



MD/EP 3233862 T2 2019.11.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3233862 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 487/04 (2006.01.01)
A61K 31/5025 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0191 (22) Data de depozit: 2015.12.18 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15810784.7, 2015.12.18 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3233862, 2019.07.03 (31) Numărul cererii prioritare: 14199322 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.12.19 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 11/2019, 2019.11.30 (80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 27/2019, 2019.07.03 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2018, 2018.01.31
(71) Solicitant: Janssen Pharmaceutica NV, BE (72) Inventatori: MEVELLEC Laurence Anne, FR; MEERPOEL Lieven, BE; COUPA Sophie, FR; PONCELET Virginie Sophie, FR; PILATTE Isabelle Noelle Constance, FR; PASQUIER Elisabeth Therese Jeanne, FR; BERTHELOT Didier Jean-Claude, FR; QUEROLLE Olivier Alexis Georges, FR; MEYER Christophe, FR; ANGIBAUD Patrick Rene, FR; DEMESTRE Christophe Gabriel Marcel, FR; MERCEY Guillaume Jean Maurice, FR (73) Titular: Janssen Pharmaceutica NV, BE (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion	

(54) Derivați ai imidazopiridazinei în calitate de inhibitori ai pI3Kbeta

(57) Rezumat:

1

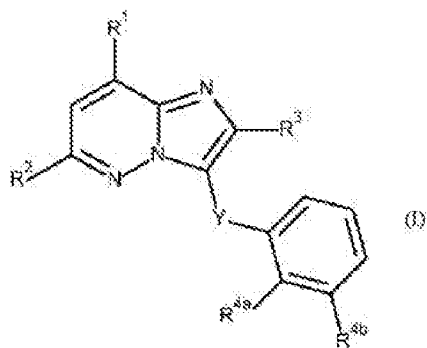
Prezenta invenție se referă la derivați de imidazopiridazină substituiți cu Formula (I), în care variabilele au sensul definit în revendicări. Compușii conform prezentei invenții sunt utili ca inhibitori pI3K beta. Invenția se referă, de asemenea, la procedee de preparare a unor astfel de compuși noi, la compoziții

2

farmaceutice care cuprind compușii menționați ca ingredient activ, precum și la utilizarea compușilor menționați ca medicament.

MD/EP 3233862 T2 2019.11.30

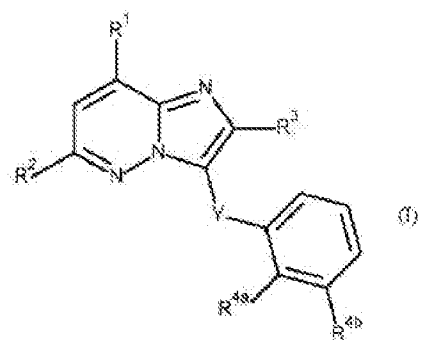
Revendicări: 16

**(54) Imidazopyridazine derivatives as p13Kbeta inhibitors****(57) Abstract:**

1

The present invention relates to substituted imidazopyridazine derivatives of Formula (I) wherein the variables have the meaning defined in the claims. The compounds according to the present invention are useful as p13K β inhibitors. The invention further relates to processes for preparing such novel compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds as an active ingredient as well as the use of said compounds as a medicament.

2



Claims: 16

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)****Domeniul invenției**

Prezenta invenție se referă la derivați de imidazopiridazină substituiți, utili ca inhibitori de PI3K β . Invenția se referă, în plus, la procedee de preparare a acestor compuși, la compoziții farmaceutice care cuprind compuși menționați ca ingredient activ, precum și la utilizarea compușilor menționați ca medicament.

Contextul invenției

Există trei clase de fosfoinozitolidă-3-kinaze (PI3K-uri): clasa I, clasa II și clasa III. PI3K-urile din clasa I sunt cele mai asociate cu cancerul uman [K.D Courtney, R.B. Corcoran și J.A. Engelman (2010), Jurnal de oncologie clinică., 28; 1075]. Fosfoinozitolidă-3-kinazele (PI3K-uri) din clasa I sunt împărțite în 2 subclase: clasa I_A, compusă dintr-o subunitate catalitică p110 (p110a, p110b sau p110d) și o subunitate de reglare p85 (p85a, p55a și p50a, p85b sau p55g), și clasa I_B PI3K reprezentată de subunitatea catalitică p110g și de subunitățile de reglare p101 și p84 [B. Vanhaesebroeck și M.D. Waterfield (1999) Cercetare celulară experimentală., 253, 239-254]. PI3K-urile din clasa I_A sunt activate într-o varietate de tumori solide și nesolide prin mutația sau ștergerea PTEN-ului supresor tumoral (omolog de fosfatază și tensină), sau, în cazul p110a, prin activarea mutațiilor [K.D Courtney, R.B. Corcoran și J.A. Engelman (2010), Jurnal de oncologie clinică., 28; 1075]. PI3K-urile pot fi activate, de asemenea, de către receptorul tirozin kinazelor (RTK-uri); p110b poate fi activat de către receptorii de cuplare a proteinei G [K.D Courtney, R.B. Corcoran și J.A. Engelman (2010), Jurnal de oncologie clinică., 28; 1075]. Odată activată, fosfoinozitolidă-3-kinazele catalizează fosforilarea fosfatidilului 4,5-difosfat, care conduce la generarea de fosfatidil, 3, 4, 5-trifosfat (PIP3) [Zhao L., Vogt P. K. (2008) Oncogene 27, 5486-5496]. PTEN antagonizează activitatea PI3K-urilor prin defosforilarea PIP3 [Myers M. P., Pass I., Batty I. H., Van der Kaay J., Stolarov J. P., Hemmings B. A., Wigler M. H., Downes C. P., Tonks N. K. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 95, 13513-13518]. PIP3 generat de activarea PI3K sau susținut prin inactivarea PTEN, se leagă la un subset de domenii de legare a lipidelor la ținte din aval, cum ar fi domeniul de omologie cu pleckstrina al oncogenei Akt, recrutându-l astfel în membrana plasmatică [Stokoe D., Stephens L. R., Copeland T., Gaffney P. R., Reese C. B., Pictor G. F., Holmes A. B., McCormick F., Hawkins P. T. (1997) Science 277, 567-570]. Odată ajuns la membrana plasmatică, Akt fosforilează mai multe molecule efectoare care sunt implicate în numeroase procese relevante biologic, cum ar fi metabolismul, diferențierea, proliferarea, longevitatea și apoptoza [D. R. Calnan și A. Brunet (2008) Oncogene 27; 2276].

Mai multe studii sugerează un rol cheie al p110b în tumorile cu deficit de PTEN. De exemplu, inactivarea genetică a p110b, dar nu a p110a, este capabilă să blocheze formarea tumorii și activarea Akt determinată de pierderea Pten în prostata anterioară la un model de șoarece [Jia S, Liu Z, Zhang S, Liu P, Zhang L, Lee SH, Zhang J, Signoretti S, Loda M, Roberts TM, Zhao JJ. Natura 2008; 454: 776-9]. Mai mult, alte studii au arătat că un subset de linii de celule tumorale umane cu deficit de PTEN este sensibil la inactivarea p110b, mai degrabă decât cea a p110a [Wee S, Wiederschain D, Maira SM, Loo A, Miller C, deBeaumont R, Stegmeier F, Yao YM, Lengauer C (2008) Proc. Natl. Acad. Sci (SUA); 105 13057]. Deficitul de PTEN, fie prin inactivare genetică, fie prin exprimare redusă, apare în mod frecvent în cancerle umane, cum ar fi, printre altele, GBM, cancer endometrial, pulmonar, mamă, și cancer de prostată [K.D Courtney, R.B. Corcoran și J.A. Engelman (2010), Jurnal de oncologie clinică., 28; 1075].

Aceste studii sugerează că tratamentul cancerului cu deficit de PTEN, cu agenți care inhibă p110b poate fi benefic din punct de vedere terapeutic. În plus față de rolul său în cancer, p110b poate fi o țintă pentru terapia antitrombotică. A fost raportat că inhibarea PI3Kb în modelele de șoarece poate împiedica contacte de adeziune stabile ale integrinei $\alpha_{IIb}\beta_3$, care elimină formarea de trombi ocluzivi fără prelungirea timpului de sângerare [S. P. Jackson și colab. (2005) Nature Medicine., 11, 507-514]. Mai mult, calea fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinazei (PI3K) / AKT este frecvent activată în timpul progresiei cancerului de prostată (PCa) prin pierderea sau mutația genei omolog de fosfatază și tensină (PTEN). Urmand calea receptorului androgenic (AR), este al doilea motor important al creșterii PCa. Combinația cu terapia hormonală a îmbunătățit eficacitatea agenților de țintire a PI3K/AKT în modelele PCa cu PTEN negativ. Suprareglarea genelor țintă AR la inhibarea PI3K/AKT sugerează o intersecție compensatorie între căile PI3K-AR care, pentru un tratament cu eficacitate optimă, ar putea necesita țintirea concomitentă a axei AR [Marques RB și colab., Eficacitate mare a terapiei combinate folosind inhibitori de PI3K/AKT cu privare de androgeni în modele preclinice de cancer de prostată. Eur Urol (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.053>]. Prin urmare, inhibitorii de PI3K β

pot fi combinați în mod avantajos cu terapii anti-androgenice, incluzând antagoniști ai receptorului de androgen, și inhibitori ai biosintezei androgenilor în cancerle de prostată cu PTEN negativ.

WO 2009/060197 dezvăluie imidazopiridazine pentru utilizare ca inhibitori ai protein kinazei. WO 2012/116237 dezvăluie entități heterociclice care modulează activitatea kinazei PI3. WO 2011/123751 descrie compuși heterociclici ca inhibitori selectivi ai activității PI3K.

WO 2011/058109 se referă la o serie de derivați pirolici biciclici și imidazolici fuzionați ca inhibitori ai kinazei.

WO 2011/022439 dezvăluie entități heterociclice care modulează activitatea kinazei PI3. WO 2008/014219 descrie derivați de tiozolidindionă ca inhibitori de kinază PI3. WO 2013/028263 se referă la derivați de pirazolopirimidină ca inhibitori de kinază PI3. WO 2012/047538 se referă la derivați de benzimidazol ca inhibitori de kinază PI3. WO 2013/095761 se referă la derivați de imidazopiridină ca inhibitori de kinază PI3. US 2013/0157977 se referă la derivați de acid boric benzimidazol ca inhibitori de kinază PI3.

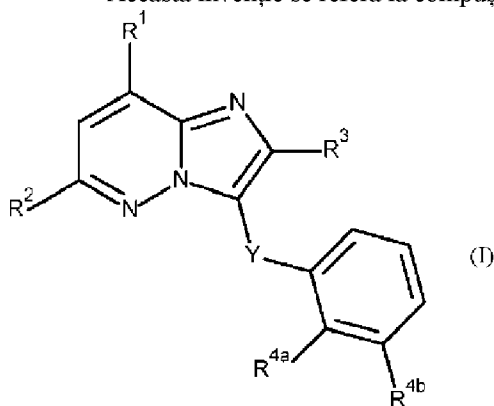
WO 2007/038314 dezvăluie compuși heterociclici utili ca modulatori ai kinazei. WO 2008/030579 descrie modulatori ai kinazei IRAK. WO 2009/091374 și WO 2008/008539 se referă la derivați heterociclici fuzionați pentru profilaxia și tratamentul bolilor, cum ar fi bolile mediate de HGF. WO 2014/078211 dezvăluie compuși heteroaromatici ca modulatori ai kinazei PI3. WO 2008/138834 se referă la imidazopiridazine substituie ca inhibitori de lipid kinază PI3K. WO 2010/007099 descrie derivați de 2-aminoimidazo[1,2-b]piridazină ca inhibitori de PI3K. WO 2011/047770 dezvăluie derivați de pirazolopirimidină ca inhibitori de PI3K.

Astfel, există o necesitate puternică de noi inhibitori de kinază PI3K β , deschizând astfel noi căi pentru tratamentul sau prevenirea cancerului, în special, a cancerului cu deficit de PTEN, mai ales a cancerului de prostată. În consecință, un obiect al prezentei invenții este acela de a furniza astfel de compuși.

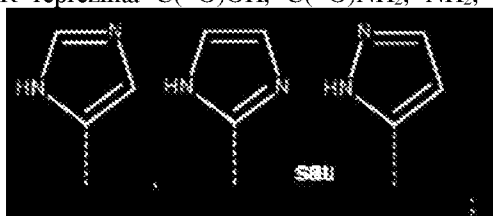
Rezumatul invenției

A fost găsit că compușii din prezenta invenție sunt utili ca inhibitori de PI3K β . Compușii conform invenției și compozițiile acestora, pot fi utile pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancer, boli autoimune, boli cardiovasculare, boli inflamatorii, boli neurodegenerative, alergii, pancreatită, astm, insuficiență de mai multe organe, boli renale, agregarea trombocitelor, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei, leziuni pulmonare, și altele asemenea.

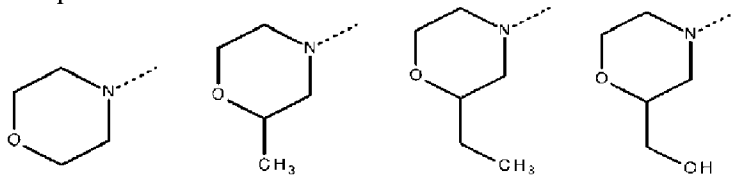
Această invenție se referă la compuși cu formula (I)



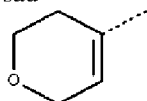
tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, în care R¹ reprezintă -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



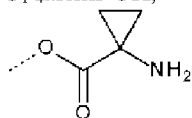
R² reprezintă



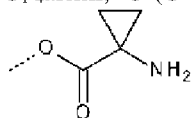
sau



- 5 R³ reprezintă C₁₋₄alchil; -CH(OH)-CH₂-R^q; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



- 10 și -NH-C₁₋₄alchil-OH;
R^q reprezintă halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



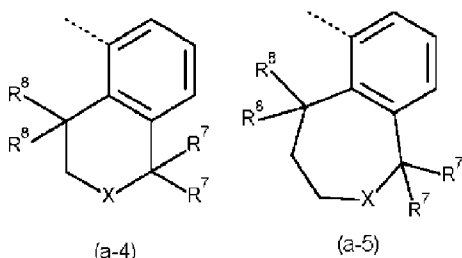
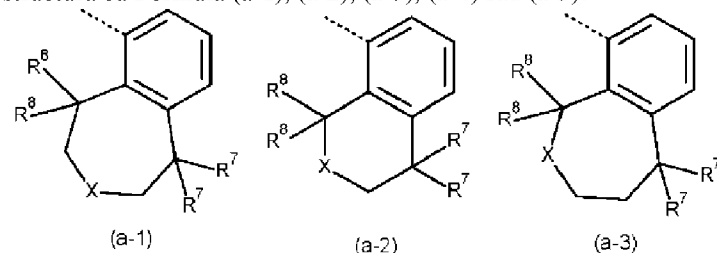
- 15 sau -NH-C₁₋₄alchil-OH;

Y reprezintă -CH₂- sau NH-;

R^{4a} reprezintă hidrogen, C₁₋₄alchil, Het^a, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^a;

- 20 R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma împreună cu ciclul fenil la care sunt atașați o structură cu Formula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) sau (a-5):



- 25

X reprezintă -NH-, -O- sau -N(C₁₋₃alchil)-;

ambii substituenți R⁷ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen, fluor și metil; sau ambii substituenți R⁷ sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, un ciclopropil, ciclobutil sau oxetanil;

ambii substituenți R^8 sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen și metil; sau ambii substituenți R^8 sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, un ciclopropil, ciclobutil sau oxetanol;

R^5 reprezintă hidrogen, C_{1-6} alchil, sau C_{1-6} alchil substituit cu un -OH;

5 R^6 reprezintă hidrogen, C_{1-6} alchil, sau C_{1-6} alchil substituit cu un -OH;

Ar reprezintă fenil opțional substituit cu hidroxi;

fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; heterociclicul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unul sau doi substituenți, selectat
10 fiecare, în mod independent, din grupul constând din C_{1-4} alchil, -S(=O)₂- C_{1-6} alchil, hidroxi, - C_{1-4} alchil-S(=O)₂- C_{1-6} alchil, și C_{1-4} alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterociclicului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

Ciclul B reprezintă ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(-O)_p și N; ciclobutilul, ciclopentilul, ciclohexilul sau heterociclicul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți C_{1-4} alchil, cu un C_{1-4} alchil și un substituent hidroxi, sau
15 cu un substituent hidroxi;

p reprezintă 1 sau 2;

20 și oxizii de N, sărurile de adiție, și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

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

A fost găsit că compușii din prezenta invenție inhibă PI3Kβ și, prin urmare, pot fi utili pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul bolilor, cum ar fi cancer, tulburări
25 autoimune, boli cardiovasculare, boli inflamatorii, boli neurodegenerative, alergii, pancreatită, astm, insuficiență de mai multe organe, boli renale, agregarea trombocitelor, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea greței, leziuni pulmonare, și altele asemenea.

