, hidrocortizonă, și progestina precum medroxiprogesterona, acetat de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), Receptori Modulatori Selective de Estrogen (RiMSE; precum tamoxifen, raloxifen, lasofoxifen, afimoxifen, arzoxifen, bazedoxifen, fispemifen, ormeloxifen, ospemifen, tesmilifen, toremifen, trilostan și CHF 4227 (Cheisi), redulatori de diminuare a recepturului de estrogen selectiv (SERD's; precum fulvestrant), exemestan (Aromasin), anastrozol (Arimidax), atamestan, fadrozol, letrozol (Femara), hormoni eliberatori de gonadotropină (GnRH; de asemenea fiind referiți aici ca luteinizantului hormonului de eliberare a hormonului [LHRH]) agoniști precum buserelin (Suprefact), goserelin (Zoladex), leuporelin (Lupron), și triptorelin (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamida (Casodex), ciproterona, flutamida (Eulexin), megestrol, nilutamida (Nilandron), și osaterona, dutasterida, epristerida, finasterida, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelin, leuporelin, triptorelin, bicalutamida, tamoxifen, exemestan, anastrozol, fadrozol, formestan, letrozol, și combinații ale acestora.

Alte exemplele de agenți antineoplastici clasici utilizați în combinație cu un compus conform invenției includ dar nu sunt limitate la acid hidroxamic suberoilanolid (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), deipeptide (FR901228 sau FK228), G2M-777, MS-275, pivaloiloximetil butirat și PXD-101; Onconază (ranpirnază), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecan, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecan, edotecarina, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hidroxicamptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Oratecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, camptotecin, 10-hidroxicamptotecin, 9-aminocamptotecin, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubicina, adriamicina, amonafida, amrubicin, annamicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, etoposida, idarubicina, galarubicina, hidroxicarbamida, nemorubicina, novantrona (mitoxantrona), pirarubicina, pixantrona, procarbazona, rebeccamicina, sobuzoxana, tafluposida, valrubicina, Zinecard (dexrazoxan), azot muștar N-oxid, ciclofosfamidă, AMD-473, altretamina, AP-5280, apazihiona, brostalicina, bendamustin, busulfan, carbocuna, carmustina, clorambucil, dacarbazona, estramustina, fotemustina, glufosfamidă, ifosfamidă, KW-2170, lomustina, mafosfamidă, meclorethamina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, mitomicin C, mitoxatrona, nimustina, ranimustina, temozolomidă, tiotepa, și compuși de alchilare coordonați pe platină precum cisplatina, Paraplatina (carboplatina), eptaplatina, lobaplatina, nedaplatina, Eloxatina (oxaliplatin, Sanofi), streptozocina, satraplatina, și combinații ale acestora.

Invenția de asemenea cuprinde utilizarea unui compus conform invenției împreună cu inhibitori ai dihidrofolat reductazei (precum metotrexat și NeuTrexin (trimetresat glucuronat)), antagoniști ai purinei (precum 6-mercaptopurina ribozidă, mercaptopurină, 6-tioguanină, cladribină, clofarabină (Clolar), fludarabina, nelarabină, și raltitrexed), antagoniști ai pirimidinei (precum 5-fluorouracil (5-FU), Alimta (pemetrexed disodic, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), citozină arabinozidă, Gemzar™ (gemcitabine, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel sau Uforal și ce include combinație TS-1 de tegafur, gimestat și otostat), doxifluridină, carmofur, citarabină (ce include ocfosfat, fosfat stearat, forme cu eliberare susținută și lipozomale), enocitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina, și etinilcitidina) și alți antimetaboliți precum eflornitina, hidroxiuree, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina,

trimetrexat, N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutamic acid, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) și GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) și combinații ale acestora.

Alte exemplele de agenți antineoplastici clasici citotoxici utilizați în terapie combinată cu un compus conform invenției, în mod opțional cu unul sau mai mulți alți agenți includ, dar nu sunt limitați la, Abraxan (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunină (Bristol- Myers Squibb Company), actinomycină D, bleomicină, mitomicină C, neocarzinostatina (Zinostatin), vinblastină, vincristină, vindesină, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (ce includ Taxoprexin un conjugat al DHA/paclitaxel), cisplatina, carboplatina, Nedaplatina, oxaliplatina (Eloxatin), Satraplatina, Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatina (Eloxatin), Taxotere alitretinoin, Canfosfamida (Telcyta™), DMXAA (Antizoma), acid ibandronic, L-asparaginază, pegazpargază (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxin™ - terapie cu radiație), bexarotenă (Targretin™), Tesmilifene (DPPE – îmbunătățește eficacitatea citotoxice), Theratope™ (Biomira), Tretinoin (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaona™), motexafin gadolinu (Xcytrin™) Cotara™ (mAb), și NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamat-paclitaxel (Xyotax™) și combinații ale acestora.

Exemplele suplimentare de agenți antineoplastici clasici utilizați în terapie combinată cu un compus conform invenției, în mod opțional cu unul sau mai mulți alți agenți includ, dar nu sunt limitați la, cu ar fi Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, Un compus care exprimă TNFalfa ca răspuns la radioterapie), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatin A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatin (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatin (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatin (Lescol, Novartis), Cerivastatin (Baycol, Bayer), Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niacin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib, și combinații ale acestora.

Alt exemplu al prezentei invenției de interes particular se referă la o metodă pentru tratamentul cancerului mamar la un om care are nevoie de asemenea tratament, ce include administrarea la omul menționat a unei cantități a unui compus conform invenției, în combinație cu unul sau mai mulți (preferabil de la unul la trei) agenți anti-cancer selectați din grupul ce constă din trastuzumab, tamoxifen, docetaxel, paclitaxel, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, exemestana, letrozol și anastrozol.

Într-un exemplu invenția prezintă o metodă de tratare a cancerului colorectal la un mamifer, precum un om, care are nevoie de asemenea tratament, prin administrarea unei cantități de un compus conform invenției, în combinație cu unul sau mai mulți (preferabil de la unul la trei) agenți anti-cancer. Exemple de particular agenți anti-cancer îi include cei utilizați de obicei în chemoterapie adjuvant, precum FOLFOX, o combinație de 5-fluorouracil (5-FU) sau capecitabină (Xeloda), leucovorin și oxaliplatin (Eloxatin). Exemplele suplimentare de agenți anti-cancer particulari îi inclu pe cei utilizați de obicei în chemoterapie pentru boli metastatice, precum FOLFOX sau FOLFOX în combinație cu bevacizumab (Avastin); și FOLFIRI, a combinație of 5-FU sau capecitabină, leucovorin și irinotecan (Camptosar). Exemplele suplimentare includ 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), aplidină (plitidepsin, Aplidin), Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacillus Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansine, capecitabine (Xeloda), cetuximab (Erbix), clofarabine (Clofarex), CMD-193, combretastatin, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabine (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarin, EMD-273066, enzastaurin (LY-317615)epothilona B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopyridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilona, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abegrin), Mitomicină, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatin (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, SN-38 lipozomi, Sodiul stibogluconat (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetratiomolybdate, thalomid, TLK-286 (Telcyta), topotecan (Hycamtin), trabectedin (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1, și ZYC300, unde cantitățile de agentul activ împreună cu cantitățile de combinații de agenți anti-cancer sunt eficiente în tratamentul cancerului colorectal.

Alt exemplu al prezentei invenției de interes particular se referă la o metodă pentru tratamentul carcinomului cu celule renale la un om care are nevoie de asemenea tratament, ce include administrarea la omul menționat a unei cantități a unui compus conform invenției, în combinație cu unul sau mai mulți (preferabil de la unul la trei) agenți anti-cancer selectați din grupul ce constă din axitinib (AG 13736), capecitabine (Xeloda), interferon alfa, interleukin-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabine (Gemzar),

thalidomide, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib și Gleevec, unde cantitățile de agentul activ împreună cu cantitățile de combinații de agenți anti-cancer sunt eficiente în tratamentul carcinomului cu celule renale.

Alt exemplu al prezentei invenții de interes particular se referă la o metodă pentru tratamentul unui melanom în un om care are nevoie de asemenea tratament, ce include administrarea la omul menționat a unei cantități de un compus conform invenției, în combinație cu unul sau mai mulți (preferabil de la unul la trei) agenți anti-cancer selectați din grupul ce constă din interferon alfa, interleukin-2, temozolomidă (Temodar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Dacarbazină (DTIC), carmustină (De asemenea cunoscut as BCNU), Cisplatin, vinblastină, tamoxifen, PD-325,901, axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), talidomidă, sorafanib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib și Gleevec, unde cantitățile de agentul activ împreună cu cantitățile de combinații de agenți anti-cancer sunt eficiente în tratamentul melanomului.

Alt exemplu al prezentei invenții de interes particular se referă la o metodă pentru tratamentul cancerului pulmonar în un om care are nevoie de asemenea tratament, ce include administrarea la omul menționat a unei cantități de compus conform invenției, în combinație cu unul sau mai mulți (preferabil unul până la trei) agenți anti-cancer selectați din grupul ce constă din capecitabina (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, pemetrexed disodic (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbina, Irinotecan, Etoposida, Vinblastina, sunitinib (Sutent™), și Paraplatin (carboplatin), unde cantitățile de agentul activ împreună cu cantitățile de combinații de agenți anti-cancer sunt eficiente în tratamentul cancerului pulmonar.

Metode de sinteză

Compușii conform invenției pot fi preparați în conformitate cu procedurile exemplare descrise aici și modificările acestora cunoscute de specialiștii din domeniu. În plus, căile de sinteză pentru formarea diferitor compuși utili ca materii prime pentru prepararea compușilor revendicați aici sunt descrise în Cererea Internațională No. PCT/IB2013/060682, conținutul căreia este încorporat aici prin referință în întregime.

Acestea și alte metode sunt exemplificate în prepararea exemplarelor descrise aici. Se va înțelege de specialiștii din domeniu că selecția materiilor prime și ordinea particulară a etapelor, ce include, de ex., formarea inelului lactamic, instalarea sau manipularea diferitor grupe de substituenți în lactamul condensat sau precursorii săi, și instalarea fragmentului piridinonic, pot fi variate prin selecția unei strategii de sinteză potrivite.

Exemplele de sinteză sunt furnizate pe tot parcursul Exemplelor și în Tabelul 1 de mai jos. Valorile EZH2 IC₅₀ (μM) pentru WT EZH2 și Mutantul Y641N EZH2 sunt furnizate în Tabelul 2 pentru compușii exemplari conform invenției.

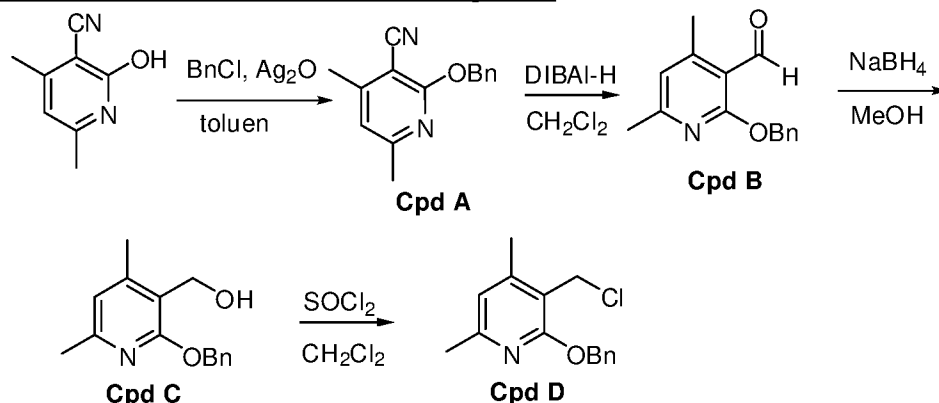
Următoarele abrevieri sunt folosite pe tot parcursul Exemplelor: "Ac" înseamnă acetyl, "AcO" sau "OAc" înseamnă acetoxi, "Ac₂O" înseamnă anhidrida acetică, "ACN" sau "MeCN" înseamnă acetonitril, "AIBN" înseamnă azobisisobutironitril, "BOC", "Boc" sau "boc" înseamnă N-terț-butoxicarbonil, "Bn" înseamnă benzil, "BPO" înseamnă dibenzoil peroxid, "Bu" înseamnă butil, "iBu" înseamnă izobutil, "sBu" înseamnă sec-butil, "tBu" înseamnă terț-butil, "tBuOK" sau "KOtBu" înseamnă terț-butoxid de potasiu, "CDI" înseamnă carbonildiidimidazol, "DCE" înseamnă 1,2-dicloroetan, "DCM" (CH₂Cl₂) înseamnă clorură de metilen, "DEAD" înseamnă dietil azodicarboxilat, "DIAD" înseamnă diizopropil azodicarboxilat, "DIPEA" sau "DIEA" înseamnă diizopropil etil amina, "DBU" înseamnă 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena, "DIBAL-H" înseamnă hidrura de diizobutilaluminu, "DMA" înseamnă N,N-dimetilacetamida, "DMAP" înseamnă 4-dimetilaminopiridina, "DME" înseamnă dimetoxietan, "DMF" înseamnă N,N-dimetil formamida, "DMS" înseamnă dimetilsulfura, "DMSO" înseamnă dimetilsulfoxid, "dppf" înseamnă (difenilfosfino)ferocen, "DPPP" înseamnă 1,3-bis(difenilfosfino)propan, "Et" înseamnă etil, "EtOAc" înseamnă etil acetat, "EtOH" înseamnă etanol, "HATU" înseamnă 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat, "HOAc" sau "AcOH" înseamnă acid acetic, "i-Pr" sau "Pr" înseamnă izopropil, "IPA" înseamnă alcool izopropilic, "KHMDs" înseamnă hexametildisilazida de potasiu (bis(trimetilsilil)amida de potasiu), "LiHMDS" înseamnă hexametildisilazida de litiu (bis(trimetilsilil)amida de litiu), "mCPBA" înseamnă acid meta-cloroperoxi-benzoic, "Me" înseamnă metil, "MeOH" înseamnă metanol, "Ms" înseamnă metansulfonat (în mod obișnuit numit 'mezilat'), "MTBE" înseamnă eter metil t-butilic, "NBS" înseamnă N-bromosuccinimida, "NCS" înseamnă N-clorosuccinimida, "NIS" înseamnă N-iodosuccinimida, "NMM" înseamnă N-metilmorfolina, "NMP" înseamnă 1-metil 2-pirolidinona, "Ph" înseamnă fenil, "RuPhos" înseamnă 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil, "Selectfluor" înseamnă Clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan bis(tetrafluoroborat), "TEA" înseamnă trietilamina, "TFA" înseamnă acid trifluoroacetic, "Tf" înseamnă trifluorometansulfonat (în mod obișnuit numit 'triflat'), "THF" înseamnă tetrahidrofuran, "TMS" înseamnă trimetilsilil, "TMSA" înseamnă trimetilsililazida,

“TsCl” înseamnă toluensulfonil clorură (în mod obișnuit numit ‘tozilat’), “SFC” înseamnă cromatografie cu fluide supercritice, “TLC” înseamnă cromatografie în strat subțire, “Rf” înseamnă factor de retenție, “~” înseamnă aproximativ, “rt” înseamnă temperatura camerei, “h” înseamnă ore, “min” înseamnă minute, “eq.” înseamnă echivalenți.

5

Pregătirea intermediarilor sintetici

Compus D: 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina



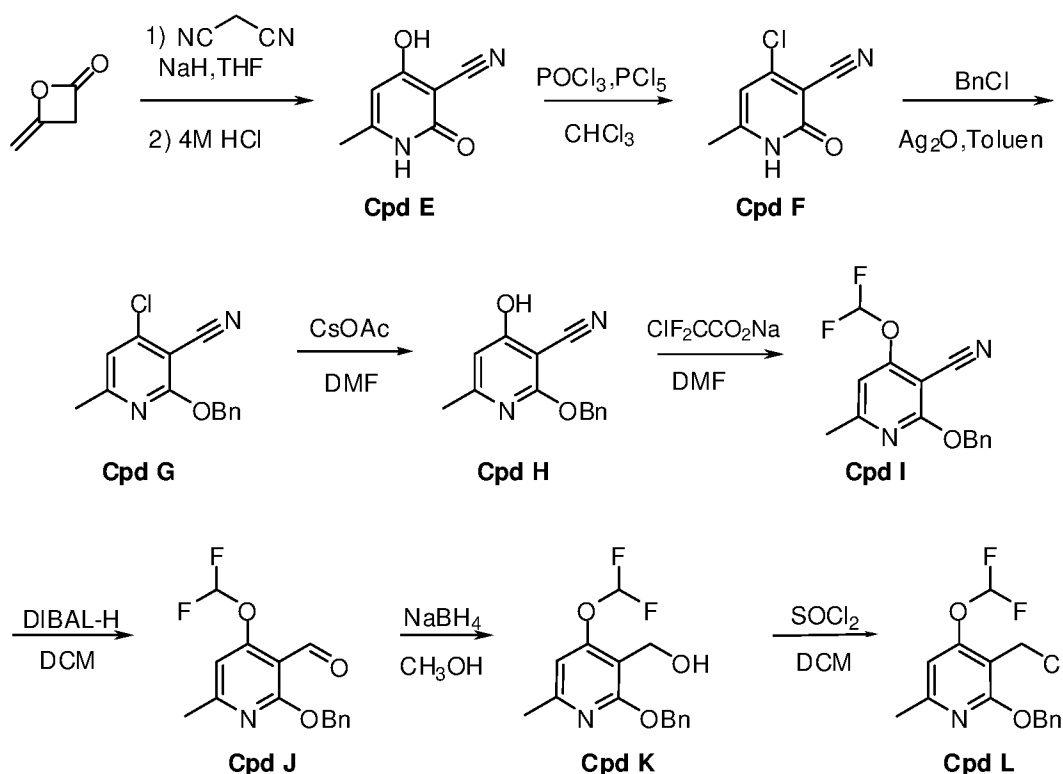
La o soluție de 2-hidroxi-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (85.0 g, 0.574 mol) și clorură de benzil (87.0 g, 0.688 mol) în toluen (800 mL) s-a adăugat Ag₂O (146 g, 0.631 mol). Amestecul de reacție s-a adăugat la 110 °C peste noapte. Amestecul de reacție a fost filtrat prin CELITE® și solidele spălate cu diclorometan. Filtratul a fost concentrat în vacuum și purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol/etil acetat) pentru a obține 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (**Cpd A**, 89 g, 65%) ca un solid alb.

44.5 g X 2 loturi: La o soluție agitată de 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (**Cpd A**, 44.5 g, 187 mmol) în diclorometan (500 mL) s-a adăugat cu picătura DIBAL-H (224 mL, 224 mmol, 1M în toluen) la 0 ~ 5 °C. Amestecul de reacție s-a lăsat să se încălzească la temperatura camerei și agitat suplimentar pentru 3 ore. Amestecul a fost diluat cu 1N HCl (200 mL) și s-a adăugat viguros timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu 4N NaOH (20 mL) și amestecul bifazic a fost filtrat și spălate cu diclorometan (500 mL). Stratul apos a fost extras cu diclorometan (200 mL), straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, și concentrat în vacuum. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol/EtOAc) pentru a obține 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridina-3-carbaldehidă (**Cpd B**, 70 g, 78%) ca un solid galben.

35 g X 2 loturi: La 0 °C la o soluție de 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldehidă (**Cpd B**, 35.0 g, 145 mmol) în metanol (1000 mL) s-a adăugat borohidruură de sodiu (6.60 g, 174 mmol) în porții. Amestecul de reacție s-a adăugat la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat în vacuum și reziduul a fost diluat cu NaHCO₃ (sat., ap.). După ce barbotarea a încetat, soluția apoasă a fost extrasă cu etil acetat (2 x 500 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, concentrat în vacuum, și purificate prin cromatografie pe coloană (eter de petrol/etil acetat) pentru a obține [2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metanol (**Cpd C**, 43 g, 61%) ca un lichid incolor.

21.5 g x 2 loturi: La o soluție de [2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metanol (**Cpd C**, 21.5 g, 88.5 mmol) în diclorometan anhidru (400 mL) s-a adăugat clorură de tionil (16.0 g, 133 mmol) la -40 °C sub N₂. Amestecul s-a adăugat la -40 °C timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață (300 mL) și ajustat la pH 7~8 cu NaHCO₃ (solid). Amestecul a fost separat și stratul apos a fost extras cu diclorometan (300 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (300 mL), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate în vacuum. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (eter de petrol/etil acetat, 100:1) pentru a obține 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 27.5 g, 60%) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.49 (d, 2H), 7.41-7.37 (t, 2H), 7.34-7.30 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS: 261.9 [M+H]⁺.

Compus L: 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridina



La o suspensie răcită (-10 °C) de hidruură de sodiu (60 wt% dispersie în ulei mineral, 59.9 g, 1500 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (1200 mL) s-a adăugat soluție de malononitril (100 g, 1190 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (30 mL) cu picătura, destul de încet pentru a menține temperatura internă mai jos de 5 °C. După terminarea adăției, amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 1.5 ore, apoi dichetena (80.1 g, 1190 mmol) s-a adăugat cu picătura, destul de încet pentru a menține temperatura internă mai jos de 0 °C. Amestecul s-a adăugat la -10 °C timp de 1.5 ore, apoi neutralizat cu 4N ap. HCl, și concentrat pentru a înlătura volatilele. Suspensia rămasă în 4N ap. HCl (2000 mL) s-a adăugat la reflux timp de 5 ore, apoi agitată la temperatura camerei peste noapte. Precipitatul alb rezultat a fost colectat prin filtrare cu aspirație. Rămășița de pe filtru a fost spălată consecutiv cu apă (500 mL), etanol (500 mL) și MTBE (300 mL). Solidul a fost uscat obținându-se 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitril (**Cpd E**, 108 g, 60.3%) ca o pulbere galbenă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (s.l., 1H), 11.72 (s.l., 1H), 5.82 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

O suspensie de 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitril (**Cpd E**, 91 g, 610 mmol), oxiclurură de fosfor (195 g, 1270 mmol) și pentaclorura de fosfor (265 g, 1270 mmol) în cloroform (1200 mL) a fost încălzită la reflux timp de 5 ore, rezultând un amestec omogen de culoare roșie. Amestecul a fost turnat în apă (2000 mL) atent la agitare, apoi neutralizat cu hidroxid de amoniu (28% apos). Precipitatul solid rezultat a fost filtrat, spălat consecutiv cu diclorometan (400 mL) și etanol (500 mL), și uscat pentru a obține 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitril (**Cpd F**, 78 g, 76%) ca un solid galben. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.43 (s.l., 1H), 6.53 (s, 1H), 2.28 (s, 3H).

O suspensie de 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitril (**Cpd F**, 90 g, 530 mmol), oxid de argint(I) (136 g, 587 mmol) și clorură de benzil (81.1 g, 641 mmol) în toluen anhidru (1500 mL) a fost încălzită la reflux timp de 12 ore. Amestecul a fost filtrat printr-un filtru de CELITE® și rămășița de pe filtru spălată cu diclorometan (500 mL). Filtratul a fost concentrat pentru a obține un reziduu (~100 g), care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc= 50:1~30:1), obținându-se 2-(benziloxy)-4-cloro-6-methylnicotinonitril (**Cpd G**, 70 g, 51%) ca un solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

La o soluție agitată de 2-(benziloxy)-4-cloro-6-methylnicotinonitril (**Cpd G**, 70 g, 270.58 mmol) în N,N-dimetilformamidă (300 mL) s-a adăugat acetat de cezium (156.0 g, 812 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat s-a adăugat la 80 °C timp de 40 ore. Amestecul a fost diluat cu etil acetat (500 mL) și spălat cu soluție de sare de bucătărie (3 x 400 mL). Faza organică a fost uscată pe sulfat de sodiu, filtrată, și concentrată pentru a obține un reziduu (~50 g), care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc=10:1~3:1) pentru a obține 2-(benziloxy)-4-hidroxi-6-methylnicotinonitril

(**Cpd H**, 31 g, 48%) ca un solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s.l., 1H), 7.51-6.98 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). MS 226.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

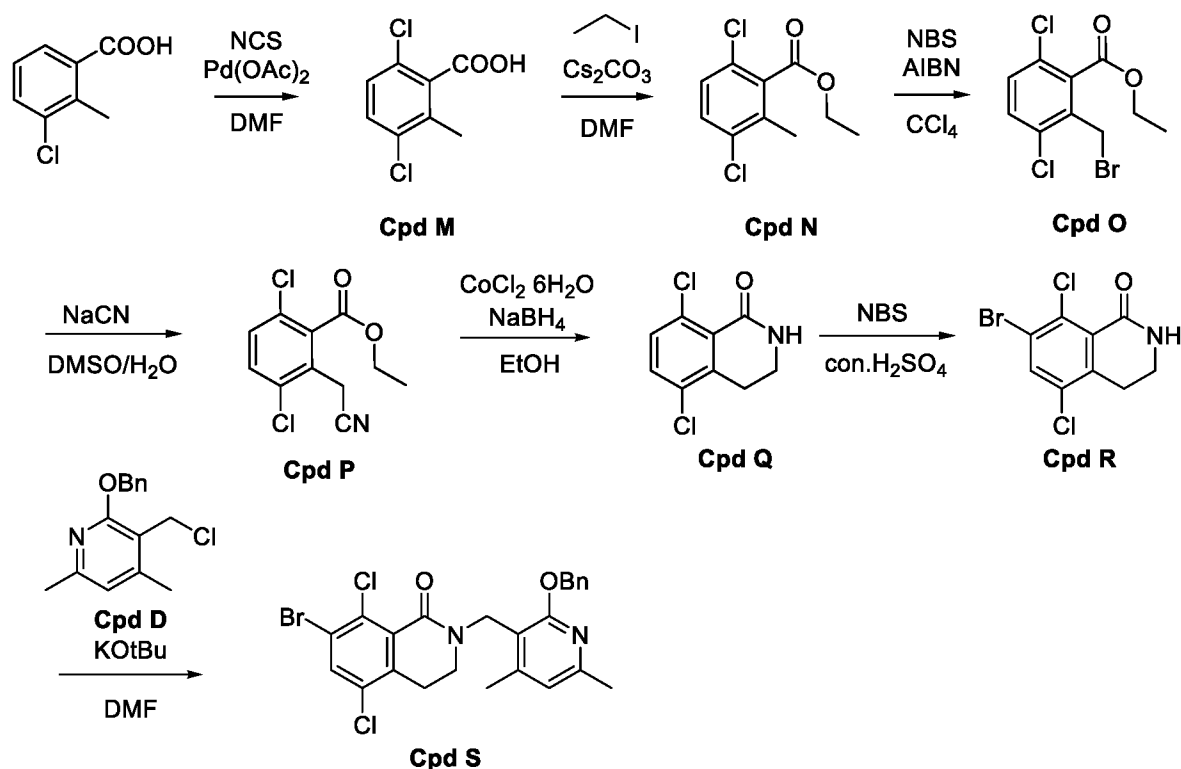
La o suspensie de 2-(benziloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinonitril (**Cpd H**, 20.0 g, 83 mmol) și clorodifluoroacetat de sodiu (25.4 g, 166 mmol) în N,N-dimetilformamidă (200 mL) s-a adăugat carbonat de potasiu (34.5 g, 250 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la 100 °C timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost diluat cu etil acetat (300 mL) și spălat cu NH_4Cl sat. ap. (3 x 400 mL), și soluție de sare de bucătărie (3 x 400 mL). Stratul apos a fost extras din nou cu etil acetat (400 mL). Straturile organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate pentru a obține un reziduu (18 g), care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc= 50:1~20:1) pentru a obține 2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinonitril (**Cpd I**, 16.3 g, 67%) ca un solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 6.69 (t, $J=71$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

La o soluție de 2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinonitril (**Cpd I**, 11 g, 38 mmol) în diclorometan anhidru (250 mL) sub azot s-a adăugat hidrură de diizobutilaluminu (1.0 M în toluen, 72 mL, 72 mmol) cu picătura la 0 °C. După terminarea aditiei, amestecul s-a adăugat la temperatura camerei timp de 2.5 ore. Amestecul a fost acidulat la pH ~ 5 cu 1M HCl ap.. După agitare la temperatura camerei timp de 2 ore, amestecul a fost neutralizat cu 4.0 M NaOH ap.. Amestecul a fost filtrat printr-un filtru de CELITE® și rămasăța de pe filtru a fost spălată cu diclorometan (300 mL). Filtratul a fost extras cu diclorometan (2 x 500 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (800 mL), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrat pentru a obține un reziduu (13.4 g), care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/ EtOAc= 30:1~10:1) pentru a obține 2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinaldehida (**Cpd J**, 6 g, 50%) ca un solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.40 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 6.68 (t, $J=72$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

La o soluție de 2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinaldehida (**Cpd J**, 12 g, 41 mmol) în metanol (120 mL) s-a adăugat borohidru de sodiu (1.86 g, 49.16 mmol) în porții la 0 °C. După terminarea aditiei, amestecul s-a adăugat la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția a fost diluată cu NH_4Cl sat. ap. (50 mL), apoi s-a diluată cu etil acetat (500 mL) și apă (100 mL) și extrasă cu etil acetat (2 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (300 mL), uscate pe sulfat de sodiu și concentrată pentru a obține un reziduu (~13.1 g), care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol: EtOAc =6:1) pentru a obține (2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metanol (**Cpd K**, 11.7 g, 97%) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.46 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 6.60 (t, $J=73$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

La o soluție de (2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metanol (**Cpd K**, 7.6 g, 26 mmol) în diclorometan anhidru (120 mL) s-a adăugat clorură de tionil (3.67 g, 30.9 mmol) cu picătura la -20 °C. Amestecul s-a adăugat la -20 °C timp de 1 oră, apoi turnat în apă (50 mL), și neutralizat cu NaHCO_3 saturat ap.. Faza apoasă a fost extrasă cu diclorometan (2 x 90 mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate pentru a obține un reziduu (~6.1 g), care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eter de petrol/EtOAc=6:1) pentru a obține compusul din titlu, 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridina (**Cpd L**, 5.7 g, 71%) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 7.2$, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 6.64 (t, $J=73$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). MS: 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compus S: 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



Un amestec de acid 3-cloro-2-metilbenzoic (100 g, 0.58 mol), N-clorosuccinimidă (90 g, 0.67 mol) și acetat de paladiu(II) (14.7 g, 65.7 mmol) în N,N-dimetilformamidă (1 L) s-a adăugat la 110 °C într-o atmosferă de azot peste noapte. După răcire la temperatura camerei, carbonat de cesiu (378 g, 1.16 mol) și iodoetan (317 g, 2.03 mol) s-au adăugat și agitarea a continuat la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de apă (1 L) și eter metil terț-butilic (800 mL). Solidele au fost înlăturate prin filtrare, și straturile de filtrat separate. Stratul apos a fost extras cu mai mult eter metil terț-butilic (600 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu apoasă saturată (1.2 L), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate *in vacuum*. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 50:1 eter de petrol/etil acetat), obținându-se etil 3,6-dicloro-2-metilbenzoat (**Cpd N**, 110 g, ~ 80% pur, 80% randament) ca un ulei galben.

O soluție de etil 3,6-dicloro-2-metilbenzoat (**Cpd N**, 120 g, 0.52 mol) și N-bromosuccinimidă (147 g, 0.82 mol) în cloroform (1 L) a fost tratată cu azobisisobutironitril (25.3 g, 0.15 mol) și amestecul refluxat peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost diluat cu diclorometan (800 mL) și spălat cu apă (1.2 L). Stratul apos a fost extras cu diclorometan (800 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu apoasă saturată (1.5 L), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate în vacuum pentru a obține etil 2-(bromometil)-3,6-diclorobenzoat (**Cpd O**, 160 g, 100% randament) care a fost folosit fără purificare suplimentară.

O soluție de cianură de sodiu (75.12 g, 1.53 mol) în apă (300 mL) s-a adăugat cu picătura la o soluție de etil 2-(bromometil)-3,6-diclorobenzoat (**Cpd O**, 320 g, 1.03 mol) în dimetilsulfid (2.4 L) la temperatura camerei. Amestecul s-a adăugat la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție a fost turnat într-un amestec de apă (4 L) și eter metil terț-butilic (2 L), și straturile separate. Stratul organic a fost spălat cu apă (2L) și cu soluție de clorură de sodiu apoasă saturată (2 L), uscat pe sulfat de sodiu, și concentrat în vacuum. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 30:1 eter de petrol/etil acetat), obținându-se etil 3,6-dicloro-2-(cianometil)benzoat (**Cpd P**, 150 g, ~75% pur, 47% randament) ca un ulei galben.

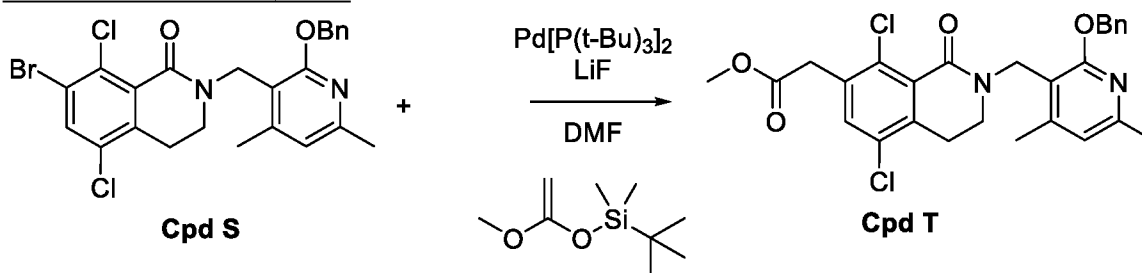
Clorura de cobalt(II) hexahidrat (166 g, 0.70 mol) s-a adăugat la temperatura camerei la soluția de etil 3,6-dicloro-2-(cianometil)benzoat (**Cpd P**, 90 g, 0.35 mol) în etanol (1.5 L), și amestecul rezultat răcit la 0 °C. Borohidru de sodiu (66.3 g, 1.74 mol) s-a adăugat în porții. Amestecul s-a adăugat la temperatura camerei timp de 1 oră, și apoi refluxat peste noapte. Suspensia rezultată a fost filtrată și filtratul concentrat în vacuum. Solidele din rămășița de pe filtru au fost agitate în etil acetat (600 mL), și apoi filtrate din nou. Această procedură s-a repetat a doua oară. Filtratele combinate s-au adăugat la reziduul filtrat original, și această soluție organică spălată cu apă (800 mL) și soluție de clorură de sodiu

apoasă saturată (800 mL), uscat pe sulfat de sodiu, și concentrată în vacuum pentru a obține 5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-ona (**Cpd Q**, 29.3 g, 39% randament) ca un solid albui.

La o soluție de 5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-ona (**Cpd Q**, 40 g, 0.186 mol) în acid sulfuric concentrat (200 mL) la 60 °C s-a adăugat N-bromosuccinimida (49.7 g, 0.279 mol) în porții. Agitarea a fost continuată la 60 °C timp de 2 ore, apoi mai multă N-bromosuccinimidă (5 g, 28 mmol) s-a adăugat. După agitare la 60 °C timp de 1 oră suplimentară, amestecul a fost turnat în apă cu gheață (500 mL), apoi extras cu diclorometan (3 x 500 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de clorură de sodiu apoasă saturată (800 mL), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate în vacuum. Reziduul s-a adăugat în etil acetat (40 mL) și eter de petrol (20 mL), și solidele rezultate colectate prin filtrare și uscate în vacuum pentru a obține 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-ona (**Cpd R**, 41 g, 75% randament) ca un solid albui.

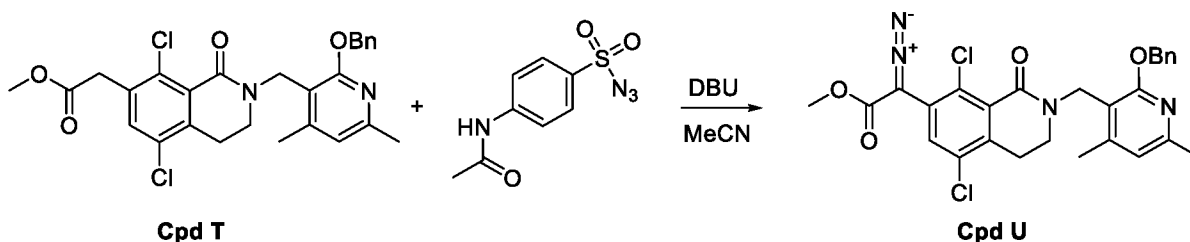
Soluție de *tert*-butoxid de potasiu în tetrahidrofuran (1.0 M, 190 mL, 0.19 mol) s-a adăugat cu picătura la o soluție răcită (0 °C) de 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd R**, 47 g, 0.16 mol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (500 mL) într-o atmosferă de azot. Agitarea a fost continuată la 0 °C timp de 5 minute, apoi 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 40.2 g, 0.15 mol) s-a adăugat într-o porție. După agitare timp de 10 minute la 0 °C, amestecul a fost tratat cu acid acetic concentrat (2 mL) și turnat în eter metil *tert*-butilic (600 mL). Soluția organică a fost spălată cu apă (800 mL) și soluție de clorură de sodiu apoasă saturată (800 mL), uscată pe sulfat de sodiu, și concentrată în vacuum. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 30:de la 1 la 20:1 eter de petrol/etil acetat), obținându-se 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-ona (**Cpd S**, 50 g, 64% randament) ca un solid albui. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.24 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS: 521 [M+H]⁺.

Compus T: Metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat.



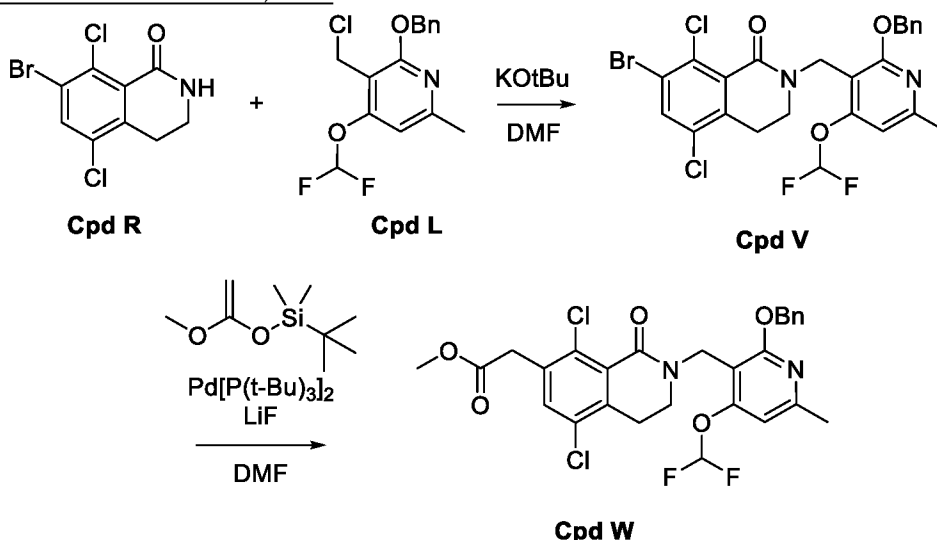
Un amestec de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd S**, 1.0 g, 1.9222 mmol), 1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-metoxietenă (1.09 g, 5.77 mmol), bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladiu(0) (98.2 mg, 0.192 mmol) și fluorură de litiu (299 mg, 11.5 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (18 mL) a fost degazat cu azot timp de 10 minute. Apoi amestecul a fost încălzit într-un reactor cu microunde la 100 °C timp de 3 ore. Apă (20 mL) s-a adăugat la amestecul de reacție, care a fost apoi extras cu etil acetat (2 x 40 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (4 x 50 mL), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate în vacuum. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eter de petrol/EtOAc = 3:1, *R_f* ~ 0.45) pentru a obține metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat (**Cpd T**, 600 mg, 60.8%) ca un solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS: 535.0 [M+Na]⁺.

Compus U: Metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-diazoacetat



La o soluție de metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat (500 mg, 0.974 mmol) și 4-acetil aminobenzenesulfonil azidă (281 mg, 1.17 mmol) în acetonitril anhidru (8 mL) s-a adăugat 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ena (0.22 mL, 1.47 mmol). Amestecul de reacție rezultat s-a adăugat la temperatura camerei timp de 3 ore. După înlăturarea solventului, reziduul rezultat a fost purificat printr-o coloană cu silicagel cu un gradient de eluție de 0/40% EtOAc/heptan, obținându-se metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-diazoacetat ca o spumă asemănătoare cu un solid (**Cpd U**, 454 mg, 86% randament). LCMS: 511.10/512.10 (M - N₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, J=6.60 Hz, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.74 - 2.86 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Compus W: Metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat

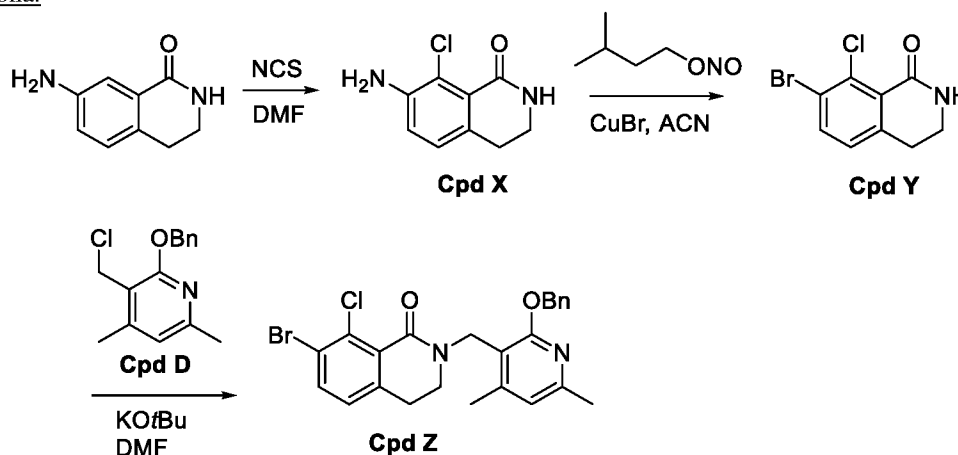


Soluția de terț-butoxid de potasiu în tetrahidrofuran (1.0 M, 3.2 mL, 3.2 mmol) s-a adăugat cu picătura la o soluție răcită de 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd R**, 750 mg, 2.54 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (15 mL). Amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 15 minute, și apoi o soluție de 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridină (**Cpd L**, 798 mg, 2.54 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (5 mL) s-a adăugat cu picătura. După agitare la 0 °C timp de 30 minute, soluția a fost diluată cu apă (30 mL) și extrasă cu etil acetat (3 x 15 mL). Straturile organice combinate au fost spălate consecutiv cu apă (2 x 20 mL) și soluție de sare de bucătărie (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, concentrate, și au fost purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc=7:1) pentru a obține 2-((2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd V**, 0.97 g, 67%) ca un solid galben deschis.

Un amestec de 2-((2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd V**, 500 mg, 0.874 mmol), 1-(terț-butildimetilsililoxi)-1-metoxietenă (494 mg, 2.62 mmol), bis(tri-terț-butilfosfin)paladiu(0) (67 mg, 0.313 mmol) și fluorură de litiu (136 mg, 5.24 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (15 mL) a fost degazat cu azot timp de 10 minute, apoi încălzit la 100 °C într-un reactor cu microunde timp de 3 ore. După răcire, amestecul a fost diluat cu apă (30 mL) și extras cu etil acetat (4 x 20 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu apă (3 x 15 mL) și soluție de sare de bucătărie (15 mL), uscate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin TLC prep. (silicagel, eter de petrol/EtOAc=2:1, R_f~0.35) pentru a obține metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat

(**Cpd W**, 175 mg, 35.4%) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.29-7.27 (m, 3H), 6.66 (t, $J=72$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).

5 **Compus Z:** 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-izochinolin-1(2H)-ona.

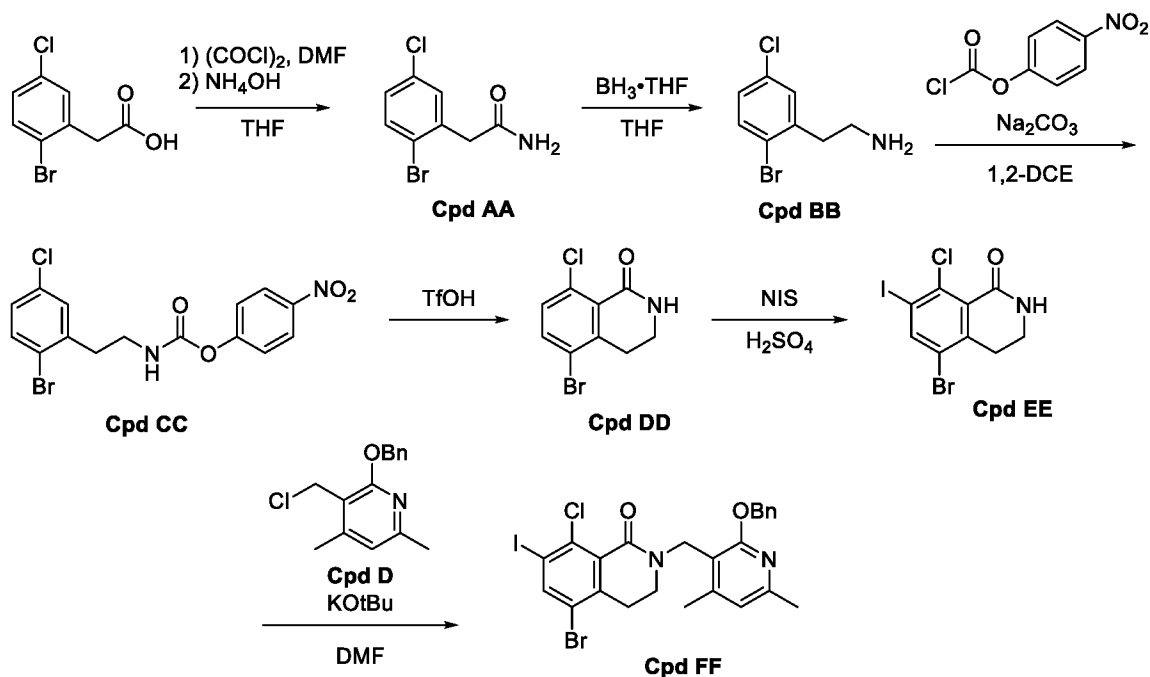


O soluție de 7-amino-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (1.01 g, 6.23 mmol) și N-clorosuccinimida (832 mg, 6.23 mmol) în N,N-dimetilformamidă (10 mL) a fost încălzită la 55 °C timp de 5 ore. Amestecul a fost turnat în apă și extras cu etil acetat (3 x). Straturile combinate de acetat de etil au fost concentrate, și DMF rezidual a fost înlăturat în vid înalt peste noapte. Uleiul întunecat rezultat a fost purificat pe silicagel (Biotage SNAP, 50g, gradient de 50-100% etil acetat în heptan) pentru a obține 7-amino-8-cloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd X**, 0.539g, 44%) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (s.l., 1H), 6.96 (d, $J=8.19$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.19$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.20 (dt, $J=3.79$, 6.17 Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.24$ Hz, 2H); MS 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O suspensie de bromură de cupru (1.04 g, 7.28 mmol) în acetonitril (20 mL) s-a adăugat la 60 °C timp de 10 minute. Nitrit de izoamil (0.348 mL, 2.91 mmol) s-a adăugat, urmat de 7-amino-8-cloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd X**, 0.477 g, 2.43 mmol) într-o porție. Amestecul de reacție s-a adăugat la 60 °C timp de 1 oră. După răcire la temperatura camerei, NH_4Cl saturat ap.și EtOAc s-au adăugat la soluția, și amestecul bifazic s-a adăugat viguros timp de 20 minute. Straturile au fost separate, stratul organic concentrat, și reziduul a fost purificat pe silicagel (Biotage SNAP, 10g, HP-Sil, gradient de 40-100% etil acetat în heptan) pentru a obține 7-bromo-8-cloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd Y**, 0.287 g, 45%) ca un solid galben. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 6.14 (s.l., 1H), 3.43-3.57 (m, 2H), 2.95 (t, $J=6.36$ Hz, 2H); MS 260, 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

t-Butoxid de potasiu (1.3 mL, 1.3 mmol, 1.0 M în THF) s-a adăugat la o soluție răcită de 7-bromo-8-cloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd Y**, 0.287 g, 1.10 mmol) în N,N-dimetilformamidă (10 mL). După 5 minute, 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D** 0.311 g, 1.19 mmol) s-a adăugat într-o porție. Amestecul s-a adăugat timp de 30 minute, apoi s-a diluat cu acid acetic (3 picături), diluat cu MTBE, și spălat cu apă (2 x). Stratul organic s-a concentrat, și uleiul rezultat purificat pe silicagel (Biotage SNAP, 10 g, gradient de 0-25% etil acetat în heptan) în 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-8-cloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd Z**, 0.387 g, 72%) ca o gumă transparentă. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 6.89 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); MS 485, 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compus FF: 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bromo-8-cloro-7-iodo-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



Două loturi au fost experimentate în paralel în următoarele condiții, apoi combinate pentru prelucrare și purificare: la temperatura camerei (15-20 °C) la soluția de acid 2-(2-bromo-5-clorofenil) acetic (25.0 g, 100.2 mmol) în TFH anhidru (300 mL) s-a adăugat clorură de oxalil (14.5 g, 9.97 mL, 114 mmol) și DMF (150 mg, 2.05 mmol), inițiind degajarea de gaz. Amestecul s-a adăugat la temperatura camerei timp de două ore, până când TLC a arătat că acidul inițial s-a consumat complet. Amestecul a fost răcit la 0 °C, și hidroxid de amoniu (28 wt% în apă, 154 mL) s-a adăugat într-o porție, cauzând o creștere a temperaturii interne la 40°C. Baia de răcire a fost înlăturată, și soluția agitată viguros la temperatura camerei timp de o oră. Două loturi au fost combinate, diluate cu apă (500 mL), și extrase cu etil acetat (2 x 1000 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (2 x 500 mL), 1N apos HCl (500 mL), și soluție de sare de bucătărie (500 mL), apoi uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate pentru a obține produsul crud (~50 g) ca un solid galben. Produsul crud a fost cristalizat din eter de petrol/etil acetat 5/1 (200 mL x2) și uscat pentru a obține 2-(2-bromo-5-clorofenil)acetamida (**Cpd AA**, 44.0 g, 88% randament combinat pentru ambele loturi) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.67 (s.l., 1H), 5.50 (s.l., 1H), 3.70 (s, 2H).

Două loturi au fost supuse reacției în paralel în următoarele condiții, apoi combinate pentru purificare: complex boran-THF (1.0 M în THF, 400 mL, 400 mmol) s-a adăugat cu picătura la o suspensie răcită (0 °C) de 2-(2-bromo-5-clorofenil)acetamida (**Cpd AA**, 22.0 g, 88.5 mmol) în TFH anhidru (300 mL). Soluția transparentă rezultată a fost încălzită la 80 °C timp de două ore, apoi răcită din nou la 0 °C. Amestecul a fost diluat prin adăugare consecutivă de apă (45 mL) și HCl conc. (120 mL), cauzând o degajare semnificativă de gaz. Agitarea a fost continuată la 10-15 °C timp de 16 ore, după care amestecul s-a concentrat pentru a înlătura THF. Rămășița apoasă a fost răcită la 0°C, apoi hidroxid de sodiu 12 N apos s-a adăugat pentru a aduce pH-ul la 11. Soluția bazificată a fost extrasă cu etil acetat (3 x 500 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (500 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate, și concentrate pentru a obține produsul crud (~25 g) ca un ulei galben. Două loturi ~25 g de acest produs crud au fost combinate, tratate cu HCl/MeOH 4N (500 mL), și agitate la 10-15 °C timp de 16 ore. Amestecul s-a concentrat, și reziduul a fost agitat în etil acetat (500 mL) timp de 30 minute. Solidul alb rezultat a fost colectat prin filtrare, și rămășița de pe filtru spălată cu etil acetat (3 x 100 mL). Solidele au fost dizolvate în apă (500 mL), filtrate pentru a înlătura insolubilele, și filtratul extras cu etil acetat (2 x 500 mL). Stratul apos a fost bazificat cu NaOH solid la pH 10, apoi extras cu etil acetat (2 x 500 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (500 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate, și concentrate pentru a obține 2-(2-bromo-5-clorofenil)etan-1-amina (**Cpd BB**, 30.0 g, 72% randament combinat pentru ambele loturi) ca un lichid incolor. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.28 (m, 2H).

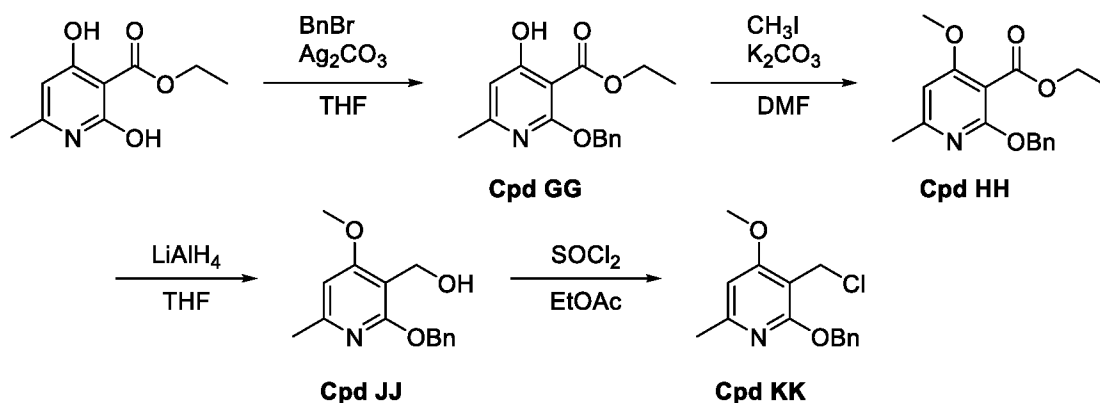
La o suspensie răcită (0 °C) de 2-(2-bromo-5-clorofenil)etan-1-amina (**Cpd BB**, 28.0 g, 119 mmol) și carbonat de sodiu (32.3 g, 304 mmol) 1,2-dicloroetan anhidru (600 mL) s-a adăugat 4-nitrofenil cloroformiat (25.5 g, 127 mmol). Amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 30 minute, apoi la 10-15 °C timp de 16 ore. Soluția a fost diluată cu apă (1000 mL) și extrasă cu diclorometan (3 x 1000 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu apă (1000 mL) și soluție de sare de bucătărie (1000 mL), uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Produsul crud (~55 g, solid galben) a fost cristalizat din eter de petrol/EtOAc 5/1 (100 mL x2) pentru a obține 4-nitrofenil (2-bromo-5-clorofenil)carbammat (**Cpd CC**, 40.0 g, 84% randament) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.13 (dd, J= 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.22 (s.l., 1H), 3.57 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.05 (t, J=6.8 Hz, 2H).

Acid trifluorometansulfonic (150 g, 1000 mmol) s-a adăugat cu picătura la o suspensie răcită (0 °C) de 4-nitrofenil (2-bromo-5-clorofenil)carbammat (**Cpd CC**, 40.0 g, 100 mmol) 1,2-dicloroetan anhidru (300 mL). Solidele se dizolvă gradual pe parcursul aditiei, ce rezultă într-o soluție galbenă transparentă. Amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 10 minute, apoi încălzit la 60-70 °C timp de 3 ore. Soluția brună rezultată a fost turnată în apă cu gheață (1000 mL) și agitată până când toată gheața s-a topit. Straturile au fost separate, și stratul apos extras cu diclorometan (2 x 1000 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu hidroxid de sodiu 2N apos (3 x 500 mL), apă (500 mL), și soluție de sare de bucătărie (500 mL), apoi uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Produsul crud (~30 g brown solid) a fost cristalizat din eter de petrol/etil acetat 2/1 (150 mL x2), pentru a obține 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd DD**, 20.7 g, 80% randament) ca un solid brun. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s.l., 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.12 (t, J=4.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.2 Hz, 2H).

N-iodosuccinimida (53.7 g, 239 mmol) s-a adăugat la o soluție răcită de 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd DD**, 20.7 g, 79.6 mmol) în acid sulfuric conc. (98% w/w, 300 mL). Suspensia brună rezultată s-a adăugat la 10-15 °C timp de 16 ore., apoi turnată în apă cu gheață (1000 mL) și agitată până când toată gheața s-a topit. Suspensia apoasă rezultată a fost extrasă cu etil acetat (3 x 1000 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu NaHSO₃ saturat apos (2 x 500 mL), hidroxid de sodiu 2N apos (2 x 500 mL), și soluție de sare de bucătărie (500 mL), apoi uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Produsul crud (~30 g solid galben) a fost cristalizat din eter de petrol/etil acetat 1/1 (100 mL x2) pentru a obține 5-bromo-8-cloro-7-iodo-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd EE**, 23.0 g, 75% randament) ca un solid albiu. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (s.l., 1H), 8.33 (s, 1H), 3.30-3.25 (2H, m), 2.89 (t, J = 6.0 Hz, 2H). MS: 386 [M+H]⁺.

Terț-butoxid de potasiu (1.0M soluție în THF, 7.30 mL, 7.30 mmol) s-a adăugat cu picătura la o suspensie răcită (0 °C) de 5-bromo-8-cloro-7-iodo-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd EE**, 2.35 g, 6.08 mmol) în DMF anhidră (30 mL). Amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 30 minute, apoi o soluție de 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 1.75 g, 6.69 mmol) în DMF anhidră (10 mL) s-a adăugat, și agitarea a continuat la 0 °C timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost porționat între etil acetat (100 mL) și apă (100 mL). Faza organică a fost spălat cu apă (1 x 100mL) și soluție de sare de bucătărie (1x100mL), uscată pe sulfat de sodiu, concentrată la uscat, și purificată prin cromatografie pe silicagel, eluție cu a gradient de 0-40% etil acetat în heptan, obținându-se 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bromo-8-cloro-7-iodo-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd FF**, 2.95 g, 79% randament) ca o gumă. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.25 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). MS: 611, 613 [M+H]⁺.

Compus KK: 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina



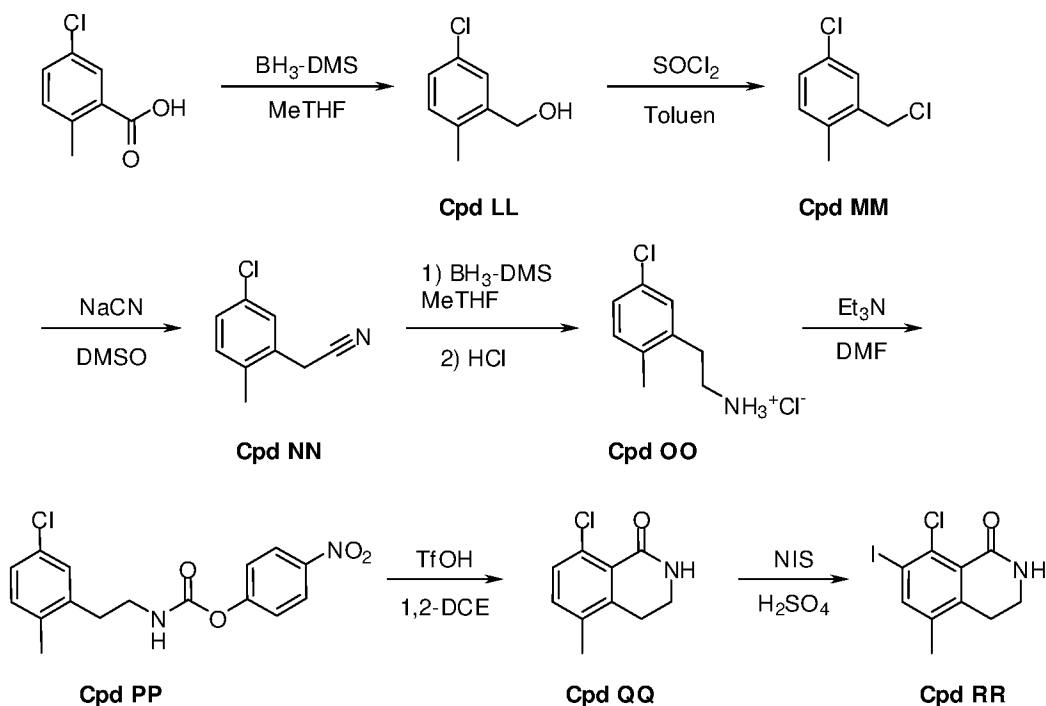
Bromură de benzil (19.1 g, 112 mmol) s-a adăugat la temperatura camerei la soluția de etil 2,4-dihidroxi-6-metilnicotinat (20.0 g, 101.4 mmol) și carbonat de argint (15.4 g, 55.8 mmol) în THF (100 mL), apoi amestecul a fost încălzit la 60 °C timp de 18 ore. După răcire la temperatura camerei, suspensia a fost filtrată printr-un filtru de CELITE®, filtratul concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 5% etil acetat în heptan) pentru a obține etil 2-(benziloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinat (**Cpd GG**, 18 g, 62% randament) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.36 (t, J=7.34 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.13 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.09 Hz, 3H). MS: 288 [M+H]⁺.

O soluție de etil 2-(benziloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinat (**Cpd GG**, 18.0 g, 62.6 mmol) și carbonat de potasiu (9.52 g, 68.9 mmol) în DMF (50 mL) s-a adăugat la temperatura camerei timp de 10 minute, apoi iodometan (9.98 g, 68.9 mmol) s-a adăugat și agitarea a continuat la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul a fost porționat între apă și etil acetat. Extractele organice au fost spălate cu NaCl sat. ap., uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 0-35% etil acetat în heptan), obținându-se etil 2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilnicotinat (**Cpd HH**, 16.7 g, 89 % randament) ca un lichid incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33-7.42 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.13 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.09 Hz, 3H). MS: 302 [M+H]⁺.

Soluție de hidruură de litiu-aluminiu (2.0M în THF) s-a adăugat cu picătura la o soluție răcită de etil 2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilnicotinat (**Cpd HH**, 16.7 g, 55.4 mmol) în THF (100 mL). După terminarea aditiei, soluția s-a lăsată să se încălzească gradual la temperatura camerei cu agitare timp de 18 ore. Amestecul a fost diluat cu THF (200 mL), răcit la 0 °C, și diluat prin aditie secvențială de apă cu picătura (3.4 mL), 15% ap. hidroxid de sodiu, și apă (10.2 mL). Suspensia rezultată s-a adăugat la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi filtrată printr-un filtru de CELITE®. Concentrarea filtratului a oferit (2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol (**Cpd JJ**, 14 g, 97 % randament) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (d, J=7.09 Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.40 Hz, 2H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.37-4.46 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS: 260 [M+H]⁺.

Clorură de tionil (6.57 g, 54.7 mmol) s-a adăugat cu picătura la o soluție răcită de (2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol (**Cpd JJ**, 13.5 g, 52.1 mmol) în etil acetat (300 mL), cauzând formarea unui precipitat solid. Suspensia s-a adăugat în baia de răcire timp de 30 minute, apoi apă s-a adăugat pentru a dizolva solidele. După separarea fazelor, stratul organic a fost spălat cu NaCl sat. ap., uscat pe sulfat de sodiu, și concentrată până la uscat. Reziduul a fost dizolvat în heptan și concentrat din nou la uscat, obținându-se 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina (**Cpd KK**, 13.9 g, 95 % randament) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 (d, J=7.34 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.40 Hz, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS: 260 [M+H]⁺.

Compus RR: 8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



La o soluție răcită de acid 5-cloro-2-metilbenzoic (20.0 g, 117 mmol) în anhidru 2-metiltetrahidrofuran (200 mL), complex boran-dimetilsulfură (28.0 g, 35.0 mL, 369 mmol) s-a adăugat cu picătura într-o oră, destul de încet pentru a menține temperatura internă mai jos de 10 °C. Degajare de gaz s-a observat, și ceva precipitat s-a format. După terminarea adității, baia de răcire a fost înlăturată și agitarea a continuat la temperatura camerei peste noapte. Metanol (50 mL) s-a adăugat atent la amestecul diluat. Soluția s-a concentrat la uscat, și reziduuul porționat între eter (200 mL) și bicarbonat de sodiu saturat apos. Stratul organic a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie (200 mL), uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a obține etil 2-(benziloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinat (**Cpd LL**, 18.4 g, 100% randament) ca un ulei. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J=2.08$ Hz, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 1H).

O soluție de 2-(benziloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinat (**Cpd LL**, 18.0 g, 115 mmol) în toluen anhidru (300 mL) a fost răcită la o temperatură internă de mai joasă de 10 °C. Clorură de tionil (21.3 g, 179 mmol) s-a adăugat cu picătura, destul de încet pentru a menține temperatura internă mai jos de 10 °C. Amestecul s-a adăugat la această temperatură timp de 30 minute, apoi baia de răcire a fost înlăturată și agitarea a continuat la temperatura camerei timp de 5 ore. Soluția s-a concentrat pentru a înlătura volatilele, și reziduuul porționat între etil acetat (200 mL) și bicarbonat de sodiu (200 mL). Faza organică a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie (200 mL), uscată pe sulfat de sodiu, și concentrată pentru a obține 4-cloro-2-(clorometil)-1-metilbenzen (**Cpd MM**, 17.5 g, 87% randament) ca un ulei. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8.07$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

La o soluție de 4-cloro-2-(clorometil)-1-metilbenzen (**Cpd MM**, 17.5 g, 100 mmol) în DMSO (200.0 mL) și apă (50.0 mL) s-a adăugat cianură de sodiu solidă (5.88 g, 120 mmol) într-o porție. Reacția a fost ușor exotermică, și temperatura internă a amestecului de reacție a crescut la 43 °C. Agitarea a fost continuată timp de o oră. Amestecul de reacție a fost porționat între etil acetat (300 mL) și apă (300 mL). Faza organică a fost spălată cu bicarbonat de sodiu (300mL) și soluție de sare de bucătărie (300mL), uscată pe sulfat de sodiu, și concentrată pentru a obține 2-(5-cloro-2-metilfenil)acetonitril (**Cpd NN**, 16.1 g, 97% randament) ca un ulei. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

Complex boran dimetilsulfură (22.3 g, 293 mmol, 26.0 mL) s-a adăugat cu picătura la o soluție de 2-(5-cloro-2-metilfenil)acetonitril (**Cpd NN**, 16.0 g, 96.6 mmol) în 2-metil tetrahidrofuran (150 mL), cauzând degajare de gaz. După terminarea adității, amestecul a fost încălzit la reflux timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, metanol s-a adăugat la amestecul diluat până când nu s-au mai format bule. Soluția s-a concentrat până la uscat. Reziduuul a fost dizolvat în metanol și tratat cu soluție HCl /dioxan 4M (100 mL) pentru a descompune complexul borului. Soluția s-a concentrat până la uscat. Reziduuul solid alb

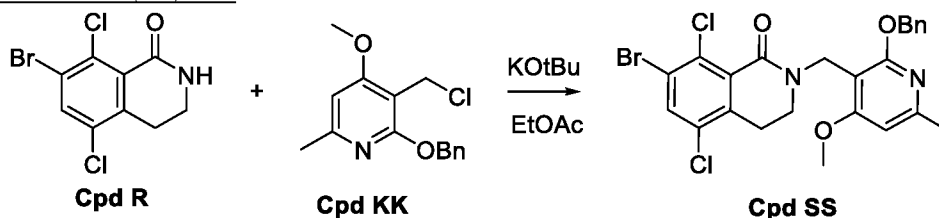
a fost dizolvat în cantitatea minimă de metanol (~20 mL), etil acetat (~200 mL) s-a adăugat, și amestecul agitat viguros până când s-a format o pastă subțire. Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu etil acetat, și uscate pentru a obține 2-(5-cloro-2-metilfenil)etan-1-amina clorohidrat (**Cpd OO**, 9.5 g, 48% randament) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s.l., 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J=1.34 Hz, 2H), 2.84 - 3.02 (m, 4H), 2.27 (s, 3H). MS: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O soluție răcită (0 °C) de 2-(5-cloro-2-metilfenil)etanamina clorohidrat (**Cpd OO**, 8.41 g, 40.8 mmol) în DMF (200 mL) s-a adăugat cu trietilamina (10.3 g, 102 mmol) timp de 10 minute, apoi 4-nitrofenil cloroforiat solid (8.14 g, 38.8 mmol) s-a adăugat într-o porție. S-a format o pastă subțire, și amestecul de reacție a devenit gălbui. Agitarea a fost continuată la 0 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost porționat între etil acetat (300 mL) și apă (300 mL). Faza organică a fost spălată cu apă (200mL), 10% carbonat de sodiu (200mL), și soluție de sare de bucătărie (200mL), apoi uscată pe sulfat de sodiu, și concentrată pentru a obține 4-nitrofenil(5-cloro-2-metilfenetil)carbammat (**Cpd PP**, 9.94 g, 73% randament) ca un solid. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 8.29 (m, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 3H), 5.28 (s.l., 1H), 3.45 - 3.53 (m, 2H), 2.85 - 2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

O suspensie răcită (0 °C) de 4-nitrofenil(5-cloro-2-metilfenetil)carbammat (**Cpd PP**, 9.94 g, 29.7 mmol) în 1,2-dicloroetan anhidru (120 mL) a fost tratată cu acid trifluorometilsulfonic proaspăt deschis (45.8 g, 305 mmol, 27.0 mL), și agitarea a continuat la 0 °C timp de 30 minute. Amestecul de reacție a fost apoi încălzit la 70 °C timp de 3 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost apoi turnat atent apă cu gheață (200 mL), și agitat până când toată gheața s-a topit. Amestecul bifazic a fost extras cu diclorometan (2 x 200 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu carbonat de sodiu 2M (200 mL). Faza apoasă a fost extrasă din nou cu diclorometan (200 mL). Extractele diclorometanice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate pentru a obține 8-cloro-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd QQ**, 4.17 g, 72% randament) ca un solid. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 - 7.22 (m, 1H), 7.08 (d, J=13.69 Hz, 1H), 6.46 (s.l., 1H), 3.43 - 3.51 (m, 2H), 2.88 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). MS: 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

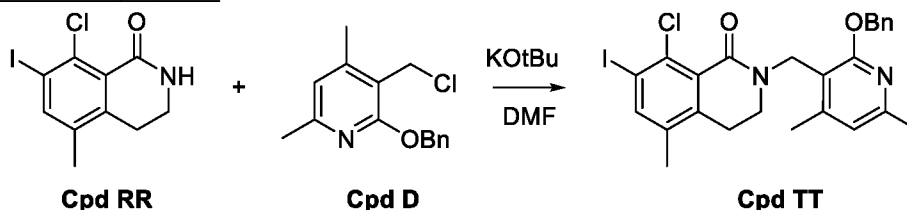
Un balon ce conține 8-cloro-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd QQ**, 6.0 g, 30.7 mmol) a fost răcit într-o baie cu gheață. Acid sulfuric concentrat (125.0 mL) s-a adăugat, și amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 30 min. N-iodosuccinimida (20.7 g, 92.0 mmol) s-a adăugat ca un solid într-o porție, și amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 3 ore. Soluția a fost apoi turnată atent apă cu gheață (300 mL), cauzând formarea unui precipitat. Suspensia a fost extras cu etil acetat (300 mL). Ambele faze organică și apoasă conțineau precipitat. Faza organică a fost spălată cu 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 mL) pentru a înlătura excesul de iod, și stratul apos a fost extras cu etil acetat (200 mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu și concentrate până la uscat. Reziduul solid s-a adăugat în metanol (100 mL). Insolubilele au fost colectate prin filtrare, și precipitatul (~14 g solid alb) a fost suspendat în disulfură de carbon (100 mL). Solidele au fost colectate prin filtrare, spălate cu disulfură de carbon, și uscate în vacuum, formând 8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd RR**, 8.57 g, 87% randament) ca un solid. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s.l., 1H), 7.94 (s, 1H), 3.26 (td, J=6.17, 4.03 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). MS: 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compus SS: 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



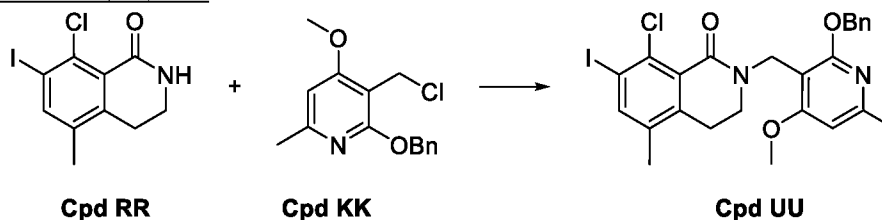
La temperatura camerei o soluție de 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd R**, 14.9 g, 50.4 mmol) în etil acetat (300 mL) a fost tratată cu terț-butoxid de potasiu (1.0 M soluție în THF, 65.5 mL, 65.5 mmol), cauzând solidele să se dizolve. După câteva minute, un precipitat a început să se formeze. La acesta s-a adăugat 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina (**Cpd KK**, 14.0 g, 50.4 mmol), și suspensia rezultată încălzită la 75 °C timp de 4 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul a fost spălat cu apă (2x) și NaCl sat. ap., concentrat, și reziduul cristalizat din etil acetat, obținându-se 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd SS**, 21.96 g, 81% randament) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.16 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.71 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). MS: 535, 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compus TT: 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



La o soluție răcită de 8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd RR**, 1.52 g, 4.73 mmol) în DMF anhidră (20 mL) s-a adăugat solid terț-butoxid de potasiu (796 mg, 7.09 mmol) în porții. Agitarea a fost continuată la 0 °C timp de 30 minute, apoi o soluție de 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 1.18 g, 4.49 mmol) în DMF anhidră (5 mL) s-a adăugat cu picătura. După agitare pentru 20 de minute suplimentare la 0 °C, amestecul a fost turnat în apă cu gheață (50 mL) și extras cu etil acetat (4 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (4 x 50 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate. Produsul crud (~2.4 g solid galben) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluție cu 5/1 eter de petrol/etil acetat, obținându-se 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd TT**, 1.7 g, 66% randament) ca un solid albui. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.24 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS: 547 [M+H]⁺.

Compus UU: 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



La o soluție răcită de 8-chloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd RR**, 3.2 g, 9.95 mmol) în DMF anhidră (50 mL) s-a adăugat solid terț-butoxid de potasiu (1.68 g, 14.9 mmol) în porții. Agitarea a fost continuată la 0 °C timp de 30 minute, apoi o soluție de 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina (**Cpd KK**, 2.63 g, 14.9 mmol) în DMF anhidră (50 mL) s-a adăugat cu picătura. După agitare pentru 30 de minute suplimentare la 0 °C, amestecul a fost turnat în apă cu gheață (100 mL) și extras cu etil acetat (3 x 100 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (4 x 100 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, și concentrate. Produsul crud (~5 g solid galben) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, eluție cu 20-50% etil acetat în eter de petrol. Produsul rezultat a fost dizolvat în diclorometan (10 mL), adăugat la eter de petrol (30 mL) și agitat la temperatura camerei până când un precipitat s-a format (30 minute). Precipitatul a fost colectat prin filtrare și uscate până la un solid alb. TLC al precipitatului încă a mai arătat impurități, deci el a fost repurificat prin cromatografie pe silicagel, eluție cu 0-10% metanol în diclorometan, oferind 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd UU**, 2.8 g, 50% randament) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS: 563 [M+H]⁺.