Unii dintre compușii din prezenta invenție pot suferi metabolism într-o formă mai activă in vivo (promedicamente).

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

În special, compușii cu formula (I) și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, pot fi adecvate pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru
35 tratamentul cancerului.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor cu Formula (I) și a oxizilor de N, a sărurilor de adiție și a solvațiilor acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru inhibarea PI3Kβ, pentru tratamentul sau prevenirea cancerului.

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

45 **Descriere detaliată**

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

Atunci când orice variabilă apare de mai multe ori într-un element constitutiv sau în orice formulă (de ex., Formula (I)), definiția sa la fiecare apariție este independentă de definiția sa la orice
50 altă apariție.

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

Persoana de specialitate va înțelege că termenul „opțional substituit” înseamnă că atomul sau radicalul indicat în expresia care folosește „opțional substituit” poate să fie sau să nu fie înlocuit
60 (aceasta înseamnă substituit sau, respectiv, nesubstituit).

Atunci cand doi sau mai mulți substituenți sunt prezenți într-un fragment, ei pot, dacă nu este indicat altfel sau dacă nu este clar din context, să înlocuiască hidrogenii de pe același atom, sau ei pot să înlocuiască atomi de hidrogen de pe atomi diferiți din fragment.

Pentru persoana de specialitate va fi clar că, dacă nu este indicat altfel sau dacă nu este clar din context, un substituent al unei grupări heterociclicil poate înlocui orice atom de hidrogen de pe un atom de carbon din ciclu sau de pe un heteroatom din ciclu.

Prefixul „C_{x-y}” (în care x și y sunt numere întregi), așa cum este utilizat aici, se referă la numărul de atomi de carbon dintr-o grupare dată. Astfel, o grupare C₁₋₆alchil conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, o grupare C₁₋₄alchil conține de la 1 până la 4 atomi de carbon, o grupare C₁₋₃alchil conține de la 1 până la 3 atomi de carbon, și așa mai departe.

Pentru persoana de specialitate va fi clar că S(=O)₂, (SO₂) sau SO₂ reprezintă un fragment sulfonil.

Termenul „halo”, ca grupare sau ca parte a unei grupări, este generic pentru fluor, clor, brom, iod, dacă nu este indicat altfel sau dacă nu este clar din context.

Termenul „C₁₋₆alchil”, ca grupare sau ca parte a unei grupări, se referă la un radical hidrocarbil cu Formula C_nH_{2n+1}, în care n este un număr variind de la 1 până la 6. Grupările C₁₋₆alchil cuprind de la 1 până la 6 atomi de carbon, preferabil, de la 1 până la 4 atomi de carbon, mai preferabil, de la 1 până la 3 atomi de carbon, încă mai preferabil, 1 până la 2 atomi de carbon. Grupările alchil pot fi liniare sau ramificate, și pot fi substituite așa cum este indicat aici. Atunci când aici este folosit un subscript care urmează după un atom de carbon, subscriptul se referă la numărul de atomi de carbon pe care gruparea denumită îl poate conține. Astfel, de exemplu, C₁₋₆alchil include toate grupările alchil liniare sau ramificate cu între 1 și 6 atomi de carbon și, astfel, include, cum ar fi, de exemplu metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, 2-metil-etil, butil și izomerii săi (de ex. *n*-butil, *izo*-butil și *terț*-butil), pentil și izomerii săi, hexil și izomerii săi, și altele asemenea.

Termenul „C₁₋₄alchil” ca grupare sau ca parte a unei grupări, se referă la un radical hidrocarbil cu Formula C_nH_{2n+1}, în care n este un număr variind de la 1 până la 4. Grupările C₁₋₄alchil cuprind de la 1 până la 4 atomi de carbon, preferabil, de la 1 până la 3 atomi de carbon, mai preferabil, 1 până la 2 atomi de carbon. Grupările C₁₋₄alchil pot fi liniare sau ramificate, și pot fi substituite așa cum este indicat aici. Atunci când aici este folosit un subscript care urmează după un atom de carbon, subscriptul se referă la numărul de atomi de carbon pe care gruparea denumită îl poate conține. C₁₋₄alchil include toate grupările alchil liniare sau ramificate cu între 1 și 4 atomi de carbon și, prin urmare, include metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, 2-metil-etil, butil și izomerii săi (de ex. *n*-butil, *izo*-butil și *terț*-butil), și altele asemenea.

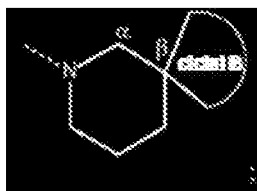
Termenul „C₁₋₃alchil” ca grupare sau ca parte a unei grupări, se referă la un radical hidrocarbil cu Formula C_nH_{2n+1}, în care n este un număr variind de la 1 până la 3. Grupările C₁₋₃alchil cuprind de la 1 până la 3 atomi de carbon, preferabil, 1 până la 2 atomi de carbon. Grupările C₁₋₃alchil pot fi liniare sau ramificate, și pot fi substituite așa cum este indicat aici. Atunci când aici este folosit un subscript care urmează după un atom de carbon, subscriptul se referă la numărul de atomi de carbon pe care gruparea denumită îl poate conține. C₁₋₃alchil include toate grupările alchil liniare sau ramificate cu între 1 și 3 atomi de carbon și, prin urmare, include metil, etil, *n*-propil, *i*-propil, 2-metil-etil, și altele asemenea.

Un heterociclicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N (așa cum apare, de exemplu, în definițiile lui Het^A și ale ciclului B); într-o variantă particulară, este un heterociclicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați dintre O, S, S(=O)_p și N; într-o variantă mai specială, este un heterociclicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține 1 sau 2 heteroatomi selectați dintre O, S, S(=O)_p și N.

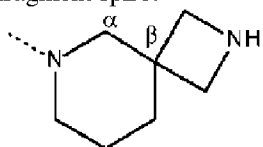
Exemplele de heterociclicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N, includ, dar nu sunt limitate la azetidină, morfolină, piperidină, pirolidină, 1,1-dioxido-tietană, 1,1-dioxido-tiomorfolină, piperazină, dioxolană, oxazolidină, oxetană, tetrahidrofurană, și altele asemenea.

Het^a poate fi atașat la restul moleculei cu Formula (I) prin orice atom de carbon din ciclu sau heteroatom din ciclu disponibil, după caz, dacă nu este specificat altfel.

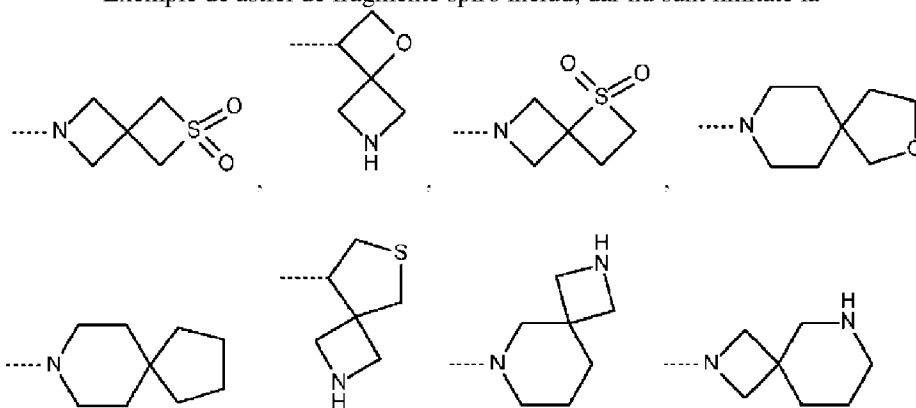
Va fi clar că, atunci când doi substituenți pe același atom de carbon din definiția lui Het^a sunt luați împreună pentru a forma împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B, se formează un fragment spiro. De exemplu, atunci când Het^a reprezintă 1-piperidină, în care doi substituenți pe atomul de carbon în poziția β sunt luați împreună pentru a forma împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B, se formează următorul fragment spiro:



în special, dacă în exemplul de mai sus ciclul B reprezintă 3-azetidina, se formează următorul fragment spiro:



5 Exemple de astfel de fragmente spiro includ, dar nu sunt limitate la



și altele asemenea.

10 Ori de cate ori substituenții sunt reprezentați prin structura chimică, "---" reprezintă legătura de atașare la restul moleculei cu Formula (I).

Termenul "subiect", așa cum este utilizat aici, se referă la un animal, preferabil, un mamifer (de ex., pisică, câine, primat sau om), mai preferabil, un om, care este sau a făcut obiectul tratamentului, observării sau experimentului.

15 Termenul "cantitate eficientă terapeutică", așa cum este utilizat aici, înseamnă acea cantitate de compus activ sau de agent farmaceutic care determină răspunsul biologic sau medicamentos într-un sistem de țesut, un animal sau un om, care este urmărit de către un cercetător, veterinar, medic curant sau alt clinician, care include ameliorarea sau inversarea simptomelor bolii sau tulburării tratate.

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

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

25 Termenul "compuși din invenție", așa cum este utilizat aici, se înțelege că include compușii cu formula (I) și oxizii de N, săruri de adiție acceptabile farmaceutic, și solvații acestora.

Așa cum este utilizat aici, orice formulă chimică cu legături reprezentate doar ca linii continue și nu ca legături până continuă sau până întreruptă, sau indicate în alt mod ca având o configurație particulară (de ex. *R*, *S*) în jurul unuia sau mai multor atomi, are în vedere fiecare stereoisomer posibil sau amestec de doi sau mai mulți stereoisomeri.

30 Ori de cate ori unul dintre sistemele ciclice este substituit cu unu sau mai mulți substituenți, acești substituenți pot înlocui, dacă nu este indicat altfel sau nu este clar din context, orice atom de hidrogen legat de un atom de carbon sau azot al sistemului ciclic.

Anterior și în continuare, termenul "compus cu Formula (I)" se înțelege că include formele stereoisomerii ale acestuia și pe cele tautomerice ale acestuia.

Termenii "stereoisomeri", "forme stereoisomerice" sau "forme stereochemice izomerice" sunt folosiți în mod interschimbabil anterior și în continuare.

Invenția include toți stereoisomerii compușilor din invenție, fie sub formă de stereoisomeri pur, fie sub formă de amestec de doi sau mai mulți stereoisomeri.

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

Atropizomerii (sau atropoizomerii) sunt stereoisomeri care au o configurație spațială particulară, care rezultă dintr-o rotație restricționată în jurul unei singure legături, datorită unei mari împiedicări sterice. Toate formele atropizomerice ale compușilor cu formula (I) se intenționează să fie incluse în întinderea prezentei invenții.

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

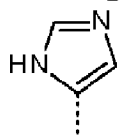
Semnificația tuturor acestor termeni, adică enantiomeri, atropizomeri, diastereomeri, racemați, izomeri E, izomeri Z, izomeri cis, izomeri trans, și amestecuri ale acestora, este cunoscută de către persoana de specialitate.

Configurația absolută este specificată în conformitate cu sistemul Cahn-Ingold-Prelog. Configurația la un atom asimetric este specificată fie prin R sau S. Stereoizomerii separați, a căror configurație absolută nu este cunoscută, pot fi indicați prin (+) sau (-) în funcție de direcția în care este rotit planul luminii polarizate. De exemplu, enantiomerii separați, a căror configurație absolută nu este cunoscută, pot fi indicați prin (+) sau (-) în funcție de direcția în care este rotit planul luminii polarizate.

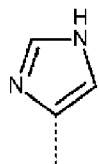
Atunci când este identificat un stereoisomer specific, aceasta înseamnă că stereoisomerul menționat este substanțial liber, adică este asociat cu mai puțin decât 50%, preferabil, mai puțin decât 20%, mai preferabil, mai puțin decât 10%, chiar mai preferabil, mai puțin decât 5%, în special, mai puțin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

Unii dintre compușii cu Formula (I) pot exista, de asemenea, în forma sa tautomerică. Astfel de forme, în măsura în care ele pot exista, se înțelege că sunt incluse în întinderea prezentei invenții. Rezultă că un singur compus poate exista, atât sub formă stereoisomerică, cât și sub formă tautomerică.

De exemplu, pentru persoana de specialitate va fi clar că, atunci când R^1 reprezintă



este inclus, de asemenea,



Pentru uz terapeutic, sărurile compușilor cu Formula (I), oxizii de N și solvații acestora, sunt cele în care conținutul este acceptabil farmaceutic. Cu toate acestea, sărurile acizilor și bazelor care nu sunt acceptabile farmaceutic pot găsi, de asemenea, utilizare, de exemplu, pentru prepararea sau purificarea unui compus acceptabil farmaceutic. Toate sărurile, fie că sunt sau nu acceptabile farmaceutic, sunt incluse în întinderea prezentei invenții.

Sărurile de adiție acceptabile farmaceutic, așa cum sunt menționate aici mai sus sau în continuare, se înțelege că cuprind formele de săruri de adiție de acid sau de bază netoxice active terapeutic, pe care compușii cu formula (I), oxizii de N și solvații acestora sunt capabile să le formeze. Sărurile de adiție de acid acceptabile farmaceutic pot fi obținute în mod convenabil prin tratarea formei de bază cu un astfel de acid adecvat. Acizii adecvați cuprind, de exemplu, acizi anorganici, cum ar fi acizii halohidrici, de ex. acidul clorhidric sau bromhidric, acizii sulfurici, azotici, fosforici și alții asemenea; sau acizi organici, cum ar fi, de exemplu, acizii acetic, propanoic, hidroxiacetic, lactic, piruvic, oxalic (adică, etandioic), malonic, succinic (adică, acid butandioic), maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, p-toluenesulfonic, ciclamic, salicilic, p-

aminosalicilic, pamoici și alții asemenea. În schimb, formele de sare menționate pot fi transformate prin tratament cu o bază adecvată în forma de bază liberă.

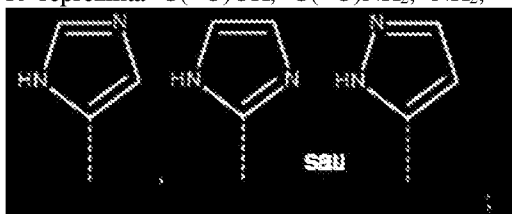
Compușii cu Formula (I), oxizii de N și solvații acestora, care conține un proton acid pot fi, de asemenea, transformați în formele lor de adiție netoxice de metal sau de amină, prin tratarea cu baze organice și anorganice adecvate. Formele de sare de bază adecvate cuprind, de exemplu, sărurile de amoniu, sărurile de metale alcaline și alcalino pământoase, de ex., săruri de litiu, sodiu, potasiu, magneziu, calciu, și altele asemenea, săruri cu baze organice, de ex., amine alifatică și aromatice primare, secundare și terțiare, cum ar fi metilamină, etilamină, propilamină, izopropilamină, cei patru izomeri ai butilaminei, dimetilamină, dietilamină, dietanolamină, dipropilamină, diizopropilamină, di-n-butilamină, pirolidină, piperidină, morfolină, trimetilamină, trietilamină, tripropilamină, chinuclidină, piridină, chinolină și izochinolină; sărurile benzatinei, N-metil-D-glucaminei, hidrabaminei, și săruri cu aminoacizi cum ar fi, de exemplu, arginină, lizină, și altele asemenea. În schimb, forma de sare poate fi transformată prin tratament cu acid în forma de acid liber.

Termenul solvat cuprinde hidrații și formele de adiție de solvent pe care compușii cu formula (I) sunt capabili să le formeze, precum și oxizi N și săruri de adiție acceptabile farmaceutic ale acestora. Exemplele de astfel de forme sunt, de ex., hidrați, alcoolați, și altele asemenea.