Exemplele

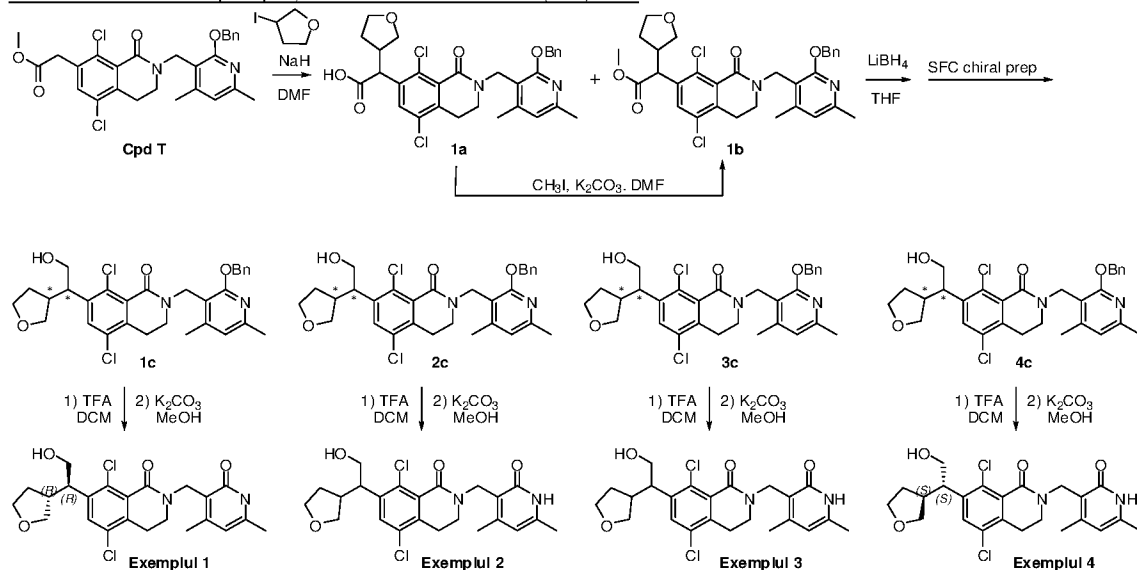
Metode Generale și Exemplel Reprezentative

Metoda A

Exemplul 1: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

Exemplul 2: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

Exemplul 3: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

Exemplul 4: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

O soluție răcită (0 °C) de metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat (**Cpd T**, 800 mg, 0.487 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (70 mL) a fost tratată cu hidruură de sodiu (60 wt% dispersie în ulei mineral, 125 mg, 3.12 mmol), apoi agitată la 10 °C timp de 15 minute. Amestecul a fost răcit din nou la 0°C și 3-iodotetrahydrofuran (463 mg, 2.34 mmol) s-a adăugat. După agitare la temperatura camerei timp de 12 ore, acid acetic glacial (2 picături) și apă (10 mL) s-au adăugat, și amestecul extras cu etil acetat (3 x 20 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (10 mL), uscate pe sulfat de sodiu, concentrate, și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, Eter de petrol/EtOAc = 5:1~1:1) obținându-se acid 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il) acetic (**1a**, 500 mg, 56.3%) ca un solid alb; și metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acetat (**1b**, 150 mg, 16.5%) ca un solid galben.

O soluție acid de 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il) acetic (**1a**, 650 mg, 1.14 mmol), carbonat de potasiu (315 mg, 2.28 mmol), și iodometan (324 mg, 2.28 mmol) în N,N-dimetilformamidă (8 mL) s-a adăugate la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (20 mL) și etil acetat (50 mL). Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu etil acetat (2 x 15 mL). Straturile organice au fost combinate, spălate cu soluție de sare de bucătărie (3 x 10 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vacuum pentru a obține produsul crud, care a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, Eter de petrol/EtOAc = 1:1) obținându-se metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acetat (**1b** 600 mg, 90.1%) ca un solid alb.

Borohidruura de litiu (28 mg, 1.29 mmol) s-a adăugat într-o porție la temperatura camerei la soluția de metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acetat (**1b**, 250 mg, 0.428 mmol) în tetrahydrofuran anhidru (25 mL). Amestecul rezultat a fost încălzit la 60 °C timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (5 mL) și apoi extras cu etil acetat (3 x 15 mL). Straturile organice au fost combinate, spălate cu soluție de sare de bucătărie (5 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate în vacuum pentru a obține produsul crud, care a fost purificat prin TLC prep. (Eter de petrol/EtOAc = 1:1) obținându-se 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (amestec de 4 stereoisomeri, 160 mg, 67.2%) ca un solid alb. Loturi combinate (500 mg total) de acest amestec de stereoisomer a fost rezolvat cu SFC preparativă chirală (Chiralpak AD, 250x30mm I.D., 5 μm, fază mobilă 35% EtOH NH₃ H₂O, debit 50mL/min) obținându-se izomeri separată **1c** (pic unu, 80 mg, 15.9%), **2c** (pic doi, 90 mg, 17.9%), **3c** (pic trei, 110 mg, 21.9%) și **4c** (pic patru, 100 mg, 19.9%) ca un solid alb. Stereochimia absolută a fiecărui izomer nu a fost determinată la această etapă.

O soluție de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona stereoisomer **1c** (80 mg, 0.144 mmol) în diclorometan (3 mL) și acid trifluoroacetic (3 mL) s-a adăugat la 35 °C timp de 5 ore, și apoi evaporat până la uscat. Reziduul s-a preluat în metanol (10 mL), răcit la 10 °C, și carbonat de potasiu (99.5 mg, 0.720 mmol) s-a adăugat. După agitare timp de 30 minute la 10 °C, amestecul de reacție a fost filtrat, și tamponul de filtrare spălat cu diclorometan/metanol (10:1, 10 mL). Filtratul a fost concentrat în vacuum și reziduul, purificat prin TLC prep. (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1, R_f = 0.4 în CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) obținându-se **Exemplul 1** (38 mg, 57%) ca un solid alb.

Prin aceeași procedură, stereoisomer **2c** (90 mg, 0.162 mmol) a oferit **Exemplul 2** (44 mg, 59%); stereoisomer **3c** (110 mg, 0.198 mmol) a oferit **Exemplul 3** (61 mg, 66%); și stereoisomer **4c** (100 mg, 0.18 mmol) a oferit **Exemplul 4** (35 mg, 41%); totul ca un solid alb.

Analiza structurii unui monocristal prin difracția cu raze X pe o moleculă mică pentru **Exemplul 4** arată că acesta are o stereochimie absolută (S,S). Stereochimia absolută (R,R) s-a atribuit la **Exemplul 1** deoarece spectrul ¹H RMN al acestuia este identic cu cel din **Exemplul 4**. Spectrele ¹H RMN ale **Exemplului 2** și **Exemplului 3** sunt identice unul față de altul, și clar diferite față de cel al **Exemplului 4**, sugerând că acestea sunt stereoisomeri (R,S) și (S,R), cu toate că configurația absolută a fiecăruia nu a fost determinată.

Exemplul 1: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (stereochimia absolută alocată în baza structurii cristaline a compusului enantiomeric). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.71 (s.l., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Analiza chirală: 95.66% ee/de; timp de retenție: 6.867 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: etanol (0.05% DEA) în CO₂ de la 5% la 40%; debit: 2.5mL/min; lungimea de undă 220 nm.

Exemplul 2: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (stereochimie relativă cunoscută, stereochimie absolută nedeterminată). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 3H), 3.51-3.50 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.65 (s.l., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Analiza chirală: 98.70% ee/de; timp de retenție: 7.309 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: etanol (0.05% DEA) în CO₂ de la 5% la 40%; debit: 2.5mL/min; lungimea de undă 220 nm.

Exemplul 3: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (stereochimie relativă cunoscută, stereochimie absolută nedeterminată). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.12-4.11 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.65 (s.l., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Analiza chirală: 96.48% ee/de; timp de retenție: 8.021 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: etanol (0.05% DEA) în CO₂ de la 5% la 40%; debit: 2.5mL/min; lungimea de undă 220 nm.

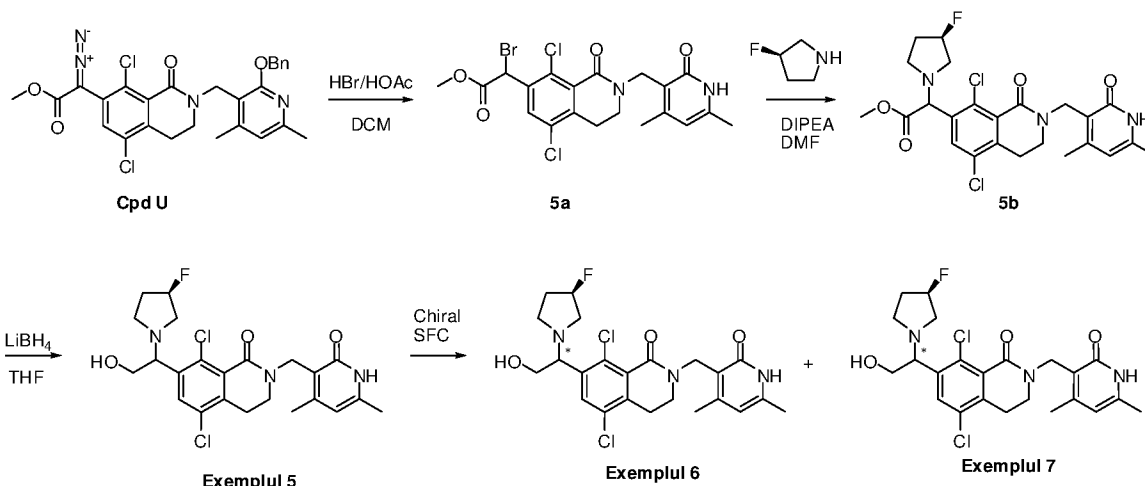
Exemplul 4: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (stereochimie absolută determinată prin Difracție cu raze X asupra structurii monocristalului). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.75 (s.l., 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Analiza chirală: 99.18% ee/de; timp de retenție: 8.429 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: etanol (0.05% DEA) în CO₂ de la 5% la 40%; debit: 2.5mL/min; lungimea de undă 220 nm.

Metoda B

Exemplul 5: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxi-1-[(3R)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.

Exemplul 6: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxi-1-[(3R)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona **izomer A**.

Exemplul 7: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxi-1-[(3R)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona **izomer B**.



La o soluție de metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-diazoacetat răcită în baie de gheață (**Cpd U**, 800 mg, 1.48 mmol) în diclorometan anhidru (10 mL) s-a adăugat HBr (800 uL, 4.42 mmol, 33%wt în HOAc), cauzând degajare de gaz. Soluția a fost lăsată să se încălzească la temperatura camerei și agitată peste noapte. Amestecul de reacție s-a diluat cu grijă cu hidrogenocarbonat de sodiu apos saturat, și extras cu etil acetat (2 x 50mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, concentrate până la uscat, și purificate printr-o coloană cu silicagel cu un gradient de eluție de 0010%MeOH/EA obținându-se racemic metil 2-bromo-2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat (**5a**, 655 mg, 88%) ca un solid. MS: 501.00/502.05. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.98 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

Un amestec de metil 2-bromo-2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)acetat (**5a**, 162 mg, 0.323 mmol), (3R)-3-fluoropirolidină clorohidrat (144 mg, 1.15 mmol), *N,N*-diizopropiletilamină (0.35 mL, 2.01 mmol), și *N,N*-dimetilformamidă anhidră (4 mL) s-au adăugat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost porționat între etil acetat (20 mL) și apă (20 mL). Faza organică a fost separată, spălată consecutiv cu apă (20 mL) și soluție de sare de bucătărie (20 mL), uscată pe sulfat de sodiu, și concentrată până la uscată pentru a obține metil 2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-((R)-3-fluoropirolidin-1-il)acetat crud, ca un amestec de diastereomeri (**5b**, 162 mg, 98% randament), care a fost folosit în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS: T=510.15/511.10/512.20.

Amestecul crud de diastereomeri de metil 2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-((R)-3-fluoropirolidin-1-il)acetat (**5b**, 152 mg, 0.298 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (4.0 mL) a fost tratat cu borohidru de litiu (2.0 M soluție în THF, 0.45 mL, 0.90 mmol) urmat de puține picături de metanol. Procesul de adiție s-a repetat 4 ori, apoi reacția a fost diluată cu 2 M NH₄Cl (20mL) și extrasă cu etil acetat (2 x 20mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, concentrate până la uscat, și purificate prin HPLC preparativă obținându-se 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietyl}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona ca un amestec de diastereomeri la carbonul benzilic (**Exemplul 5**, 32.2 mg, 22% randament în două etape). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s.l., 1H), 7.80 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.15 - 5.43 (m, 1H), 4.85 (s.l., 1H), 4.69 (s, 2H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 3.66 - 3.84 (m, 2H), 3.50 - 3.63 (m, 2H), 3.02 - 3.10 (m, 1H), 2.94 - 3.02 (m, 2H), 2.71 - 2.90 (m, 2H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 2.23 (m, 1H), 1.87 - 2.08 (m, 1H). MS: 482 [M+H]⁺.

Amestecul de diastereomeri ai 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietyl}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onei (**Exemplul 5**, 20.0 mg, 0.0415 mmol) au fost separați prin SFC chirală preparativă pe o coloană Chiralcel OJ-3 4.6 x 100 mm 3u, eluție cu 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mL/min, obținându-se, după liofilizare, **Exemplul 6** (Pic 1, timp de retenție 1.18 min, 5.65 mg, 28%) și **Exemplul 7** (Pic 2, timp de retenție 1.42 min, 6.23 mg, 31%). Configurația absolută pe carbonul benzilic în fiecare izomer nu a fost determinată.

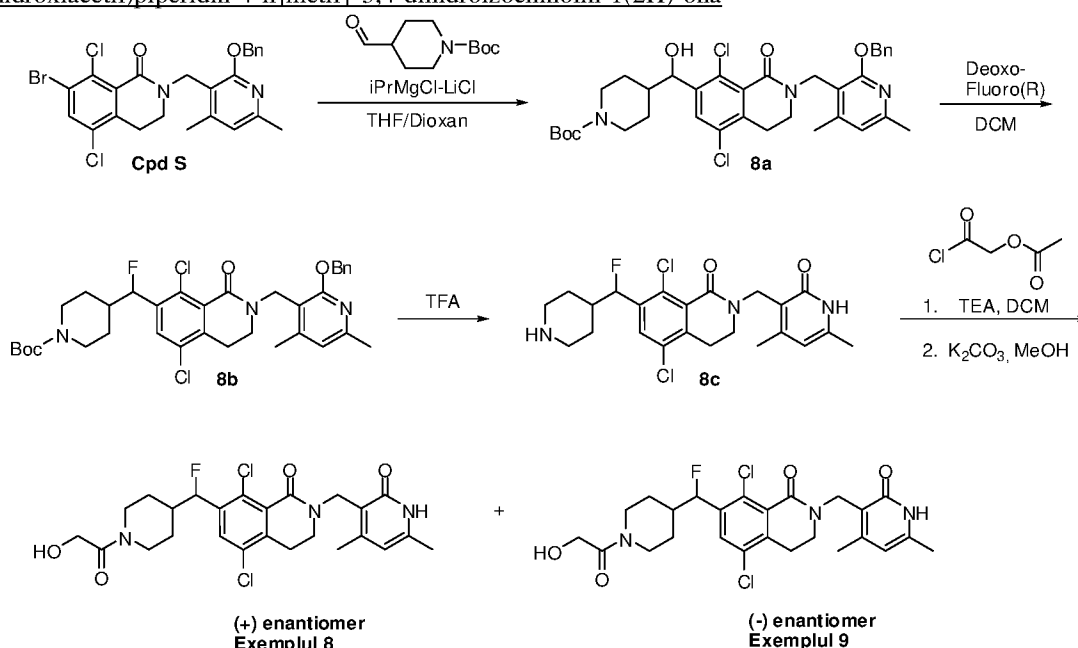
Exemplul 6: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1 ξ)-1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietyl]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer A**. MS: 482 [M+H]⁺. Analiza chirală: ~88% de, [α]D = +62.1° (c 0.01 MeOH)

Exemplul 7: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1 ξ)-1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietyl]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer B**. MS: 482 [M+H]⁺. Analiza chirală: ~98% de; [α]D = –58.9° (c 0.01 MeOH)

Metoda C

Exemplul 8: (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

Exemplul 9: (–)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona



La o soluție de 2-[(2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd S**, 311.0 mg, 0.598 mmol) în tetrahidrofuran (5.0 mL) și 1,4-dioxan (0.5 mL) la –40 °C (în acetonitril/baie de gheață uscată) s-a adăugat iPrMgCl-LiCl (1.3 M în THF, 0.850 mL, 1.10 mmol) și reacția s-a adăugat timp de 1 oră. N-Boc-4-formilpiperidină (0.242 g, 1.14 mmol) s-a adăugat apoi, și balonul s-a încălzit la 0 °C într-o baie cu gheață. După 1 oră la 0 °C, soluția a fost diluată cu NH₄Cl sat. ap. și extrasă cu MTBE. Stratul MTBE s-a concentrat, și uleiul rezultat purificat pe silicagel (Isco RediSepRf, 12 g, 10-70% gradient de etil acetat în heptan) pentru a obține terț-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilat (**8a**, 0.229 g, 59%) racemic ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.04 (d, J=5.14 Hz, 1H), 4.83 (d, J=1.96 Hz, 2H), 4.08 (d, J=12.72 Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.53-2.71 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.32-1.62 (m, 13H); MS 654, 656 [M + H]⁺.

La o soluție de terț-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilat (**8a**, 88 mg, 0.13 mmol) racemic în diclorometan (4 mL) răcită într-o baie cu gheață uscată /acetona s-a adăugat Deoxo-Fluor™ (50% în THF, 0.165 mL, 0.39 mmol). După agitare la –78 °C timp de 5 minute, baia de răcire a fost înlăturată și amestecul agitat timp de 5 minute. Reacția a fost diluată cu adăugarea de NaHCO₃ sat. ap., straturile au fost separate, și stratul diclorometanic concentrat. Uleiul rezultat a fost purificat pe silicagel (Biotage SNAP, HP-Sil, 10g, 0-40% gradient de etil acetat în heptan) pentru a obține terț-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)fluorometil)piperidin-1-carboxilat (**8b**, 0.075 g, 85%) racemic ca un solid alb, lipicios. MS: 656, 658 [M + H]⁺.

O soluție de terț-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)fluorometil)piperidin-1-carboxilat (**8b**, 0.075 g, 0.11 mmol) racemic în acid trifluoroacetic (5.0 mL) a fost încălzită la 50 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu

heptan și concentrat în vacuum. Reziduul a fost dizolvat în etanol și concentrat din nou. Solidul alb rămas a fost uscat în vacuum pentru a obține 5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-7-(fluoro(piperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**8c** 0.085 g) racemic crud ca sare TFA. MS 466, 468 [M + H]⁺. Acest material a fost dizolvat în diclorometan (5 mL) și răcit la 0 °C. Trietilamina (0.060 mL, 0.43 mmol) și apoi 2-acetoxiacetil clorura (0.017 mL, 0.16 mmol) s-au adăugat, amestecul agitat timp de 30 minute, și apoi câteva picături de metanol s-au adăugat pentru a stinge excesul de reagent. Soluția s-a concentrat în vacuum, și reziduul a fost dizolvat în metanol (5 mL) și tratat cu carbonat de potasiu (0.100 g, 0.724 mmol). După 4 ore la temperatura camerei, reacția a fost filtrată, concentrată, și purificată prin SFC preparativă chirală (OJ-H, 21 x 250mm coloană, 32 mL MeOH: 8 mL CO₂, 100 bar, 40 mL/min) pentru a obține enantiomeri separați **Exemplul 8** (pic 1, 9.6 mg, 15%) și **Exemplul 9** (pic 2, 8.1 mg, 13%) ca un solid alb. Stereochimia absolută a fiecărui izomer nu a fost determinată, dar măsurările rotației optice s-au obținut.

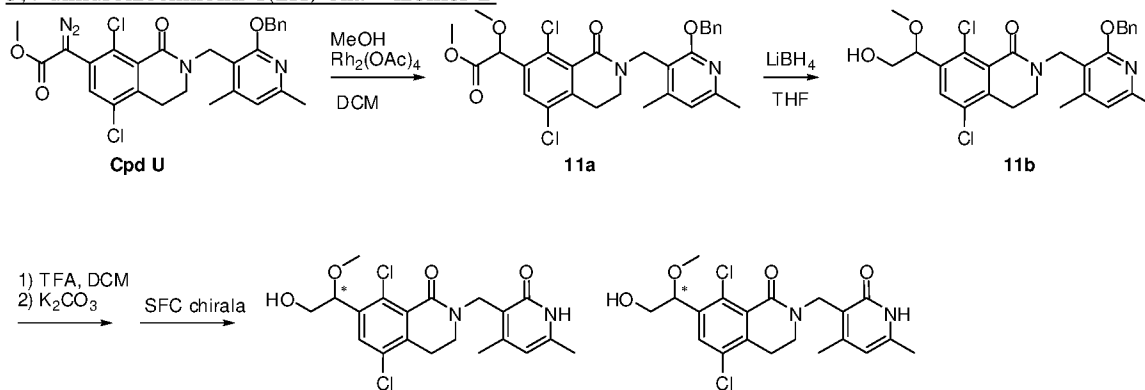
Exemplul 8: (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona. MS 524, 526 [M+H]⁺. Rotația optică: [α]_D = +9.9° (c, 0.1, DMSO). Analiza chirală: >99% ee; Timp de retenție 8.13 min pe coloană Lux Cellulose-2 4.6 x 100 mm 3u, 60% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min.

Exemplul 9: (–)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (s, 1H), 7.58 (d, J=4.95 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.72 - 5.84 (m, 1H), 4.55 (q, J=13.75 Hz, 2H), 4.46 (s.l., 1H), 4.30 - 4.42 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 3.97 - 4.04 (m, 1H), 3.69 (t, J=13.39 Hz, 1H), 3.45 (t, J=5.78 Hz, 2H), 2.80 - 2.98 (m, 3H), 2.20 (d, J=18.71 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (s.l., 1H), 1.46 (s.l., 1H), 1.34 - 1.42 (m, 1H), 1.23 (s, 5H); MS 524, 526 [M+H]⁺. Rotația optică: [α]_D = –6.5° (c, 0.1, DMSO). Analiza chirală: ~95% ee; Timp de retenție 10.29 min pe Lux Cellulose-2 4.6 x 100 mm 3u coloană, 60% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min.

Metoda D

Exemplul 10: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer A**

Exemplul 11: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer B**



Exemplul 10

Exemplul 11

La o soluție agitată de metanol uscat (12 mg, 0.36 mmol) și tetraacetat de dirodium (1.2 mg, 0.0028 mmol) în diclorometan (5 mL) s-a adăugat o soluție de metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-diazoacetat (**Cpd U**, 150 mg, 0.278 mmol) în diclorometan (5 mL) cu picătura într-o perioadă de 60 minute la temperatura camerei. După adăugare, reacția a fost încălzită la reflux timp de 18 ore. Amestecul s-a concentrat și purificat prin cromatografie rapidă (eluție cu eter de petrol/EtOAc=10:1, R_f ~0.3), obținându-se metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-metoxiacetat (**11a**, 100 mg, 66%) racemic ca ulei maro.

La o soluție agitată de racemic metil 2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-metoxiacetat (**11a**, 100 mg, 0.184 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (10 mL) s-a adăugat borohidru de litu solidă (12 mg, 0.55 mmol) într-o porție la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost încălzit la 60 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu apă (15 mL) și extras cu etil acetat (3 x 15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl saturat ap. (15 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate și concentrate obținându-se produsul crud (91 mg).

Purificarea a fost realizată utilizând cromatografie rapidă (eluție cu eter de petrol/EtOAc = 1:1) obținându-se 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**11b**, 60 mg, 63%) racemic ca un solid alb.

O soluție de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**11b**, 60 mg, 0.12 mmol) racemic în diclorometan (2 mL) și acid trifluoroacetic (2 mL) s-a adăugat la temperatura camerei timp de 18 ore. Analiza prin LC-MS a arătat deprotecția completă a grupului benzil, în afară de ceva ester trifluoroacetat la oxigenul piridonic, astfel încât amestecul s-a concentrat și apoi metanol (10 mL) și carbonat de potasiu (80.9 mg, 0.585 mmol) s-au adăugat. Amestecul rezultat s-a adăugat la temperatura camerei timp de 30 minute, moment în care analiza prin LC-MS a arătat deprotecția completă a esterului-TFA. Amestecul a fost filtrat, solidul colectat a fost spălat cu DCM/MeOH (10:1, 10 mL) și Filtratul a fost concentrat. Purificarea a fost realizată prin cromatografie rapidă (eluție cu DCM/MeOH = 10:1, $R_f \sim 0.6$) obținându-se o 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică (37 mg, 75%) ca un solid alb.

Loturi combinate de 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă racemică (total 100 mg, 0.235 mmol) au fost separate prin SFC chirală pe un Chiralpak IC 250 mm x 30 mm, 10 μ m coloană, eluție cu 50% EtOH / NH₄OH la un debit de 70mL/min. După liofilizare, **Exemplul 10** (pic 1, 33 mg, 33%) și **Exemplul 11** (pic 2, 35 mg, 35%) s-au obținut ca un solid alb-murdar. Stereochimia absolută pentru fiecare izomer nu a fost determinată.

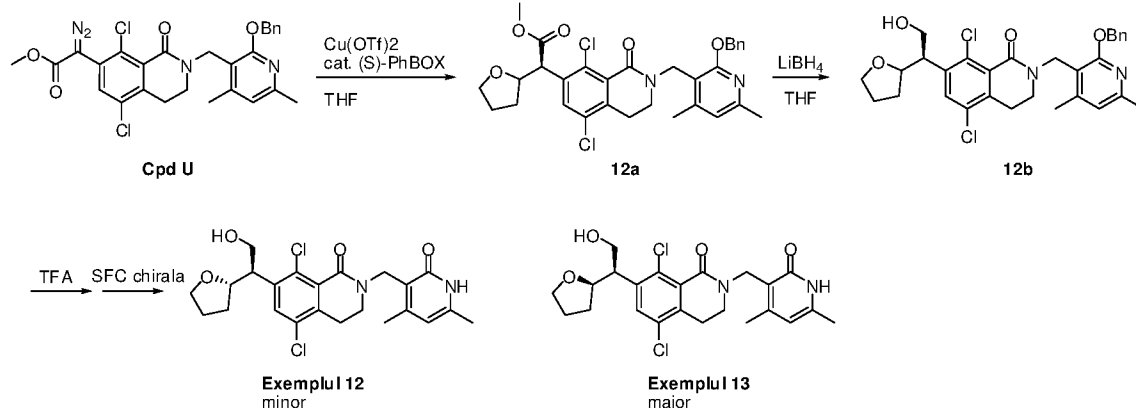
Exemplul 10: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer A**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.23 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS: 425 [M+H]⁺. Analiza chirală: 100% ee, timp de retenție 7.717 min, coloană: Chiralpak IC-3 150 x 4.6mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 40% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.35mL/min.

Exemplul 11 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer B**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.15 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS: 425 [M+H]⁺. Analiza chirală: 100% ee, timp de retenție 11.063 min, coloană: Chiralpak IC-3 150 x 4.6mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 40% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.35mL/min.

Metoda E

Exemplul 12: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

Exemplul 13: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona



La o soluție de metil 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-diazoacetat (**Cpd U**, 1.78 g, 3.29 mmol) în tetrahydrofuran anhidru (20 mL) s-a adăugat o soluție de triflat de cupru (II) (120 mg, 0.332 mmol) și (S)-(-)-2,2'-izopropiliden-bis(4-fenil-2-oxazolineă) (130 mg, 0.389 mmol) în tetrahydrofuran anhidru (4 mL). Soluția rezultată a fost încălzită la reflux peste noapte în la 80°C într-o baie cu ulei. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție s-a concentrat până la uscat și purificat printr-o coloană cu silicagel cu un gradient de eluție de 00/40% EA/HEP obținându-se un amestec de diastereomeri cu (S) geometrie la carbonul

benzilic (atribuție stereochemică prin analogie cu Jiménez-Osés, G. și al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5851-5857), metil (2S)-2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)acetat (**12a**, 333 mg, 17%). MS: 583.10/584.20 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J=2.20 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.58 Hz, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.80 - 4.92 (m, 2H), 4.41 - 4.59 (m, 1H), 3.79 - 4.02 (m, 1H), 3.72 - 3.80 (m, 1H), 3.70 (d, J=5.01 Hz, 3H), 3.23 - 3.31 (m, 2H), 2.69 - 2.76 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (d, J=3.79 Hz, 3H), 1.93 - 2.18 (m, 1H), 1.80 - 1.94 (m, 2H), 1.55 - 1.80 (m, 2H).

[Sub aceleași condiții, utilizarea ligandului enantiomeric (*R*)-(-)-2,2'-izopropilidenă-bis(4-fenil-2-oxazoline) produce un amestec de diastereomeri cu (*R*) geometrie pe poziția benzilică, metil (2R)-2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)acetat.]

Borohidru de litiu (2.0 M soluție în THF, 1.0 mL, 2.0 mmol) s-a adăugat la o soluție de metil (2S)-2-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-2-il)acetat (**12a** 333 mg, 0.571 mmol) în tetrahydrofuran anhidru (10 mL), urmată de câteva picături de metanol. Gaz s-a degajat. Amestecul s-a adăugat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi s-a diluat cu 10 mL 2 M NH₄Cl, diluat cu apă, și extras cu eter (3 x 50mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, concentrate până la uscat, pentru a obține 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-((1R)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-2-il)etil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**12b**, 280 mg, 88%) crudă, ca un amestec de diastereomeri cu (*R*) geometrie la carbonul benzilic. Acest amestec a fost folosit în etapa următoare fără purificare suplimentară. MS: 555.20/557.20.

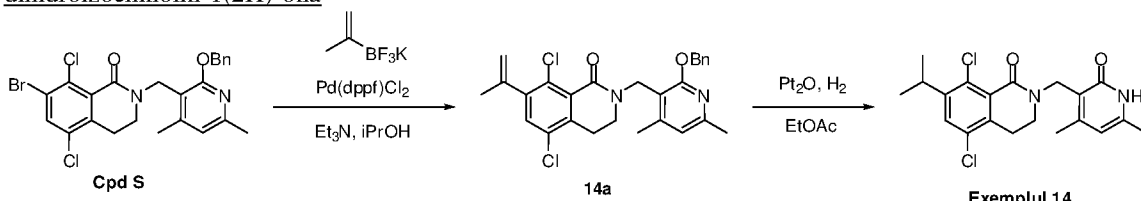
O soluție de amestec crud de diastereomeri, 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-((1R)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-2-il)etil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**12b**, 280 mg, 0.504 mmol) în acid trifluoroacetic (8 mL) s-a adăugat la 50 °C timp de 1 oră. După înlăturarea excesului de acid trifluoroacetic, reziduul a fost dizolvat în metanol (10 mL) și tratat cu 4 M NaOH timp de 30 minute la 50 °C. Amestecul de reacție a fost porționat între etil acetat (50 mL) și apă (50 mL). Faza organică a fost separată. Faza apoasă a fost acidulată la pH ~2-3, și extrasă cu etil acetat (2 x 50mL). Fazele organice combinate au fost uscate pe sulfat de sodiu, concentrate până la uscat, și purificate prin SFC chirală (Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3μ coloană; eluție cu 5-60% MeOH în 3 minute, 120 bar, 4 mL/min) oferind produșii diastereomerici separați, **Exemplul 12** (pic 1, 32 mg, 14%) și **Exemplul 13** (pic 2, 77 mg, 33%). Stereochimia produșilor izolați a fost atribuită prin analogie cu Jiménez-Osés, G. și al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5851-5857.

Exemplul 12: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.10 - 4.21 (m, 1H), 3.86 - 3.99 (m, 3H), 3.75 - 3.84 (m, 1H), 3.64 - 3.72 (m, 1H), 3.46 - 3.55 (m, 2H), 2.91 - 3.01 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 - 1.97 (m, 3H), 1.44 - 1.58 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Analiza chirală: 91% ee/de; timp de retenție 2.91 min pe Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3μ coloană; eluție cu 5-60% MeOH în 3 minute, 120 bar, 4 mL/min.

Exemplul 13: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.27 (dt, J=7.86, 6.16 Hz, 1H), 3.72 - 3.91 (m, 3H), 3.67 (t, J=6.79 Hz, 2H), 3.49 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.92 (m, 2H), 1.49 - 1.62 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Analiza chirală: 93% ee/de; timp de retenție 3.21 minute pe Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3μ coloană; eluție cu 5-60% MeOH în 3 minute, 120 bar, 4 mL/min.

Metoda F

Exemplul 14: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona



Un complex de soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd S**, 500 mg, 0.961 mmol), trietilamina (0.30 mL, 2.2 mmol), și

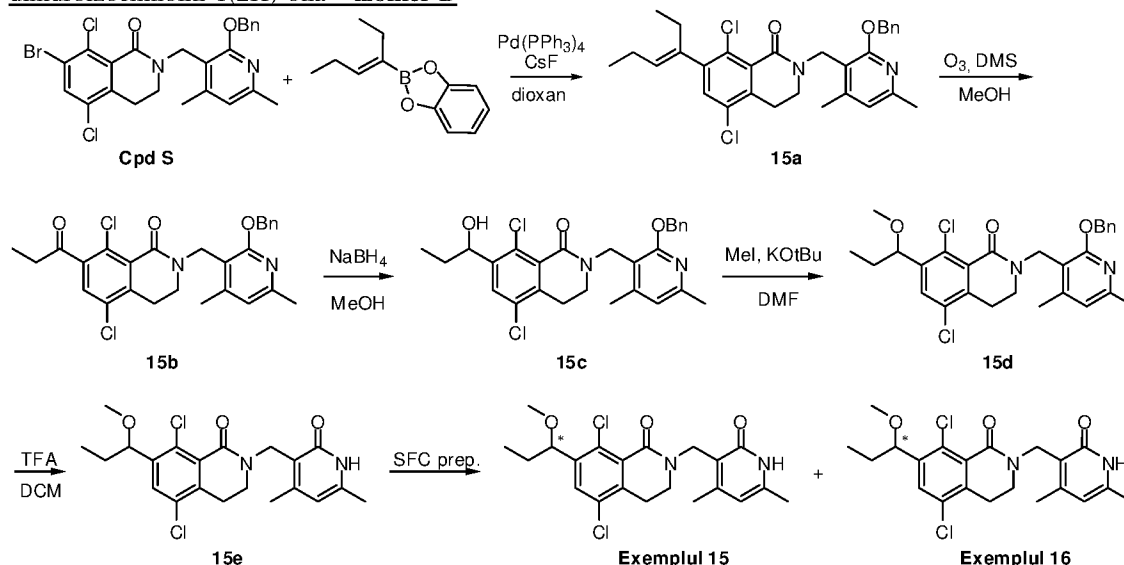
[1.1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II)-diclorometan (24 mg, 0.028 mmol) în 2-propanol (15 mL) sub azot într-un tub cu microunde plafonat a fost încălzită la 100 °C timp de 1 oră într-un reactor cu microunde. După înlăturarea solventului, produsul a fost extras în eter (3 x 10 mL) și extractele organice combinate au fost spălate cu apă (2 x), uscate pe sulfat de magneziu, concentrate, și purificate prin cromatografie rapidă (silicagel, 0 - 60% EtOAc în heptan), obținându-se 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**14a**, 240 mg, 52%) ca o spumă albă. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 7.18 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.16 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.85 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.20 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). MS: 481 [M+H]⁺.

O soluție de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**14a**, 75 mg, 0.16 mmol) și oxid de platină(IV) (71 mg, 0.31 mmol) în etil acetat (5 mL) s-a adăugat sub o butelie de hidrogen timp de 2 ore. Catalizatorul a fost filtrat și solventul înlăturat în vacuum. Produsul crud a fost purificat prin cromatografie cu fluide supercritice (SFC/ZymorSpher HAP 150 x 21.2mm coloană cu 8% MeOH @ 100 bar, 58 mL/min) obținându-se 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 14** (7 mg, 10%), ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.63 (t, J=6.30 Hz, 2 H), 3.5 - 3.6 (m, 1 H), 2.90 (t, J=6.11 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.24 (d, J=6.85 Hz, 6 H). MS: 393 [M+H].

Metoda G

Exemplul 15: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer A**

Exemplul 16 : 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer B**



Un amestec de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd S**, 200 mg, 0.384 mmol), ester catecholic al acidului (Z)-3-hexenil-3-boronic (155 mg, 0.769 mmol) și fluorură de ceziu (182 mg, 1.20 mmol) în dioxan (2 mL) și apă (0.4 mL) a fost degazat cu azot timp de 5 minute. Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (44.4 mg, 0.0384 mmol) s-a adăugat, amestecul degazat cu azot din nou, și apoi încălzit la 100 °C pentru 4 ore. Amestecul a fost diluat cu apă (15 mL) și extras cu EtOAc (3 x 15 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (20 mL), uscate pe sulfat de sodiu, concentrate, și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, Eter de petrol/EtOAc=10:1, Rf=0.5) pentru a obține (E)-2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(hex-3-en-3-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**15a**, 150 mg, 74.5%) ca un ulei incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.34 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.28 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.28 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (quint, J= 7.6 Hz, 2H), 1.04 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.89-0.86 (m, 4H).

Un flux de ozon a fost barbotat printr-o soluție agitată de (E)-2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(hex-3-en-3-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**15a**, 864 mg, 1.65 mmol) în metanol (46 mL) la -78 °C până când o culoare mov deschis s-a obținut (~10 minute).

Azotul a fost barbotat în soluție până când culoarea purpurie a dispărut, apoi dimetilsulfura (0.4 mL) s-a adăugat, și soluția agitată la 10 °C timp de 3 ore. Amestecul de reacție s-a concentrat în vacuum și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc= 6:1, Rf~0.5) pentru a obține 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-propionil-3,4-

dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**15b**, 346 mg, 42.1%) ca ulei galben.

Borohidru de sodiu (52.6 mg, 1.39 mmol) s-a adăugat la o soluție răcită de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-propionil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**15b**, 346 mg, 0.696 mmol) în metanol (20 mL), și agitarea a continuat timp de 1 oră la 10 °C. Reacția a fost diluată cu NH₄Cl sat. (30 mL), extrasă cu etil acetat (3 x 25 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (25 mL), uscate pe sulfat de sodiu, și concentrate în vacuum. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc=2:1, Rf~0.6), obținându-se 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-hidroxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**15c**, 300 mg, 86.4%) racemic ca un ulei incolor.

Terț-butoxid de potasiu (111 mg, 0.985 mmol) și iodometan (140 mg, 0.985 mmol) s-au adăugat la o soluție răcită (10 °C) de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-hidroxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**15c**, 246 mg, 0.493 mmol) în N,N-dimetilformamidă (25 mL), și agitate la 10 °C peste noapte. Reacția a fost diluată cu apă (30 mL), extrasă cu EtOAc (3 x 35 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (35 mL), uscate pe sulfat de sodiu, concentrate, și purificate prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc=5:1), oferind 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**15d**, 148 mg, 58.5%) racemic ca ulei galben.

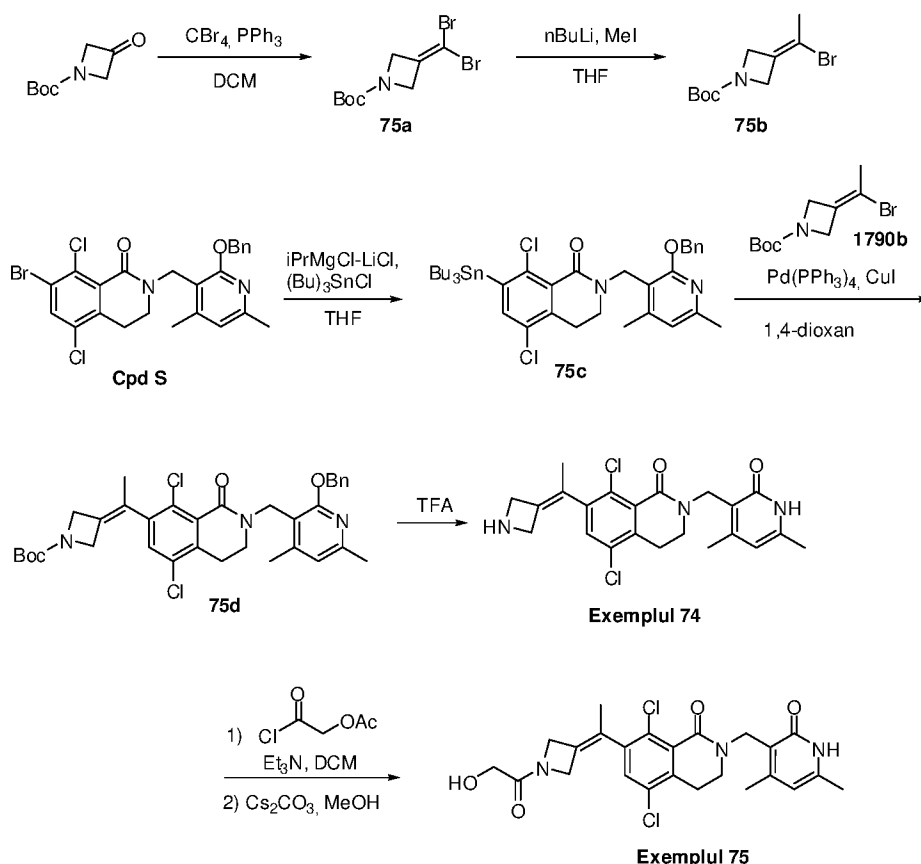
Acid trifluoroacetic (9 mL) s-a adăugat cu picătura la o soluție agitată de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**15d**, 218 mg, 0.423 mmol) în diclorometan (9 mL) la 10 °C. Amestecul rezultat s-a adăugat la 25 °C peste noapte. Amestecul s-a concentrat în vacuum și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană (silicagel, CH₂Cl₂/MeOH=10:1, Rf~0.55) pentru a obține 5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**15e**, 150 mg, 83.8%) racemică ca ulei roz. Acest amestec racemic a fost separat prin SFC preparativă [coloană: (AD (250 mm*30 mm, 5μm)), fază mobilă: 25% MeOH NH₃H₂O, Debit: 50mL/min, lungimea de undă: 220 nm, prelucrare: liofilizare] pentru a obține Izomerul A (**Exemplul 15**, 45.65 mg, 31.4%) ca un solid alb și Izomerul B (**Exemplul 16**, 31.8 mg, 21.2%) ca un solid albiu. Stereochimia absolută a fiecărui izomer nu a fost determinată.

Exemplul 15: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer A**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.88 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.65 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H). MS: 423 [M+H]⁺. Analiza chirală: 100% ee; coloană: Chiralpak AD-H 250 x 4.6mm I.D., 5μm; timp de retenție: 8.04 min; fază mobilă: metanol (0.05% DEA) în CO₂ de la 5% la 40%; debit: 2.5mL/min; lungimea de undă: 220nm.

Exemplul 16: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **izomer B**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.88 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: 423 [M+H]⁺. Analiza chirală: 99.6% ee; coloană: Chiralpak AD-H 250 x 4.6mm I.D., 5μm; timp de retenție: 8.34 min; fază mobilă: metanol (0.05% DEA) în CO₂ de la 5% la 40%; debit: 2.5mL/min; lungimea de undă: 220nm.

Metoda H

Exemplul 75: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetid-3-iliden]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



O soluție de trifenilfosfină (15.83 g, 60.35 mmol) în diclorometan anhidru (16 mL) a fost răcită la 0 °C și degazată prin barbotare cu azot timp de 5 minute. Tetrabromură de carbon (9.98 g, 30.1 mmol) s-a adăugat, și soluția agitată la 0 °C timp de 5 minute înainte ca o soluție de ester *terț*-butilic al acidului 3-oxo-azetidin-1-carboxilic (2.52 g, 14.7 mmol) în diclorometan anhidru (7 mL) s-a adăugat cu picătura cu seringă, timp de 1 minut. După agitare la 0 °C timp de 20 minute, reacția a fost lăsată să se agite la temperatura camerei timp de 22.5 ore. Heptan (100 mL) s-a adăugat și precipitatul rezultat a fost înlăturat prin filtrare. Filtratul a fost concentrat pentru a obține 7.82 g solid albicios. Solidul s-a adăugat în 100 mL heptan cu sonicare, și apoi solidele reziduale au fost înlăturate prin filtrare cu aspirație. Filtratul a fost concentrat pentru a obține *terț*-butil 3-(dibromometilen)azetidin-1-carboxilat (**75a**, 4.59 g, 95% randament) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (s, 4H), 1.46 (s, 9H). MS: 226, 228, 230 $[\text{M-Boc+H}]^+$.

La o soluție de *terț*-butil 3-(dibromometilen)azetidin-1-carboxilat (**75a**, 542 mg, 1.66 mmol) în THF (16.6 mL) la -78 °C s-a adăugat *n*-butyllitium (1.6M soluție în heptan, 1.86 mL, 2.98 mmol). După 30 minute, reacția a fost tratată cu iodometan (325 μL , 5.22 mmol) și agitarea a continuat la -78 °C timp de o oră. Reacția a fost diluată cu NH_4Cl sat. ap. și extrasă cu MTBE. Stratul organic s-a concentrat și purificat pe silicagel (Eluție cu 0-25% etil acetat în heptan) pentru a obține *terț*-butil 3-(1-bromoetilidenă)azetidin-1-carboxilat (**75b** 0.230g, 53% randament) ca un ulei limpede. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.38-4.43 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 2H), 2.14 (quint, $J=1.74$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H).

Un complex de lorură de izopropilmagneziu clorura de litiu (1.3M soluție în THF, 2.00 mL, 2.60 mmol, 2.00 mL) s-a adăugat la o soluție răcită (-40 °C, acetonitril/baie de gheață uscată) soluție de 2- $\{[2\text{-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}]\text{metil}\}$ -7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd S**, 657 mg, 1.26 mmol) în THF (12.6 mL), și amestecul agitat timp de o oră. Clorură de Tri-*n*-butilstaniu (600 μL , 72.2 mmol) s-a adăugat, și balonul s-a încălzit la 0 °C într-o baie cu gheață timp de 30 minute. Reacția a fost diluată cu NH_4Cl sat. ap. și extrasă cu MTBE. Stratul MTBE a fost spălat cu soluție de sare de bucătărie, concentrat, și uleiul crud rezultat purificat pe silicagel (eluție cu 0-30% etil acetat în heptan) pentru a obține 2- $\{[2\text{-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}]\text{metil}\}$ -5,8-dicloro-7-(tributilstannil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**75c**, 0.699 g, 76%) ca un ulei limpede dens. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (d, $J=7.09$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.22 (t, $J=5.99$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J=5.87$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (quint, $J=7.76$ Hz, 6H), 1.08-1.35 (m, 12H), 0.85 (t, $J=7.34$ Hz, 9H). MS: 731 $[\text{M+H}]^+ = 731$.

Un amestec de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(tributilstannil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**75c**, 251 mg, 0.344 mmol) și *terț*-butil 3-(1-bromoetilidenă)azetidin-1-carboxilat (**75b**, 103 mg, 0.393 mmol) 1,4-dioxan (4.00 mL) a fost tratat cu tetrakis(trifenilfosfino)paladiu(0) (60.8 mg, 0.0526 mmol), și iodură de cupru(I) (10.0 mg, 0.0525 mmol). Azot a fost barbotat prin amestec timp de 10 minute, apoi fiola a fost sigilată și iradiată într-un reactor cu microunde la 120 °C timp de 2 ore. Dioxanul a fost înlăturat în vacuum, și uleiul rezultat a fost purificat pe silicagel (eluție cu 0-40% etil acetat în heptan) pentru a obține *terț*-butil 3-(1-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)etilidenă)azetidin-1-carboxilat (**75d**, 49 mg, 23% randament) ca o gumă transparentă. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.49 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.57 (s.l., 2H), 4.24 (s.l., 2H), 3.29 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). MS: 622, 624 [M+H]⁺.

O soluție de *terț*-butil 3-(1-(2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)etilidenă)azetidin-1-carboxilat (**75d**, 49 mg, 0.079 mmol) în acid trifluoroacetic (5 mL, 70 mmol) s-a adăugat la temperatura camerei pentru 6 ore. Soluția s-a concentrat până la uscat. Reziduul a fost dizolvat în metanol și purificat prin SCX coloană (Varian Bond elute SCX, 2g, 100 % MeOH la 3.5M NH₃ în MeOH) pentru a obține 7-(1-(azetidin-3-iliden)etil)-5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona crudă (**Exemplul 74**, 38 mg, 100% randament) ca o gumă transparentă, care a fost folosită fără purificare suplimentară în etapa următoare. MS: 432, 434 [M+H]⁺.

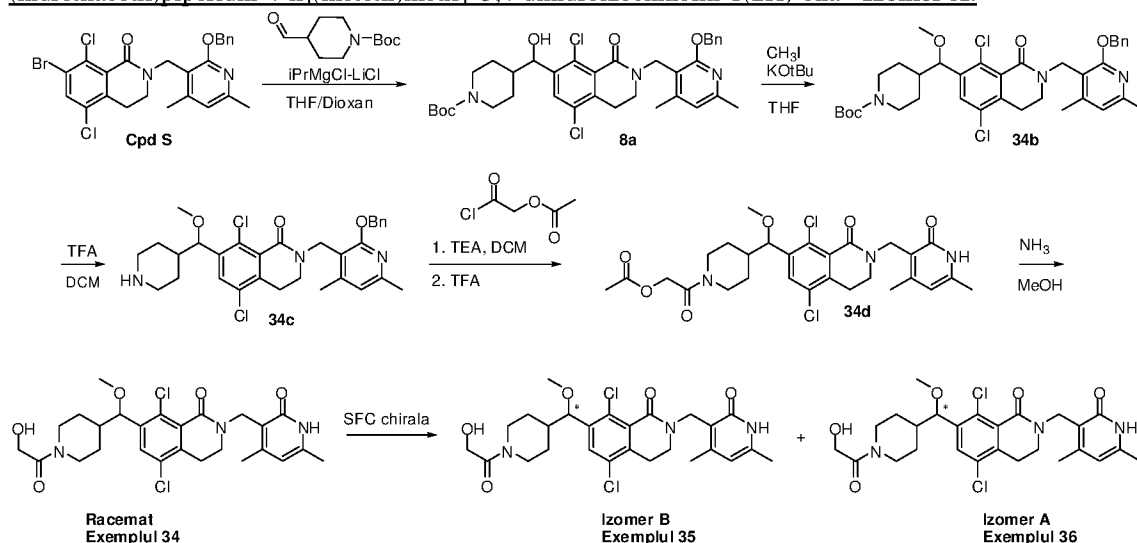
La o soluție răcită de 7-(1-(azetidin-3-iliden)etil)-5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă crudă (**Exemplul 74**, 24 mg, 0.056 mmol) în diclorometan (3.0 mL) s-a adăugat trietilamina (10 uL, 0.072 mmol) și apoi acetoxiacetil clorura (6.5 uL, 0.060 mmol). Reacția a fost agitată timp de 30 minute și apoi s-a diluat cu metanol. Amestecul s-a concentrat, re-dizolvat în metanol (5 mL), tratat cu carbonat de cesiu (45 mg, 0.14 mmol), și agitat la temperatura camerei peste noapte. Soluția rezultată s-a concentrat până la uscat. Reziduul a fost dizolvat în DMF, filtrat, și purificat prin HPLC preparativă pentru a obține 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-iliden]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 75**, 9.38 mg, 34% randament) pulbere albă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.51 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.81-4.99 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 3H), 4.48 (s.l., 1H), 4.19 (s.l., 1H), 3.83-4.01 (m, 2H), 3.46 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.88 (t, J=5.87 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (s.l., 3H). MS: 490, 492 [M+H]⁺.

Metoda I

Exemplul 34: (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.

Exemplul 35: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - **Izomer B**.

Exemplul 36: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - **Izomer A**.



La o soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd S**, 311.0 mg, 0.598 mmol) în tetrahidrofuran (5.0 mL) și 1,4-dioxan (0.5 mL) la -40 °C (într-o baie acetonitril/ gheață uscată) s-a adăugat complex de clorura de izopropilmagneziu clorura de litiu (1.3 M în THF, 0.850 mL, 1.10 mmol) și reacția s-a agitat timp de 1 oră. N-Boc-4-formilpiperidină (0.242 g, 1.14 mmol) s-a adăugat apoi, și balonul s-a încălzit la 0 °C într-o baie cu gheață. După 1 oră la 0 °C, soluția a fost diluată cu NH₄Cl sat. ap. și extrasă cu MTBE. Stratul MTBE s-a concentrat, și uleiul rezultat purificat pe silicagel (Isco RediSepRf, 12 g, 10-70% gradient de etil acetat în heptan) pentru a obține *terț*-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilat (**8a**, 0.229 g, 59%) racemic ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.66 (s, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.04 (d, J=5.14 Hz, 1H), 4.83 (d, J=1.96 Hz, 2H), 4.08 (d, J=12.72 Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.53-2.71 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.32-1.62 (m, 13H); MS 654, 656 [M + H]⁺.

O soluție răcită (0 °C) de *terț*-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilat racemic (**8a**, 91.0 mg, 0.139 mmol) în THF (3.0 mL) a fost tratată cu iodometan (34 mg, 0.24 mmol) și *terț*-butoxid de potasiu (0.155 mL de 1.0M soluție în THF, 0.155 mmol). Agitarea a fost continuată la 0 °C timp de 30 minute, apoi amestecul porționat între soluție de sare de bucătărie și MTBE. Faza organică s-a concentrată până la uscat, pentru a obține *terț*-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilat racemic crud (**34b**, 97 mg, 100%) ca o gumă. MS: 612, 614 [M+H]⁺.

Acid trifluoroacetic (0.10 mL, 1.35 mmol) s-a adăugat la temperatura camerei la soluția de *terț*-butil 4-((2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilat racemic crud (**34b**, 97 mg, 0.139 mmol) în diclorometan (5.0 mL). Amestecul s-a adăugat la temperatura camerei timp de 2 ore, la 35 °C pentru 4 ore, la temperatura camerei peste noapte, apoi la 40 °C pentru 6 ore. Soluția a fost diluată cu heptan și concentrată până la uscat, formând 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi(piperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică crudă (**34c**, 124 mg, 100%) ca o gumă. MS: 568, 570 [M+H]⁺.

La o soluție răcită de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi(piperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică crudă (**34c**, 124 mg, 0.139 mmol) în diclorometan (3.0 mL) s-a adăugat trietilamina (75 uL, 0.54 mmol) și 2-acetoxiacetil clorura (16 uL, 0.15 mmol). Amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 30 minute. Acid trifluoroacetic (2.0 mL) s-a adăugat apoi și amestecul agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi la 40 °C timp de 7 ore. Soluția a fost concentrată până la uscat și uscată suplimentar în vacuum înalt pentru 2 zile, oferind 2-(4-((5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(metoxi)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil acetat (**34d**, 204 mg, 100%) racemic crud ca un ulei auriu. MS: 578, 580 [M+H]⁺.

Acetatul de 2-(4-((5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(metoxi)metil)piperidin-1-il)-2-oxoetil racemic crud (**34d**, 204 mg, 0.139 mmol) a fost dizolvat într-o soluție 7N de amoniac în metanol (4 mL, 28 mmol NH₃), agitat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi agitat la 40 °C pentru 4 ore. Soluția s-a concentrat până la uscat și reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă pentru a obține (±)-5,8-dicloro-2-[[1-(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 34**, 19.87 mg, 27% randament din **8a**) ca un solid alb. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.43 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.18-1.47 (m, 3H). MS: 536, 538 [M+H]⁺.

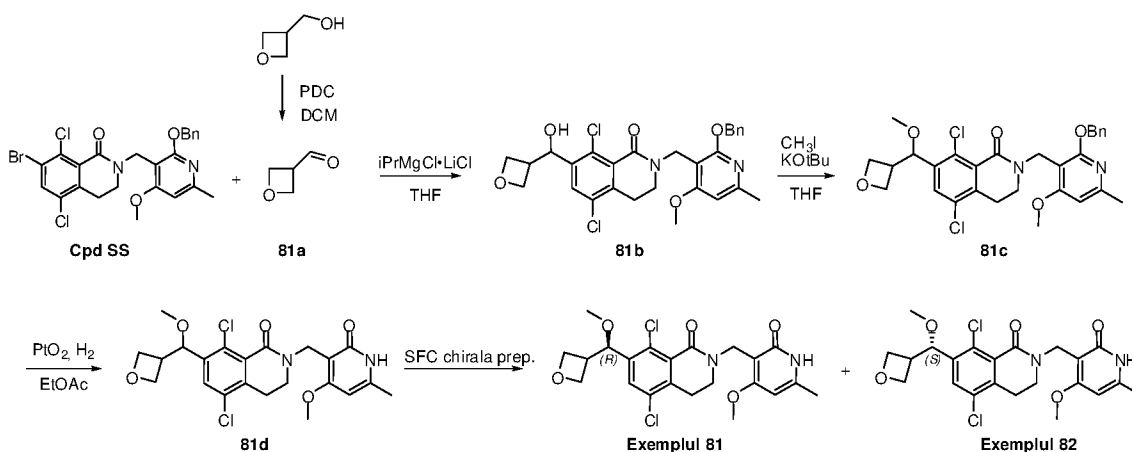
Racematul (**Exemplul 34**) a fost suplimentar purificat prin SFC chirală preparativă, obținându-se, după liofilizare, **Exemplul 35** (Izomer B, timp de retenție 13.019 min, 9.09 mg, 12% randament din **8a**) și **Exemplul 36** (Izomer A, timp de retenție 10.712 min, 8.36 mg, 11% randament din **8a**) ca un solid alb. Configurația absolută a carbonului benzilic în fiecare izomer nu a fost determinată.

Exemplul 35: 5,8-dicloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - **Izomer B**. MS: 536, 538 [M+H]⁺. Analiza chirală: ~97% ee, timp de retenție 13.019 min pe Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană, eluție cu 50% MeOH, 120 bar, 4 mL/min.

Exemplul 36: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - **Izomer A**. MS: 536, 538 [M+H]⁺. Analiza chirală: >99% ee, timp de retenție 10.712 min pe Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană, eluție cu 50% MeOH, 120 bar, 4 mL/min.

Exemplul 81: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.

Exemplul 82: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



La temperatura camerei la o soluție agitată de oxetan-3-ilmetanol (2.20 g, 24.97 mmol) în diclorometan (110 mL) s-a adăugat dicromat de piridiniu solid (5.87 g, 15.6 mmol) în cinci porții. Amestecul negru rezultat s-a adăugat la temperatura camerei timp de 16 ore. Suspensia puternic maronie a fost apoi filtrată printr-un filtru de silicagel și rămasă de pe filtru clătită cu diclorometan (8 x 120 mL). Filtrații de diclorometan combinați au fost parțial concentrați sub presiune redusă la temperatura camerei (27~30 °C) obținându-se oxetan-3-carbaldehidă (**81a**, 3 g, ~26% randament) ca o soluție incoloră, 18.7 wt% soluție în diclorometan prin RMN. Soluția a fost uscată pe magneziu sulfat, filtrată și s-a utilizat imediat în etapa următoare. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.87 (m, 4H), 3.81 (m, 1H).

O soluție de 2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Cpd SS**, 500 mg, 0.932 mmol) în TFH anhidru (7 mL) a fost răcită la -65 °C, apoi complex de clorură de izopropilmagneziu clorură de litiu (1.3 M soluție în THF, 2.15 mL, 2.80 mmol) s-a adăugat cu picătura timp de 3 minute. Soluția brună rezultată s-a adăugat la -65 °C timp de 10 minute, apoi încălzit la -10 °C timp de 30 minute. La aceasta s-a adăugat oxetan-3-carbaldehidă (**81a**, ~2.2 g, ~4.8 mmol, ~18.7 wt% soluție în diclorometan) cu picătura timp de 2 minute, cauzând schimbarea culorii în galben deschis. Agitarea a fost continuată la -5 °C timp de 30 minute. Reacția a fost diluată cu acid acetic glacial (0.5 mL) și diluată cu etil acetat (10 mL), apoi spălată cu NaHCO₃ sat. ap / NaCl sat. ap. (1/1 v/v, 3 x 15 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, concentrat, și purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 1/1 eter de petrol/etil acetat) pentru a obține 2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(hidroxi(oxetan-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**81b**, 300 mg, 59% randament, racemat) ca un solid alb. MS: 543 [M+H]⁺.

Iodometan (133 mg, 0.938 mmol) s-a adăugat cu picătura la o suspensie răcită (-5 °C) de 2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(hidroxi(oxetan-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**81b**, 300 mg, 0.552 mmol) în TFH anhidru (5 mL). Terț-butoxid de potasiu (1.0M soluție în THF, 0.938 mL, 0.938 mmol) s-a adăugat, și amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost porționat între NaCl sat. ap. (15 mL) și MTBE (3 x 15 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu NaCl sat. ap. (30 mL), uscate pe sulfat de sodiu, concentrate, și purificate prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 1/1 eter de petrol/etil acetat) pentru a obține 2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi(oxetan-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică (**81c**, 280 mg, 91% randament) ca o gumă galbenă. MS: 557 [M+H]⁺.

La temperatura camerei un amestec de 2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi(oxetan-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**81c**, 100 mg, 0.179 mmol) și

PtO₂ (21 mg, 0.092 mmol) în etil acetat (4 mL) s-au adăugat sub o butelie de hidrogen pentru 3 zile. Soluția a fost filtrată printr-un filtru de CELITE. Balonul și tamponul filtrului au fost clătite cu etil acetat (2 x 10 mL). Filtratele combinate au fost concentrate și purificate prin cromatografie preparativă în strat subțire (silicagel, eluție cu 10/1 diclorometan/metanol) pentru a obține 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**81d**, 45 mg, 54% randament) racemic ca un solid alb.

Multiple loturi de 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică (**81d**, 140 mg total) au fost combinate pentru separare chirală prin SFC preparativă [Coloană: (R,R)Whelk O1 250mm*30mm, 5μm; fază mobilă: bază-ETOH; lungimea de undă: 220 nm; prelucrare: liofilizare] pentru a obține **Exemplul 81** (50.34 mg, 36% randament) ca un solid gri, și, după purificare suplimentară prin TLC preparativă (silicagel, eluție cu 10/1 diclorometan/metanol), **Exemplul 82** (22.83 g, 16% randament) ca un solid brun. Difrakția cu raze X pe moleculă mică asupra structurii monocristaline pentru **Exemplul 82** a arătat că acesta are stereochemie absolută (*S*), astfel încât stereochemia absolută (*R*) a fost atribuită enantiomerului acestui, **Exemplul 81**.

Exemplul 81: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*R*)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.34 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.78-4.61 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.94 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). MS: 489 [M+Na]⁺. Analiza chirală: 100% ee; timp de retenție 9.85 min; coloană (R,R)Whelk O1, 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă 50% etanol (0.05% DEA) în CO₂; lungimea de undă 220 nm.

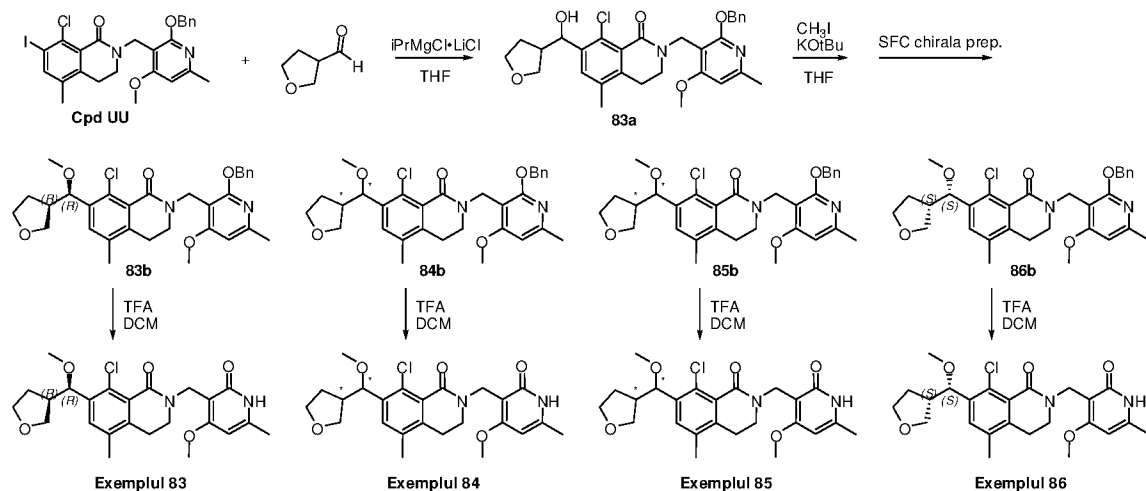
Exemplul 82: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*S*)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.38 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.78-4.64 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.38-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.93 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). MS: 467 [M+H]⁺. Analiza chirală: 98% ee; timp de retenție 8.65 min; coloană: (R,R)Whelk O1, 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă 50% etanol (0.05% DEA) în CO₂; lungimea de undă 220 nm.

Exemplul 83: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*R*)-metoxi[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

Exemplul 84: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*R**)-metoxi[(3*S**)-tetrahydrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.

Exemplul 85: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*S**)-metoxi[(3*R**)-tetrahydrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona

Exemplul 86: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*S*)-metoxi[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



Soluție apoasă de tetrahydrofuran-3-carboxaldehidă (~4.0 mL de 50 wt% în apă, 4.0 g) a fost extrasă cu diclorometan (2 x 2.5 mL). Straturile organice combinate au fost răcite (15 °C) și pentoxid de fosfor încet s-a adăugat. Soluție întunecată rezultată a fost filtrată pentru a înlătura solidele și filtratul galben (~16 wt% tetrahydrofuran-3-carboxaldehidă în diclorometan prin RMN) a fost utilizat cu promptitudine precum este descris mai jos.

Complexul clorură de izopropilmagneziu clorura de litiu (1.3 M soluție în THF, 3.73 mL, 4.85 mmol) s-a adăugat cu picătura la o suspensie răcită (-70°C) de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-iodo-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd UU**, 910 mg, 1.617 mmol) în TFH anhidru (10 mL) timp de 5 minute. Amestecul brun rezultat s-a adăugat la -70°C timp de 30 minute, apoi soluția de tetrahidrofuran-3-carboxaldehida preparată mai sus (3.98 g de ~16 wt% în diclorometan, ~636 mg tetrahidrofuran-3-carboxaldehida, ~16.35 mmol) s-a adăugat cu picătura timp de 5 minute. Agitarea a fost continuată la -70°C timp de 30 minute. Reacția a fost diluată cu acid acetic glacial (0.5 mL) și diluată cu etil acetat (80 mL), apoi spălată cu NaHCO_3 sat. ap./ NaCl sat. ap. (1/1 v/v, 3 x 35 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, concentrat, și purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 1/1 eter de petrol/etil acetat) pentru a obține 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**83a**, 450 mg, 52% randament, amestec de 4 diastereomeri) ca un solid alb. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.46 (m, 3H), 7.20-7.31 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.22-5.31 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.88-4.02 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.82 (m, 3H), 3.16 (t, $J=5.99$ Hz, 2H), 2.71-2.89 (m, 1H), 2.55 (t, $J=6.17$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.66-1.95 (m, 3H).

Iodometan (225 mg, 1.58 mmol) s-a adăugat cu picătura la o suspensie răcită (-5°C) de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**83a**, 500 mg, 0.931 mmol în THF (15 mL), urmat de terț-butoxid de potasiu (1.0M soluție în THF, 1.58 mL, 1.58 mmol). Amestecul s-a adăugat la 0°C timp de 1 oră. Acid acetic glacial (0.5 mL) și etil acetat (100 mL) s-au adăugat, și soluția spălată cu NaHCO_3 sat. ap. (3 x 20 mL) și soluție de sare de bucătărie (30 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, concentrat, și purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 1/1 eter de petrol/etil acetat), pentru a obține 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-(metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona ca un amestec de 4 diastereomeri (400 mg, 70% randament).

Stereoizomerii au fost separați prin SFC preparativă chirală (coloană: AD, 250*30mm, 5 μm , fază mobilă: 30% IPA+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 60mL/min, lungimea de undă: 220 nm, prelucrare: liofilizare) pentru a obține 140 mg de pic 12 (amestec de pic 1 și 2) și 120 mg de pic 34 (amestec de picuri 3 și 4) ca un solid alb.

Amestecul din picul 12 (140 mg) a fost reseparator prin SFC preparativă (coloană: AD, 250*30mm, 5 μm , fază mobilă: 25% MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 60mL/min, lungimea de undă: 220 nm, prelucrare: liofilizare) pentru a obține picul 1 enantio-îmbogățit (60 mg, 81% puritate chirală, purificat suplimentar precum este descris mai jos) și picul pur 2 (**1610b**, 60 mg, 12% randament, 96% puritate chirală, folosit fără purificare suplimentară).

Picul 34 amestec (120 mg) a fost reseparator prin SFC preparativă (Coloană: AD, 250*30mm, 5 μm , fază mobilă: 25% MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 60mL/min, lungimea de undă: 220 nm, prelucrare: liofilizare) pentru a obține picul pur 3 (**1613b**, 50 mg, 9.8% randament, 95% puritate chirală, folosit fără purificare suplimentară) și materialul din picul enantio-îmbogățit 4 (50 mg, 88% puritate chirală, purificat suplimentar precum este descris mai jos).

Materialul din picul enantio-îmbogățit 1 (60 mg, 81% puritate chirală) a fost purificat suplimentar prin SFC preparativă (coloană: AD, 250*30mm, 5 μm , fază mobilă: 25% MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 70mL/min, lungimea de undă: 220 nm, prelucrare: liofilizare) pentru a obține picul 1 pur (**83b**, 45 mg, 8.7% randament, 98% puritate chirală).

Materialul din picul enantio-îmbogățit 4 (50 mg, 88% puritate chirală) a fost purificat suplimentar prin SFC preparativă (coloană: AD, 250*30mm, 5 μm , mobile: 25% MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 70mL/min, lungimea de undă: 220 nm, prelucrare: liofilizare) pentru a obține picul pur 4 (**1613b**, 45 mg, 8.7% randament, 99% puritate chirală). Stereochimia absolută sau relativă a fiecărui izomer nu a fost determinată la această etapă.

O soluție agitată de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-(metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona pic 1 (**83b**, 45 mg, 0.082 mmol) în diclorometan (2 mL) a fost tratată cu TFA (2 mL) la temperatura camerei. Amestecul a fost încălzit la 30°C timp de 16 ore, apoi soluția a fost diluată cu diclorometan (20 mL) și concentrată până la uscat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 10/1 diclorometan/metanol) pentru a obține 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*R*)-metoxi[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 83**, 18.55 mg, 50% randament, 100% ee) ca un solid alb. Difrakția cu raze X pe monocristalul unei structuri din **Exemplul 83** confirmă configurația ei absolută (*R,R*). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.36 (s.l., 1H), 7.29 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 6H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.73-1.70 (m, 2H). MS: 461 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Analiza

chirală: 100% ee; timp de retenție 34.91 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.0mL/min; lungimea de undă: 220 nm.

Prin aceeași procedură, picul 2 stereoisomer (**1610b**, 60.0 mg, 0.109 mmol) a oferit 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R*)-metoxi[(3S*)-tetrahydrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 84**, 30 mg, 60% randament, 97% ee) ca un solid alb. Stereochimia absolută a acestui izomer nu a fost determinată, dar spectrul ¹H RMN demonstrează diferențe clare față de cel al **Exemplul 83**, sugerând că **Exemplul 84** este izomer R,S sau S,R. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.33 (s.l., 1H), 7.30 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.84-4.77 (m, 3H), 3.89-3.86 (m, 4H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H). MS: 461 [M+H]⁺. Analiza chirală: 97% ee, timp de retenție 39.01 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.0 mL/min; lungimea de undă: 220 nm.

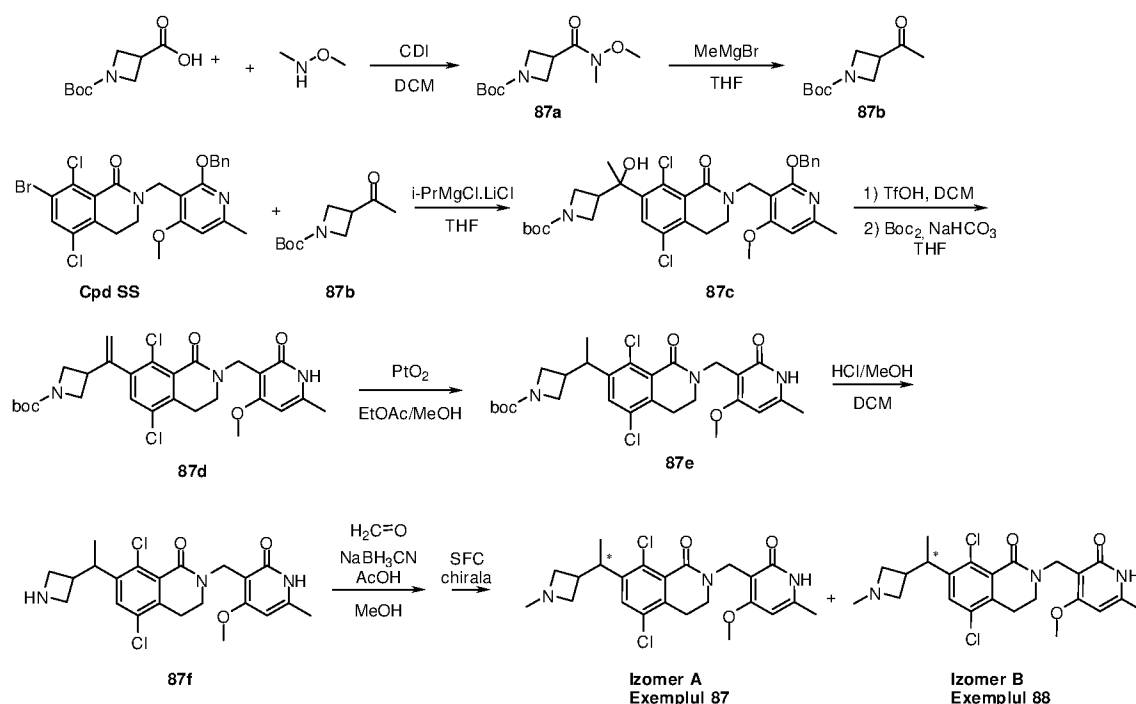
Prin aceeași procedură, picul 3 stereoisomer (**85b**, 50.0 mg, 0.091 mmol) a oferit 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S*)-metoxi[(3R*)-tetrahydrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 85**, 16.06 mg, 38% randament, 100% ee) ca un solid alb. Stereochimia absolută a acestui izomer nu a fost determinată, dar spectrul ¹H RMN demonstrează diferențe clare față de cel al **Exemplului 83**, și este identic cu cel din **Exemplul 84**, sugerând că **Exemplul 85** este fie S,R sau R,S izomer. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.30 (s.l., 1H), 7.30 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.84-4.77 (m, 3H), 3.89-3.86 (m, 4H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.59-3.58 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H). MS: 461 [M+H]⁺. Analiza chirală: 100% ee, timp de retenție 29.05 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.0mL/min; lungimea de undă: 220 nm.