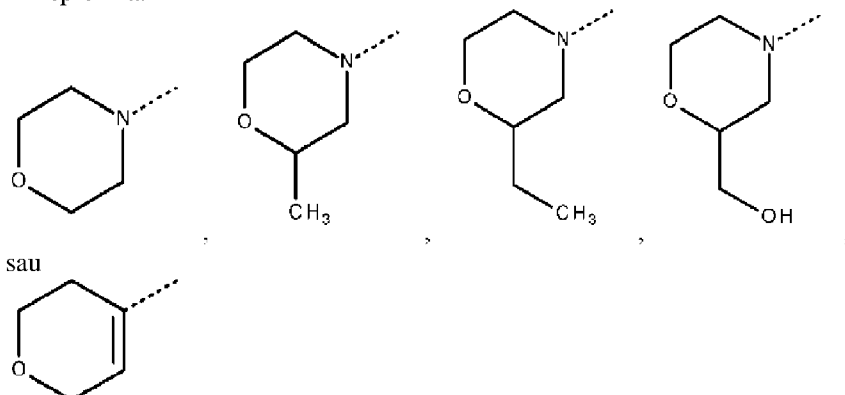
Compușii din invenție, așa cum sunt preparați în procedeele descrise mai jos, pot fi sintetizați sub formă de amestecuri de enantiomeri, în special, amestecuri racemice de enantiomeri, care pot fi separați unul de altul urmând procedurile de rezoluție cunoscute în domeniu. O modalitate de separare a formelor enantiomerice ale compușilor cu Formula (I) și ale oxizilor de N, ale sărurilor de adiție și ale solvaților acestora acceptabile farmaceutic, implică cromatografie lichidă folosind o fază staționară chirală. Formele stereochimice izomerice pure menționate pot fi, de asemenea, derivate din formele stereochimice izomerice pure corespunzătoare ale materiilor prime adecvate, cu condiția ca reacția să aibă loc stereospecific. Preferabil, dacă se dorește un stereoizomer specific, compusul menționat va fi sintetizat prin metode de preparare stereospecifice. Aceste metode vor folosi în mod avantajos materii prime enantiomeric pure.

În cadrul acestei cereri, un element, în special, atunci când este menționat în legătură cu un compus cu Formula (I), cuprinde toți izotopii și amestecurile izotopice ale acestui element, fie care apar în mod natural, fie care sunt produși în mod sintetic, fie cu abundență naturală, fie în formă îmbogățită izotopic. Compușii cu Formula (I) marcați radioactiv pot cuprinde un izotop radioactiv selectat din grupul de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{15}Br , ^{76}Br , ^{77}Br și ^{82}Br . Preferabil, izotopul radioactiv este selectat din grupul de ^2H , ^3H , ^{11}C și ^{18}F . Mai preferabil, izotopul radioactiv este ^2H . În special, compușii deuterați se intenționează să fie incluși în întinderea prezentei invenții.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), tautomeri și forme stereoizomere ale acestora, în care R^1 reprezintă $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$,

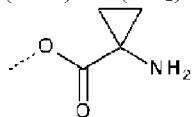


R^2 reprezintă



R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{NH}-(\text{SO}_2)-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_{1-4}$ alchil- OH , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil- OH , $-\text{O}-$

(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil,

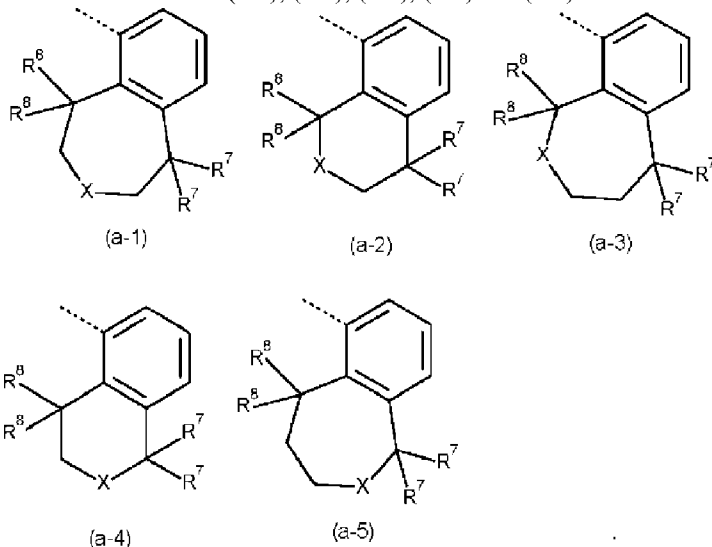


-O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,

și -NH-C₁₋₄alchil-OH;

Y reprezintă -CH₂- sau -NH-;

- 5 R^{4a} reprezintă hidrogen, C₁₋₄alchil, Het^a, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^a;
 R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;
 sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o
 10 structură cu Formula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) sau (a-5):

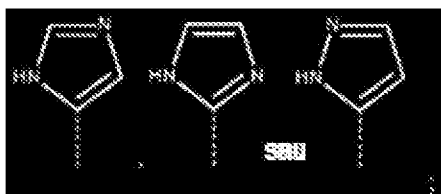


X reprezintă -NH-, -O- sau -N(C₁₋₃alchil)-;

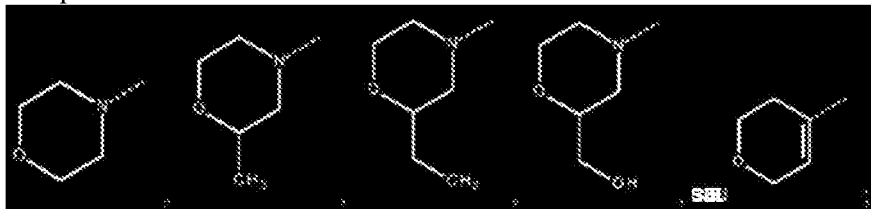
- 15 ambii substituenți R⁷ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen, fluor și metil; sau ambii substituenți R⁷ sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, un ciclopropil, ciclobutil sau oxetanil;
 ambii substituenți R⁸ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen și metil; sau ambii substituenți R⁸ sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care
 20 aceștia sunt atașați, un ciclopropil, ciclobutil sau oxetanil;
 R⁵ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;
 R⁶ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;
 Ar reprezintă fenil opțional substituit cu hidroxi;
 fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține
 25 cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat
 fiecare, în mod independent, din grupul constând din C₁₋₄alchil, -S(=O)₂-C₁₋₆alchil, hidroxi, -C₁₋₄alchil-S(=O)₂-C₁₋₆alchil, și C₁₋₄alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de
 30 carbon al heterocicilului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;
 Ciclul B reprezintă ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N;
 ciclobutilul, ciclopentilul, ciclohexilul sau heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți C₁₋₄alchil, cu un C₁₋₄alchil și un substituent hidroxi, sau
 35 cu un substituent hidroxi;
 p reprezintă 1 sau 2;
 și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), tautomeri și forme stereoizomere ale acestora, în care

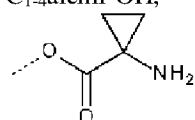
- 40 R¹ reprezintă -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² reprezintă

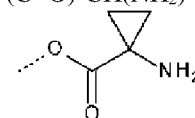


- 5 R³ reprezintă C₁₋₄alchil; -CH(OH)-CH₂-R^q; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



și -NH-C₁₋₄alchil-OH;

- 10 R^q reprezintă halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



sau -NH-C₁₋₄alchil-OH;

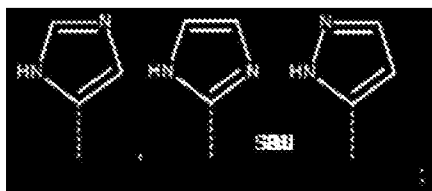
- 15 Y reprezintă -CH₂- sau NH-;
R^{4a} reprezintă C₁₋₄alchil, Het^a, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^a;
R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;
20 sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) sau (a-5);
X reprezintă -NH- sau -O-;
ambii substituenți R⁷ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen, fluor și metil;
ambii substituenți R⁸ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen și metil;
25 R⁵ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;
R⁶ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;
Ar reprezintă fenil opțional substituit cu hidroxi;

- 30 fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; heterociclicul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C₁₋₄alchil, -S(=O)₂-C₁₋₆alchil, hidroxi, -C₁₋₄alchil-S(=O)₂-C₁₋₆alchil, și C₁₋₄alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterociclicului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;
35 Ciclul B reprezintă ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține un S(=O)₂;

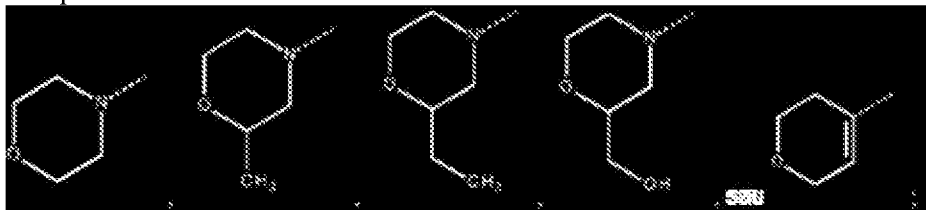
p reprezintă 1 sau 2;

și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

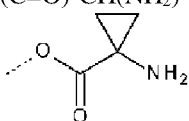
- 40 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), tautomeri și forme stereoizomere ale acestora, în care
R¹ reprezintă -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² reprezintă



- 5 R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



și -NH-C₁₋₄alchil-OH;

- 10 Y reprezintă -CH₂- sau -NH-;

R^{4a} reprezintă C₁₋₄alchil, Het^a, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^a;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

- 15 sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) sau (a-5);

X reprezintă -NH- sau -O-;

ambii substituenți R¹ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen, fluor și metil;

ambii substituenți R⁸ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen și metil;

- 20 R⁵ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;

R⁶ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;

Ar reprezintă fenil opțional substituit cu hidroxi;

fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; heterociclicul

- 25 saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C₁₋₄alchil, -S(=O)₂-C₁₋₆alchil, hidroxi, -C₁₋₄alchil-S(=O)₂-C₁₋₆alchil, și C₁₋₄alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterociclicului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

- 30 Ciclul B reprezintă ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține un S(=O)₂;

p reprezintă 1 sau 2;

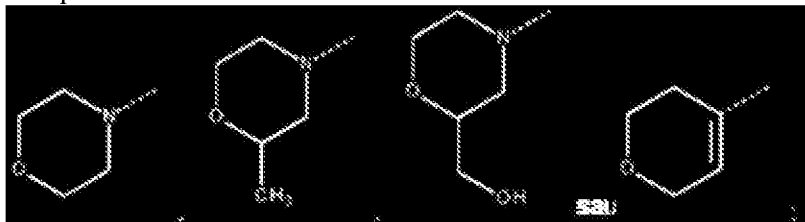
și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

- 35 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), tautomeri și forme stereoizomere ale acestora, în care

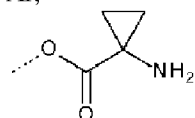
R¹ reprezintă -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² reprezintă



R³ reprezintă C₁₋₄alchil; -CH(OH)-CH₂-R^q; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



și NH-C₁₋₄alchil-OH;

R^q reprezintă -NH₂;

10 Y reprezintă -CH₂- sau -NH-;

R^{4a} reprezintă C₁₋₄alchil, Het^A, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^A;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

15 sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2) sau (a-4);

X reprezintă -NH- sau -N(C₁₋₃alchil)-;

ambii substituenți R¹ sunt hidrogen;

ambii substituenți R⁸ sunt hidrogen;

20 R⁵ reprezintă hidrogen;

R⁶ reprezintă C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;

Ar reprezintă fenil;

fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține

cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S(=O)_p și N; heterociclicul

25 saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C₁₋₄alchil, -S(=O)₂-C₁₋₆alchil, hidroxi și C₁₋₄alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterociclicului saturat

cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

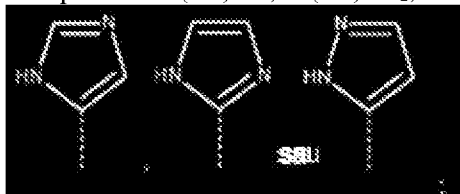
30 Ciclul B reprezintă un heterociclic saturat cu 4 membri, care conține un S(=O)_p;

p reprezintă 2;

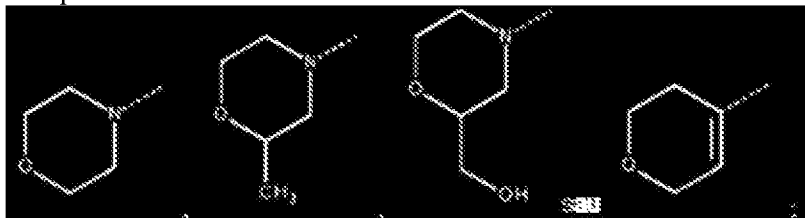
și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), tautomeri și forme stereoizomere ale acestora, în care

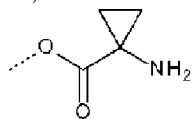
35 R¹ reprezintă -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NH₂,



R² reprezintă



R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^q$; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil- $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ alchil, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_{1-4}$ alchil-Ar,



și $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ alchil- $-\text{OH}$;

R^q reprezintă $-\text{NH}_2$;

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

R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, Het^a , sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din $-\text{OH}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$ și Het^a ;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2) sau (a-4);

X reprezintă $-\text{NH}-$;

ambii substituenți R^7 sunt hidrogen;

ambii substituenți R^8 sunt hidrogen;

R^5 reprezintă hidrogen;

R^6 reprezintă C_{1-6} alchil substituit cu un $-\text{OH}$;

Ar reprezintă fenil;

fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, $\text{S}(=\text{O})_p$ și N; heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C_{1-4} alchil, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ alchil, hidroxi și C_{1-4} alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterocicilului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

Ciclul B reprezintă un heterocicil saturat cu 4 membri, care conține un $\text{S}(=\text{O})_p$;

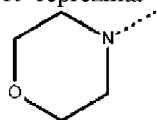
p reprezintă 2;

și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), tautomeri și forme stereoizomere ale acestora, în care

R^1 reprezintă $-\text{NH}_2$;

R^2 reprezintă



R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^q$; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent $-\text{OH}$ sau halo; în special, R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^q$; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent $-\text{OH}$;

R^q reprezintă $-\text{NH}_2$;

Y reprezintă $-\text{CH}_2-$;

R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent Het^a ;

R^{4b} reprezintă halo, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

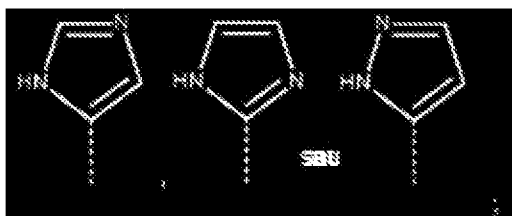
fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține unul sau doi heteroatomi, selectat fiecare, în mod independent, dintre O, $\text{S}(=\text{O})_p$ și N; heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, și C_{1-4} alchil substituit cu un hidroxi;

p reprezintă 1 sau 2;

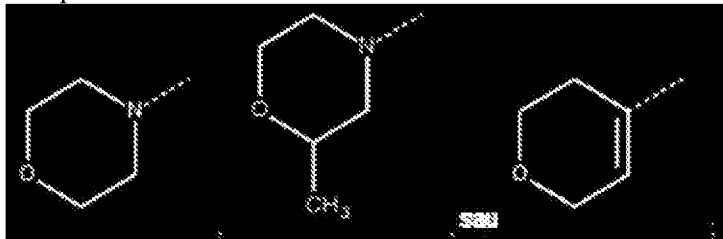
și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la noi compuși cu Formula (I), tautomeri și forme stereoizomere ale acestora, în care

R^1 reprezintă $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$,



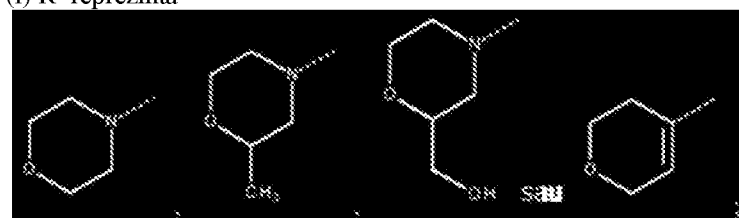
R² reprezintă



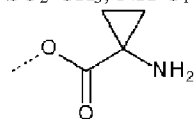
- R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constand din halo, -OH, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, și NH-C₁₋₄alchil-OH;
- Y reprezintă -CH₂- sau -NH-;
- R^{4a} reprezintă C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți Het^a;
- R^{4b} reprezintă halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;
- 10 sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2);
- X reprezintă -NH-;
- ambii substituenți R⁷ sunt hidrogen;
- ambii substituenți R⁸ sunt hidrogen;
- 15 fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterociclic saturat cu 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S(=O)_p și N;
- p reprezintă 2;
- și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

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

(i) R² reprezintă

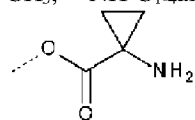


- 25 (ii) R³ reprezintă C₁₋₄alchil; -CH(OH)-CH₂-R^q; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constand din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



și -NH-C₁₋₄alchil-OH; și R^q reprezintă -NH₂;

- 30 in special, R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constand din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,



și -NH-C₁₋₄alchil-OH;

(iii) R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, Het^a , sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din $-OH$, $-NR^5R^6$ și Het^a ;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

5 sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2) sau (a-4);

(iv) X reprezintă $-NH-$;

(v) ambii substituenți R^7 sunt hidrogen;

(vi) ambii substituenți R^8 sunt hidrogen;

10 (vii) R^5 reprezintă hidrogen;

(viii) R^6 reprezintă C_{1-6} alchil substituit cu un $-OH$;

(ix) Ar reprezintă fenil;

(x) fiecare Het^A reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, $S(=O)_p$ și N;

15 heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C_{1-4} alchil, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ alchil, hidroxi și C_{1-4} alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterocicilului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

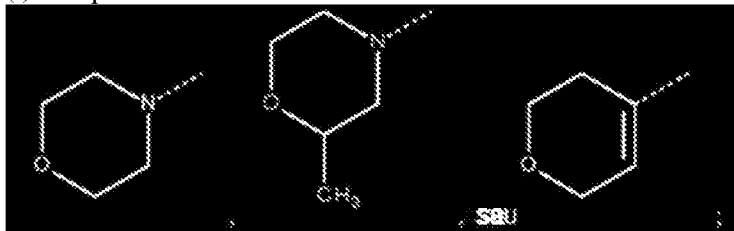
20 (xi) Ciclul B reprezintă un heterocicil saturat cu 4 membri, care conține un $S(=O)_p$;

(xii) p reprezintă 2.