Prin aceeași procedură, picul 4 stereoisomer (**86b**, 45.0 mg, 0.082 mmol) a oferit 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 86**, 14.79 mg, 39% randament, 100% ee) ca un solid alb. Cu toate că acesta are un timp de retenție diferit pe coloana chirală, spectrul ¹H RMN al acestui compus este identic cu cel din **Exemplul 83**, care s-a demonstrat că are configurație R,R prin Difrakția cu raze X asupra structurii monocristal. Acest lucru sugerează că **Exemplul 86** este stereoisomerul S,S. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.29 (s.l., 1H), 7.30 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 6H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73-1.70 (m, 2H). MS: 461 [M+H]⁺. Analiza chirală: 100% ee, timp de retenție 32.28 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.0mL/min; lungimea de undă: 220 nm.

Metoda J

Exemplul 87: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetid-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **Izomer A**.

Exemplul 88: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetid-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **Izomer B**.



O soluție de acid 1-boc-azetidin-3-carboxilic (5.00 g, 24.8 mmol, și CDI (4.23 g, 26.1 mmol) în diclorometan (100 mL) s-a adăugat la temperatura camerei timp de 1 oră, apoi N,O-dimetilhidroxilamina clorohidrat (4.0 g, 29.8 mmol) s-a adăugat și agitarea a continuat la temperatura camerei timp de 16 ore. Suspensia rezultată a fost spălată cu apă (3 x 30 mL), NaHCO₃ sat. ap. (3 x 30 mL), și soluție de sare de bucătărie (3 x 30 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, și concentrat pentru a obține *tert*-butil 3-(metoxi(metil)carbamoi)azetidin-1-carboxilat (**87a**, 5.1 g, 84% randament) ca un lichid incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (s.l., 2H), 4.05 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

Bromură de metilmagneziu (3M soluție în THF, 10.4 mL, 31.3 mmol) s-a adăugat cu picătura la o soluție răcită de *tert*-butil 3-(metoxi(metil)carbamoi)azetidin-1-carboxilat (**87a**, 5.1 g, 20.88 mmol) în TFH anhidru (100 mL). Agitarea a fost continuată la 0 °C timp de o oră, apoi la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la 0 °C și diluat cu NaHCO₃ sat. ap. (35 mL), apoi extras cu etil acetat (3 x 40 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (3 x 40 mL), uscate pe sulfat de sodiu, filtrate, concentrate, și purificate prin cromatografie pe silicagel (eluție cu eter de petrol/etil acetat de la 10:1 la 3:1) pentru a obține *tert*-butil 3-acetilazetidin-1-carboxilat (**87b**, (3.20 g, 77% randament) ca ulei galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (d, J=7.6 Hz, 4H), 3.41 (quint, J=7.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

O soluție de 2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)methyl)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (Cpd SS, 1.20 g, 2.238 mmol) în TFH anhidru (15 mL) a fost răcit la -60 °C, apoi complex clorură de izopropilmagneziu clorură de litium (1.3 M soluție în THF, 5.16 mL, 6.71 mmol) s-a adăugat cu picătura cu seringă timp de 3 minute. Agitarea a fost continuată la -60 °C timp de 10 minute, apoi la 0 °C timp de 20 minute. La aceasta s-a adăugat *tert*-butil 3-(metoxi(metil)carbamoi)azetidin-1-carboxilat (**87a**, 892 mg, 4.48 mmol) cu picătura, apoi amestecul s-a adăugat la 0 °C timp de 1 oră. Amestecul a fost diluat cu acid acetic glacial (1 mL) și diluat cu etil acetat (100 mL). Faza organică a fost spălată cu NaHCO₃/soluție de sare de bucătărie (v/v=1/1,3 x 50 mL) și soluție de sare de bucătărie (50 mL), uscată pe sulfat de sodiu, și filtrată. Filtratul a fost concentrat pentru a obține produsul crud (2.0 g, ulei galben), care a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu eter de petrol/etil acetat = 1:1) pentru a obține *tert*-butil 3-(1-(2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)methyl)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-1-hidroxietyl)azetidin-1-carboxilat racemic (**87c**, 450 mg, 31% randament) ca un solid alb. MS: 656 [M+H]⁺.

Acid trifluorometansulfonic (0.54 mL, 6.15 mmol) s-a adăugat cu picătura la o soluție răcită de *tert*-butil 3-(1-(2-((2-(benziloxy)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)methyl)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-1-hidroxietyl)azetidin-1-carboxilat racemic (**87c**, 450 mg, 0.685 mmol) în diclorometan anhidru (10 mL). Amestecul s-a adăugat la 5-10 °C timp de 1 oră, apoi re-răcit la 0 °C și mai mult acid trifluorometansulfonic (0.54 mL, 6.15 mmol) s-a adăugat. După agitare la 2-5 °C timp de 12 ore, bicarbonat de sodiu sat. ap. s-a adăugat pentru a aduce soluția la pH ~8. Amestecul s-a concentrat

pentru a înlătura diclorometan, și rămășița apoasă diluată cu THF (20 mL). Bicarbonat de sodiu solid (288 mg, 3.43 mmol) și di-*terț*-butil dicarbonat (448 mg, 2.06 mmol) s-au adăugat și amestecul s-a adăugat la 2-5 °C timp de 16 ore, apoi lăsat să stea la 15 °C timp de 18 ore. Soluția a fost extrasă cu etil acetat (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție de sare de bucătărie (2 x 20 mL), uscate pe sulfat de sodiu, și filtrate. Filtratul a fost concentrat pentru a obține produsul crud (1 g, solid galben), care a fost purificat mai întâi prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 10% metanol în diclorometan) și apoi re-purificat prin SFC preparativă (coloană: AD 250mm*30mm, 5um; fază mobilă: 35% bază-ETOH; lungimea de undă: 220 nm; prelucrare: concentrare) pentru a obține *terț*-butil 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)vinil)azetidin-1-carboxilat (**87d**, 256 mg, 68.1%) ca un solid galben. MS: 548 [M+H]⁺.

O suspensie de *terț*-butil 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)vinil)azetidin-1-carboxilat (**87d**, 236 mg, 0.43 mmol) și oxid de platină (80 mg, 0.35 mmol) în etil acetat (15 mL) și metanol (5 mL) s-a adăugat la temperatura camerei sub o butelie de hidrogen timp de 3 ore. După filtrare pentru a înlătura solidele, Filtratul a fost concentrat și purificat prin TLC preparativă (silicagel, diclorometan/metanol = 15:1 pentru a obține *terț*-butil 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)etil)azetidin-1-carboxilat racemic (**87e**, 180 mg, 76% randament) ca un solid alb. MS: 549 [M+H]⁺.

O soluție *terț*-butil 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)etil)azetidin-1-carboxilat racemic obținut (**87e**, 180 mg, 0.327 mmol) în diclorometan (10 mL) s-a adăugat cu HCl (4.0 M soluție în metanol, 5 mL, 20 mmol) la 14 °C timp de 30 minute. Soluția a fost concentrată până la uscat, și reziduul dizolvat în metanol (5 mL). NH₄OH concentrat s-a adăugat pentru a aduce pH-ul la ~8, și amestecul a fost concentrat din nou la uscare, formând 7-(1-(azetidin-3-il)etil)-5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică crudă (**87f**, 180 mg, 100%) ca un solid alb, care a fost folosită fără purificare suplimentară.

Acid acetic glacial (0.1 mL) s-a adăugat la o soluție 15 °C de 7-(1-(azetidin-3-il)etil)-5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică crudă (**87f**, 180 mg, 0.327 mmol) și formaldehida (37 wt% în apă, 79.5 mg, 0.980 mmol) în metanol (5 mL), și amestecul s-a adăugat la 15 °C pentru 45 minute. Cianoborohidru de sodiu (41 mg, 0.653 mmol) s-a adăugat și agitarea a continuat la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul a fost diluat cu soluție saturată de NH₄Cl (2 mL) și agitat la 15 °C timp de 30 minute, apoi concentrat pentru a înlătura solventul. Reziduul a fost dizolvat în diclorometan/metanol (v/v = 10:1, 50 mL) și filtrat. Filtratul a fost concentrat și purificat prin HPLC preparativă [coloană: Phenomenex Gemini C18 250*50 10u; fază mobilă: de la 4% la 34% acetonitril(cu 0.225% acid formic) în apă; lungimea de undă: 220 nm; prelucrare: liofilizare] pentru a obține sarea formată a (±)-5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-7-(1-(1-metilazetidin-3-il)etil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onei (110 mg, 66%) ca un solid alb. Enantiomerii din această sare racemică au fost separați prin SFC preparativă [coloană: AD(250mm*30mm,5um); fază mobilă: 30% bază-ETOH; lungimea de undă: 220 nm; prelucrare: liofilizare], și fiecare enantiomer re-purificat separat prin HPLC preparativă [coloană: Phenomenex Gemini C18 250*50 10u; fază mobilă: de la 28% MeCN (0.05% amoniac) în apă la 48% MeCN (0.05% amoniac) în apă; lungimea de undă: 220 nm; prelucrare: liofilizare], obținându-se izomer A (**Exemplul 87**, 15.67 mg, 16% randament) și izomer B (**Exemplul 88**, 13.35 mg, 13% randament) ca un solid alb. Stereochimia absolută nu a fost determinată pentru fiecare dintre izomeri.

Exemplul 87: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **Izomer A**. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91 (m, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 3H), 3.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS: 464 [M+H]⁺. Analiza chirală: 99% ee; timp de retenție 5.511 min pe Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um coloană [fază mobilă: A: CO₂ B:etanol (0.05% DEA); gradient: de la 5% la 40% din B în 5.0min și ținut 40% pentru 2.5 min, apoi 5% din B timp de 2.5 min; lungimea de undă: 220 nm].

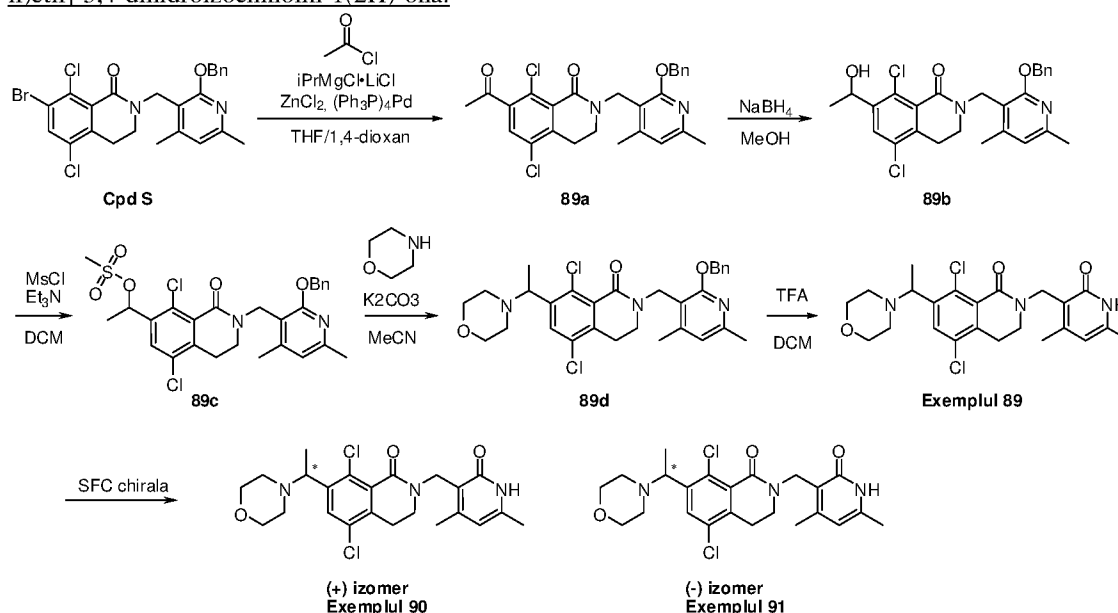
Exemplul 88: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – **Izomer B**. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91 (m, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 3H), 3.12 (s.l., 1H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS: 464 [M+H]⁺. Analiza chirală: 100% ee; timp de retenție 5.997 min pe Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um coloană [fază mobilă: A: CO₂ B:etanol (0.05% DEA); gradient: de la 5% la 40% din B în 5.0min și ținut 40% pentru 2.5 min, apoi 5% din B timp de 2.5 min; lungimea de undă: 220 nm].

Metoda K

Exemplul 89: $(\pm)$ -5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.

Exemplul 90: (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.

Exemplul 91: (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.



La o soluție răcită ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd S**, 5.00 g, 9.61 mmol) în TFH anhidru (50 mL) și 1,4-dioxan (5 mL) s-a adăugat complex clorură de izopropilmagneziu clorura de litiu (1.3 M soluție în THF, 22.2 mL, 28.8 mmol) cu seringă. După agitare la $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ timp de 30 minute, clorura de zinc (1.0 M soluție în eter, 11.5 mL, 11.5 mmol) s-a adăugat. Agitarea a fost continuată la $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ timp de 30 minute, apoi tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (1.11 g, 0.961 mmol) și acetil clorura (1.51 g, 19.2 mmol) s-au adăugat. Amestecul s-a adăugat și lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de 18 ore. Reacția a fost diluată cu NH_4Cl (sat. ap. 5 mL), diluată cu etil acetat (30 mL), și spălată cu NH_4Cl sat. ap. (40 mL) și soluție de sare de bucătărie (40 mL). Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu, filtrat, concentrat, și purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 0-30% etil acetat în eter de petrol) pentru a obține 7-acetil-2-[(2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**89a**, 4.00 g, 78% randament) ca un solid galben. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.29 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS: 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Borohidru de sodiu (47.0 mg, 1.24 mmol) s-a adăugat la temperatura camerei la soluția de 7-acetil-2-[(2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-5,8-dicloro-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**89a**, 200 mg, 0.414 mmol) în metanol (5 mL). După agitare la temperatura camerei timp de 30 minute, amestecul de reacție s-a concentrat și purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 0-30% etil acetat în eter de petrol) pentru a obține 2-[(2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-5,8-dicloro-7-(1-hidroxi-2-metil-2-(morfolin-4-il)etil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**89b**, 190 mg, 95% randament) ca un solid alb.

O soluție răcită ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 2-[(2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-5,8-dicloro-7-(1-hidroxi-2-metil-2-(morfolin-4-il)etil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**89b**, 190 mg, 0.391 mmol) și trietilamină (119 mg, 1.17 mmol) în diclorometan (5 mL) a fost tratată cu clorură de metansulfonil (67.3 mg, 0.587 mmol), apoi agitată la $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ timp de o oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu diclorometan (30 mL); spălat consecutiv cu NH_4Cl sat. ap., NaHCO_3 sat. ap., și NaCl sat. ap.; uscat pe sulfat de sodiu, și concentrat până la uscat, formând 1-(2-[(2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)etil metansulfonat racemic crud (**89c**, 225 mg, 100% randament) ca un solid alb, care a fost folosit imediat fără purificare suplimentară.

O suspensie de 1-(2-[(2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)etil metansulfonat (**89c**, 100 mg, 0.177 mmol), morfolina (46.4 mg, 0.532

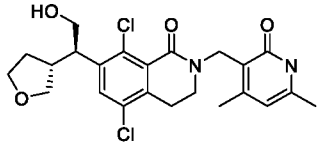
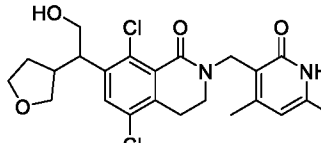
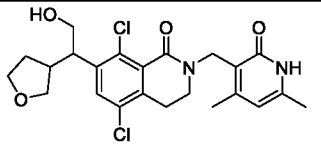
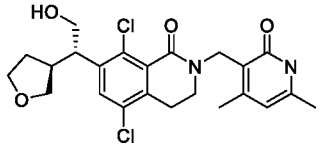
mmol), și carbonat de potasiu (73.6 mg, 0.532 mmol) în acetonitril (5 mL) s-a adăugat la reflux (85 °C) timp de 2 ore. După răcire la temperatura camerei, suspensia a fost filtrată pentru a înlătura solidele. Filtratul a fost concentrat și a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluție cu 0-30% etil acetat în eter de petrol) pentru a obține 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-morfolinoetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică (**89d**, 90 mg, 91% randament, 80% pur prin LCMS) ca o gumă. MS: 576 [M+Na]⁺.

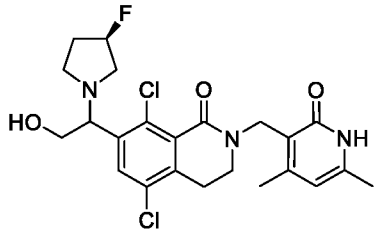
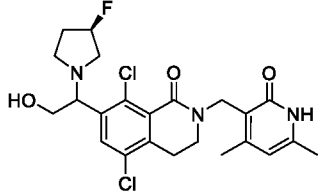
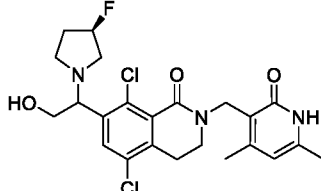
O soluție de 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-morfolinoetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona racemică (**89d**, 90 mg, 0.16 mmol) în diclorometan (5 mL) și acid trifluoroacetic (2 mL) s-a adăugat la temperatura camerei timp de 19 ore. Soluția a fost evaporată până la uscat, și apoi reziduul a fost dizolvat în toluen (10 mL) și bazificat până la pH 8-9 prin adăugarea a câteva picături de NH₄OH conc. Soluția a fost concentrată și purificată prin HPLC preparativă pentru a obține (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona (**Exemplul 89**, 29.49 mg, 39% randament) ca un solid alb. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.87 - 4.70 (m, 2H), 4.00 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 6H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.53 (s.l., 2H), 2.36 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.5 Hz, 3H). MS: 464 [M+H]⁺.

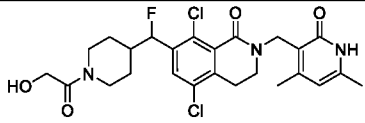
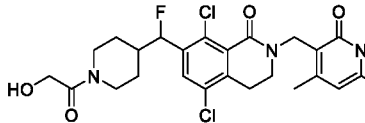
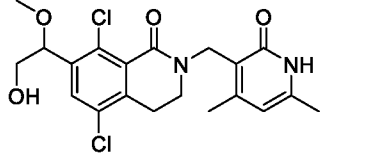
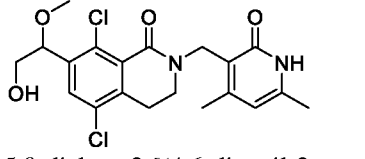
Materialul racemic (**Exemplul 89**) a fost purificat suplimentar prin condiții de separare SFC chirală pentru a oferi compuși cu Exemplul 90 și Exemplul 91.

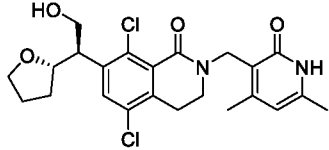
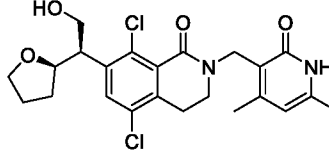
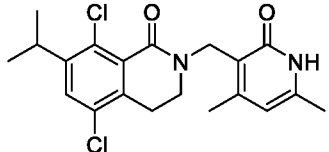
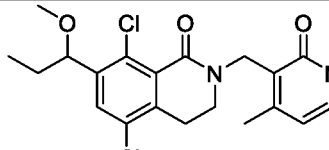
Compuși suplimentari conform invenției au fost preparați prin modificările metodelor exemplificate aici. Datele selectate despre compuși preparați și caracterizarea corespunzătoare sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

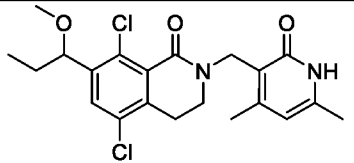
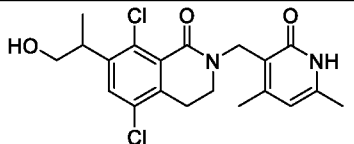
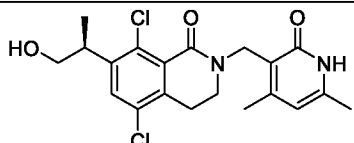
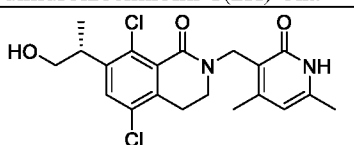
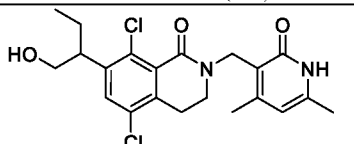
Tabel 1

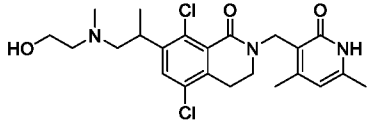
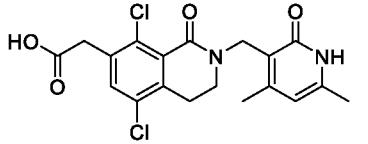
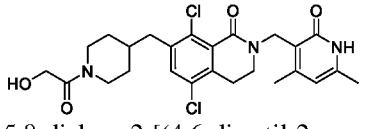
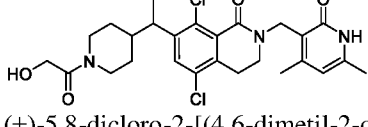
Nr. Ex.	Structură/Nume IUPAC	Metoda	LCMs [M+H] ⁺	¹ H RMN (ppm)	Note de stereochimie
1	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	465	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.63 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.81-3.80 (m, 3H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.71 (s.l., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H)	R,R izomer; stereochimie determinată din datele difracției cu raze X pe monocristalul compusului enantiomeric (Ex. 4); Puritate chirală: 95.66%; timp de retenție: 6.867 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min
2	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	465	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.62 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.69-3.68 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 3H), 3.51-3.50 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.65 (s.l., 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H)	Un singur enantiomer, fie R,S sau S,R dar stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 3; Puritate chirală: 98.70%; timp de retenție: 7.309 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min
3	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	465	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.62 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.12-4.11 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 3H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.65 (s.l., 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H)	Un singur enantiomer, fie izomer S,R sau R,S dar stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 2 Puritate chirală: 96.48%; timp de retenție: 8.021 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min
4		A	465	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 3H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.75 (s.l., 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.29 (m, 1H),	Cunoscut a fi S,S prin difracția cu raze X pe monocristal; Enantiomer al Ex. 1; Puritate chirală: 99.18%; timp de retenție: 8.429 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.,

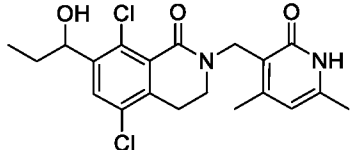
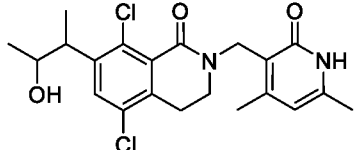
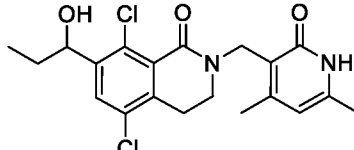
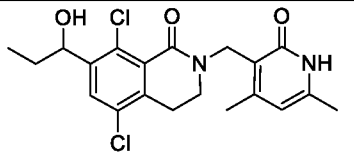
	5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1S)-2-hidroxi-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona			2.27 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H)	3 μ m; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min
5	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	482	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.66 (s.l., 1H), 7.80 (d, J=3.67 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.15 - 5.43 (m, 1H), 4.85 (s.l., 1H), 4.69 (s, 2H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 3.66 - 3.84 (m, 2H), 3.50 - 3.63 (m, 2H), 3.02 - 3.10 (m, 1H), 2.94 - 3.02 (m, 2H), 2.71 - 2.90 (m, 2H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 - 2.23 (m, 1H), 1.87 - 2.08 (m, 1H)	Amestec de diastereomeri ce conține (R)-3-fluoropirolidină Amestec separat în Ex. 6 și Ex. 7
6	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1ξ)-1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – Izomer A	B	482	HRMN nu s-a luat din cauza cantității limitate. Vezi Ex. 5	Un component al amestecului din Ex. Un singur diastereomer, ce conține (R)-3-fluoropirolidină, alt centru chiral nedeterminat; >99% de (-), [α] _D = -51.3° (c 0.01 MeOH) primul pic; RT 1.18 min Chiralcel OJ-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mL/min
7	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1ξ)-1-[(3R)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – Izomer B	B	482	HRMN nu s-a luat din cauza cantității limitate. Vezi Ex. 5	Un component al amestecului din Ex; Un singur diastereomer ce conține (R)-3-fluoropirolidină, alt centru chiral nedeterminat; ~88% de (+) [α] _D = +62.1° (c 0.01 MeOH) al doilea pic; RT 1.42 min Chiralcel OJ-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mL/min;

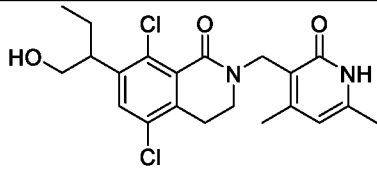
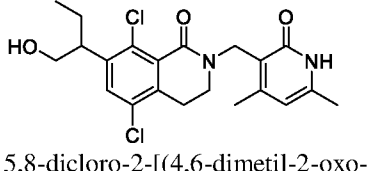
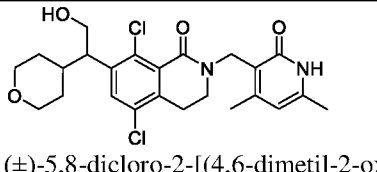
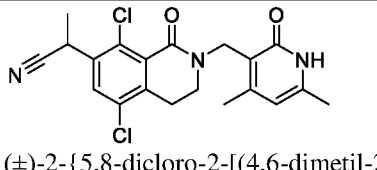
8	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	C	524	RMN Enantiomerului, Ex. 9: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55 (s, 1 H), 7.58 (d, J=4.95 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 5.72 - 5.84 (m, 1 H), 4.55 (q, J=13.75 Hz, 2 H), 4.46 (s.l., 1 H), 4.30 - 4.42 (m, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.69 (t, J=13.39 Hz, 1 H), 3.45 (t, J=5.78 Hz, 2 H), 2.80 - 2.98 (m, 3 H), 2.20 (d, J=18.71 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.61 (s.l., 1 H), 1.46 (s.l., 1 H), 1.34 - 1.42 (m, 1 H), 1.23 (s, 5 H)	>99% ee (+), [α]_D = +9.9° (c 0.1 DMSO) Primul pic din coloană: Lux Cellulose-2 4.6 x 100 mm 3u coloană 60% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min Pic 1 @ 8.13 min (prep: OJ-H, 21 x 250mm coloană, 32 mL MeOH: 8 mL CO₂, 100 bar, 40 mL/min)
9	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	C	524	¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55 (s, 1 H), 7.58 (d, J=4.95 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 5.72 - 5.84 (m, 1 H), 4.55 (q, J=13.75 Hz, 2 H), 4.46 (s.l., 1 H), 4.30 - 4.42 (m, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.69 (t, J=13.39 Hz, 1 H), 3.45 (t, J=5.78 Hz, 2 H), 2.80 - 2.98 (m, 3 H), 2.20 (d, J=18.71 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.61 (s.l., 1 H), 1.46 (s.l., 1 H), 1.34 - 1.42 (m, 1 H), 1.23 (s, 5 H)	~95% ee (-), [α]_D = -6.5° (c 0.1 DMSO) Al doilea pic din coloană: Lux Cellulose-2 4.6 x 100 mm 3u coloană 60% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min Pic 2 @ 10.29 min (prep: OJ-H, 21 x 250mm coloană, 32 mL MeOH: 8 mL CO₂, 100 bar, 40 mL/min)
10	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	D	425	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.23 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 11; 100% ee; timp de retenție 7.717 min; coloană: Chiralpak IC-3 150 x 4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 40% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.35mL/min
11	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	D	425	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.15 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 10; 100% ee; timp de retenție 11.063 min; coloană: Chiralpak IC-3 150x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 40% etanol (0.05% DEA) în CO₂; debit: 2.35mL/min

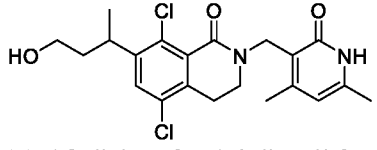
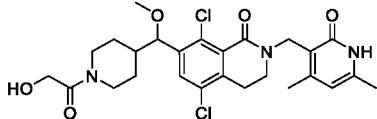
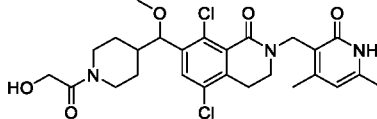
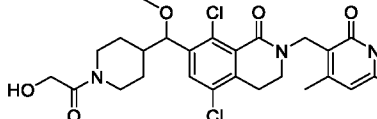
12	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1R)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	E	465	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.10 - 4.21 (m, 1H), 3.86 - 3.99 (m, 3H), 3.75 - 3.84 (m, 1H), 3.64 - 3.72 (m, 1H), 3.46 - 3.55 (m, 2H), 2.91 - 3.01 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 - 1.97 (m, 3H), 1.44 - 1.58 (m, 1H)	Un singur enantiomer: (R) la carbon benzilic și (S) la THF 91% ee primul pic; RT 2.91 min Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 5-60% MeOH în 3 minute, 120 bar, 4 mL/min
13	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	E	465	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.27 (dt, J=7.86, 6.16 Hz, 1H), 3.72 - 3.91 (m, 3H), 3.67 (t, J=6.79 Hz, 2H), 3.49 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.92 (m, 2H), 1.49 - 1.62 (m, 1H)	Un singur enantiomer (R,R); 93% ee al doilea pic; RT 3.21 min Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 5-60% MeOH în 3 minute, 120 bar, 4 mL/min
14	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	F	393	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.35 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.30 Hz, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 1H), 2.90 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.85 Hz, 6H)	N/A
15	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	G	423	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.88 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.65 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 16; 100% Puritate chirală; primul pic, RT 8.04 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min

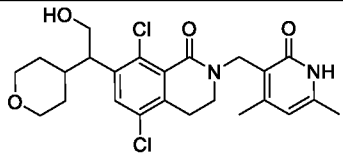
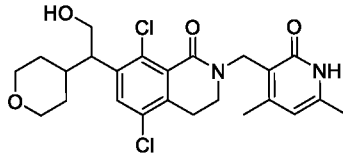
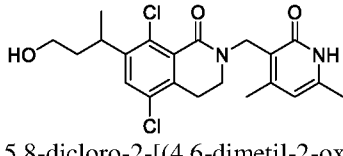
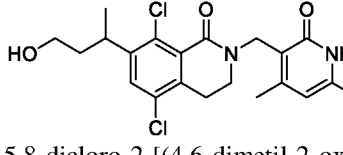
16	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	G	423	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.88 (s.l., 1H), 7.53 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 15; 99.6194% Puritate chirală; al doilea pic, RT 8.34 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min
17	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	409	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.27 (t, J = 6.4 Hz, 3H)	Amestec racemic
18	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	409	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.27 (t, J = 6.4 Hz, 3H)	Un singur izomer, cunoscut; (S) stereochimie determinată prin difracția cu raze X pe monocristal; primul pic în următoarele condiții SFC: Chiralpak AS-H 4.6 x 100 mm 5μ coloană; 20% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
19	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	409	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.27 (t, J = 6.4 Hz, 3H)	Un singur izomer, cunoscut; (R) stereochimie determinată din datele difracției cu raze X pe monocristalul compusului enantiomeric (Ex. 18); al doilea pic în următoarele condiții SFC: Chiralpak AS-H 4.6 x 100 mm 5μ coloană; 20% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
20		A	423	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 3H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	Amestec racemic

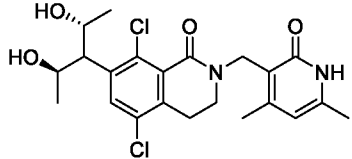
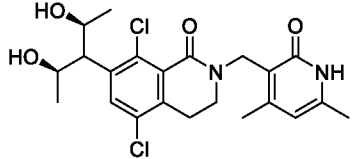
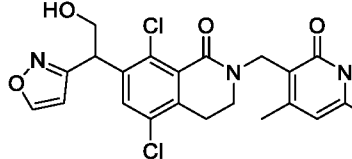
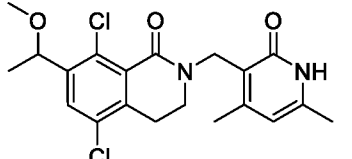
	(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxiбутан-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona			3H)	
21	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]propan-2-il}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	466	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.97 (sxt, J=6.94 Hz, 1H), 3.79 (t, J=5.38 Hz, 2H), 3.52 (t, J=6.17 Hz, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.00 - 3.19 (m, 3H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.85 Hz, 3H)	Amestec racemic
22	 {5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}acid acetic	A	409	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.50 (s.l., 1H), 11.54 (s.l., 1H), 7.66 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.45 (t, J=5.50 Hz, 2H), 2.88 (t, J=5.07 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	N/A
23	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	F	506	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.50 (d, J=13.57 Hz, 1H), 4.14-4.29 (m, 2H), 3.73 (d, J=13.45 Hz, 1H), 3.48-3.56 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 3H), 2.79 (d, J=7.09 Hz, 2H), 2.66 (t, J=12.53 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.70 (d, J=13.57 Hz, 2H), 1.21-1.34 (m, 2H)	N/A
24	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	J	520	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.27-4.49 (m, 1H), 4.00-4.18 (m, 2H), 3.49-3.73 (m, 1H), 3.41 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.23-3.30 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 3H), 2.41-2.63 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.67-1.79 (m, 1H), 1.28-1.36 (m, 1H), 0.97-1.22 (m, 5H)	Amestec racemic

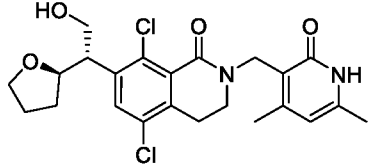
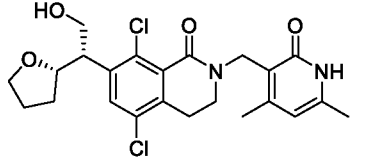
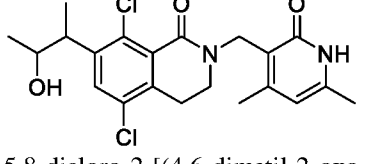
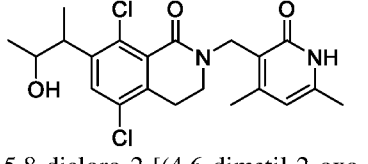
25	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxiopropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	G	409	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 13.22 (s.l., 1H), 7.41 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.13 (dd, J=7.76, 3.36 Hz, 1H), 4.85 (d, J=13.94 Hz, 1H), 4.53 (d, J=13.94 Hz, 1H), 3.70 (dt, J=12.50, 4.94 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.79 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.67 - 1.82 (m, 1H), 1.41 - 1.57 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.34 Hz, 3H)	Amestec racemic
26	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S*,3R*)-3-hidroxiutan-2-il]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	423	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 3H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	Amestec racemic de izomeri (2R,3S) și (2S,3R) enantiomeri separați sunt Ex. 47 și Ex. 48
27	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxiopropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	G	409	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 13.22 (s.l., 1H), 7.41 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.13 (dd, J=7.76, 3.36 Hz, 1H), 4.85 (d, J=13.94 Hz, 1H), 4.53 (d, J=13.94 Hz, 1H), 3.70 (dt, J=12.50, 4.94 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.79 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.67 - 1.82 (m, 1H), 1.41 - 1.57 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.34 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 28; [α] _D = +48.8° (c 0.1 MeOH) >99% ee (+); RT 1.407 min; coloană: Chiralpak AS-3 4.6 x 100 mm 3u; 20% MeOH/DEA @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min;
28	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxiopropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	G	409	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 13.22 (s.l., 1H), 7.41 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.13 (dd, J=7.76, 3.36 Hz, 1H), 4.85 (d, J=13.94 Hz, 1H), 4.53 (d, J=13.94 Hz, 1H), 3.70 (dt, J=12.50, 4.94 Hz, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 2.79 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.67 - 1.82 (m, 1H), 1.41 - 1.57 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.34 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 27; [α] _D = -47.5° (c 0.1 MeOH) ~99% ee (-); RT 1.893 min; coloană: Chiralpak AS-3 4.6 x 100 mm 3u ; 20% MeOH/DEA @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min;

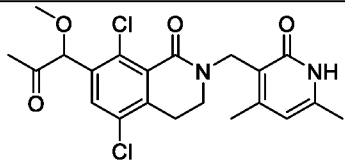
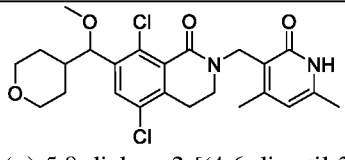
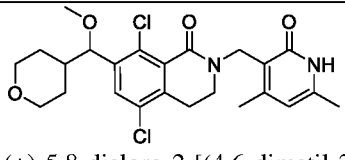
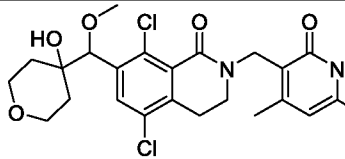
29	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	A	423	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 3H), 2.95 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.85 (t, J= 7.6 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 30; primul pic în următoarele condiții SFC: Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 30% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
30	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	A	423	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 3H), 2.95 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 0.85 (t, J= 7.6 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 29; al doilea pic în următoarele condiții SFC: Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 30% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
31	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	479	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.65 (bs, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.04-3.87 (m, 4H), 3.68-3.40 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.92 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05-1.82 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 4H)	Amestec racemic
32	 (±)-2-{5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}propanitril	G	404	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (s.l., 1H), 7.77 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.42-3.50 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.56-1.63 (m, 3H)	Amestec racemic