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

25 următoarele restricții:

(i) R^2 reprezintă



(ii) R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-OH$, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , și $-NH-C_{1-4}$ alchil- OH ;

30 (iii) R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți Het^a ;

R^{4b} reprezintă halo, C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2);

35 (iv) X reprezintă $-NH-$;

(v) ambii substituenți R^7 sunt hidrogen;

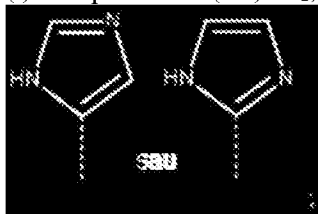
(vi) ambii substituenți R^8 sunt hidrogen;

(vii) fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, $S(=O)_p$ și N;

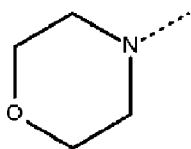
40 (viii) p reprezintă 2.

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

45 (i) R^1 reprezintă $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$,



(ii) R^2 reprezintă



(iii) R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituen t -OH; în special, R^3 reprezintă CH_3 sau $-CH_2-OH$;

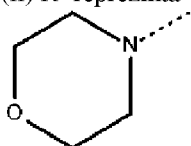
(iv) R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil; în special, R^{4a} reprezintă metil;

5 R^{4b} reprezintă C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo; în special, R^{4b} reprezintă CF_3 .

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

10 (i) R^1 reprezintă $-NH_2$;

(ii) R^2 reprezintă



(iii) R^3 reprezintă C_{1-4} alchil substituit cu un substituent $-OH$; în special, R^3 reprezintă $-CH_2-OH$;

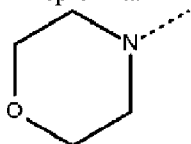
15 (iv) Y reprezintă $-CH_2-$;

(v) R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil; în special, R^{4a} reprezintă metil;

R^{4b} reprezintă C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo; în special, R^{4b} reprezintă CF_3 .

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^1 reprezintă $-NH_2$;

R^2 reprezintă



Y reprezintă $-CH_2-$.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

R^{4a} reprezintă hidrogen, C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selecția fiecăre, în mod independent, din grupul constând din $-NR^5R^6$ și Het^A ;

30 R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

35 R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil; în special, R^{4a} reprezintă metil;

R^{4b} reprezintă C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo; în special, R^{4b} reprezintă CF_3 .

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

40 R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil; în special, R^{4a} reprezintă metil.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^{4a} reprezintă hidrogen, C_{1-4} alchil, Het^A , sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din $-OH$, $-NR^5R^6$ și Het^A .

45

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^{4b} reprezintă C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo; în special, R^{4b} reprezintă CF_3 .

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^{4a} și R^{4b} sunt alții decât hidrogen.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) sau (a-5); în special o structură cu Formula (a-2) sau (a-4); mai ales, o structură cu Formula (a-2).

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, Het^a , sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, $-NR^5R^6$ și Het^a ;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2) sau (a-4).

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, Het^a , sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, $-NR^5R^6$ și Het^a ; R^{4b} reprezintă C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, Het^a , sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, $-NR^5R^6$ și Het^a ;

R^{4b} reprezintă C_{1-4} alchil.

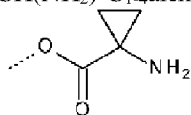
Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, Het^a , sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, $-NR^5R^6$ și Het^a ;

R^{4b} reprezintă C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2) sau (a-4).

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ alchil, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $NH-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil-OH, $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ alchil-OH, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alchil, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alchil-Ar,



și $-NH-C_{1-4}$ alchil-OH.

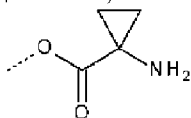
Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; $-CH(OH)-CH_2-R^q$; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, $-NH_2$, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ alchil, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil,

$_{4\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3}$, $\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$, $-(\text{C=O})\text{-NH-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$, și $-\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$;

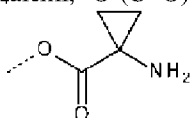
R^9 reprezintă $-\text{OH}$, sau $-\text{NH}_2$.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^3 reprezintă $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{NH}(\text{C=O})\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$, $-(\text{C=O})\text{-NH-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-Ar}$,



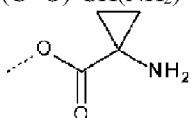
și $-\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^3 reprezintă $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$; sau $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{NH}(\text{C=O})\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-Ar}$,



și $-\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^3 reprezintă $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-R}^9$; sau $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{NH}(\text{C=O})\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$, $-(\text{C=O})\text{-NH-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil}$, $-\text{O}(\text{C=O})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-C}_{1-4}\text{alchil-Ar}$,



și $\text{NH-C}_{1-4}\text{alchil-OH}$.

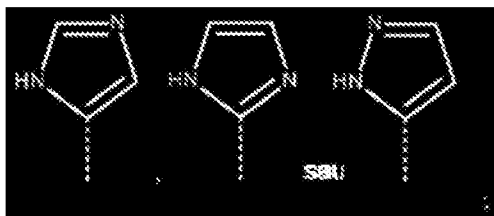
Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^3 reprezintă $\text{C}_{1-4}\text{alchil}$ substituit cu un substituent așa cum este definit în oricare dintre celelalte variante.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care Y reprezintă $-\text{CH}_2-$.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care Y reprezintă $-\text{NH}-$.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

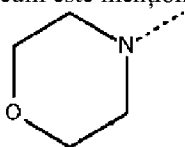
R^1 reprezintă



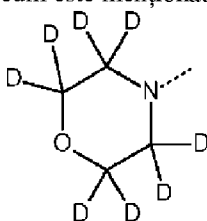
și

Y reprezintă -NH-.

- 5 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^2 reprezintă



- 10 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^2 reprezintă

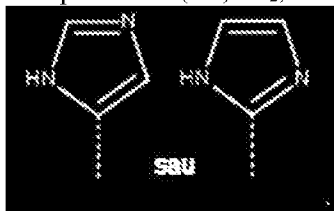


- 15 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^3 reprezintă C_{1-4} alchil substituit cu un substituent -OH; în special, R^3 reprezintă $-CH_2-OH$.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^1 reprezintă $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$,

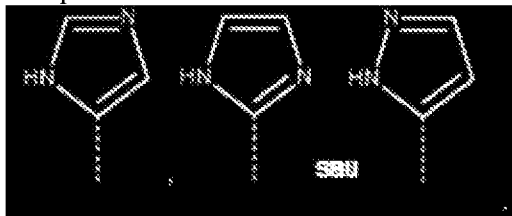


- 20 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^1 reprezintă $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$,



- 25 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

R¹ reprezintă



Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R¹ reprezintă C(=O)OH, -C(=O)NH₂, sau -NH₂.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

R¹ reprezintă -C(=O)NH₂ sau -NH₂.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care

R¹ reprezintă -NH₂.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^q reprezintă halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, sau -NH-C₁₋₄alchil-OH.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^q reprezintă -OH sau NH₂; în special, în care R^q reprezintă -NH₂.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-NH-C₁₋₄alchil-OH și NH-C₁₋₄alchil-OH;

în special, în care R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, și -NH-C₁₋₄alchil-OH;

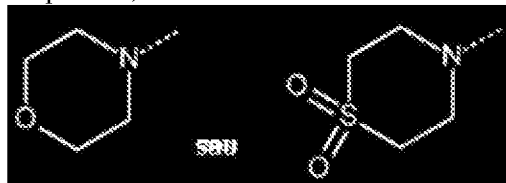
mai ales, în care R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo și -OH;

chiar mai ales, în care R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent -OH;

încă mai ales, în care R³ reprezintă C₁₋₄alchil.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care este aplicabilă următoarea prevedere: când Y reprezintă -NH-, atunci R³ reprezintă C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent -OH.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care fiecare Het^a reprezintă, în mod independent,



Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterociclic saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține unul sau doi heteroatomi,

selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S(=O)_p și N; heterociclicul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din hidroxi, și C₁₋₄alchil substituit cu un hidroxi;

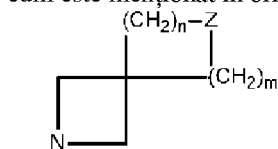
p reprezintă 1 sau 2.

5 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care ambii substituenți R⁷ sunt hidrogen; și în care ambii substituenți R⁸ sunt hidrogen.

10 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care ambii substituenți R⁷ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen, fluor și metil; și în care ambii substituenți R⁸ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen și metil.

15 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la o subgrupare cu Formula (I) și oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, așa cum sunt definite în schemele generale de reacție.

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care Het^a reprezintă



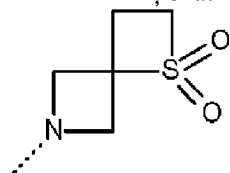
20

Z reprezintă -NH-, -S-, -O- sau -S(O)₂-; în special, Z reprezintă -S(O)₂-;

n reprezintă 0, 1 sau 2;

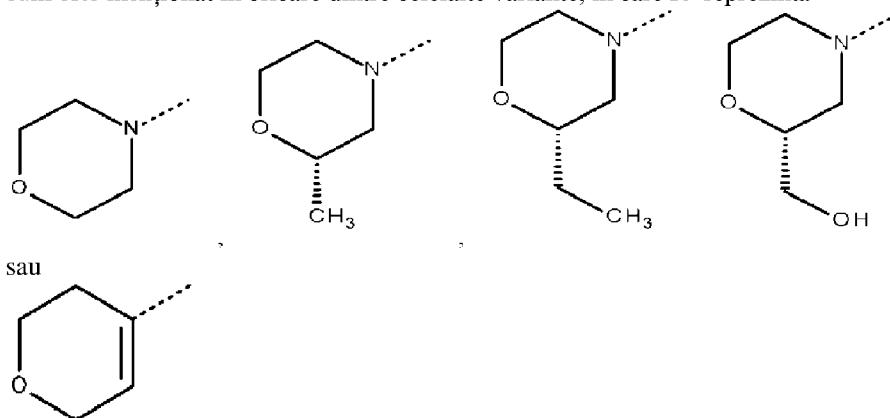
m reprezintă 1, 2 sau 3; cu condiția, totuși, că m nu are valoarea 1 atunci când n este 0.

25 Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care Het^a reprezintă



30

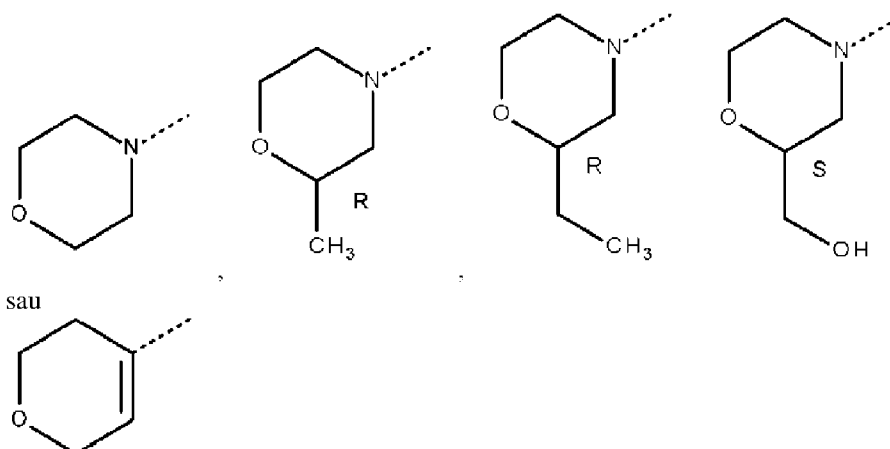
Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R² reprezintă



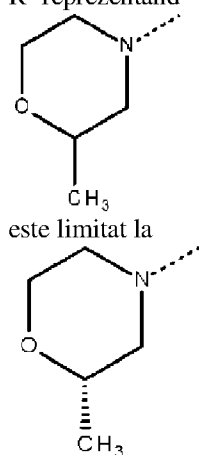
35

Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R² reprezintă

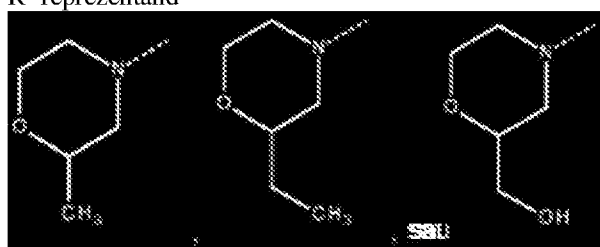
24



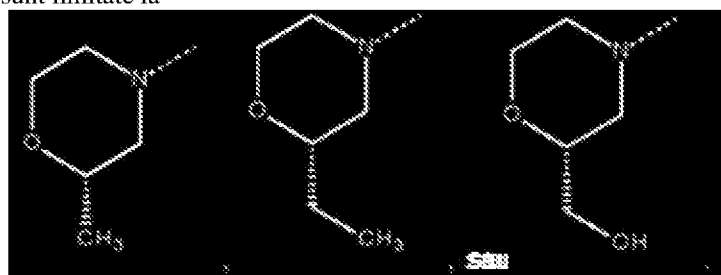
Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^2 reprezentand



Intr-o variantă, prezenta invenție se referă la acei compuși cu Formula (I) și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau la orice subgrupare a acestora, așa cum este menționat în oricare dintre celelalte variante, în care R^2 reprezentand



sunt limitate la



Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compușii 14, 15, 18, 19, 33 și 35, tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, și la oxizii de N, la sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compusul 14, tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este compusul 14.

5 Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compusul 19, tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este compusul 19.

10 Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constand din compusul 33, tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este compusul 33.

15 Intr-o variantă, compusul cu formula (I) este selectat din grupul constand din compusul 15, tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este compusul 15.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compusul 18, tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

20 Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este compusul 18.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este selectat din grupul constând din compusul 35, tautomeri și forme stereoizomerice ale acestora, și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic.

Intr-o variantă, compusul cu Formula (I) este compusul 35.

25 Toate combinațiile posibile de variante menționate mai sus sunt considerate a fi incluse în întinderea acestei invenții.

Metode de preparare a compușilor cu formula (I)

30 În această secțiune, ca în toate celelalte secțiuni, cu excepția cazului în care contextul indică altfel, referirile la Formula (I) includ, de asemenea, toate celelalte subgrupări și exemple ale acestora, așa cum este definit aici.

35 Prepararea generală a unor exemple tipice de compuși cu Formula (I) este descrisă mai jos și în exemplele specifice și sunt, în general, preparate din materii prime care sunt, fie disponibile comercial, sau sunt preparate prin procese standard de sinteză utilizate frecvent de către specialiștii în domeniu. Schemele următoare sunt menite doar să reprezinte exemple ale invenției și nu sunt în niciun fel menite să fie o limită a invenției.

40 În mod alternativ, compușii din prezenta invenție pot să fie preparați, de asemenea, prin protocoale de reacție analoage, așa cum este descris în schemele generale de mai jos, combinate cu procese standard de sinteză utilizate în mod obișnuit de către specialiștii în domeniul chimiei organice.

45 Persoana de specialitate își va da seama că în reacțiile descrise în Scheme, poate fi necesară protejarea grupărilor funcționale reactive, de exemplu, grupări hidroxi, amino sau carboxi, în cazul în care acestea sunt dorite în produsul final, pentru a evita participarea lor nedorită la reacții. Grupările protectoare convenționale pot fi utilizate în conformitate cu practica standard. Acest lucru este ilustrat în exemplele specifice. Grupările protectoare pot fi îndepărtate într-o etapă ulterioară convenabilă, folosind metode cunoscute în domeniu.

Persoana de specialitate își va da seama că în reacțiile descrise în Scheme, poate fi indicat sau necesar ca reacția să se desfășoare într-o atmosferă inertă, cum ar fi, de exemplu, în atmosferă de N₂ gazos.

50 Este evident pentru persoana de specialitate că poate fi necesar ca amestecul de reacție să se răcească înainte să se defășoare reacției (se referă la seria de manipulări necesare pentru a izola și purifica produsul (produsele) unei reacții chimice, cum ar fi, de exemplu stingerea, cromatografia pe coloană, extracția).

55 Persoana de specialitate își va da seama că încălzirea amestecului de reacție cu agitare poate spori rezultatul reacției. În unele reacții, încălzirea cu microunde poate fi utilizată în loc de încălzirea convențională pentru a reduce timpul total de reacție.

Persoana de specialitate își va da seama că o altă secvență a reacțiilor chimice prezentate în Schemele de mai jos, poate avea, de asemenea, ca rezultat și compusul dorit cu Formula (I).

60 Persoana de specialitate își va da seama că intermediarii și compușii finali arătați în schemele de mai jos pot fi în plus funcționalizați în conformitate cu metodele bine cunoscute de către persoana de specialitate în domeniu.

5

10



cum ar fi, de exemplu, dioxan, și unei temperaturi adecvate, cum ar fi, de exemplu, 100°C, opțional, într-un vas sigilat;

3: in cazul lui R_2H :

- fără solvent la o temperatură adecvată, cum ar fi 120°C

- in mod alternativ, in prezența unui ligand adecvat, cum ar fi 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil (Ruphos), unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris (dibenzilidenacetona)dipaladiu(Pd_2dba_3), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, Cs_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-metil-2-butanolul, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100 și 120°C;

in cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;

4: in cazul lui R_2H :

- fără solvent la o temperatură adecvată, cum ar fi 120°C

- in mod alternativ, in prezența unui ligand adecvat, cum ar fi Ruphos, unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, Pd_2dba_3 , a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, Cs_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-metil-2-butanolul, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100 și 120°C;

in cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;

5: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C, opțional, într-un vas sigilat;

6: in prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamidă de litiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu tetrahidrofuran (THF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la -70°C;

7: in prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamidă de litiu, unei surse adecvate de dioxid de carbon, cum ar fi, de exemplu, gheață anhidră, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la -70°C;

8: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, hidrido (acid-kP dimetilfosfino)[hidrogen bis(dimetilfosfinito-kP)]platină(II), și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă, la o temperatură adecvată, de exemplu la 95°C;

9: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrakis(trifenilfosfin)paladiu ($Pd(PPh_3)_4$), și a unui solvent adecvat, de exemplu *N,N*-dimetilformamidă (DMF), la o temperatură adecvată, de exemplu la 100°C;

10: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină (Et_3N), și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol sau etanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C sau 120°C;

11: intr-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanolul, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 65°C, într-un vas sigilat;

12: in prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, hidroxid de litiu monohidrat, și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă sau de metanol / apă;

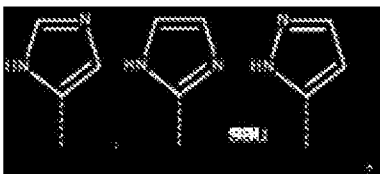
In mod alternativ, in prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

13: in prezența unui reactiv de cuplare peptidic adecvat, cum ar fi 3-oxid de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ium hexafluorofosfat (HATU), in prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamină, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DMF;

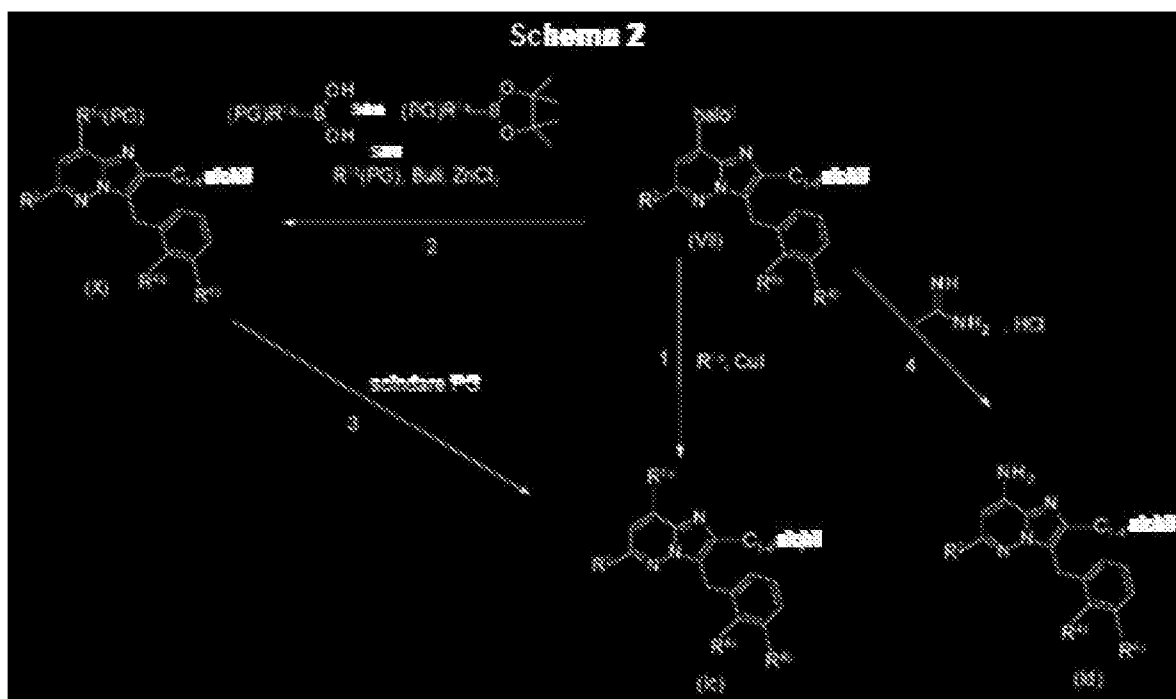
14: in prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid sulfuric, și a unui solvent adecvat, cum ar fi metanol (MeOH), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;

15: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, o soluție apoasă de Na_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DMF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 120°C.

In general, compuși cu formula (I), în care R^1 este limitat la R^{1a} care este



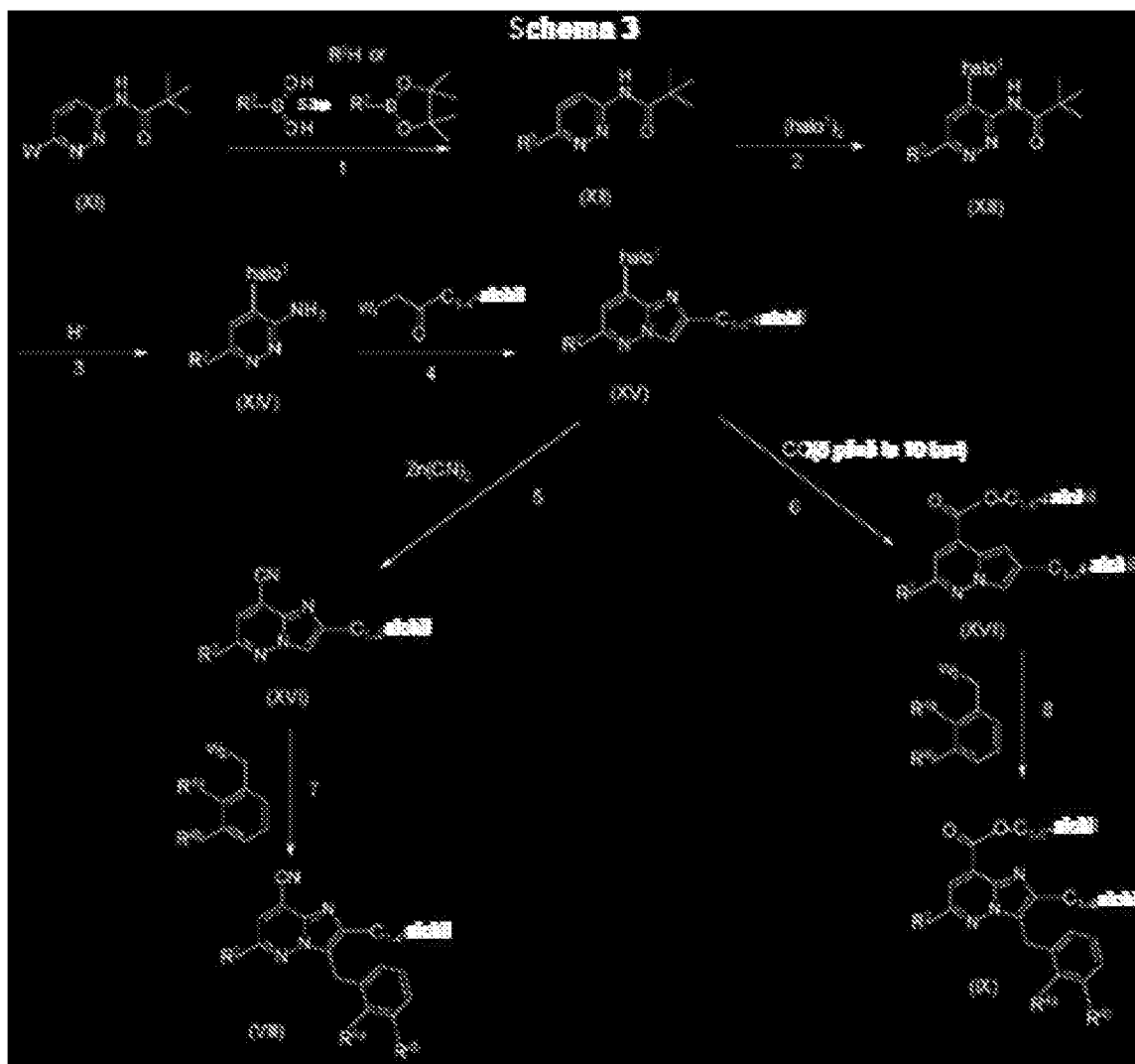
și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ic); și compușii cu Formula (I), în care R^1 este $-NH_2$ și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Id), pot fi preparați în conformitate cu următoarea schemă 2 de reacție, în care PG este o grupare protectoare, cum ar fi, de exemplu, 2-tetrahidropiran, *N,N*-dimetilsulfonamidă, și R^{1a} este definit ca mai sus. Toate celelalte variabile din Schema 2 sunt definite în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 2, se aplică următoarele condiții de reacție:

- 1: în prezența iodurii de cupru, a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, într-un cuptor cu microunde, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 185°C;
- 2: în cazul lui $(PG)R^{1a}B(OH)_2$ sau $(PG)R^{1a}(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;
- In cazul lui $R^{1a}(PG)$, mai întâi, în prezența clorurii de zinc, a unui agent de deprotonare adecvat, cum ar fi, de exemplu, butil litium, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, -78°C, urmată de adăugare (în/la) această soluție (la) un amestec de intermediar (VII), opțional, în soluție în THF, și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$, încălzirea la o temperatură adecvată variind de la 60 până la 100°C;
- 3: în prezența unui acid adecvat, de exemplu, acid *p*-toluenesulfonic, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan sau metanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C;
- 4: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat.

Intermediarii cu Formula (VIII) și (IX) folosiți în Schema 1 de mai sus pot fi preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea Schema 3 de reacție, în care toate variabilele sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 3, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în cazul lui R_2H :

fără solvent, la o temperatură adecvată, cum ar fi 120°C

- 5 - în mod alternativ, în prezența unui ligand adecvat, cum ar fi Ruphos, a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (Pd_2dba_3), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, Cs_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-metil-2-butanolul, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100 și 120°C ;

- 10 în cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C ;

- 15 2: în prezența unei amine, cum ar fi, de exemplu, 2,2,6,6-tetrametilpiperidină, a unui agent de deprotonare, cum ar fi, de exemplu, butil litiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură adecvată variind de la 0 până la -78°C ;

3: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan și a unei temperaturi adecvate, cum ar fi, de exemplu, 70°C ;

- 20 4: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 90°C , opțional, în prezența unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, N,N -dimetilformamidă sau dimetoxietan;

5: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, N,N -dimetilformamidă (DMF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C ;

- 25 6: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină (Et_3N), și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol sau etanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C sau 120°C ;

5 8: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, K_2CO_3 , a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, $100^\circ C$, opțional, într-un vas sigilat.

Scheme 4

XXV

1

XXVI

2

XXVII

3

XXVIII

4

XXIX

5

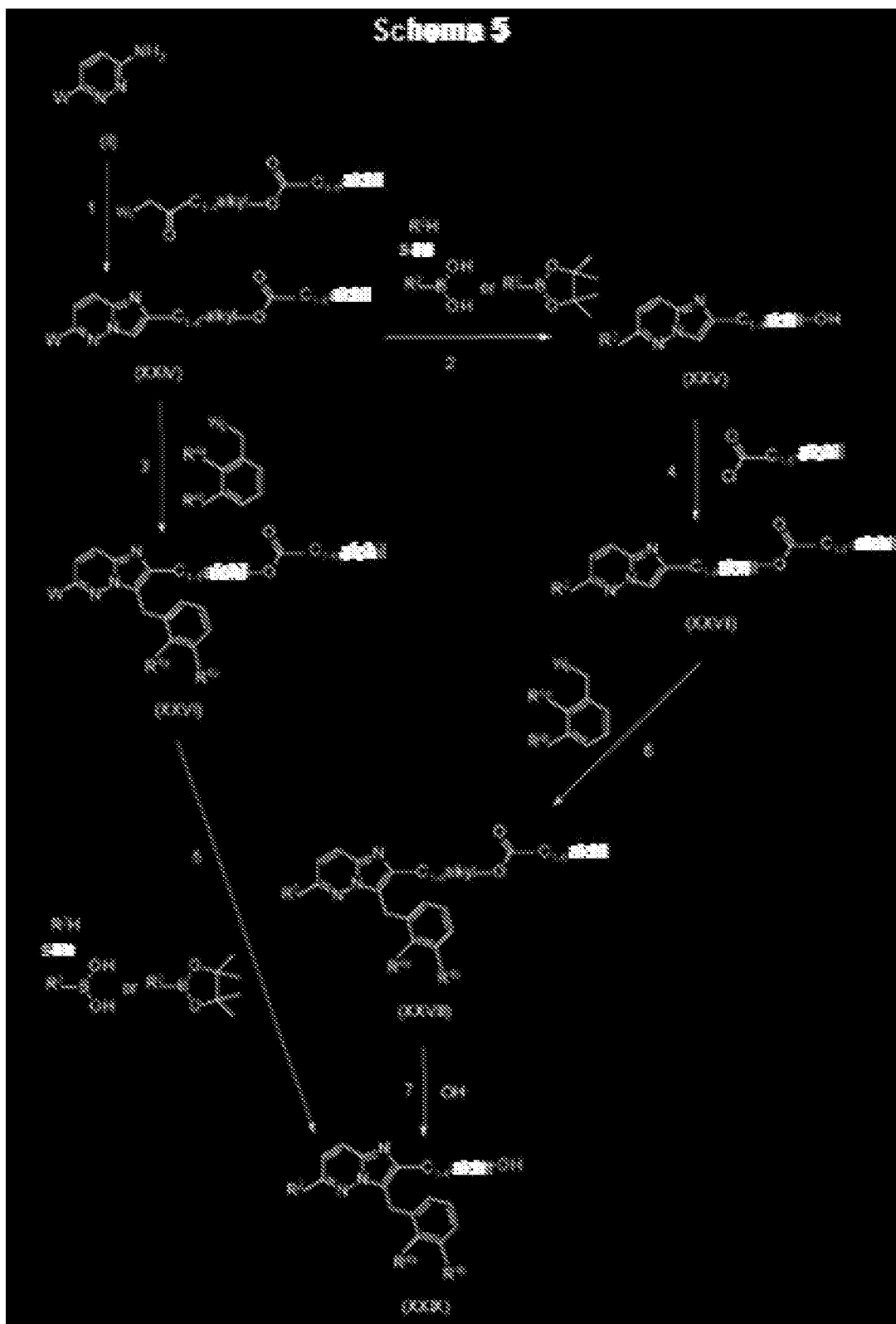
XXX

15 1: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 90°C, opțional, în prezența unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, N,N-dimetilformamidă sau dimetoxietan;

3: (în cazul în care W_3 reprezintă iod) în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă (DMF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;

in cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;

Intermedierii cu Formula (XXIX) folosiți în Schema 7 de mai jos pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schema 5 de reacție, în care toate variabilele sunt definite ca mai sus, sau în conformitate cu intinderea prezentei invenții.