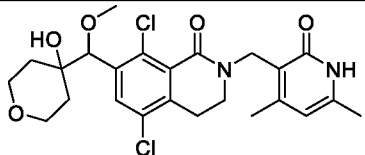
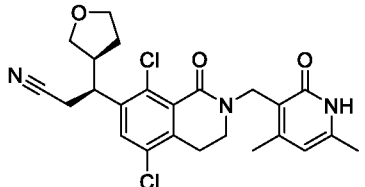
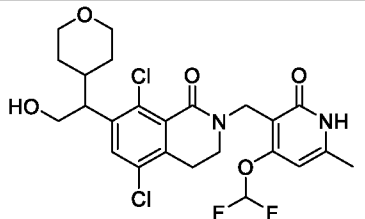
33	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(4-hidroxiutan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	423	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	Amestec racemic
34	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	536	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.43 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.18-1.47 (m, 3H)	Amestec racemic
35	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	536	RMN racematului, Ex. 34: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.43 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.18-1.47 (m, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 36; ~97% ee; timp de retenție 13.019 min; Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
36	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	536	RMN racematului, Ex. 34: ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.56 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 1H), 3.43 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.18-1.47 (m, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 35; >99% ee; timp de retenție 10.712 min; Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min

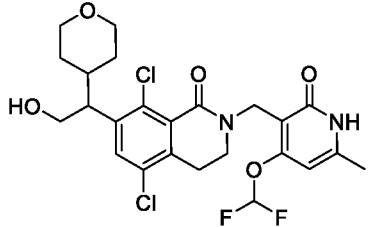
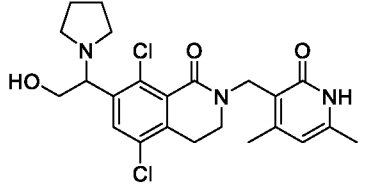
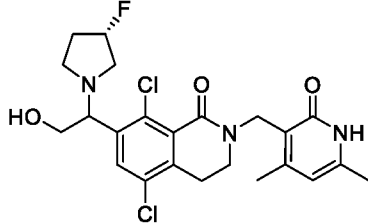
37	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	A	479	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.65 (bs, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.04-3.87 (m, 4H), 3.68-3.40 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.92 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05-1.82 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 4H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 38; primul pic în următoarele condiții SFC: Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 30% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
38	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	A	479	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.65 (bs, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.04-3.87 (m, 4H), 3.68-3.40 (m, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.92 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05-1.82 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 4H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 37; al doilea pic în următoarele condiții SFC: Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 30% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
39	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(4-hidroxi-1-(2-metil-2-propil)butan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	A	423	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	Un singur enantiomer, stereochimie absolută necunoscută; primul pic în următoarele condiții SFC: Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; 50% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min
40	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(4-hidroxi-1-(2-metil-2-propil)butan-2-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	A	423	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.48-3.47 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	Un singur enantiomer, stereochimie absolută necunoscută; al doilea pic în următoarele condiții SFC: Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; 50% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min

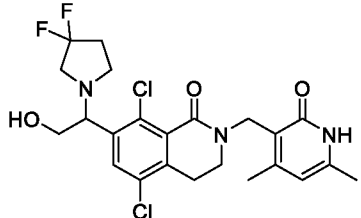
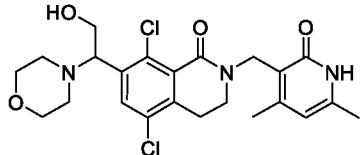
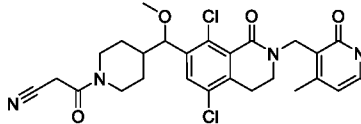
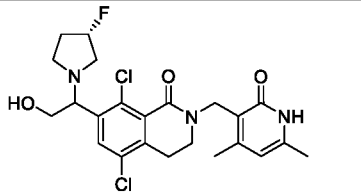
41	 (±)-5,8-dicloro-7-[(2R*,3S,4R*)-2,4-dihidroxipentan-3-il]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	G	453	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.02 (s.l., 1H), 7.78 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.58 (dq, J=3.06, 6.48 Hz, 1H), 4.24 (qd, J=6.21, 7.79 Hz, 1H), 3.68 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.54 (dd, J=2.93, 8.07 Hz, 1H), 2.97 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.18 (d, J=6.36 Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.36 Hz, 3H)	Amestec racemic de 2,4-anti dioli, stereochimie pe poziția-3 necunoscută.
42	 5,8-dicloro-7-[(2R*,3S,4S*)-2,4-dihidroxipentan-3-il]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	G	453	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.74 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.54 (s.l., 2H), 4.07 (quin, J=5.81 Hz, 2H), 3.44 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.24 (t, J=5.87 Hz, 1H), 2.86 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.02 (d, J=6.11 Hz, 6H)	Un singur achiral/mezo 2,4-sin diol, stereochimie pe poziția-3 necunoscută
43	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(1,2-oxazol-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	462	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (d, J=1.51 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.65 (d, J=1.51 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.14 (s.l., 1H), 4.88 (t, J=6.99 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.93-4.00 (m, 2H), 3.43 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.86 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	Amestec racemic
44	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxietil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	G	409	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 7.52 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.78 (q, J=6.24 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.45 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.36 Hz, 3H)	Amestec racemic

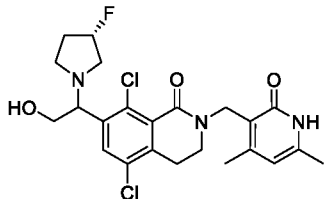
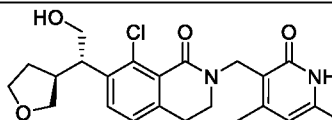
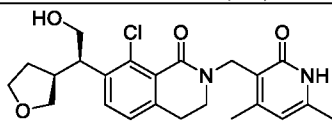
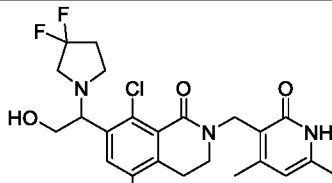
45	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	E	465	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.58 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.09 - 4.22 (m, 1H), 3.86 - 4.00 (m, 3H), 3.75 - 3.84 (m, 1H), 3.62 - 3.72 (m, 1H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 2.95 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.72 - 1.98 (m, 3H), 1.44 - 1.58 (m, 1H)	Un singur enantiomer, S la benzil, R la THF 91% ee primul pic; RT 2.91 min Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană, 5-60% MeOH în 3 minute, 120 bar, 4 mL/min
46	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	E	465	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.23 - 4.32 (m, 1H), 3.73 - 3.91 (m, 3H), 3.67 (t, J=6.79 Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 1.80 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.80 (m, 1H), 1.49 - 1.62 (m, 1H)	Un singur enantiomer, S,S 92% ee al doilea pic; RT 3.21 min Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană, 5-60% MeOH în 3 minute, 120 bar, 4 mL/min
47	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S*,3R*)-3-hidroxi-2-metilbutan-2-il]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	A	423	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 3H), 2.97 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J= 6.4 Hz, 3H)	Un singur enantiomer; stereochimie relativă cunoscută; stereochimie absolută necunoscută; 99.08% ee; primul pic, RT 9.67 min Coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min
48	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R*,3S*)-3-hidroxi-2-metilbutan-2-il]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona -	A	423	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 3H), 2.97 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.29 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.14 (d, J= 6.0 Hz, 3H)	Un singur enantiomer; stereochimie relativă cunoscută; stereochimie absolută necunoscută; 96.73% ee; al doilea pic, RT 10.21 min Coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min

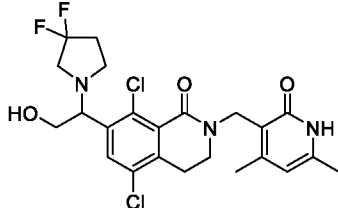
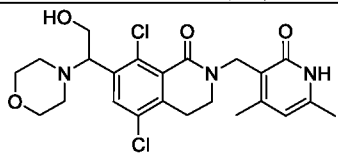
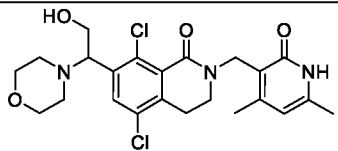
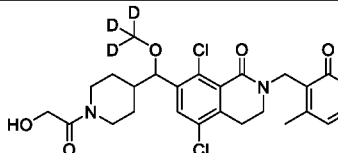
	Izomer B				
49	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxi-2-oxopropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	D	437	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.26 (s, 1H)	Amestec racemic
50	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	479	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.45 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.56 (s, 3H), 3.74-3.89 (m, 2H), 3.46 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.32-1.56 (m, 3H), 1.17-1.27 (m, 1H)	[α] _D = -56.4° (c 0.1, MeOH) ~96% ee (-); timp de retenție 3.17 min; Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; fază mobilă: 50% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min
51	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	479	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.45 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.56 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.46 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.32-1.57 (m, 3H), 1.16-1.26 (m, 1H)	[α] _D = +80.9° (c 0.1, MeOH) ~99% ee (+); timp de retenție 4.15 min; Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; fază mobilă 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
52	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	495	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.62 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 5H), 3.12 (s, 3H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57-1.75 (m, 3H), 0.92 (d, J=12.72 Hz, 1H)	[α] _D = -51.3° (c 0.1, MeOH) >99% ee (-); timp de retenție 2.51 min; Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; fază mobilă: 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ ; 4 mL/min

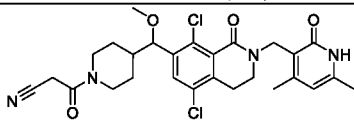
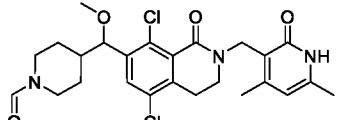
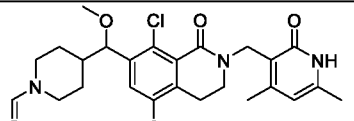
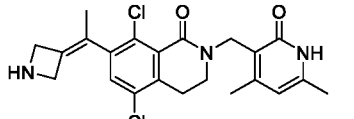
53	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(metoksi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	495	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.43-3.59 (m, 5H), 3.12 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.57-1.74 (m, 3H), 0.92 (d, J=13.45 Hz, 1H)	[α] _D = +73.8° (c 0.1, MeOH) ~99% ee (+); timp de retenție 3.85 min; Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3u coloană; fază mobilă: 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 mL/min
54	 (3S)-3-{5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}-3-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]propanitril	A	474	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.80 - 13.19 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.09 (t, J=7.76 Hz, 1H), 3.82 - 3.90 (m, 1H), 3.73 - 3.81 (m, 2H), 3.64 - 3.73 (m, 2H), 3.57 - 3.64 (m, 1H), 2.87 - 3.03 (m, 2H), 2.73 - 2.87 (m, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 1.34 - 1.47 (m, 1H)	un singur enantiomer din reagenți chirali; stereochimie absolută S,S
55	 5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoksi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	A	531	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.21-6.85 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 3H), 3.52-3.49 (m, 5H), 2.98 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 56: 98.46% ee; timp de retenție: 3.767 min; coloană: Chiralpak AS-H 150*4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 3 mL/min

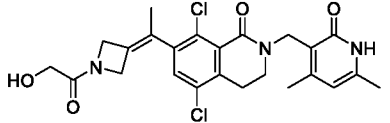
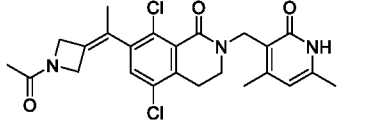
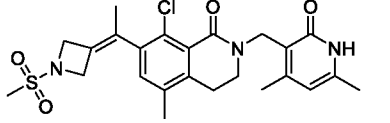
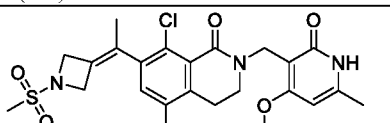
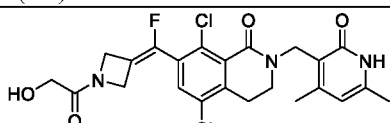
56	 5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	A	531	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.21-6.85 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 3H), 3.52-3.43(m, 5H), 2.98(t, J=6.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 55: 99.02% ee; timp de retenție: 3.585 min; coloană: Chiralpak AS-H 150*4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 3 mL/min
57	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(pirolidin-1-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	464	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.50 (s.l., 1H), 7.68 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.65 (s.l., 1H), 4.58 (s, 2H), 3.90 (t, J=4.52 Hz, 1H), 3.56 - 3.76 (m, 2H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 2.87 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.33 - 2.44 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.67 (s.l., 4H), doi Hs acoperit de semnalul DMSO.	Amestec racemic
58	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(3S)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	482	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.51 (s.l., 1H), 7.68 (d, J=3.55 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.03 - 5.31 (m, 1H), 4.75 (s.l., 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 - 4.01 (m, 1H), 3.54 - 3.73 (m, 2H), 3.38 - 3.52 (m, 2H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 2.84 - 2.91 (m, 2H), 2.59 - 2.78 (m, 2H), 2.29 - 2.43 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.99 - 2.12 (m, 1H), 1.76 - 1.97 (m, 1H)	Amestec de diastereomeri ce conține (S)-3-fluoropirolidină Amestec separat pentru a obține Ex. 62 și Ex. 63

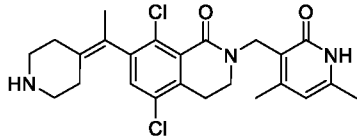
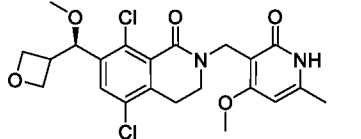
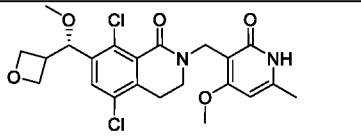
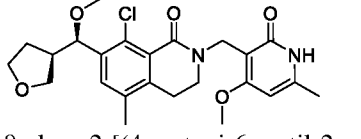
59	 (±)-5,8-dicloro-7-[1-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-hidroxietil]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	500	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.51 (s.l., 1H), 7.66 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.83 (s.l., 1H), 4.57 (s, 2H), 4.03 (t, J=4.52 Hz, 1H), 3.54 - 3.70 (m, 2H), 3.38 - 3.50 (m, 2H), 3.04 (dt, J=14.37, 11.10 Hz, 1H), 2.79 - 2.94 (m, 3H), 2.62 - 2.78 (m, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	Amestec racemic
60	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	480	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.72 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.71 (s.l., 1H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (t, J=4.65 Hz, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 3.51 - 3.67 (m, 5H), 3.45 (t, J=6.54 Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.54 (s.l., 2H), 2.27 - 2.39 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	Amestec racemic
61	 3-{4-[(5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}(metoksi)metil]piperidin-1-il}-3-oxopropanitril - Izomer B	I	545	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.40 (s.l., 1H) 7.46 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.64-4.57 (m, 2H), 3.68 (t, J=5.4 Hz, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.95 (t, J=6 Hz, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 71; 96.42% ee; timp de retenție: 9.135 min; coloană: Chiralpak AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.35 mL/min
62	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1ξ)-1-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	482	HRMN nu s-a luat din cauza cantității limitate. Vezi Ex. 58	Un component al amestecului din Ex. 58. Un singur diastereomer ce conține (S)-3-fluoropiperidină, alt centru chiral nedeterminat; [α] _D = -58.9° (c 0.01 MeOH) ~98% de (-); primul pic; RT 1.233 min; Chiralcel OJ-3 4.6 x 100 mm 3μ coloană; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mL/min

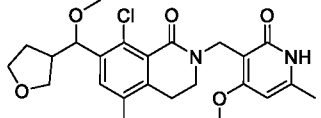
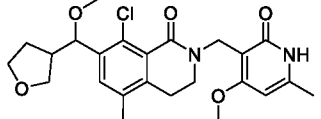
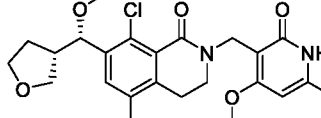
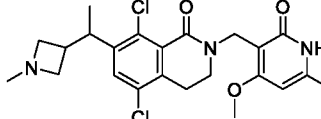
	hidroxietil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – Izomer A				
63	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1ξ)-1-[(3S)-3-fluoropirolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona – Izomer B	B	482	HRMN nu s-a luat din cauza cantității limitate. Vezi Ex. 58	Un component al amestecului din Ex. 58. Un singur diastereomer ce conține (S)-3-fluoropirolidină, alt centru chiral nedeterminat; ~90% de (+); al doilea pic; RT 1.489 min; Chiralcel OJ-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mL/min
64	 (±)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	431	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.95 (dt, J=3.67, 8.31 Hz, 1H), 3.76-3.87 (m, 3H), 3.58 (t, J=7.95 Hz, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.18 (t, J=8.44 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=5.14, 7.09 Hz, 2H), 2.75 (dd, J=7.83, 15.89 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.83 (qd, J=8.60, 12.10 Hz, 1H)	Amestec racemic de R,R și S,S izomeri (Alocat prin analogie cu Ex. 4, care a avut structură cristalină care a demonstrat stereochemie S,S)
65	 (±)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	431	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (t, J=7.95 Hz, 1H), 3.78 (dt, J=4.16, 8.31 Hz, 1H), 3.55-3.73 (m, 5H), 3.47 (t, J=5.26 Hz, 2H), 2.86 (dd, J=4.40, 6.85 Hz, 2H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.40 (qd, J=8.56, 12.23 Hz, 1H)	Amestec racemic de izomeri R,S și S,R
66	 (-)-5,8-dicloro-7-[1-(3,3-difluoropirolidin-1-il)-2-hidroxietil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	500	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.51 (s.l., 1H), 7.66 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.83 (s.l., 1H), 4.57 (s, 2H), 4.03 (t, J=4.52 Hz, 1H), 3.54 - 3.70 (m, 2H), 3.38 - 3.50 (m, 2H), 3.04 (dt, J=14.37, 11.10 Hz, 1H), 2.79 - 2.94 (m, 3H), 2.62 - 2.78 (m, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochemie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 67; [α] _D = -65.35° (c 0.01 MeOH) >99% ee (-); primul pic; RT 2.120 min; Chiralpak IC-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 40% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min

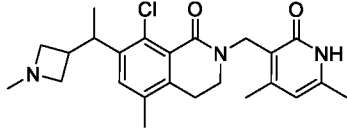
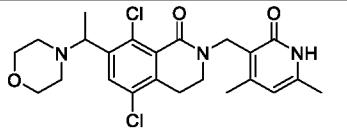
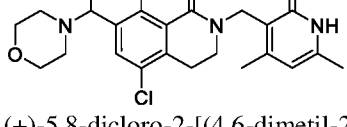
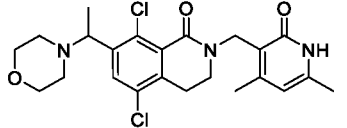
	2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona				
67	 (+)-5,8-dicloro-7-[1-(3,3-difluoropirolidin-1-il)-2-hidroxietyl]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	500	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.51 (s.l., 1H), 7.66 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.83 (s.l., 1H), 4.57 (s, 2H), 4.03 (t, J=4.52 Hz, 1H), 3.54 - 3.70 (m, 2H), 3.38 - 3.50 (m, 2H), 3.04 (dt, J=14.37, 11.10 Hz, 1H), 2.79 - 2.94 (m, 3H), 2.62 - 2.78 (m, 2H), 2.18 - 2.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 66; [α] _D = +92.77° (c 0.01 MeOH) ~99% ee (+); al doilea pic; RT 2.866 min; Chiralpak IC-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 40% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min
68	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	480	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.72 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.71 (s.l., 1H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (t, J=4.65 Hz, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 3.51 - 3.67 (m, 5H), 3.45 (t, J=6.54 Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.54 (s.l., 2H), 2.27 - 2.39 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 69; [α] _D = -52.63° (c 0.01 MeOH) >99% ee (-) ; primul pic; RT 3.039 min; Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 20% MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mL/min
69	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	B	480	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.72 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.71 (s.l., 1H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (t, J=4.65 Hz, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 3.51 - 3.67 (m, 5H), 3.45 (t, J=6.54 Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.54 (s.l., 2H), 2.27 - 2.39 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 68; [α] _D = +75.09° (c 0.01 MeOH) ~97.6% ee (+); al doilea pic; RT 4.327 min; Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 20% MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mL/min;
70	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(2-hidroxi-2-oxoetil)piridin-4-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	539	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.43-4.56 (m, 1H), 4.11-4.28 (m, 2H), 3.66-3.80 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.99 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.86-2.01 (m, 1H), 1.74 (dd, J=2.20, 13.20 Hz, 1H), 1.28-	Amestec racemic

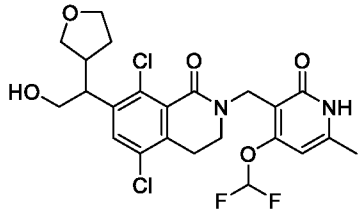
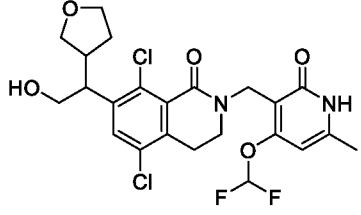
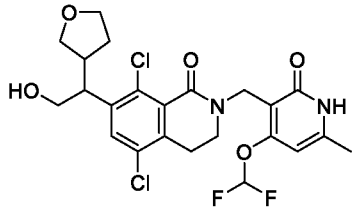
	(hidroxiacetil)piperidin-4-il][(2H ₃)metiloxi]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona			1.58 (m, 3H)	
71	 3-[[4-[[5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il](metoxi)metil]piperidin-1-il]-3-oxopropanitril - Izomer A	I	545	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11.61 (s.l., 1H) 7.46 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.64-4.57 (m, 2H), 3.68 (t, J=5.4 Hz, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.95 (t, J=6 Hz, 2H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 61; 97.43% ee; timp de retenție: 8.742 min; coloană: Chiralpak AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.35 mL/min
72	 4-[[5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il](metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehida - Izomer A	I	506	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.52 (s.l., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J=6 Hz, 2H), 3.61 (t, J=13.2 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 4H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 73; 94.43% ee; timp de retenție: 8.623 min; coloană: Chiralpak AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.35 mL/min.
73	 4-[[5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il](metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehida - Izomer B	I	506	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.29 (s.l., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J=6 Hz, 2H), 3.61 (t, J=12.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97-2.94 (m, 3H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 4H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex. 72; 92.36% ee; timp de retenție: 9.05 min; coloană: Chiralpak AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.35 mL/min
74	 7-[1-(azetidin-3-ilidenă)etil]-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	H	432	N/A	N/A

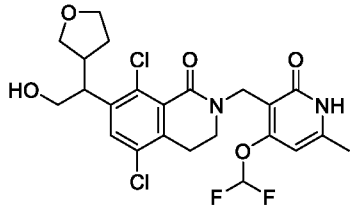
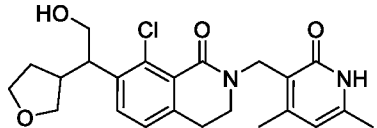
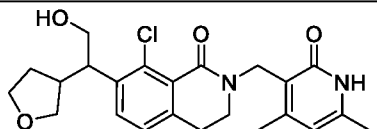
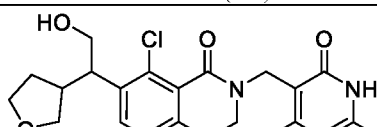
75	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-ilidenă]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	H	490	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.51 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.81-4.99 (m, 2H), 4.51-4.60 (m, 3H), 4.48 (s.l., 1H), 4.19 (s.l., 1H), 3.83-4.01 (m, 2H), 3.46 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.88 (t, J=5.87 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (s.l., 3H)	N/A
76	 7-[1-(1-acetilazetidin-3-ilidenă)etil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	H	474	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.46 (s.l., 1H), 7.44 (s, 0.56H), 7.43 (s, 0.44H), 5.81 (s, 1H), 4.72 (s.l., 0.88H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s.l., 1.12H), 4.36 (s.l., 1.12H), 4.05 (s.l., 0.88H), 3.39 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s.l., 3H), 1.76 (s, 1.32H), 1.68 (s, 1.68H) Rotamers (~4:5 ratio).	N/A
77	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-ilidenă]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	H	490	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.72 (s.l., 1H), 6.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.65 (s.l., 2H), 4.29 (s.l., 2H), 3.62 (t, J=6.15 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (t, J=6.15 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)	N/A
78	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-ilidenă]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	H	[M+Na] ⁺ 528	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.17 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.68 (s.l., 2H), 4.24-4.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (t, J=6.27 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (t, J=6.27 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.91 (t, J=1.51 Hz, 3H)	N/A
79	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-ilidenă]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	H	494	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s.l., 1H), 7.84 (d, J=5.6 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.15-5.00 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.47 (t, J=6.0 Hz,	N/A

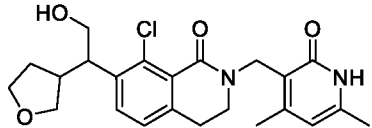
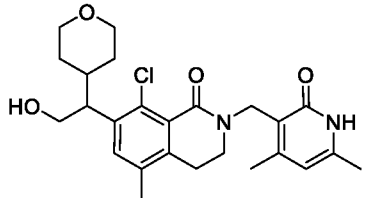
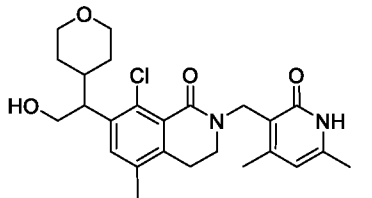
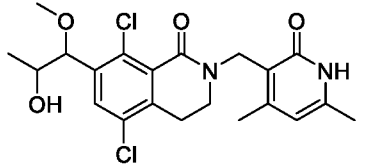
	5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-ilidenă]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona			2H), 2.93 (t, J=4.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	
80	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(piperidin-4-ilidenă)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	H	460	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.78 - 4.83 (m, 2H), 3.60 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.98 - 3.12 (m, 4H), 2.91 (t, J=5.14 Hz, 2H), 2.58 - 2.69 (m, 1H), 2.47 - 2.58 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.05 (d, J=7.58 Hz, 2H), 1.97 - 2.01 (m, 3H)	N/A
81	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	[M+Na] ⁺ 489	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.34 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.61-4.78 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.37-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.94 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).	izomer R; stereochimie determinată din datele difracției cu raze X pe monocristalul compusului enantiomeric Ex.82; 100% ee; timp de retenție 9.85 min; Coloană: (R,R)Whelk O1, 250×4.6mm I.D., 5μm; Fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; lungimea de undă 220 nm
82	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	467	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.38 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.05 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.64-4.78 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.37-3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.93 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).	Cunoscut a fi izomer S prin difracția cu raze X pe monocristal; Enantiomer al Ex.81; 98% ee; timp de retenție 8.65 min; coloană: (R,R)Whelk O1, 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; lungimea de undă 220 nm
83	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	461	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.36 (s.l., 1H), 7.29 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.75-4.85 (m, 3H), 3.83-3.89 (m, 6H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H).	Cunoscut a fi izomer R,R prin difracția cu raze X pe monocristal; Enantiomer al Ex.86; Diastereomer al Ex.84 și Ex.85; 100% ee; timp de retenție 34.91 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.0mL/min

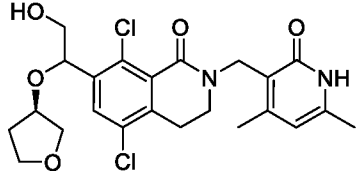
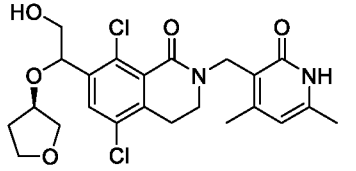
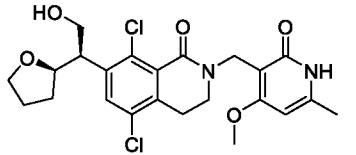
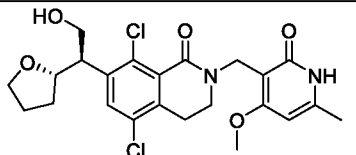
84	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(R*)-metoksi[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	461	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.33 (s.l., 1H), 7.30 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.77-4.84 (m, 3H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.68-3.73 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.73-2.75 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H).	Un singur enantiomer, fie R,S sau S,R, dar stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.85; Diastereomer al Ex.83 și Ex.86; 97% ee; timp de retenție 39.01 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.0mL/min
85	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(S*)-metoksi[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	461	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.30 (s.l., 1H), 7.30 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.77-4.84(m, 3H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.58-3.59 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.73-2.75 (m, 2H), 2.63-2.65 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H).	Un singur enantiomer, fie R,S sau S,R, dar stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.84; Diastereomer al Ex.83 și Ex.86; 100% ee; timp de retenție 29.05 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.0mL/min
86	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(S)-metoksi[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	461	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.29 (s.l., 1H), 7.30 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.75-4.84 (m, 3H), 3.83-3.89 (m, 6H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70-1.73 (m, 2H).	izomer S,S; stereochimie determinată prin Difracție cu raze X pe monocristal a compusului enantiomeric Ex.83; Diastereomer al Ex.84 și Ex.85; 100% ee; timp de retenție 32.28 min; coloană: Chiralpak IC 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% etanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.0mL/min
87	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	J	464	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.78 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 3H), 3.16 (t, J=7.40 Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.88; 99% ee; timp de retenție 5.511 min; Coloană: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 μm; fază mobilă; etanol (0.05% DEA) în CO ₂

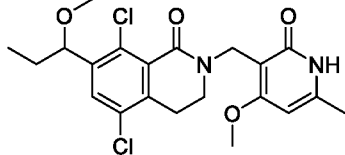
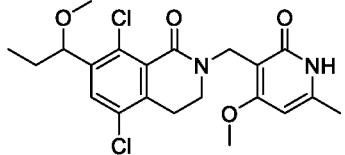
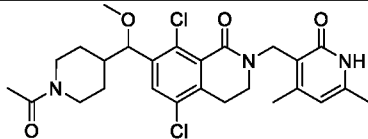
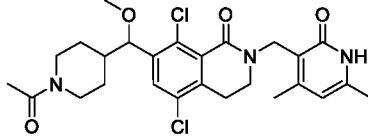
88	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	J	464	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 3H), 3.12 (s.l., 1H), 2.93 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.83 (s.l., 2H), 2.35-2.40 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.87; 100% ee; timp de retenție 55.997 min; Coloană: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 um; fază mobilă; etanol (0.05% DEA) în CO ₂
89	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	K	464	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.87 - 4.70 (m, 2H), 4.00 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 6H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.53 (s.l., 2H), 2.36 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.5 Hz, 3H)	amestec racemic
90	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	K			(+) izomer al Ex.89
91	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	K			(-) izomer al Ex.89

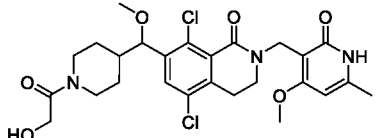
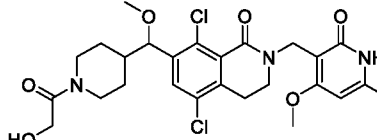
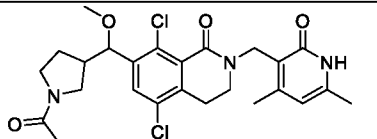
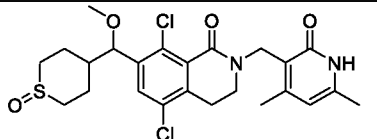
92	 5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	A	517	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.31 (br.s., 1H), 7.42 (s, 1H), 6.72 (t, J=72 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.82-3.96 (m, 4H), 3.61-3.65 (m, 4H), 3.20 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.97 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.70-2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.23 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.93; Diastereomer al Ex.94 și Ex.95; 100% ee; timp de retenție 5.37 min; coloană: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: metanol (0.05% DEA) în CO₂ from 5% la 40%; debit; 2.5 mL/min
93	 5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	A	517	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.25 (br.s., 1H), 7.42 (s, 1H), 6.72 (t, J=72 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.82-3.89 (m, 4H), 3.61-3.66 (m, 4H), 3.20 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.70-2.72 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.23 (m, 1H), 1.76-1.81 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.92; Diastereomer al Ex.94 și Ex.95; 100% ee; timp de retenție 5.54 min; coloană: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: metanol (0.05% DEA) în CO₂ from 5% la 40%; debit; 2.5 mL/min
94	 5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer C	A	517	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.12 (br.s., 1H), 7.45 (s, 1H), 6.73 (t, J=72 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.71 (t, J=13.3 Hz, 2H), 4.07-4.10 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 4H), 2.99 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.63-2.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78-1.8 (m, 1H), 1.40-1.45 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.95; Diastereomer al Ex.92 și Ex.93; 100% ee; timp de retenție 5.80 min; coloană: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: metanol (0.05% DEA) în CO₂ from 5% la 40%; debit; 2.5 mL/min

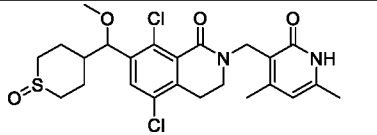
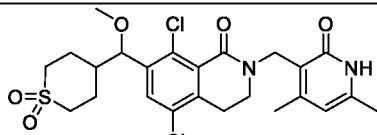
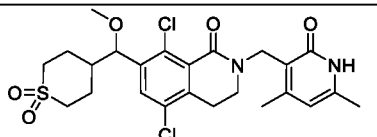
95	 5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer D	A	517	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.36 (br.s., 1H), 7.45 (s, 1H), 6.72 (t, J=73 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.71 (q, J=13.9 Hz, 2H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 4H), 3.59-3.63 (m, 4H), 2.98(t, J=5.4 Hz, 2H), 2.63-2.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.78-1.8 (m, 1H), 1.39-1.45 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.94; Diastereomer al Ex.92 și Ex.93; 100% ee; timp de retenție 5.98 min; coloană: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: metanol (0.05% DEA) în CO ₂ de la 5% la 40%; debit; 2.5 mL/min
96	 (+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	431	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J=7.34 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.89-3.98 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 3H), 3.57 (t, J=7.70 Hz, 2H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.16 (t, J=8.31 Hz, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.74-1.89 (m, 1H)	[α] _D = +51.7° (c 0.2 MeOH); (+) izomer al Ex. 64 racemat; fie R,R sau S,S izomer; stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.97
97	 (-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	431	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.93 (dt, J=3.79, 8.13 Hz, 1H), 3.74-3.86 (m, 3H), 3.57 (t, J=7.83 Hz, 2H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.16 (t, J=8.44 Hz, 1H), 2.85 (t, J=5.75 Hz, 2H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.75-1.89 (m, 1H)	[α] _D = -27.4° (c 0.1 MeOH); (-) izomer al Ex. 64 racemat; fie R,R sau S,S izomer; stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.96
98	 (+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-	A	431	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.82 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (t, J=7.83 Hz, 1H), 3.78 (dt, J=4.16, 8.31 Hz, 1H), 3.55-3.73 (m, 5H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.61-2.74 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H)	[α] _D = +20.5° (c 0.1 MeOH); (+) izomer al Ex. 65 racemat; fie R,S sau S,R izomer; stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.99

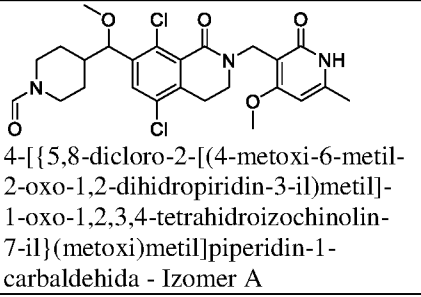
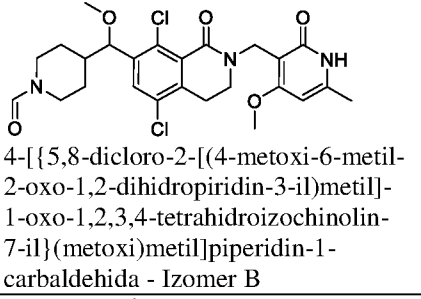
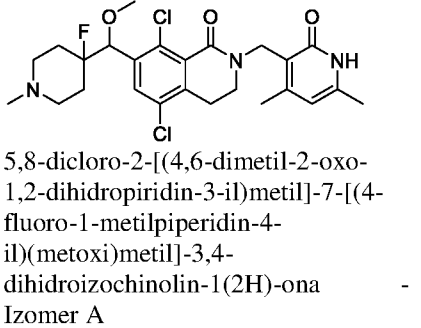
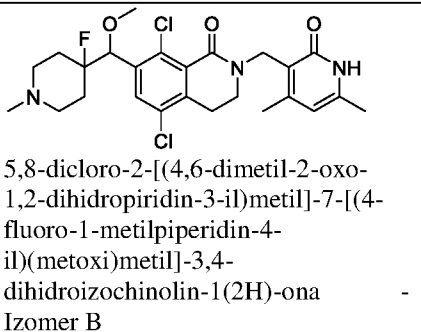
99	 (-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1S*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	431	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.07 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (t, J=7.83 Hz, 1H), 3.78 (dt, J=4.16, 8.31 Hz, 1H), 3.56-3.74 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.40 (qd, J=8.57, 12.20 Hz, 1H)	[α] _D = -33.1° (c 0.1 MeOH); (-) izomer al Ex. 65 racemat; fie R,S sau S,R izomer; stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.98
100	 (+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	459	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.27 (s.l., 1H), 5.89 (s, 1H), 4.50 - 4.61 (m, 2H), 3.84 (d, J=8.88 Hz, 1H), 3.21 - 3.74 (m, 7H), 3.15 (td, J=10.76, 3.59 Hz, 1H), 2.67 (t, J=5.81 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.78 (d, J=12.64 Hz, 1H), 1.20 - 1.31 (m, 1H), 1.05 - 1.15 (m, 2H)	[α] _D = +10.8° (c 0.1 MeOH); 99% ee; stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.101
101	 (-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	A	459	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.27 (s.l., 1H), 5.89 (s, 1H), 4.50 - 4.63 (m, 2H), 3.84 (d, J=11.10 Hz, 1H), 3.20 - 3.75 (m, 7H), 3.15 (td, J=10.89, 3.67 Hz, 1H), 2.67 (t, J=5.89 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.82 - 1.91 (m, 1H), 1.78 (d, J=12.98 Hz, 1H), 1.20 - 1.30 (m, 1H), 1.06 - 1.15 (m, 2H)	[α] _D = -9.7° (c 0.1 MeOH); >99% ee; stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.100
102	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-	D	439	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.52 (s.l., 1H), 7.54 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.88 (s.l., 1H), 4.77 (s, 2H), 4.08-4.11 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.4 Hz, 3H).	Amestec de 4 diastereomeri posibili