În schema 5, se aplică următoarele condiții de reacție:

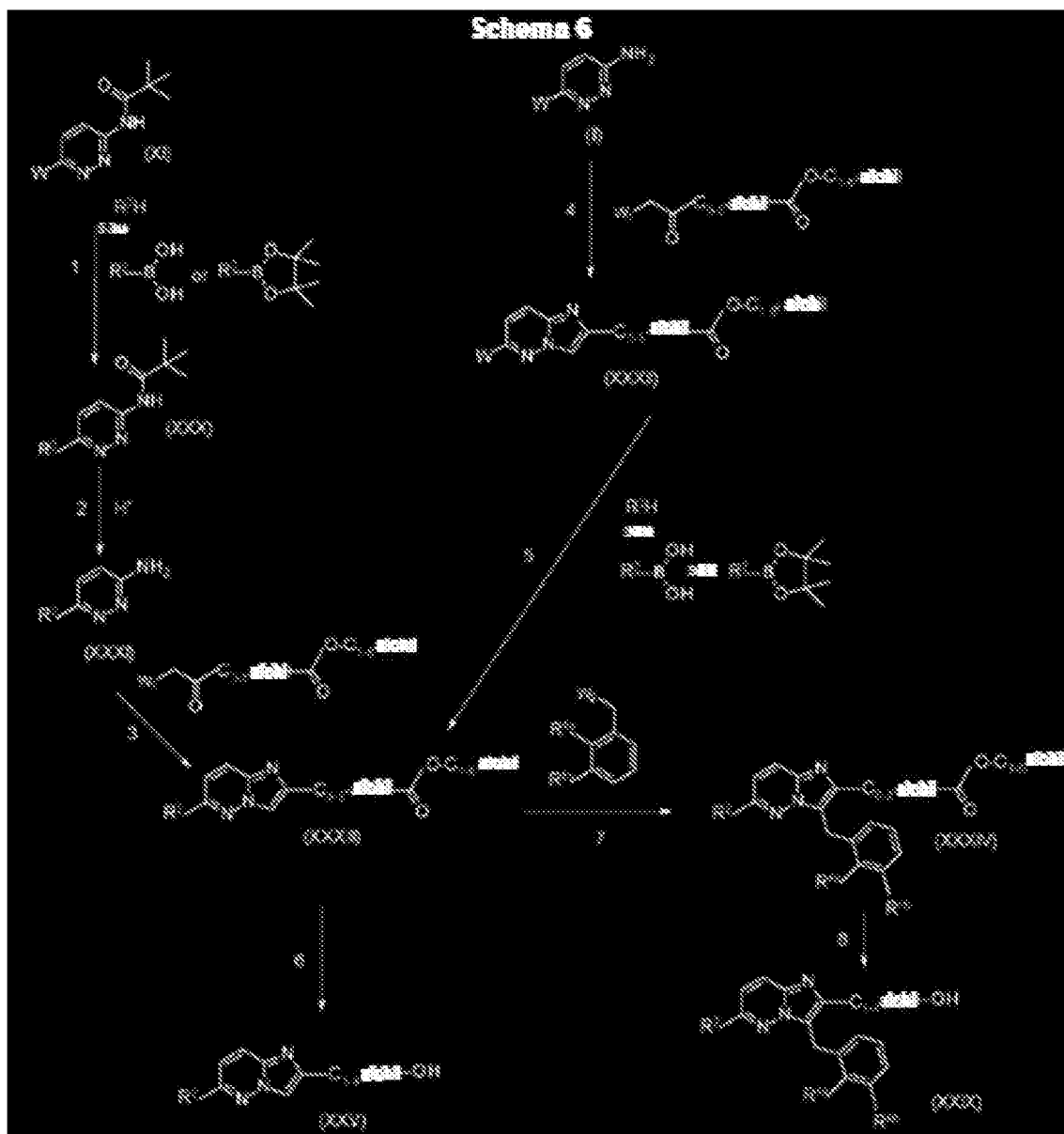
1: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 90°C , în prezența unui solvent adecvat, de exemplu *N,N*-dimetilformamidă sau dimetoxietan;

2: în cazul lui R_2H :

- fără solvent, la o temperatură adecvată, cum ar fi 105°C

- în mod alternativ, în prezența unui ligand adecvat, cum ar fi Ruphos, a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (Pd_2dba_3), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, Cs_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-metil-2-butanolul, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100 și 120°C ;

- in cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;
- 5 3: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K_2CO_3 , a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C, opțional, într-un vas sigilat;
- 10 4: in prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan;
- 5: in cazul lui R_2H :
- fără solvent la o temperatură adecvată, cum ar fi 120 °C
- in mod alternativ, in prezența unui ligand adecvat, cum ar fi Ruphos, a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (Pd_2dba_3), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, Cs_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-metil-2-butanolul, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100 și 120°C;
- 15 in cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;
- 20 6: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K_2CO_3 , a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C, opțional, într-un vas sigilat;
- 25 7: in prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, hidroxid de litiu monohidrat, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de metanol și apă.
- 30 Intermediarii cu Formula (XXV) și (XXIX) ilustrați in Schema 5 de mai sus pot fi preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea Schemă 6 de reacție, în care toate variabilele sunt definite ca mai sus, sau in conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 6, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în cazul lui R_2H :

- fără solvent la o temperatură adecvată, cum ar fi 120 °C

- 5 - în mod alternativ, în prezența unui ligand adecvat, cum ar fi Ruphos, a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (Pd_2dba_3), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, CS_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-metil-2-butanolul, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, între 100 și 120°C;

- 10 în cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)$, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;

- 15 2: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și a unei temperaturi adecvate, cum ar fi, de exemplu, 70°C;

3: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 70°C sau 90°C, în prezența unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, etanol, *N,N*-dimetilformamidă sau dimetoxietan;

4: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 70°C sau 90°C, în prezența unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, etanol, *N,N*-dimetilformamidă sau dimetoxietan;

- 20 5: în cazul lui R_2H , fără solvent, la o temperatură adecvată, cum ar fi 90°C;

în cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)$, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II)

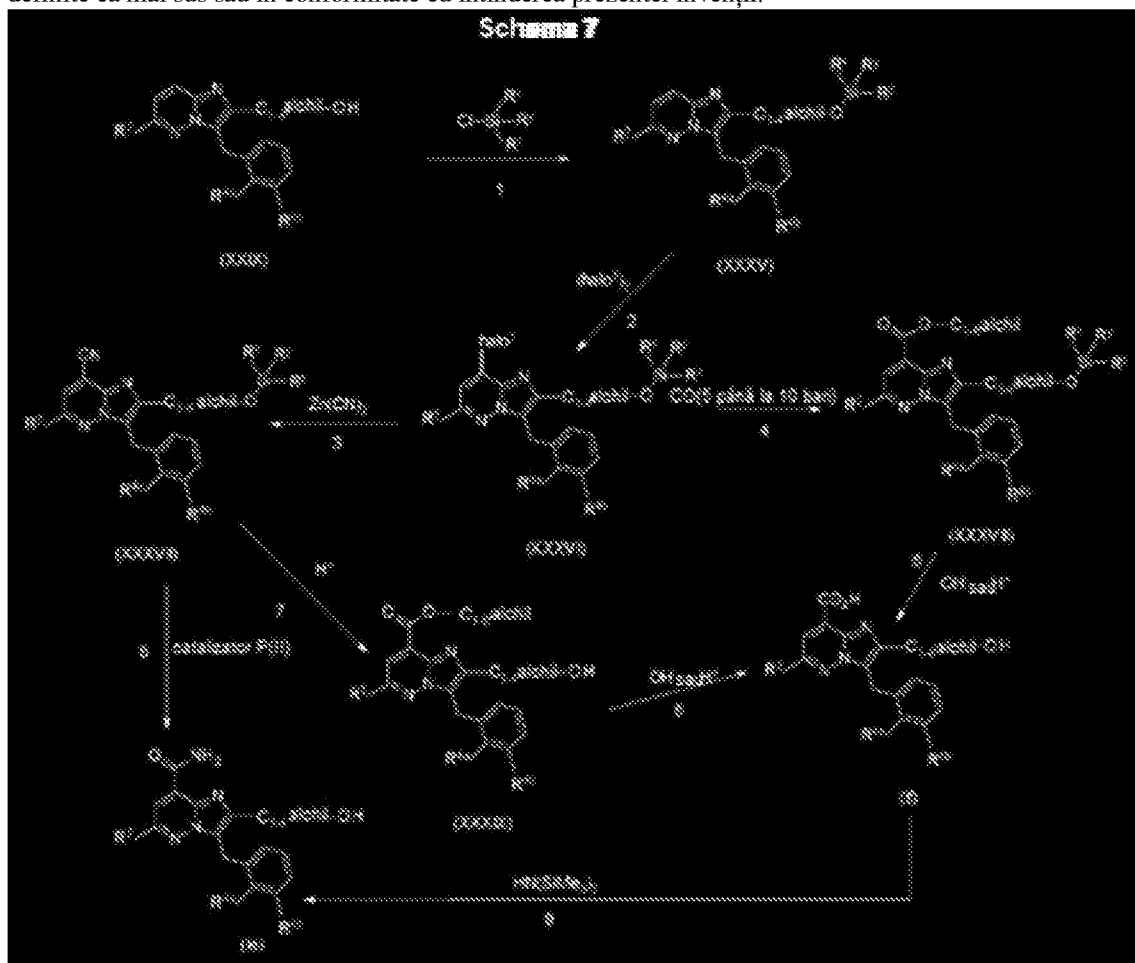
diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C;

6: în prezența unui reactiv de reducere adecvat, cum ar fi, de exemplu, borohidruură de potasiu sau hidruură de aluminiu litiu, opțional, a unui aditiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, clorură de litiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, sau și la o temperatură adecvată, cum ar fi, 0°C, sau a unui solvent de reflux pe bază de reactiv de reducere;

7: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K₂CO₃, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C, opțional, într-un vas sigilat;

8: în prezența unui reactiv de reducere adecvat, cum ar fi, de exemplu, hidruură de aluminiu litiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, sau și la o temperatură adecvată, cum ar fi 0°C.

În general, compuși cu formula (I), în care R¹ este -C(=O)NH₂, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ie); și compuși cu Formula (I), în care R¹ este -C(=O)OH, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (If), pot fi preparați conform următoarei Scheme 7 de reacție. În Schema 7, R^x și R^y reprezintă C₁₋₄alchil și R^z reprezintă C₁₋₄alchil sau fenil, de exemplu, R^x și R^y reprezintă CH₃ și R^z reprezintă C(CH₃)₃ sau fenil. Toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 7, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unui agent de activare adecvat, cum ar fi, de exemplu, imidazolul, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă;

2: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamidă de litiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran (THF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la -70°C;

3: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, Pd(PPh₃)₄, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă (DMF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 95°C;

4: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină (Et_3N), și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol sau etanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C sau 120°C ;

5: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi hidroxid de litiu monohidrat, și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă sau de MeOH / apă, opțional, urmată de utilizarea unui agent de deprotejare adecvat, cum ar fi, de exemplu, fluorură de tetrabutilamoniu, în prezența unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

În mod alternativ, în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

6: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi hidroxid de litiu monohidrat, și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă sau de MeOH / apă;

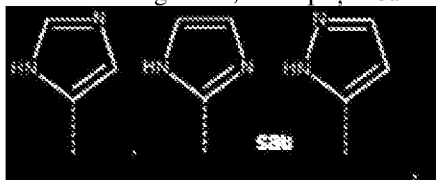
În mod alternativ, în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

7: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid sulfuric, și a unui solvent adecvat, cum ar fi metanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C ;

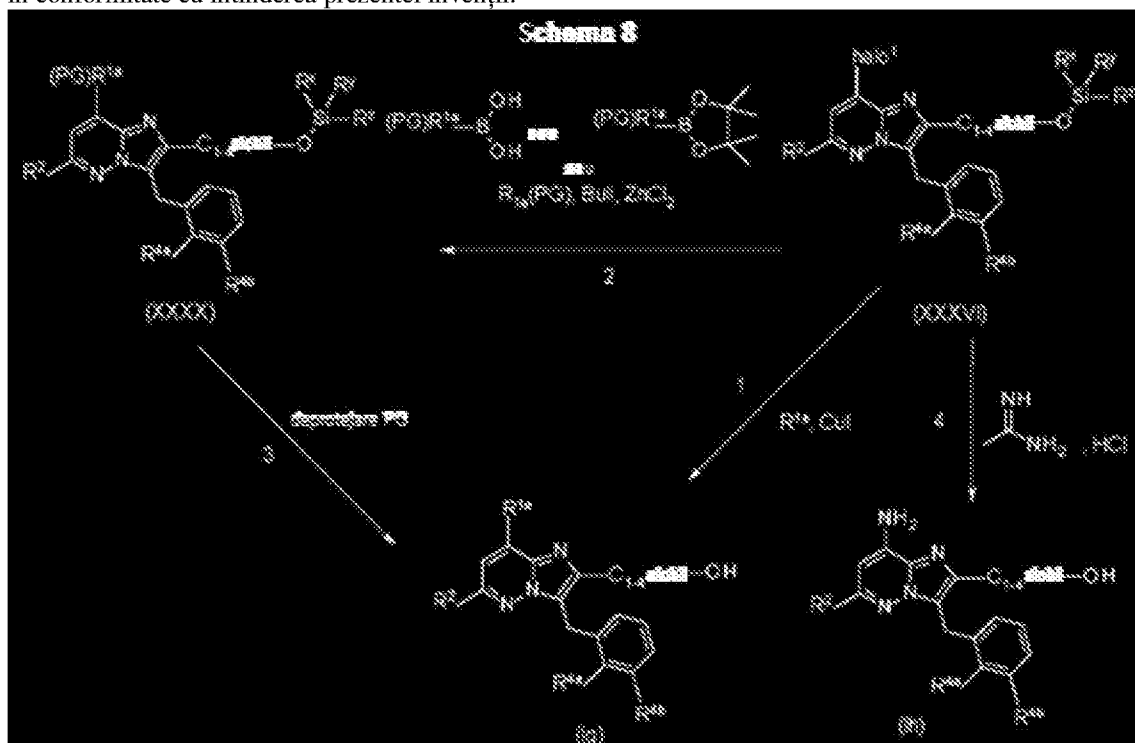
8: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, hidrido (acid-kP dimetilfosfino)[hidrogen bis(dimetilfosfinito-kP)]platină(II), și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu la 95°C ;

9: în prezența unui reactiv de cuplare peptidic adecvat, cum ar fi 3-oxid de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-ium hexafluorofosfat (HATU), în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamină, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DMF;

În general, compuși cu formula (I), în care R^1 este limitat la R^{1a} care este



și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ig); și compuși cu Formula (I), în care R^1 este $-\text{NH}_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ih), pot fi preparați conform următoarei Scheme 8 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 8, se aplică următoarele condiții de reacție:

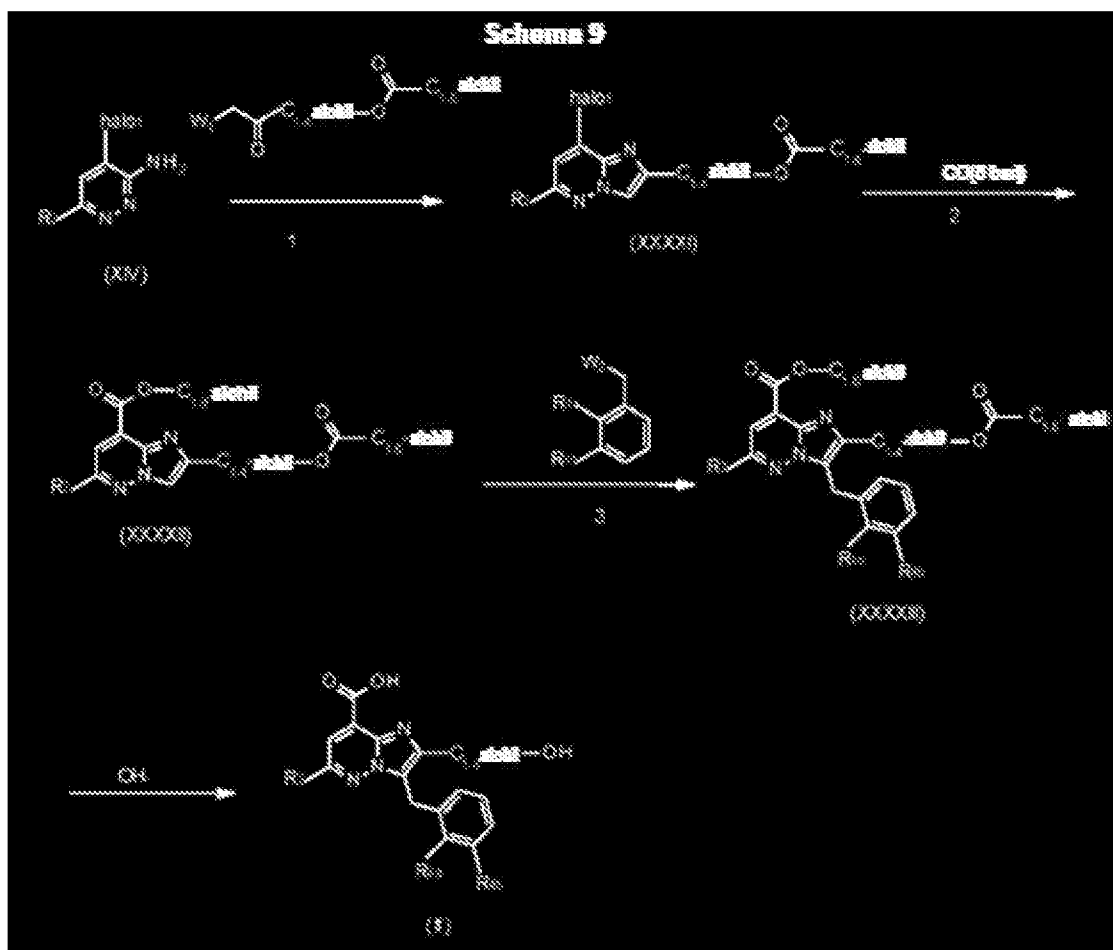
1: în prezența iodurii de cupru, a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, într-un cuptor cu microunde, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 185°C , urmată de

2: in cazul lui (PG)R^{1a}B(OH)₂ sau (PG)R^{1a} (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan), in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;

3: in prezența unui acid adecvat, de exemplu, acid *p*-toluenesulfonic, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, metanol sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C;

4: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonatu de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat, urmată de deprotejarea grupării terț-butildimetilsilil cu un reactiv adecvat, cum ar fi fluorură de tetrabutilamoniu, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic într-un solvent adecvat, cum ar fi THF, dioxan sau diclorometan.

În general, compușii cu formula (I), în care R¹ este un -C(=O)OH, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (If), pot fi preparați conform următoarei Scheme 9 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în funcție de întinderea prezentei invenții.



În schema 9, se aplică următoarele condiții de reacție:

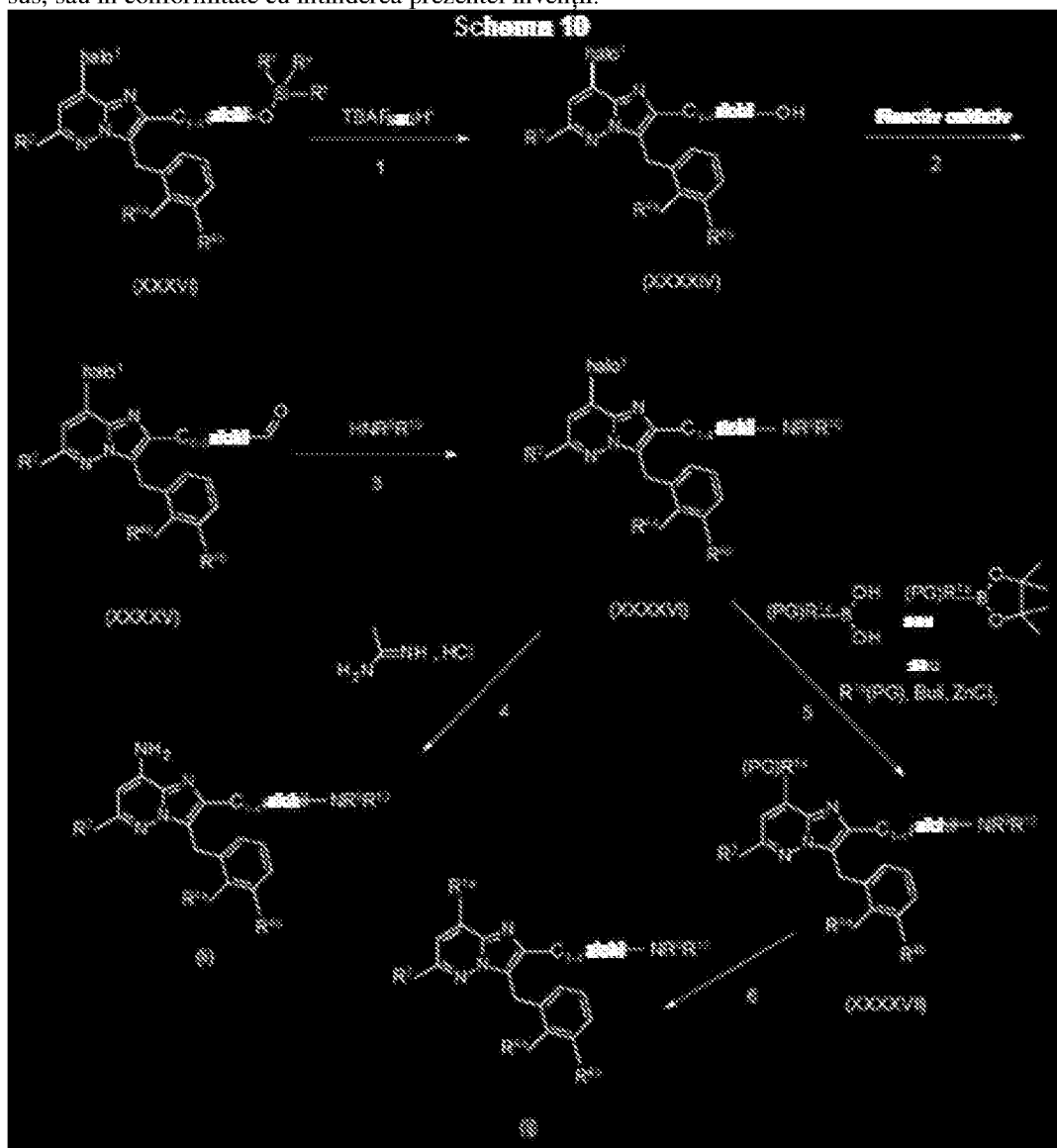
1: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 70°C sau 90°C, în prezența unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, etanol, *N,N*-dimetilformamidă sau dimetoxietan;

- 2: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sau $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$, opțional, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină (Et_3N), și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol sau etanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C sau 120°C ;
- 5 3: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi, trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K_2CO_3 , a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C , opțional, într-un vas sigilat;
- 10 4: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi hidroxid de litiu monohidrat, și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă sau de MeOH / apă.

În general, compuși cu formula (I), în care R^1 este un $-\text{NH}_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ii); și compuși cu Formula (I), în care R^1 este limitat la R^{1a} care este



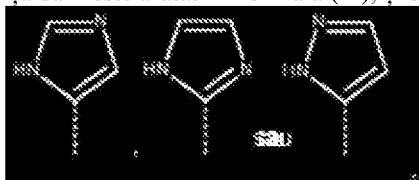
- și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ij), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schema 10 de reacție. În Schema 10, R^9 este definit ca H sau CH_3 , și R^{10} este definit ca $-\text{C}_{1-4}\text{alchil}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ sau $-\text{C}_{1-4}\text{alchil}-\text{OH}$. Toate celelalte variabile din Schema 10 sunt definite ca mai sus, sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.
- 15



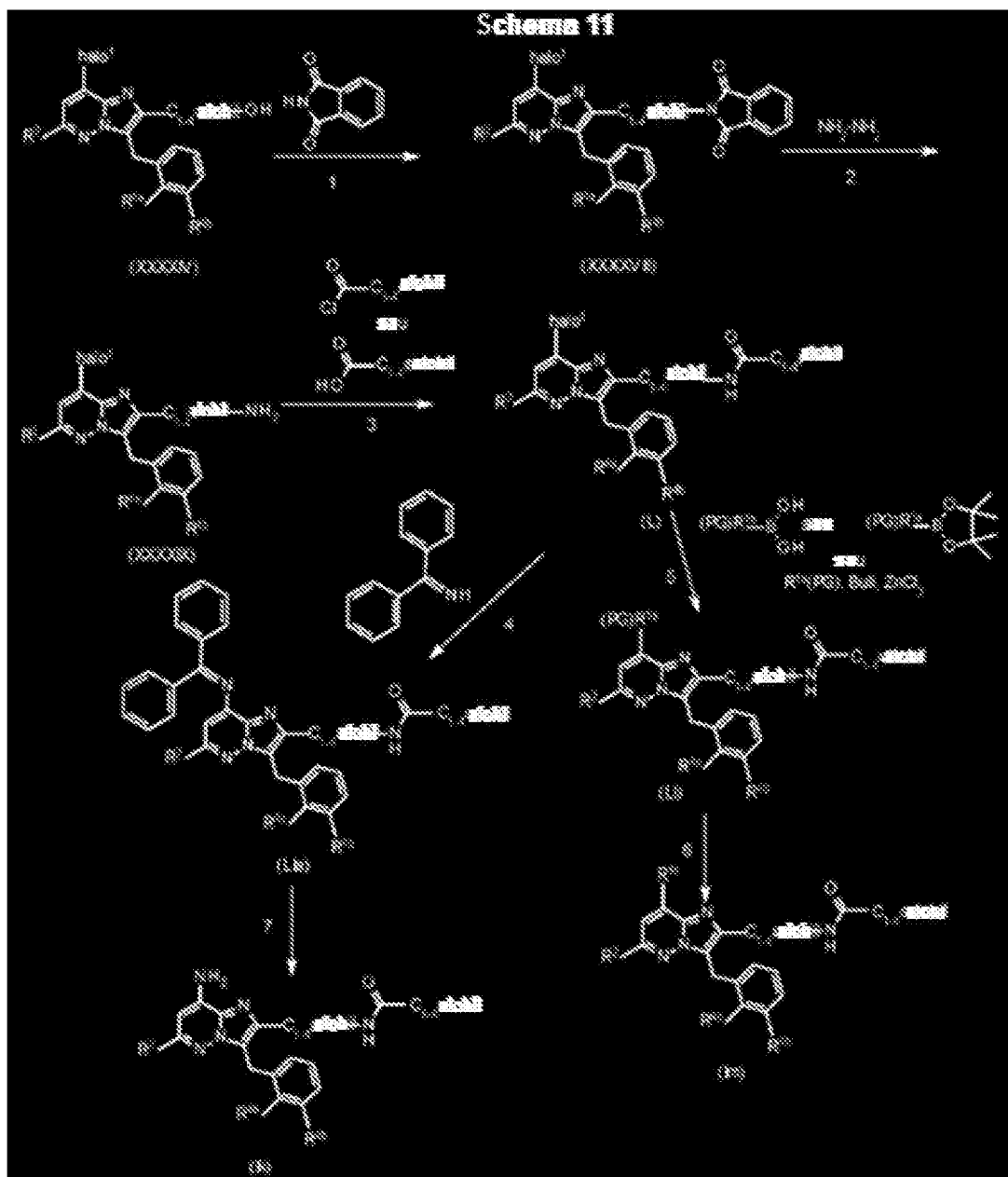
În schema 10, se aplică următoarele condiții de reacție:

- 1: in prezența unui reactiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, fluorură de tetrabutilamoniu, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic într-un solvent adecvat, cum ar fi THF, dioxan sau diclorometan;
- 2: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 80°C, în prezența unui reactiv oxidativ adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxid de mangan într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan;
- 5 3: in prezența unui agent de reducere adecvat, cum ar fi, de exemplu, triacetoxiborohidru de sodiu, a unui aditiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de sodiu și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan;
- 4: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a
- 10 unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat, urmată, opțional, de protejarea grupărilor de scindare cu un reactiv adecvat, cum ar fi fluorură de tetrabutilamoniu, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, dioxan sau diclorometan;
- 5: in cazul lui (PG)R^{1a}B(OH)₂ sau (PG)R^{1a} (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan), in prezența unui
- 15 catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;
- In cazul lui R^{1a}(PG), mai întâi, in prezența clorurii de zinc, a unui agent de deprotonare adecvat, cum ar fi, de exemplu, butil litu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură
- 20 adecvată, cum ar fi, de exemplu, -78°C, urmată de adăugare (în/la) această soluție (la) un amestec de intermediar (XXXXVI), opțional în soluție în THF, și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, Pd(PPh₃)₄, încălzirea la o temperatură adecvată cuprinsă între 60 și 100°C;
- 6: in prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid p-toluenesulfonic, acid clorhidric sau
- 25 acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, metanol sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C.

In general, compușii cu formula (I), în care R¹ este -NH₂ și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ik); și compușii cu Formula (I), în care R¹ este limitat la R^{1a} care este



- 30 și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Im), pot fi preparați conform următoarei Scheme 11 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 11, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unui reactiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, azodicarboxilat de di-*terț*-butil, a unei fosfine adecvate, cum ar fi, de exemplu, trifenilfosfină și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

2: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 80°C, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, etanol;

3: în cazul unei cloruri de acil, în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropiletilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan

în cazul unui acid carboxilic, în prezența unui reactiv de cuplare adecvat, cum ar fi, de exemplu, clorhidrat de 1-(3-dimetaminopropil)-3-etilcarbodiimidă, a unui aditiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazol, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF și diclorometan;

4: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, cum ar fi 100 °C, opțional, într-un vas sigilat;

5: în cazul (PG)R^{1a}B(OH)₂ sau (PG)R^{1a} (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan), în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonatul de potasiu, și a unui

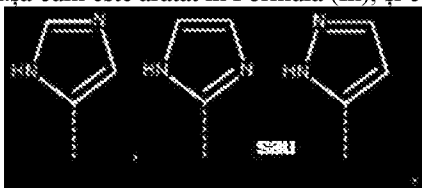
solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;

În cazul lui R^{1a} (PG), mai întâi, în prezența clorurii de zinc, a unui agent de deprotonare adecvat, cum ar fi, de exemplu, butil litiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, -78°C, urmată de adăugare (în/la) această soluție (la) un amestec de intermediar (L), opțional, în soluție în THF, și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, $Pd(PPh_3)_4$, încălzirea la o temperatură adecvată cuprinsă între 60 și 100°C;