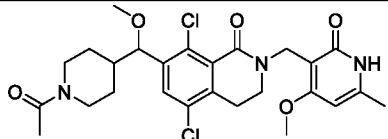
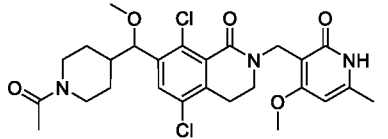
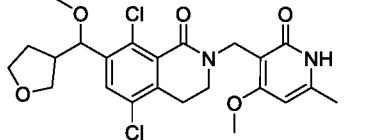
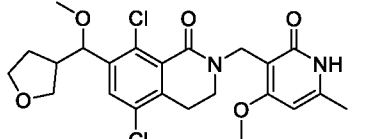
	1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona				
103	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	D	481	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.52 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.97 (dd, J=7.15, 2.87 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.00 - 4.05 (m, 1H), 3.83 - 3.91 (m, 1H), 3.72 (td, J=8.34, 4.10 Hz, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 3H), 3.37 - 3.45 (m, 3H), 2.88 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05 - 2.13 (m, 1H), 1.85 - 1.97 (m, 1H)	Un singur izomer, (R) pe centrul THF, alt centru chiral nedeterminat; Diastereomer al Ex.104; 99% de; timp de retenție 1.088 min pe Chiralcel OJ-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 10% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min
104	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	D	481	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.57 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.91 (dd, J=7.03, 2.87 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.04 - 4.11 (m, 1H), 3.90 (d, J=9.66 Hz, 1H), 3.78 (q, J=8.07 Hz, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 2H), 3.59 (dd, J=11.86, 2.93 Hz, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 3H), 2.88 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.74 - 1.96 (m, 2H)	Un singur izomer, (R) pe centrul THF, alt centru chiral nedeterminat; Diastereomer al Ex.103; 94% de; timp de retenție 1.558 min pe Chiralcel OJ-3 4.6 x 100 mm 3u coloană; 10% MeOH @ 120 bar, 4 mL/min
105	 5,8-dicloro-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	E	481	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.67 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.28-4.29 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 6H), 3.69 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H).	Izomer 1R,2R; Diastereomer al Ex.106; timp de retenție: 3.480 min; coloană: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 um; fază mobilă 40% etanol (0.05% DEA) în CO2
106	 5,8-dicloro-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	E	481	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.60 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 6H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.40 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.55-1.50 (m, 1H).	izomer 1R,2S; Diastereomer al Ex.105; timp de retenție: 2.507 min; coloană: Chiralpak AD-3 150x4.6 mm I.D., 3 um; fază mobilă 40% etanol (0.05% DEA) în CO2

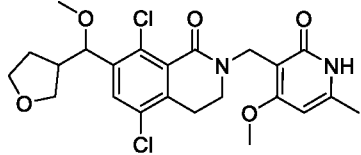
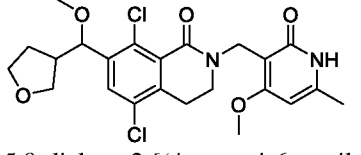
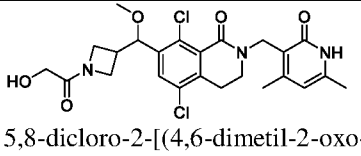
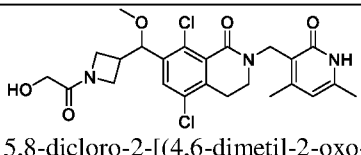
	[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]etil}-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona				
107	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	G	439	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.70-4.72 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.108; 100% ee; timp de retenție 11.41 min; coloană: Pheno Lux Cellulose-2, 150x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% MeOH (0.05% DEA) în CO ₂ ; Debit: 2.0 mL/min
108	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	G	439	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.70-4.72 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.95-2.99 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.107; 99% ee; timp de retenție 15.01 min; coloană: Pheno Lux Cellulose-2, 150x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50% MeOH (0.05% DEA) în CO ₂ ; Debit: 2.0 mL/min
109	 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	I	520	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.03 (br.s., 1H), 7.46 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.74-4.82 (m, 2H), 4.64-4.65 (m, 2H), 3.77-3.79 (m, 1H), 3.68 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 3H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.83-1.86 (m, 1H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.34-1.41 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.110; 100% ee; timp de retenție: 10.42 min; coloană: ChiralpakAD-H 250x4.6 mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5 mL/min
110	 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-	I	520	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.01 (br.s., 1H), 7.47 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.74-4.82 (m, 2H), 4.62-4.65 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.69 (t, J=6 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 3H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.83-1.86 (m, 1H), 1.52-1.58 (m,	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.109; 93% ee; timp de retenție: 11.08 min; coloană: ChiralpakAD-H 250x4.6 mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ;

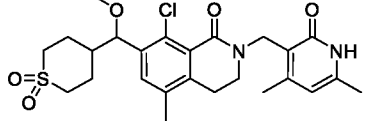
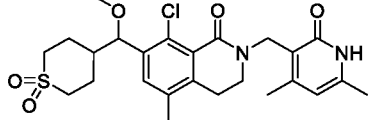
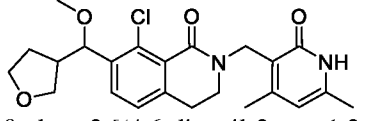
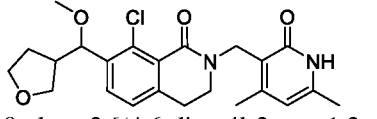
	dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B			2H), 1.34-1.40 (m, 2H).	debit: 2.5 mL/min
111	 5,8-dicloro-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	I	[M+Na] ⁺ 574	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.06 (s, 1H), 7.44 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.62-4.64 (m, 2H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.47-3.53 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.84-2.96 (m, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.70-1.72 (m, 1H), 1.58-1.59 (m, 2H), 1.33-1.46 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.112; 100% ee; timp de retenție: 9.21 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 30% etanol(0.1% etanolamina) în CO ₂
112	 5,8-dicloro-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	I	[M+Na] ⁺ 574	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.98 (s, 1H), 7.44 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.77-4.81 (m, 2H), 4.59-4.64 (m, 2H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 3.47-3.53 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.83-2.96 (m, 3H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.90 (m, 1H), 1.58-1.59 (m, 2H), 1.33-1.48 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.111; 100% ee; timp de retenție: 11.45 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 30% etanol(0.1% etanolamina) în CO ₂
113	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)pirolidin-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	522	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.67 (s.l., 1H), 3.52-3.60 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 3H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.73-2.07 (m, 3H)	amestec de diastereomeri
114		I	511	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.75-4.81 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.98-2.99 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.15 (m,	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.115; 100% ee; timp de retenție: 6.190 min; coloană: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază

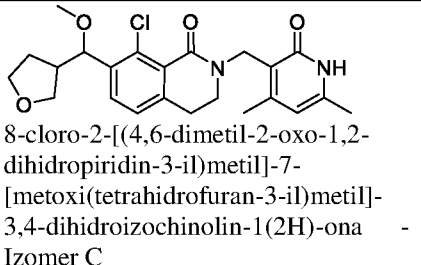
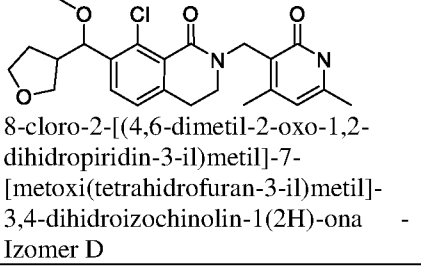
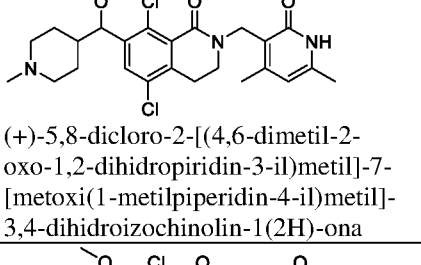
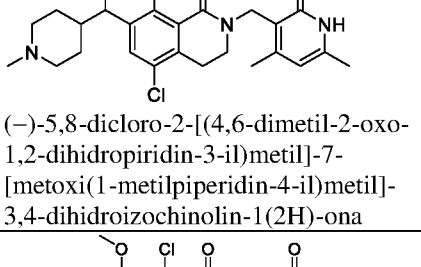
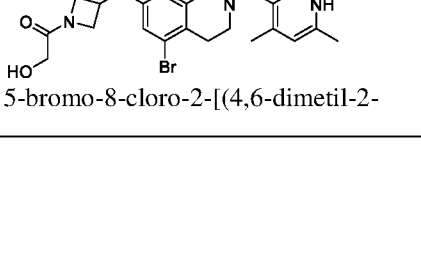
	5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	-		1H), 1.71-1.92 (m, 4H).	mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
115	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	511	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.75-4.76 (m, 2H), 4.66-4.68 (m, 1H), 3.52 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.99 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.09 (m, 1H), 1.71-1.96 (m, 4H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.114; 98% ee; timp de retenție: 6.995 min; coloană: Chiralcel OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
116	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	527	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.70-4.75 (m, 1H), 3.52 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99-3.20 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.117; 100% ee; timp de retenție: 1.170 min; coloană: Chiralcel OJ-3 50*4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
117	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	527	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99-3.20 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.16 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.116; 92% ee; timp de retenție: 1.364 min; coloană: Chiralcel OJ-3 50*4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂

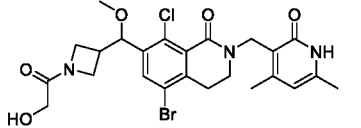
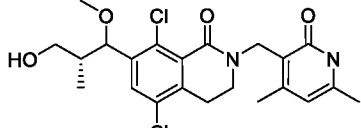
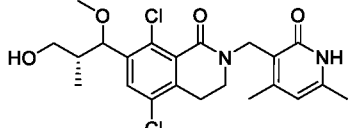
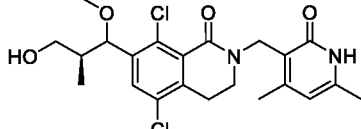
118	 4-[(5,8-dichloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehida - Izomer A	I	522	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.78-4.82 (m, 2H), 4.63 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 3H), 2.46-2.50 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.88-1.89 (m, 1H), 1.26-1.57 (m, 4H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.119; 100% ee; timp de retenție: 7.866 min; coloană: Chiralpak AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 20% metanol (0.1% etanolamina) în CO ₂
119	 4-[(5,8-dichloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)(metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehida - Izomer B	I	522	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.74-4.78 (m, 2H), 4.64 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.41-4.44 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.93-3.01 (m, 3H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.90 (m, 1H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.26-1.57 (m, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.118; 94% ee; timp de retenție: 9.458 min; coloană: Chiralpak AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 20% metanol (0.1% etanolamina) în CO ₂
120	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	I	510	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.85 (d, J=18.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91 (t, J=6 Hz, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93-2.03 (m, 3H), 1.68-1.87 (m, 2H), 1.36 (t, J=10.8 Hz, 1H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.121; 90% ee; timp de retenție: 7.533 min; coloană: AD-H 250×4.6mm I.D., 5 μm; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂
121	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	I	[M+Na] ⁺ 532	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.59 (s, 1H), 10.77 (s.l., 1H), 7.51 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 (d, J=18.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.50-3.52 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.92-3.05 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.13-2.34 (m, 9H), 1.65 (s.l., 1H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.120; 91% ee; timp de retenție: 7.810 min; coloană: AD-H 250×4.6mm I.D., 5 μm; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂

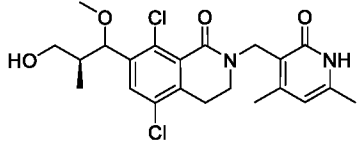
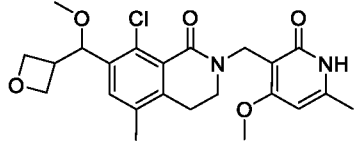
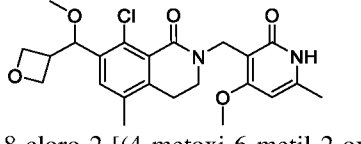
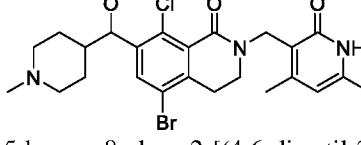
122	 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	536	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.40 (s.l., 1H), 7.45 (d, J=2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.63 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.93-2.96 (m, 3H), 2.36-2.38 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.71-1.72 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 4H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.123; 100% ee; timp de retenție: 9.93 min; coloană: ChiralpakAD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
123	 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	536	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.26 (s.l., 1H), 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.73-4.82 (m, 2H), 4.63 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 3H), 2.36-2.44 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.38-1.71 (m, 5H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.122; 97% ee; timp de retenție: 10.60 min; coloană: ChiralpakAD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
124	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	481	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.35 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78-4.84 (m, 3H), 3.72-3.88 (m, 6H), 3.51-3.70 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.95-2.96 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.70-1.76 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.126; Diastereomer al Ex.125 și Ex.127; 92% ee; timp de retenție: 12.59 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 40/60 hexan(0.1%DEA)/izopropanol(0.1%etanolamină)
125	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	481	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.69 (m, 3H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.127; Diastereomer al Ex.124 și Ex.126; 98% ee; timp de retenție: 13.43 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 70/30 hexan(0.1%DEA)/izopropanol(0.1%etanolamina)

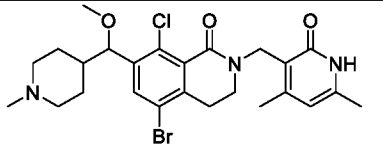
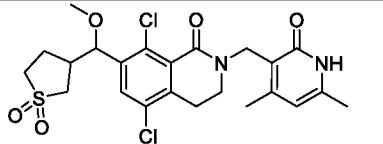
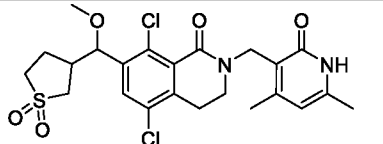
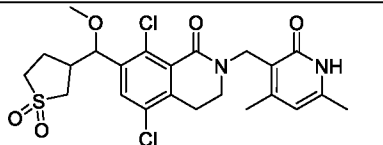
	Izomer B				
126	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer C	I	481	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 3H), 3.87-3.91 (m, 4H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.62-3.63 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94-2.96 (m, 2H), 2.63-2.65 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.96 (m, 1H), 1.80-1.82 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.124; Diastereomer al Ex.125 și Ex.127; 100% ee; timp de retenție: 13.65 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 40/60 hexan(0.1%DEA)/izopropanol(0.1%etanolamina)
127	 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer D	I	481	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.70 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.57-2.59 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.125; Diastereomer al Ex.124 și Ex.126; 99% ee; timp de retenție: 14.76 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 70/30 hexan(0.1%DEA)/izopropanol(0.1%etanolamina)
128	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	[M+Na] ⁺ 530	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.85-4.92 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.09-4.19 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 3H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.46 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.90 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.129; 100% ee; timp de retenție: 8.161 min; coloană: Chiracel OD-H 150x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
129	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	[M+Na] ⁺ 530	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.46 (s.l., 1H), 7.56 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.07-4.74 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.46 (t, J=6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.90 (t, J=6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.128; 96% ee; timp de retenție: 8.511 min; coloană: Chiracel OD-H 150x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂

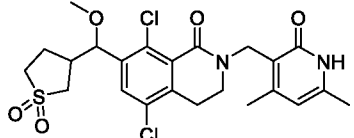
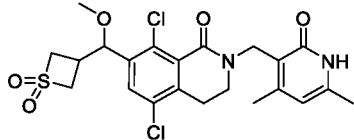
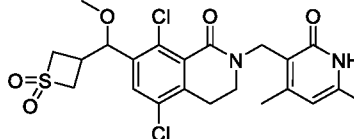
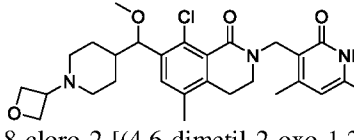
	Izomer B				
130	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	507	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.75 (s.l., 1H), 7.24 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.78-4.83 (m, 2H), 4.69 (d, J=5.20 Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.00 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.75 (t, J=6.00 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03-2.22 (m, 3H), 1.86-2.02 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.131; 99% ee; timp de retenție: 3.455 min; coloană: Chiralpak AD-H 250x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă; 40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
131	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	507	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.75 (s.l., 1H), 7.24 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.78-4.83 (m, 2H), 4.69 (d, J=5.20 Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.00 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 2H), 2.75 (t, J=6.00 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03-2.22 (m, 3H), 1.86-2.02 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.130; 99% ee; timp de retenție: 6.221 min; coloană: Chiralpak AD-H 250x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă; 40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
132	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	431	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.11 (s.l., 1H), 7.47 (d, J=8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.81-4.83 (m, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.64-2.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.81-1.84 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.133; Diastereomer al Ex.135 și Ex.134; 99% ee; timp de retenție: 6.84 min; coloană: ChiralpakAD-H 250x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
133	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	431	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.18 (s.l., 1H), 7.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.81-4.83 (m, 3H), 3.87-3.89 (m, 1H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.82-2.85 (m, 2H), 2.64-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.95-1.97 (m, 1H), 1.80-1.6 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.132; Diastereomer al Ex.135 și Ex.134; 100% ee; timp de retenție: 7.13 min; coloană: ChiralpakAD-H 250x4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂

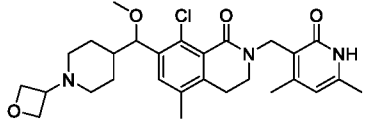
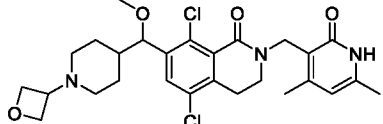
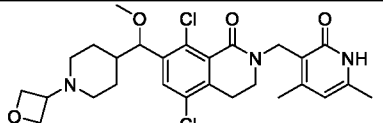
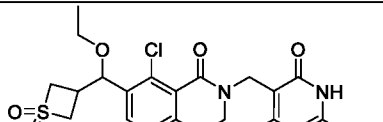
134		I	431	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11.84 (s.l., 1H), 7.47 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.80-4.88 (m, 3H), 3.71-3.88 (m, 3H), 3.63-3.65 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69-1.74 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.135; diastereomer al Ex.132 și Ex.133; 100% ee; timp de retenție: 7.21 min; coloană: ChiralpakAD-H 250×4.6mm I.D., 5 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO_2 ; lungimea de undă: 220 nm
135		I	431	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11.71 (s.l., 1H), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.80-4.88 (m, 3H), 3.83-3.88 (m, 3H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.69-1.74 (m, 2H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.134; Diastereomer al Ex.132 și Ex.133; 99% ee; timp de retenție: 7.32 min; coloană: ChiralpakAD-H 250×4.6mm I.D., 5 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO_2
136		I	492	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.72 (d, $J=4.65$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J=6.24$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99 - 3.10 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (d, $J=11.86$ Hz, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 3H), 1.54 (d, $J=7.70$ Hz, 2H).	$[\alpha]_{\text{D}22} = +70.1^\circ$ ($c=0.2$, MeOH); Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.137; ~99% ee; timp de retenție 10.03 min; coloană: Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3 μ ; fază mobilă: 50% MeOH/DEA în CO_2 , 4 mL/min
137		I	492	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.72 (d, $J=4.65$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J=6.24$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99 - 3.10 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (d, $J=11.86$ Hz, 2H), 1.68 - 1.85 (m, 3H), 1.54 (d, $J=7.70$ Hz, 2H).	$[\alpha]_{\text{D}22} = -59.5^\circ$ ($c=0.2$, MeOH); Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.136; >99% ee; timp de retenție 7.25 min; coloană: Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3 μ ; fază mobilă: 50% MeOH/DEA în CO_2 , 4 mL/min
138		I	554	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, $J=4.00$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.97-4.98 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.22-4.27 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 5H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.52 (t, $J=6.40$ Hz, 2H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.139; 96% ee; timp de retenție: 6.104 min; coloană: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO_2 ;

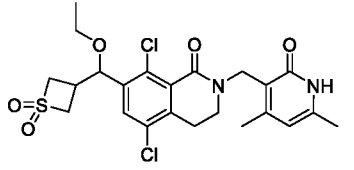
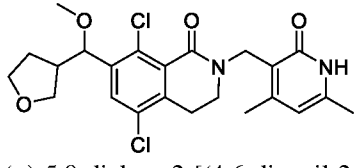
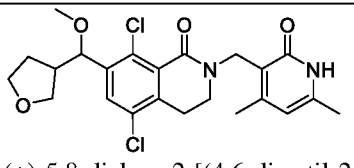
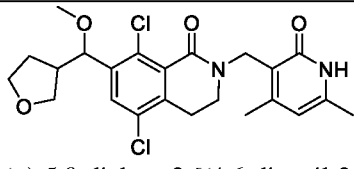
	oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- {[1-(hidroxiacetil)azetidin-3- il](metoxi)metil}-3,4- dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	-			debit: 2.5mL/min
139	 5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2- oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- {[1-(hidroxiacetil)azetidin-3- il](metoxi)metil}-3,4- dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	554	^1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (d, J=4.00 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.92-4.98 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.22-4.27 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 5H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.52 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.98-3.00 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.138; 98% ee; timp de retenție: 6.403 min; coloană: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂ ; debit: 2.5mL/min
140	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo- 1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- [(2R)-3-hidroxi-1-metoxi-2- metilpropil]-3,4-dihidroizochinolin- 1(2H)-ona - Izomer A	I	[M+Na] ⁺ 475	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (s.l., 1H), 7.47 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.38 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.40-3.50 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H), 0.78 (d, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer (2R), alt stereocentru necunoscut; Enantiomer al Ex.142; Diastereomer al Ex.143 și Ex.141; 95% ee; timp de retenție 6.36 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
141	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo- 1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- [(2R)-3-hidroxi-1-metoxi-2- metilpropil]-3,4-dihidroizochinolin- 1(2H)-ona - Izomer B	I	[M+Na] ⁺ 475	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s.l., 1H), 7.42 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.27-3.28 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 1H), 0.66 (d, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer (2R), alt stereocentru necunoscut; Enantiomer al Ex.143; Diastereomer al Ex.140 și Ex.142; 99% ee; timp de retenție 7.69 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5 μ m; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂
142	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo- 1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- [(2S)-3-hidroxi-1-metoxi-2- metilpropil]-3,4-dihidroizochinolin- 1(2H)-ona - Izomer A	I	[M+Na] ⁺ 475	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.56 (s.l., 1H), 7.47 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.66 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.40-3.50 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H), 0.78 (d, J=6.4 Hz, 3H).	Un singur izomer (2S), alt stereocentru necunoscut; Enantiomer al Ex.140; Diastereomer al Ex.143 și Ex.141; 100% ee; timp de retenție: 6.64 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5 μ m; fază

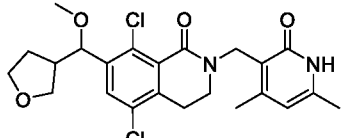
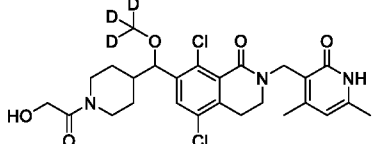
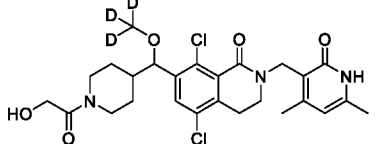
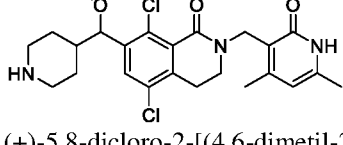
	1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-1-metoxi-2-metilpropil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A				mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
143	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-1-metoxi-2-metilpropil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	I	453	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.57 (s.l., 1H), 7.42 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.83 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.40-3.50 (m, 5H), 3.16 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 1H), 0.66 (d, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer (2S), alt stereocentru necunoscut; Enantiomer al Ex.141; Diastereomer al Ex.142 și Ex.140; 98% ee; timp de retenție: 7.43 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂
144	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(oxetan-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	I	447	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.06 (s.l., 1H), 7.26 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.75-4.79 (m, 3H), 4.62-4.68 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.37-3.47 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.74 (d, J=3.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.145; 100% ee; timp de retenție: 5.041 min; coloană: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
145	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(oxetan-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	I	447	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.26 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.11-5.12 (m, 1H), 4.76-4.78 (m, 3H), 4.62-4.68 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.37-3.47 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.74-2.75 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.144; 99% ee; timp de retenție: 5.168 min; coloană: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
146	 5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	I	538	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.45 (s.l., 1H), 7.55 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.70-4.73 (m, 2H), 4.58 (d, J=4.40Hz, 1H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.86-2.89 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H), 1.83-1.88(m, 1H), 1.74-1.79 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.147; 100% ee; timp de retenție: 4.177 min; coloană: Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂

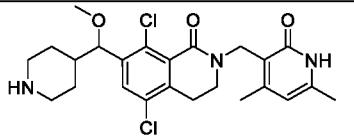
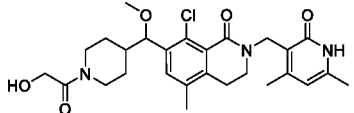
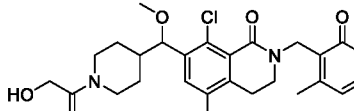
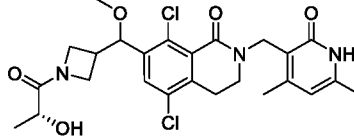
	3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	-			
147	 5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	538	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.82 (s.l., 1H), 7.57 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.58 (d, J=4.40Hz, 1H), 3.57-3.60- (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.01-3.07 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.146; 100% ee; timp de retenție: 4.202 min; coloană: Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
148	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidrotiophen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	[M+Na] ⁺ 535	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.25 (s.l., 1H), 7.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.71-4.85 (m, 3H), 3.60-3.76 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 1H), 2.88-3.16 (m, 5H), 2.79 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.151; Diastereomer al Ex.149 și Ex.150; 97% ee; timp de retenție: 1.865 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 15% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
149	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidrotiophen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	[M+Na] ⁺ 535	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.79 (s.l., 1H), 7.48 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.70-4.84 (m, 3H), 3.61-3.74 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 2H), 2.96 (t, J=6.27 Hz, 2H), 2.74-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.94-2.19 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.150; Diastereomer al Ex.148 și Ex.151; 100% ee; timp de retenție: 1.949 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 15% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
150	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidrotiophen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	[M+Na] ⁺ 535	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.61 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.68-4.86 (m, 3H), 3.58-3.77 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.96 (t, J=6.15 Hz, 2H), 2.75-2.94 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.96-2.21 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.149; Diastereomer al Ex.148 și Ex.151; 97% ee; timp de retenție: 2.253 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 15% metanol (0.05% DEA) în CO ₂

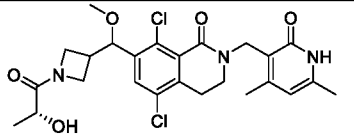
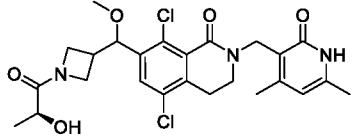
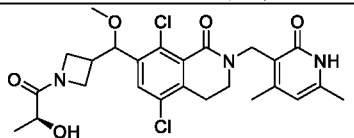
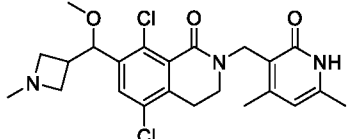
	dioxidotetrahidrotiophen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer C	-			
151	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidrotiophen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer D	I	[M+Na] ⁺ 535	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.72 (s.l., 1H), 7.43 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.71-4.86 (m, 3H), 3.58-3.78 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 4H), 2.87-3.19 (m, 5H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 2H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.148; Diastereomer al Ex.149 și Ex.150; 100% ee; timp de retenție: 2.596 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 15% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
152	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	499	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.47 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.93 (d, J=4.8, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 1H), 3.67-3.79 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.153; 100% ee; timp de retenție 5.106 min; coloană: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
153	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	499	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.47 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.93 (d, J=4.8, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.05-4.08 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.152; 100% ee; timp de retenție 4.69 min; coloană: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
154	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(8-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer E	I	514	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56-4.70 (m, 6H), 3.42-3.53 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.72-2.87 (m, 5H), 2.31 (s, 6H), 2.25-2.28 (m, 3H), 1.64-1.83 (m, 5H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.155; 99% ee; timp de retenție: 4.001 min; coloană: Chiralpak AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂

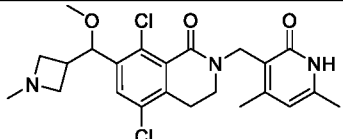
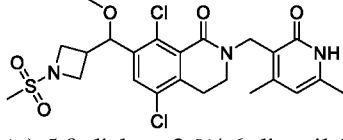
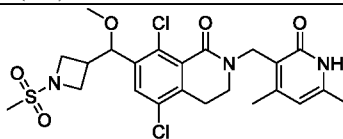
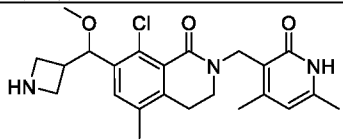
	{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	-			
155	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	514	^1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.54-4.69 (m, 6H), 3.41-3.51 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.73-2.86 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.64-1.86 (m, 5H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.154; 96% ee; timp de retenție: 4.312 min; coloană: Chiralpak AD-3 100x4.6mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
156	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	I	534	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.57 (s.l., 1H), 7.44 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.50-4.65 (m, 3H), 4.45-4.50 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.46 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.30-3.35 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.157; 100% ee; timp de retenție: 2.263 min; coloană: Chiralpak AY 100x4.6 mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
157	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	I	534	^1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s.l., 1H), 7.44 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.50-4.65 (m, 3H), 4.45-4.50 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.46 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.30-3.35 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.89 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 1H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.156; 100% ee; timp de retenție: 3.339 min; coloană: Chiralpak AY 100x4.6 mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
158	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	I	513	^1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.26 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.03 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.03-4.04 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 3H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (t, J=7 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.159; 100% ee; timp de retenție: 2.535 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100x4.6mm I.D., 3 μ m; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂

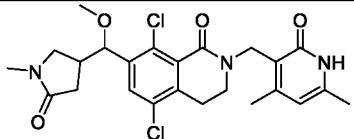
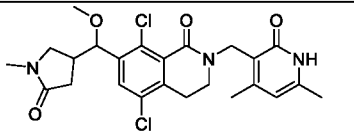
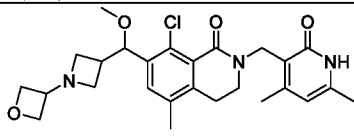
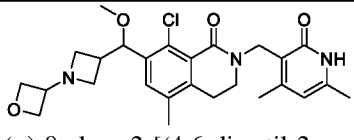
	dioxidothietan-3-il)(etoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A				
159	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-il)(etoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	513	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.35 (s.l., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.02 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.77-4.8 (m, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.03-4.04 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 3H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.94-2.97 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.25 (t, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.158; 100% ee; timp de retenție: 22.782 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
160	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	I	465	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.58 (t, J=7.83 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.99 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93-2.05 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H) Un proton acoperit de solvent.	[α] _D = -48.0° (c 0.1 MeOH), >99% ee; Stereochimie absolută și relativă nedeterminat; Enantiomer al Ex.161; Diastereomer al Ex.162 și Ex.163
161	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	I	465	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.58 (t, J=7.82 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.99 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H) Un proton acoperit de solvent.	[α] _D = +74.7° (c 0.1 MeOH), 90% ee, Stereochimie absolută și relativă nedeterminat; Enantiomer al Ex.160; Diastereomer al Ex.162 și Ex.163
162	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-	I	465	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.76-3.90 (m, 3H), 3.70 (q, J=7.50 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.97-3.03 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.62-1.81 (m, 2H) Un proton acoperit de solvent.	[α] _D = -68.8° (c 0.1 MeOH); >99% ee; Stereochimie absolută și relativă nedeterminat; Enantiomer al Ex.163; Diastereomer Ex.160 și Ex.161

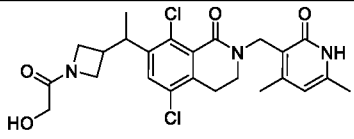
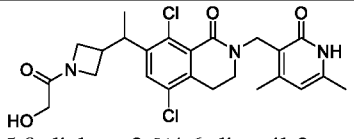
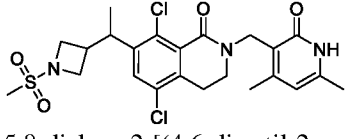
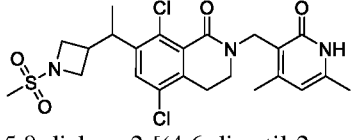
	[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]- 3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer C				
163	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer D	I	465	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.61 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.76-3.91 (m, 3H), 3.70 (q, J=7.58 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.96-3.03 (m, 2H), 2.60 (sxt, J=7.38 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.63-1.81 (m, 2H) Un proton acoperit de solvent.	[α] _D = +59.4° (c 0.1 MeOH); >99% ee; Stereochimie absolută și relativă nedeterminat; Enantiomer al Ex.162; Diastereomer al Ex.160 și Ex.161
164	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il][(2H ₃)metiloxi]metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	539	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.54 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 4.12-4.27 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.99 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.31-1.54 (m, 3H)	[α] _D = -36.9° (c 0.1 MeOH); Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.165; (-) izomer al racematului Ex. 70
165	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il][(2H ₃)metiloxi]metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	539	¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7.54 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (d, J=5.62 Hz, 1H), 4.43-4.56 (m, 1H), 4.12-4.27 (m, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.53 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.99 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 2.49-2.67 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.86-2.01 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.32-1.56 (m, 3H)	[α] _D = +139.1° (c 0.1 MeOH); Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.164; (+) izomer a racematului Ex. 70
166	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	478	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.42 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.51 (d, J=5.50 Hz, 1H), 3.43 - 3.45 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.87 (t, J=5.59 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.45 - 1.74 (m, 2H), 1.20 - 1.40 (m, 3H) Patru protons acoperit de solvent	[α] _D = +73.0° (c 0.1 MeOH); 97% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.167

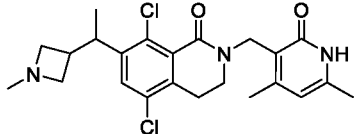
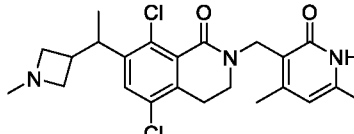
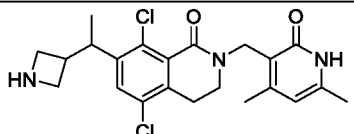
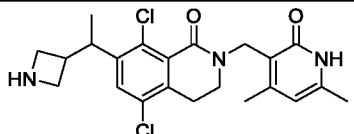
	dihidroizochinolin-1(2H)-ona				
167	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	478	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.43 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.54 -4.58 (m, 2H), 4.52 (d, J=5.72 Hz, 1H), 3.46 (t, J=5.94 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.83 - 3.00 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.62 - 1.72 (m, 1H), 1.51 - 1.62 (m, 1H), 1.29 - 1.42 (m, 1H), 1.19 - 1.28 (m, 2H). Doi protoni acoperiți de solvent	[α] _D = -59.7° (c 0.1 MeOH); 99% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.166
168	 (+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	516	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (s.l., 1H), 7.26 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.52-4.62 (m, 3H), 4.44 (s.l., 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.57-3.71 (m, 1H), 3.40 (s.l., 2H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (t, J=11.88 Hz, 1H), 2.72 (t, J=5.94 Hz, 2H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.15-1.37 (m, 3H)	[α] _D = +60.2° (c 0.1 MeOH); 99% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.169
169	 (-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	516	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (s.l., 1H), 7.26 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.51-4.60 (m, 3H), 4.44 (s.l., 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 1H), 3.40 (s.l., 2H), 3.08 (s, 3H), 2.82 (t, J=11.99 Hz, 1H), 2.72 (t, J=5.94 Hz, 2H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.16-1.36 (m, 3H)	[α] _D = -31.2° (c 0.1 MeOH); ~80% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.168
170	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2R)-2-hidroxiopropanoil]azetidin-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	522	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.55 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.00 (dd, J=4.89, 5.87 Hz, 1H), 4.91 (d, J=4.89 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.02-4.24 (m, 3H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 3.46 (t, J=5.99 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.94-3.04 (m, 1H), 2.90 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.85 Hz, 3H)	[α] _D = +123.5° (c=0.1, MeOH); >99% de; Un singur diastereomer ce conține (R)-2-hidroxiopropanamida; alt centru chiral nedeterminat; Enantiomer al Ex.173 Diastereomer al Ex.171 și Ex.172

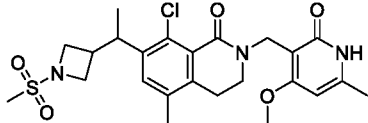
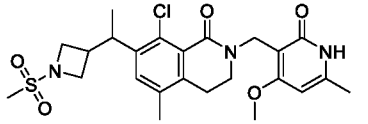
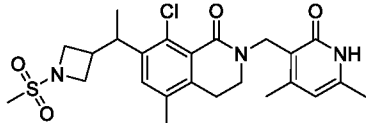
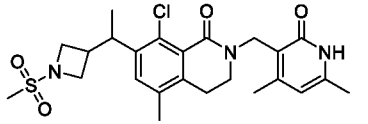
171	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2R)-2-hidroxiopropanoil]azetidin-3-il}(metoksi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	522	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.55 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.97 (dd, J=6.05, 15.34 Hz, 1H), 4.91 (t, J=6.42 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.17-4.29 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 3.70-3.86 (m, 2H), 3.46 (t, J=5.62 Hz, 2H), 3.21 (d, J=1.96 Hz, 3H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.90 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.14 (dd, J=4.34, 6.66 Hz, 3H)	$[\alpha]_D = -110.6^\circ$ (c=0.1, MeOH); >99% de; Un singur diastereomer ce conține (R)-2-hidroxiopropanamida; alt centru chiral nedeterminat; Enantiomer al Ex.172 Diastereomer al Ex.170 și Ex.173
172	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2S)-2-hidroxiopropanoil]azetidin-3-il}(metoksi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	522	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 7.55 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.96 (dd, J=6.11, 15.41 Hz, 1H), 4.90 (t, J=6.36 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.68-3.87 (m, 2H), 3.46 (t, J=5.87 Hz, 2H), 3.21 (d, J=1.96 Hz, 3H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.89 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.14 (dd, J=4.16, 6.60 Hz, 3H).	$[\alpha]_D = +69.5^\circ$ (c=0.1, MeOH); >99% de; Un singur diastereomer ce conține (S)-2-hidroxiopropanamida; alt centru chiral nedeterminat; Enantiomer al Ex.171 Diastereomer al Ex.173 și Ex.170
173	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2S)-2-hidroxiopropanoil]azetidin-3-il}(metoksi)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	522	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.54 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.00 (t, J=5.26 Hz, 1H), 4.91 (d, J=4.89 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.01-4.26 (m, 3H), 3.77-3.90 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.46 (t, J=5.87 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.90 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.36 Hz, 3H)	$[\alpha]_D = -105.1^\circ$ (c=0.1, MeOH); ~88% de; Un singur diastereomer ce conține (S)-2-hidroxiopropanamida; alt centru chiral nedeterminat; Enantiomer al Ex.170 Diastereomer al Ex.172 și Ex.171
174	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoksi(1-metilazetidin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	464	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.48 (s.l., 1H), 7.47 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 (d, J=7.09 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.46 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 4H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 3H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	$[\alpha]_D = +88.5^\circ$ (c=0.1, MeOH); >99% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.175

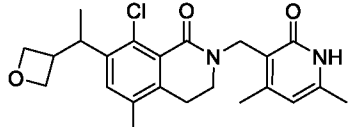
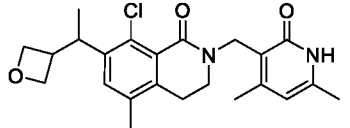
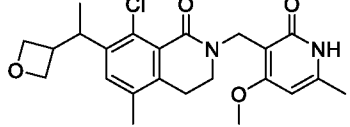
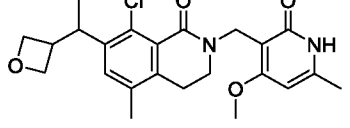
175	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilazetidin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	464	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.48 (s.l., 1H), 7.47 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.89 (d, J=7.09 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.46 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 4H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.79-2.94 (m, 3H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	$[\alpha]_D = -70.2^\circ$ (c=0.1, MeOH); >99% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.174
176	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	528	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.61 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.87 (d, J=5.14 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (t, J=7.46 Hz, 1H), 3.75-3.87 (m, 2H), 3.67 (t, J=8.31 Hz, 1H), 3.45 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.89 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	$[\alpha]_D = +104.4^\circ$ (c=0.2, MeOH); >99% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.177
177	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	528	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.61 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.87 (d, J=5.14 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (t, J=7.34 Hz, 1H), 3.76-3.86 (m, 2H), 3.67 (t, J=8.31 Hz, 1H), 3.45 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.89 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	$[\alpha]_D = -111.7^\circ$ (c=0.1, MeOH); ~97% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.176
178	 (±)-7-[azetidin-3-il(metoxi)metil]-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	430	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.37 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.99 (d, J=5.50 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79-3.95 (m, 2H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.46 (t, J=5.99 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (dd, J=7.76, 14.12 Hz, 1H), 2.81 (t, J=5.93 Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.25 (s, 3H)	amestec racemic

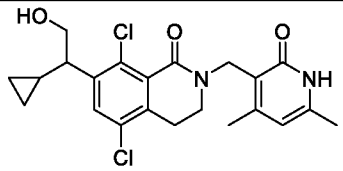
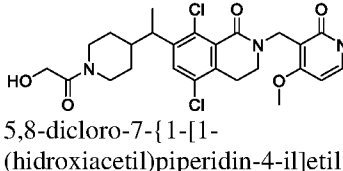
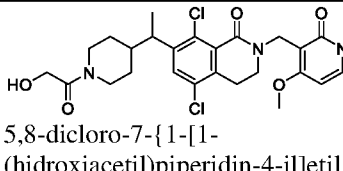
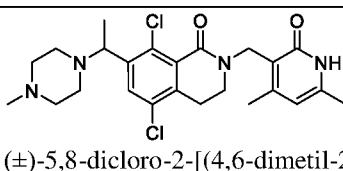
179	 (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metil-5-oxopirolidin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	492	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s.l., 1H), 7.55 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.74 (d, J=5.87 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.47 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (dd, J=6.36, 9.54 Hz, 1H), 2.90 (t, J=5.87 Hz, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07-2.16 (m, 4H) Un proton acoperit de semnalul apei.	[α] _D = +51.2° (c=0.1, MeOH); >99% de; Stereochimie absolută și relativă nedeterminat; Enantiomer al Ex.180
180	 (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metil-5-oxopirolidin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	492	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.74 (d, J=6.11 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.47 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (dd, J=6.24, 9.66 Hz, 1H), 2.90 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08-2.16 (m, 4H) Un proton acoperit de semnalul apei.	[α] _D = -69.5° (c=0.1, MeOH); ~99% de; Stereochimie absolută și relativă nedeterminat; Enantiomer al Ex.179
181	 (+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	486	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.52 (s.l., 1H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.91 (d, J=6.85 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.52 (t, J=6.48 Hz, 2H), 4.28-4.38 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.40 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 4H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.68-2.79 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	[α] _D = +110.8° (c=0.1, MeOH); ~99% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.182
182	 (-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)azetidin-3-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	I	486	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (s.l., 1H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.91 (d, J=7.09 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.52 (t, J=6.48 Hz, 2H), 4.33 (td, J=5.93, 8.19 Hz, 2H), 3.66 (quin, J=5.93 Hz, 1H), 3.40 (t, J=5.99 Hz, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (t, J=7.46 Hz, 1H), 3.00 (t, J=6.97 Hz, 1H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	[α] _D = -85.3° (c=0.1, MeOH); >99% ee; Stereochimie absolută nedeterminată; Enantiomer al Ex.181

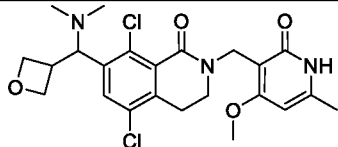
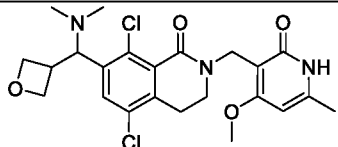
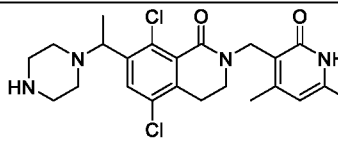
183	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	J	492	¹ H RMN (400 MHz,CDCl ₃) δ 11.37 (s.l., 1H), 7.17 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 4H), 3.57-3.74 (m, 4H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.01-2.88 (m 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.01 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.184; 96% ee; timp de retenție: 2.459 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
184	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetidin-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	J	492	¹ H RMN (400 MHz,CDCl ₃) δ 11.70 (s.l., 1H), 7.17 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.22-4.38 (m, 1H), 3.89-4.00 (m, 4H), 3.55-3.75 (m, 4H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.99-2.86 (m 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.01 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.183; 94% ee; timp de retenție: 2.661 min; coloană: Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
185	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	J	[M+Na] ⁺ 534	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.59 (s.l., 1H), 7.55 (s, 1H), 5.89 (s.l., 1H), 4.57 (s.l., 2H), 3.97 (s.l., 2H), 3.77 (d, J=12.30 Hz, 2H), 3.62 (s.l., 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (s.l., 2H), 2.15 (d, J=14.05 Hz, 6H), 1.13 (d, J=6.02 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.186; 100% ee; timp de retenție 5.299 min; coloană: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
186	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	J	[M+Na] ⁺ 534	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.57 (s.l., 1H), 7.55 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (t, J=8.03 Hz, 2H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.62 (d, J=9.29 Hz, 2H), 3.44 (s.l., 2H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (d, J=6.02 Hz, 2H), 2.15 (d, J=16.56 Hz, 6H), 1.13 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.185; 99% ee; timp de retenție 5.807 min; coloană: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂

187	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	J	448	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 (s.l., 1H), 6.14 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.13 (d, J=7.53 Hz, 2H), 3.77-4.02 (m, 3H), 3.68 (d, J=10.29 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.88-3.01 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.188; 100% ee; timp de retenție 5.295 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
188	 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidin-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	J	448	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.09 (t, J=8.41 Hz, 1H), 3.73-3.89 (m, 3H), 3.53 (t, J=6.27 Hz, 2H), 3.44 (t, J=8.53 Hz, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 2.97 (q, J=5.77 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.187; 100% ee; timp de retenție 5.420 min; coloană: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
189	 7-[1-(azetidin-3-il)etil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	J	[M+Na] ⁺ 456	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.12 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.33-5.37 (m, 1H), 4.89-4.93 (m, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 3H), 3.65-3.70 (m, 3H), 3.19-3.23 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.80 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.190; 100% ee; timp de retenție 6.673 min; coloană: Chiralcel OD-3 150x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
190	 7-[1-(azetidin-3-il)etil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	J	434	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.15 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.33-5.37 (m, 1H), 4.82-4.92 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 3H), 3.65-3.70 (m, 3H), 3.19-3.23 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.15 (d, J=6.80 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer Ex.189; 97% ee; timp de retenție 5.996 min; coloană: Chiralcel OD-3 150x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂

191	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	J	508	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.23 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.10 (t, J=8.03 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74-3.85 (m, 3H), 3.46 (dd, J=6.78, 8.03 Hz, 1H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.02 (dd, J=6.78, 17.32 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.77 (t, J=6.27 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.192; 96% ee; timp de retenție 4.765 min; coloană: Chiralpak AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
192	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	J	[M+Na] ⁺ 530	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.23 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.74 (d, J=1.25 Hz, 2H), 4.10 (t, J=8.16 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.86 (m, 3H), 3.46 (dd, J=6.65, 7.91 Hz, 1H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.191; 100% ee; timp de retenție 5.207 min; coloană: Chiralpak AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
193	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer A	J	492	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.33 (s.l., 1H), 6.96 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.72-4.87 (m, 2H), 4.10 (t, J=8.03 Hz, 1H), 3.69-3.84 (m, 3H), 3.60 (t, J=6.02 Hz, 2H), 3.50 (t, J=7.28 Hz, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.194; 100% ee; timp de retenție 5.024 min; coloană: Chiralpak AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂
194	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]etil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona - Izomer B	J	492	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.82 (s.l., 1H), 6.96 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.72-4.87 (m, 2H), 4.09 (t, J=8.03 Hz, 1H), 3.67-3.84 (m, 3H), 3.60 (t, J=6.02 Hz, 2H), 3.50 (t, J=7.28 Hz, 1H), 2.89 (d, J=9.29 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (t, J=6.15 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.78 Hz, 3H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.193; 95% ee; timp de retenție 5.219 min; coloană: Chiralpak AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% etanol (0.05% DEA) în CO ₂

195	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	J	415	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.67 (s.l., 1H), 6.91 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.86 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.80 (2H, s), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.30 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.60 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.25-3.40 (m, 1H), 2.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.196; 99% ee; timp de retenție: 2.854 min; coloană: OJ-3 100x4.6 mm I.D., 3 um; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
196	 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	J	415	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.72 (s.l., 1H), 6.91 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.86 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.31 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.60 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.25-3.40 (m, 1H), 2.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.195; 99% ee; timp de retenție: 3.078 min; coloană: OJ-3 100x4.6 mm I.D., 3 um; fază mobilă: 5-40% metanol (0.05% DEA) în CO ₂
197	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	J	431	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.75 (s.l., 1H), 6.89 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.80-4.88 (m, 3H), 4.57-4.61 (m, 2H), 4.28 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.86-3.93 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 3H), 2.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.198; 97% ee; timp de retenție: 1.521 min; coloană: Chiralpak AD-3 150x4.6mm I.D., 3um; fază mobilă: 40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂
198	 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	J	431	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.39 (s.l., 1H), 6.90 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.81-4.89 (m, 3H), 4.57-4.61 (m, 2H), 4.30 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.87-3.94 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 3H), 2.71 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.8 Hz, 3H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.197; 94% ee; timp de retenție: 2.081 min; coloană: Chiralpak AD-3 150x4.6mm I.D., 3um; fază mobilă: 40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂

199	 (±)-5,8-dicloro-7-(1-ciclopropil-2-hidroxietyl)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	J	435	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 2.96 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.79-2.86 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.11-1.22 (m, 1H), 0.64-0.74 (m, 1H), 0.35-0.50 (m, 2H), 0.02-0.11 (m, 1H)	amestec racemic
200	 5,8-dicloro-7-{1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]etil}-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	J	536	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.19 (s, 1H), 7.23 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 5H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.201; 90% ee; timp de retenție 26.03 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μ; fază mobilă: 50/50 hexan(0.1% DEA)/etanol(0.1% etanolamina)
201	 5,8-dicloro-7-{1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]etil}-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	J	536	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.03 (s, 1H), 7.23 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 4H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 5H).	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer Ex.200; 97% ee; timp de retenție: 51.00 min; coloană: Chiralpak AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm; fază mobilă: 50/50 hexan(0.1% DEA)/etanol(0.1% etanolamina);
202	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	K	477	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 2H), 4.01 (q, J=6.3 Hz, 1H), 3.63 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.90 (d, J=3.5 Hz, 2H), 2.42 (s.l., 6H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.79 (s.l., 2H), 1.24 (d, J=6.5 Hz, 3H)	amestec racemic

203	 5,8-dicloro-7-[(dimetilamino)(oxetan-3-il)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer A	K	480	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.34 (br.s., 1H), 7.43 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.61-4.88 (m, 4H), 4.48 (d, J=10.04 Hz, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.21 (t, J=6.90 Hz, 1H), 3.82-3.95 (m, 3H), 3.49 (d, J=1.76 Hz, 3H), 2.89 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 6H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.204; 88% ee; timp de retenție 3.994 min; coloană: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂
204	 5,8-dicloro-7-[(dimetilamino)(oxetan-3-il)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona Izomer B	K	480	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12.32 (s.l., 1H), 7.46 (s.l., 1H), 5.96 (s, 1H), 4.57-4.88 (m, 4H), 4.50 (s.l., 1H), 4.28 (t, J=6.90 Hz, 1H), 4.19 (d, J=6.27 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s.l., 3H), 2.88 (s.l., 2H), 2.37 (s.l., 4H), 2.15 (s.l., 5H)	Un singur izomer, stereochimie absolută necunoscută; Enantiomer al Ex.203; 97% ee; timp de retenție 4.325 min; coloană: Chiralpak AD-3 100×4.6mm I.D., 3μm; fază mobilă: 5-40% izopropanol (0.05% DEA) în CO ₂
205	 (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(piperazin-1-il)etil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona	K	463	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 2H), 4.02 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.90 (s.l., 6H), 2.55 (s.l., 2H), 2.42 - 2.31 (m, 5H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.5 Hz, 3H)	amestec racemic

Date și Testări BiologicePurificarea TS și mutantului EZH2 Y641N

TS și mutantul EZH2 au fost purificați utilizând aceeași procedură. Genele pentru proteinele EZH2, EED, SUZ12, și RBBP4 au fost clonate în vectori pBacPAK9 (Clontech). RBBP4 a fost FLAG-mărcată la capătul N-terminal. Exprimările baculovirusului acestor proteine au fost utilizate pentru a co-infecța celulele de insecte SF9. Peletele de celule de insecte au fost lizate într-o soluție tampon ce conține 25mM Tris pH8.0, 300mM NaCl, 0.5mM TCEP, inhibitor de protează fără EDTA complet (Roche), 0.1% NP-40. Supernatantul din lizat a fost incubat cu rășină anticorp **FLAG® M2** (Sigma). Rășina a fost spălată pe coloana cromatografică și eluată cu 0.2 mg/ml FLAG peptidă. Eluatul a fost incubat cu nucleazele omnicleave (Epicentre Technologies) la 4°C peste noapte, apoi concentrat și încărcat într-o coloană Superdex 200 (GE Healthcare). Coloana Superdex 200 a fost eluată cu 25mM Tris pH8.0, 150mM NaCl, 0.5mM TCEP. Frațiile ce conțineau complexul PRC2 au fost extrase.

Protocolul Testării Nucleozomului: (Același protocol a fost folosit pentru testarea EZH2 Y641N TS și mutant)

A. Prepararea compusului

1. Se prepară 10 mM de soluție de stocare în 100 % DMSO din material solid
2. Se diluează serial 10 mM de soluție de stocare fie 2 sau 3 ori în 100% DMSO pentru a genera compuși pentru o doză cu răspuns de 11 puncte

B. Prepararea reagentului

1. Se pregătește o soluție tampon de testare 1x ce conține 100 mM Tris pH 8.5, 4 mM DTT și 0.01% Tween-20
2. Se diluează oligonucleozomii HeLa și histona recombinantă H1 purificate (New England Biolabs) soluție tampon de testare la 1.67x.
3. Se diluează complexul proteic PRC2 4 (EZH2, EED, SUZ12, RbAp48) la 3.5x în soluție tampon de testare.
4. Se pregătește 10x ^3H soluție SAM în soluție tampon de testare utilizând 0.94 $\mu\text{Ci/godeu}$ de SAM radioactiv (Perkin Elmer) și suficient SAM neetichetat (Sigma) pentru 1.5 μM concentrație finală.
5. Se diluează TCA la 20% în apă DI.

C. Reacția enzimatică

1. Condițiile reacției finale sunt complex proteic PRC2 4 la 4 nM când se utilizează EZH2 TS sau 6 nM când se utilizează Y641N mutant EZH2, 1.5 μM SAM, 25 $\mu\text{g/mL}$ oligonucleozomii, 50 nM rH1 într-un volum de reacție 50 μL .
2. Se adaugă 1 μL de compus diluat la placa de testare (plăci din polipropilen cu baza în formă de V cu 96 de godeuri) sau 1 μL de DMSO pentru godeurile de control.
3. Se adaugă 30 μL de nucleozomi pe placa de testare.
4. Se adaugă 14 μL de complex proteic fie PRC2 4 TS sau Y641N mutant pe placa de testare
5. Se adaugă 5 μL de ^3H SAM pentru a porni reacția.
6. Se oprește reacția după 60 minute cu adăugarea de 100 μL de 20% TCA
7. Se transferă 150 μL de reactive diluată pe o placă de filtrare pregătită (Millipore #MSIPN4B10).
8. Se aplică vacuum asupra plăcii de filtrare pentru a filtra amestecul de reacție prin membrană.
9. Se spală placa de filtrare cu 5x200 μL de PBS, se usucă și uscare într-un cuptor timp de 30 minute.
10. Se adaugă 50 μL de fluid de scintilație microscint-20 (Perkin Elmer) la fiecare godeu, se așteaptă 30 minute și se numără pe un contor de scintilație lichidă.
11. Unii compuși au fost testați sub condiții SAM ridicate. În acest caz, testul este precum este descis mai sus cu excepția faptului că reacția conține 15 μM SAM. SAM este adăugat la test ca un depozit 3.3x cu un total de 14.5 uCi/godeu.

D. Analiza datelor.

1. Valorile IC_{50} au fost determinate prin potrivirea datelor într-o ecuație cu 4 parametri IC_{50} utilizând programe de calculator de potrivire a curbei de proprietate.
2. Pentru compușii testați sub condiții SAM ridicate, valorile K_i^{app} s-au obținut prin potrivirea curbei de răspuns la dozaj la un model pentru inhibiția competitivă utilizând programe de calculator de potrivire a curbei de proprietate.

Prepararea oligonucleozomilor HeLa:Reagenți

- Pelelet de celule: 15L HeLa S3 (Accelgen) + 6L HeLa S3 (proprii)
- Mnase (Worthington Biochemicals)

Echipamente

- SW-28 Rotor
- Omogenizator Dounce / B Pistil

Soluții tampon

- Lizat: 20 mM Hepes pH 7.5, 0.25M Sucroză, 3 mM $MgCl_2$, 0.5% Nonidet P-40, 0.5 mM TCEP, 1 Tabletă de protează Roche
- B: 20 mM Hepes pH7.5, 3 mM $MgCl_2$, 0.5mM EDTA, 0.5 mM TCEP, 1 Tabletă de protează Roche
- MSB: 20 mM Hepes pH7.5, 0.4 M NaCl, 1mM EDTA, 5% v/v Glicerină, 0.5 mM TCEP, 0.2mM PMSF
- LSB: 20 mM Hepes pH7.5, 0.1M NaCl, 1mM EDTA, 0.5mM TCEP, 0.2 mM PMSF
- NG: 20 mM Hepes pH7.5, 1 mM EDTA, 0.4m NaCl, 0.2 mM PMSF, 0.5 mM TCEP
- Depoazitare: 20 mM Hepes pH7.5, 1mM EDTA, 10% Glicerină, 0.2 mM PMSF, 0.5 mM TCEP

Protocol

A. Nuclee

1. Se resuspendă ~10L peletă în 2x40 mL lizat utilizând omogenizator dounce
2. Se rotește 3000xg 15'
3. Se repetă 2
4. Se resuspendă peletul în 2x40 mL B
5. Se rotește 3000xg 15'

B. Resuspendarea Nucleelor

1. Se resuspendă peletul în 2x40 mL MSB. Spin 5000xg 20'
2. Se resuspendă peletul în 2x15 mL HSB
3. Se extrag și omogenizează 40 Lovituri pentru a împărți AND-ul
4. Se pelează 10000xg 20'
5. Se dializează O/N 4°C în LSB cu excepția Lotului A care a fost dializat LSB la 50mM NaCl pentru 3 ore

C. Digestia Mnazei

Testarea digestiei Mnazei (200ul)

1. Se încălzește 37°C pentru 5 minute
2. Se adaugă $CaCl_2$ la 3mM și se adaugă 10U de Mnază
3. La 37°C timp de 30 de minute de ia câte o probă de 25μL fiecare 5 minute
4. Se procesează reacția cu 1 μL 0.5M EDTA, 40 μL H_2O , 15 μL 10% SDS, 10 μL 5M NaCl, și 100 μL vortexare cu fenol-cloroform după fiecare adăugare
5. Se învârtă 5' 13k
6. Se pornesc 5 μL de fază apoasă 1% gel de agaroză
7. Se notează timpul în care se obțin fragmentele ~2kb
8. Se selectează 15 minute pentru A & B și 20 minute pentru C & D pentru intensificare

Se adaugă NaCl la 0.6M

D. Gradient Zaharoză 1

1. Se toarnă 6x 34 mL de gradient de la 5 la 35% zaharoză în NG utilizând un purificator AKTA în 38.5 mL tubuti polialomer
2. Se conduc ~4.0mL deasupra digestiei MN1
3. Se rotește 26k 16 ore 4°C
4. Se iau fracții de 2 mL de deasupra
5. Se pun pe Pagina de Gel
6. Se dializează fracțiile 7-14 O/N 4°C în 4L LSB cu excepția Lotului D care a fost 2x 2 ore
7. Se repetă 3X

E. Finalul

1. Se extrag toate și se concentrează în Amicon (oarecum tulbure)
2. Se adaugă 10% Glicerină

3. Se torc/răsucesc 5K 15'
4. 1.8 mg/mL la 80 mL pentru 144mg Total

Activitate Biologică

- 5 Activitatea biologică a exemplor selectate în testarea nucleozomului EZH2 sunt prezentate în Tabelele 3. Datele sunt prezentate ca valoarea IC_{50} (μM) sau K_i^{app} (μM) a Y641N EZH2 TS și Mutant așa cum este indicat.

Tabel 2.

Nr. Ex.	Testarea nucleozomului EZH2 TS IC_{50} (μM)	Testarea nucleozomului EZH2 TS (10X SAM) K_i (μM)	Testarea nucleozomului EZH2 Mutant Y641N IC_{50} (μM)
1	0.001		0.003
2	0.002		0.004
3	0.066		0.302
4	0.316		1.954
5		0.033	0.189
6		0.019	0.136
7		0.171	1.617
8		0.652	5.016
9		0.005	0.035
10	0.326		1.980
11	0.038		0.174
12		0.004	0.016
13		0.003	0.018
14	0.008		0.040
15		0.003	0.019
16		0.004	0.040
17	0.035		0.125
18	0.126	0.115	0.995
19	0.013	0.010	0.132
20	0.011		0.053
21	0.015		0.109
22	7.817		95.165
23	0.009		0.067
24	0.004		0.008
25	0.084		0.693
26	0.027		0.057
27	0.037		0.300
28	0.126		1.894
29	0.017		0.107
30	0.004		0.020
31	0.004		0.006
32	0.093		1.133
33	0.012		0.070
35	0.002	0.000	0.002
36	0.105	0.136	0.443
37	0.001		0.002
38	0.378		0.740
39	0.040		0.242
40	0.006		0.024
41	0.012		0.082
42	0.012		0.102
43		0.039	0.348

MD 4820 B1 2022.08.31

128

44		0.022	0.144
45		0.103	0.345
46		0.121	0.423
47		0.138	0.847
48		0.008	0.050
49		0.215	0.996
50		0.077	0.129
51		0.000	0.002
52		0.298	1.038
53		0.001	0.017
54		0.004	0.012
55		0.162	0.843
56		0.000	0.004
57		0.406	1.352
58		0.057	0.513
59		0.025	0.155
60		0.031	0.180
61		0.031	0.127
62		0.035	0.262
63		0.528	4.104
64		0.007	0.043
65		0.006	0.047
66		0.009	0.081
67		1.599	19.543
68		0.007	0.074
69		0.417	4.308
70		0.000	0.006
71		0.000	0.003
72		0.041	0.128
73		0.000	0.002
74		0.005	0.051
75		0.002	0.020
76		0.005	0.043
77		0.022	0.132
78		0.004	0.040
79		0.017	0.133
80		0.001	0.007
81		0.0002	0.003
82		0.006	0.131
83		0.0004	0.004
84		0.0002	0.002
85		0.052	0.238
86		0.061	0.637
87		0.00001	0.002
88		0.028	0.122
89		0.008	0.088
90		0.459	5.634
91		0.001	0.023
92		0.001	0.009
93		0.159	1.332
94		0.323	4.870
95		0.001	0.012
96		0.204	2.99
97		0.003	0.027
98		1.22	8.72
99		0.003	0.017
100		0.309	3.73

MD 4820 B1 2022.08.31

129

101		0.0003	0.007
102		0.018	0.178
103		0.052	0.320
104		0.673	7.77
105		0.0008	0.013
106		0.0006	0.008
107		0.0019	0.018
108		0.0017	0.016
109		0.086	0.911
110		0.00004	0.002
111		0.00002	0.001
112		0.021	0.125
113		0.0008	0.005
114		0.016	0.152
115		0.0003	0.005
116		0.071	0.340
117		0.0004	0.005
118		0.0001	0.003
119		0.015	0.100
120		0.002	0.014
121		0.029	0.255
122		0.073	0.236
123		0.0002	0.005
124		0.058	0.892
125		0.0009	0.008
126		0.056	0.165
127		0.0002	0.0022
128		0.184	1.167
129		0.0008	0.008
130		0.220	1.99
131		0.0007	0.005
132		0.001	0.013
133		0.837	8.635
134		0.131	1.926
135		0.002	0.014
136		0.0001	0.003
137		0.133	1.166
138		0.046	0.249
139		0.0005	0.0085
140		0.103	1.17
141		0.002	0.016
142		0.008	0.109
143		0.276	1.77
144		0.0002	0.005
145		0.070	0.272
146		0.0001	0.0035
147		0.128	0.543
148		0.056	0.439
149		0.539	2.267
150		0.0001	0.003
151		0.0008	0.009
152		0.0003	0.004
153		0.416	3.10
154		0.0446	0.553
155		0.0013	0.027
156		0.375	1.711
157		0.0006	0.009

158		0.578	5.13
159		0.0016	0.017
160		0.021	0.086
161		0.0004	0.004
162		0.148	2.971
163		0.0004	0.004
164		0.200	1.971
165		0.0003	0.005
166		0.0002	0.002
167		0.062	0.850
168		0.0007	0.008
169		0.0151	0.070
170		0.0008	0.014
171		0.328	2.63
172		0.0008	0.012
173		0.016	0.206
174		0.0006	0.013
175		0.085	1.00
176		0.0003	0.005
177		0.049	0.282
178		0.003	0.020
179		0.001	0.009
180		0.390	2.16
181		0.001	0.041
182		2.23	9.15
183		0.056	0.517
184		0.0006	0.005
185		0.001	0.012
186		0.014	0.240
187		0.001	0.010
188		0.014	0.151
189		0.0007	0.006
190		0.016	0.100
191		0.0003	0.005
192		0.117	0.605
193		0.001	0.010
194		0.044	0.309
195		0.046	0.216
196		0.0002	0.003
197		0.033	0.062
198		0.00001	0.001
199		0.003	0.037
200		0.0001	0.002
201		0.007	0.037
202		0.016	0.207
203		0.055	0.204
204		0.002	0.062
205		0.0007	0.008

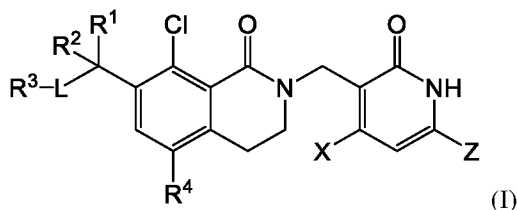
Toate publicațiile și cererile de brevet citate în specificație sunt incorporate aici prin referință în întregime. Cu toate că invenția descrisă anterior a fost descrisă într-un anumit nivel de detalizare prin intermediul ilustrărilor și exemplelor, va fi foarte clar specialiștilor în domeniu în lumina învățămintelor acestei invenții că anumite schimbări și modificări pot fi făcute fără a se abate de la spiritul sau domeniul revendicărilor însoțitoare.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WO 2012/142513 A1 2012.10.18

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula (I):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
unde:

R^1 este selectat din grupul ce constă din F, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, $C(O)R^5$, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^2 este H, F sau C_1 - C_4 alchil;

L este o legătură sau o C_1 - C_4 alchilenă;

R^3 este selectat din grupul ce constă din C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 , și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^4 este H, halo sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;

R^5 este C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O, sau $C(O)R^{13}$;

R^8 este C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

R^9 este H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

R^{10} și R^{11} sunt independent H sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{14} ;

R^{12} este selectat din grupul ce constă din C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{14} și R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

2. Compusul sau sarea conform revendicării 1, unde R^2 este H.

3. Compusul sau sarea conform revendicării 1 sau 2, unde R^4 este Cl, F, Br sau CH_3 .

4. Compusul sau sarea conform revendicării 1, 2 sau 3, unde X este CH_3 , OCH_3 sau $OCHF_2$ și Z este CH_3 .

5. Compusul sau sarea conform oricărei din revendicările 1 - 4, unde R^1 este C_1 - C_4 alcoxi substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 .

6. Compusul sau sarea conform revendicării 5, unde C_1 - C_4 alcoxi menționat este OCH_3 .

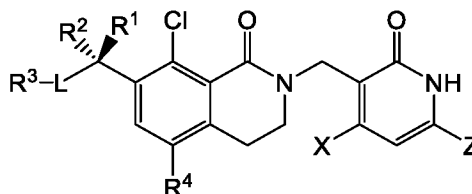
7. Compusul sau sarea conform oricărei din revendicările 1 - 4, unde R^1 este C_1 - C_4 alchil

substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 .

8. Compusul sau sarea conform oricărei din revendicările 1 - 7, unde L este o legătură și R^3 este heterociclic cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

9. Compusul sau sarea conform revendicării 8, unde heterociclic cu 3-12 membri menționat este selectat din grupul ce constă din oxetanil, tetrahydrofuranil și tetrahydropiranyl, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

10. Un compus cu formula (I-A):



(I-A)

conform revendicării 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, unde:

R^1 este C_1 - C_4 alcoxi;

R^2 este H;

L este o legătură;

R^3 este heterociclic cu 3-12 membri, substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^4 este H sau Cl;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O, sau $C(O)R^{13}$;

fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

11. Compusul sau sarea conform revendicării 10, unde R^3 este heterociclic cu 3-12 membri selectat din grupul ce constă din oxetanil, tetrahydrofuranil și tetrahydropiranyl, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

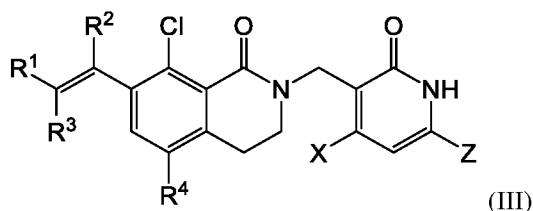
12. Un compus, conform revendicării 1, care este 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

13. Un compus, conform revendicării 12, care este 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona.

14. Un compus, conform revendicării 1, care este 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

15. Un compus, conform revendicării 1, care este 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-ona, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

16. Un compus cu formula (III):



(III)

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

unde:

R^1 și R^3 luați împreună formează un heterociclic cu 3-12 membri substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 ;

R^2 este H, F sau C_1 - C_4 alchil;

R^4 este H, halo sau C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^6 ;

fiecare R^6 este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi;

fiecare R^7 este independent C_1 - C_4 alchil, OH, F, CN, C_1 - C_4 alcoxi, =O, CHO, $C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} sau heterociclic cu 3-6 membri;

fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil, unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat este substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} ;

fiecare R^{15} este independent OH, F, CN sau C_1 - C_4 alcoxi; și

X și Z sunt independent C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 fluoroalchil, C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoroalcoxi.

17. Compusul sau sarea conform revendicării 16, unde R^1 și R^3 luați împreună formează un heterociclic cu 3-12 membri selectat din grupul ce constă din azetidinil, pirolidinil, piperidinil și homopiperidinil, fiecare substituit opțional cu unul sau mai mulți R^7 .

18. Compusul sau sarea conform revendicării 17, unde R^7 este CHO, $C(O)R^{13}$ sau SO_2R^{13} și fiecare R^{13} este independent C_1 - C_4 alchil substituit opțional cu unul sau mai mulți R^{15} .

19. O compoziție farmaceutică, care cuprinde un compus conform oricărei din revendicările 1 - 18, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil.

20. O metodă pentru tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect, care include administrarea la subiect a unei cantități terapeutice acceptabile a unui compus conform oricărei din revendicările 1 - 18, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

21. Metodă, conform revendicării 20, unde creșterea anormală a celulelor este cancer.

22. Metodă, conform revendicării 20 sau 21, unde subiectul este un om.

23. Un compus, conform oricărei din revendicările 1 - 18, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare în tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect.

24. O combinație a compusului, conform oricărei din revendicările 1-18 sau a unei sari farmaceutic acceptabile a acestuia și a unui sau mai multor agenți anti-cancer suplimentari.

AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII
MOLDOVA

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2016 0136	(32) Data de prioritate recunoscută: 2014.06.17; 2015.05.04
(22) Data depozit: 2015.06.05	Raport de documentare internațională: ☒ da
(85) Data deschiderii fazei naționale: 2016.12.02	
(86) Cerere internațională: PCT/IB2015/054272, 2015.06.05	
(87) Publicarea cererii internaționale: WO 2015/193765 A1, 2015.12.23	
(71) Solicitant: PFIZER INC., US	
(54) Titlu: Compuși dihidroizochinolinonici substituiți	
II. Clasificarea obiectului invenției:	
(51) Int.Cl: <i>C07D 401/14</i> (2006.01)	<i>A61K 31/47</i> (2006.01)
<i>C07D 405/14</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>C07D 401/06</i> (2006.01)	
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)	
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): <i>C07D 401/14 C07D 405/14 C07D 401/06 A61K 31/47 A61P 35/00</i> Dihidroizochinoline, dihidroizochinolinone cancer, EZH2 "Worldwide" (Espacenet): <i>C07D 401/14 C07D 405/14 C07D 401/06 A61K 31/47 A61P 35/00</i> Dihydroisoquinoline derivatives, dihydroisoquinolinone, EZH2 modulators, cancer, abnormal cell growth EA, CIS (Eapatis): <i>C07D 401/14 C07D 405/14 C07D 401/06 A61K 31/47 A61P 35/00</i> Производные дигидроизохинолина, дигидроизохинолинон, аномальный клеточный рост, рак, EZH2	
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	
Google Scholar https://ardi.research4life.org/	

V. Documente considerate a fi relevante													
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate											
A, D, C	WO 2012/142513 A1 2012.10.18	1-20											
X, P	MD a 2015 0052 A2 2015.12.31	1-12, 16-20											
* categoriile speciale ale documentelor citate: <table border="1"> <tr> <td>A – document care definește stadiul anterior general</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>D – document menționat în descrierea cererii de brevet</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare</td> <td>C – document considerat ca cea mai apropiată soluție</td> </tr> <tr> <td>& – document, care face parte din aceeași familie de brevete</td> </tr> <tr> <td>P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate</td> <td>L – document citat cu alte scopuri</td> </tr> </table>			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
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, 2022.03.16													
Examinator, LEVITCHI Svetlana 