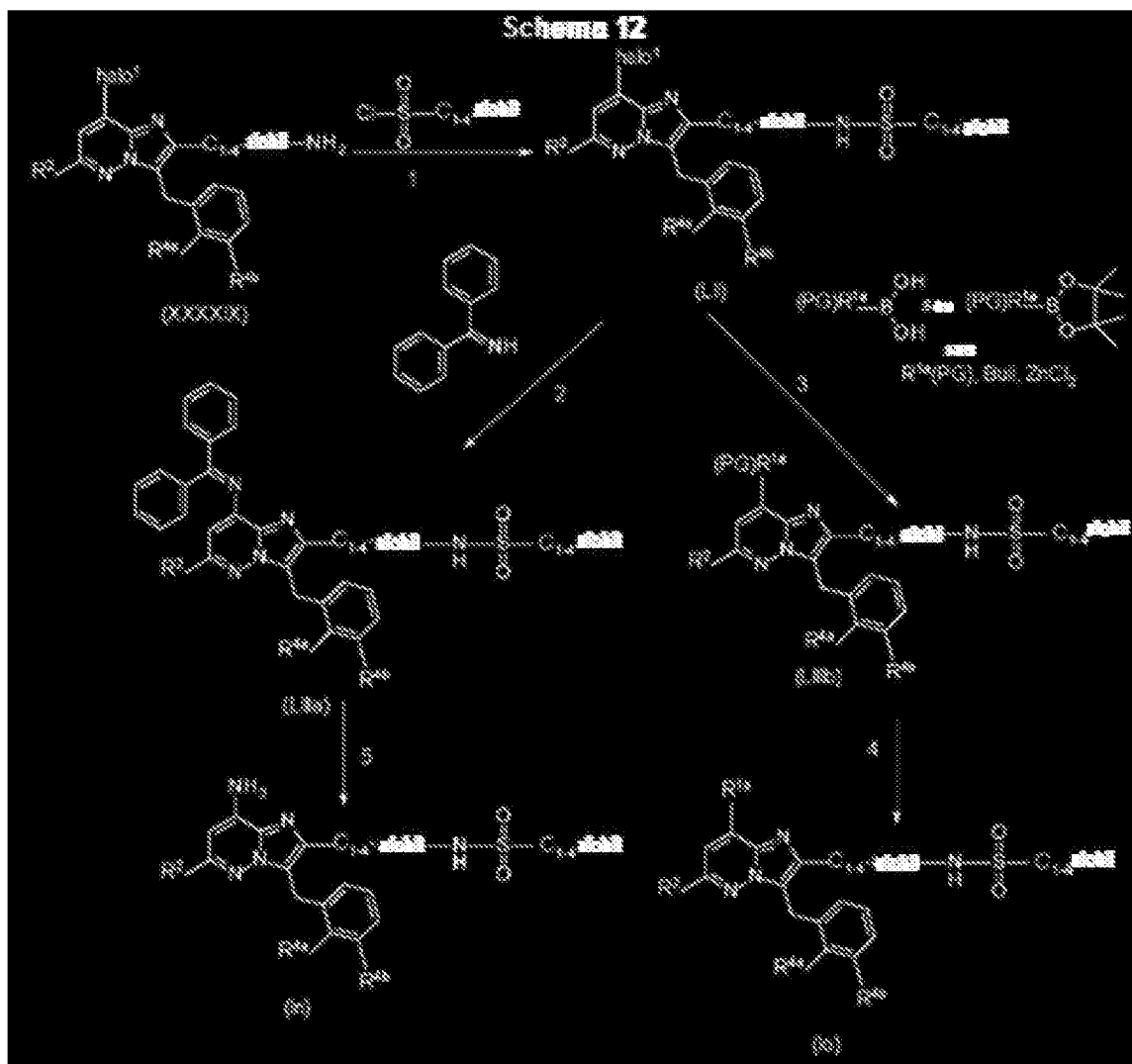
6: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid p-toluenesulfonic, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, metanol sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C;

7: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, 50°C sau 70°C.

În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-NH_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (In); și compușii cu Formula (I), în care R^1 este limitat la R^{1a} care este



și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Io), pot fi preparați conform următoarei Scheme 12 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 12, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină; într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan;

5 2: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, cum ar fi 100°C, opțional, într-un vas sigilat;

10 3: în cazul lui (PG)R^{1a}B(OH)₂ sau (PG)R^{1a} (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan), în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;

15 În cazul lui R^{1a}(PG), mai întâi, în prezența clorurii de zinc, a unui agent de deprotonare adecvat, cum ar fi, de exemplu, butil litium, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, -78°C, urmată de adăugare (în/la) această soluție (la) un amestec de intermediar (LII), opțional în soluție în THF, și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, Pd(PPh₃)₄, încălzirea la o temperatură adecvată cuprinsă între 60 și 100°C;

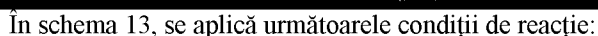
20 4: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid p-toluenesulfonic, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, metanol sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C;

5: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, 50°C sau 70°C.

25 În general, compușii cu formula (I), în care R¹ este -NH₂, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ip); și compușii cu Formula (I), în care R¹ este limitat la R^{1a} care este



și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iq), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 13 de reacție, în care halo^{1a} este definit ca Cl, Br și I, și toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



- 1: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat;
- 2: în prezența unui reactiv de bromurare adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N*-bromosuccinimidă, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetonitril;
- 3: la o temperatură, cum ar fi 100°C, sau într-un cuptor cu microunde la o temperatură de 140°C, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0), a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-(di-*t*-butilfosfin)bifenil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, *tert*-butoxid de sodiu, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan;
- 4: la o temperatură, cum ar fi, de exemplu, 120°C, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, toluen;
- 5: la o temperatură, cum ar fi, 100°C sau într-un cuptor cu microunde la o temperatură de 140°C, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0), a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-(di-*t*-butilfosfin)bifenil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, *tert*-butoxid de sodiu, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, într-un vas sigilat;

6: în prezența unui reactiv de bromurare adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N*-bromosuccinimidă, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetonitril;

7: în cazul lui (PG)R^{1a}B(OH)₂ sau (PG)R^{1a} (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen

5 paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;

În cazul lui R^{1a}(PG), mai întâi, în prezența clorurii de zinc, a unui agent de deprotonare adecvat, cum ar fi, de exemplu, butil litiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură

10 adecvată, cum ar fi, de exemplu, -78°C, urmată de adăugare (în/la) această soluție (la) un amestec de intermediar (LVII), opțional în soluție în THF, și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, Pd(PPh₃)₄, încălzirea la o temperatură adecvată variind de la 60 până la 100°C;

8: la o temperatură, cum ar fi, 100°C sau într-un cuptor cu microunde la o temperatură de 140°C, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0), a unui

15 ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-(di-*t*-butilfosfin)bifenil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, *tert*-butoxid de sodiu, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan;

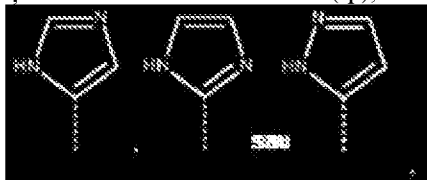
9: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid *p*-toluenesulfonic, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, metanol sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C;

10: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran sau diclorometan, la o temperatură

20 adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, 50°C sau 70°C.

În mod alternativ, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, EtOH, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 90°C.

25 În general, compușii cu formula (I), în care R¹ este un -NH₂, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ip); compușii cu Formula (I), în care R¹ este limitat la R^{1a} care este



și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iq);

compușii cu Formula (I), în care R¹ este -C(=O)OH, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ir); și compușii cu Formula (I), în care R¹ este -C(=O)NH₂, și în care celelalte

30 variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Is);

pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 14 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.

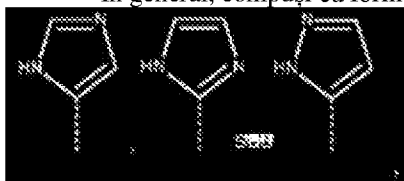


- 1: in prezența unui reactiv de bromurare adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N*-bromosuccinimidă, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetonitril;
- 2: la o temperatură, cum ar fi, 100°C sau într-un cuptor cu microunde la o temperatură de 140°C, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0), a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-(di-*t*-butilfosfin)bifenil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, *tert*-butoxid de sodiu, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan;
- 3: in prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamidă de litiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran (THF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la -78°C;
- 4: in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat;
- 5: in cazul lui (PG)R^{1a}B(OH)₂ sau (PG)R^{1a} (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan), in prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;

În cazul lui R^{1a} (PG), mai întâi, în prezența clorurii de zinc, a unui agent de deprotonare adecvat, cum ar fi, de exemplu, butil litium, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, -78°C , urmată de adăugare (în/la) această soluție (la) un amestec de intermediar (LXII), opțional în soluție în THF, și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu,

- 5 Pd(PPh₃)₄, încălzirea la o temperatură adecvată variind de la 60 până la 100°C;
- 6: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid p-toluenesulfonic, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, metanol sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C;
- 7: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, Pd(PPh₃)₄, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină (Et₃N), și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol sau etanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C sau 120°C;
- 10 8: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, hidroxid de litiu monohidrat, și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă sau de MeOH / apă;
- 9: într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de
- 15 exemplu, la 65°C și, într-un vas sigilat.

În general, compuși cu formula (I), în care R^1 este limitat la R^{1a} care este



și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iu); compușii cu Formula (I), în care R^1 este $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iv); și compușii R^1 cu Formula (I), în care R^1 este $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iw); pot fi preparați în conformitate cu următoarea schemă 15 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.

20



5

10

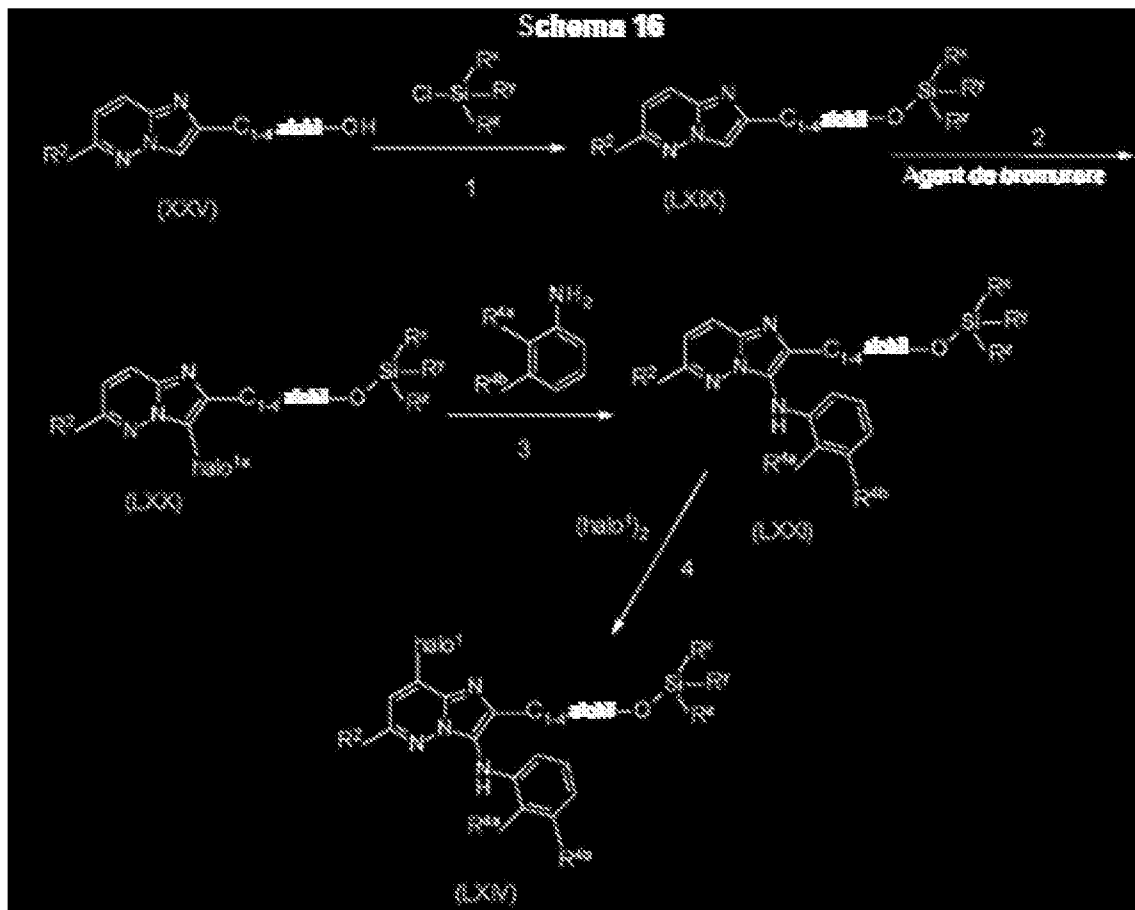
15

20

5: în prezența unui reactiv de deprotejare adecvat, cum ar fi, de exemplu, fluorură de tetrabutilamoniu, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

6: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi hidroxid de litiu monohidrat, și a unui solvent adecvat sau a unui amestec de solvenți, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF / apă sau de MeOH / apă.

- 5 Intermediarii cu Formula (LXIV) folosiți în Schema 15 de mai sus pot fi preparați conform următoarei Scheme 16 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



- 10 În schema 16, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unui agent de activare adecvat, cum ar fi, de exemplu, imidazol, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă;

2: în prezența unui reactiv de bromurare adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N*-bromosuccinimida, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetonitril;

- 15 3: la o temperatură, cum ar fi, 100°C sau într-un cuptor cu microunde la o temperatură de 140°C, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu(0), a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, toluen;

- 20 4: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamidă de litiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran (THF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la -78°C;

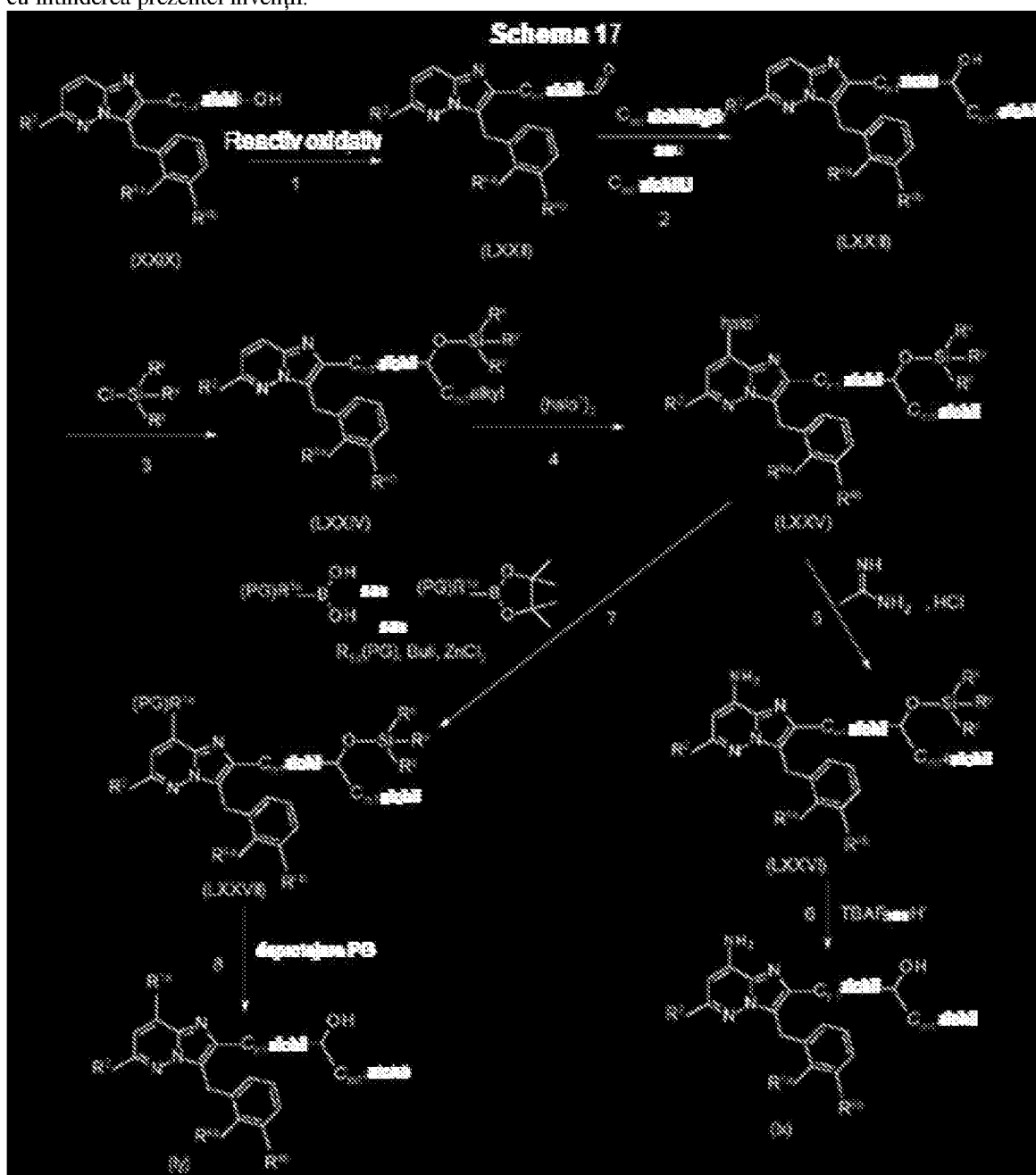
În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este -NH, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ix); și compușii cu Formula (I), în care R^1 este limitat la R^{1a} care este



25

și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iy), pot fi preparați în conformitate cu următoarea schemă 17 de reacție, în care $m1$ reprezintă 0, 1, 2 sau 3; $n1$ reprezintă 0, 1, 2 sau 3; cu

condiția ca $n1 + m1 \leq 3$; și în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 17, se aplică următoarele condiții de reacție:

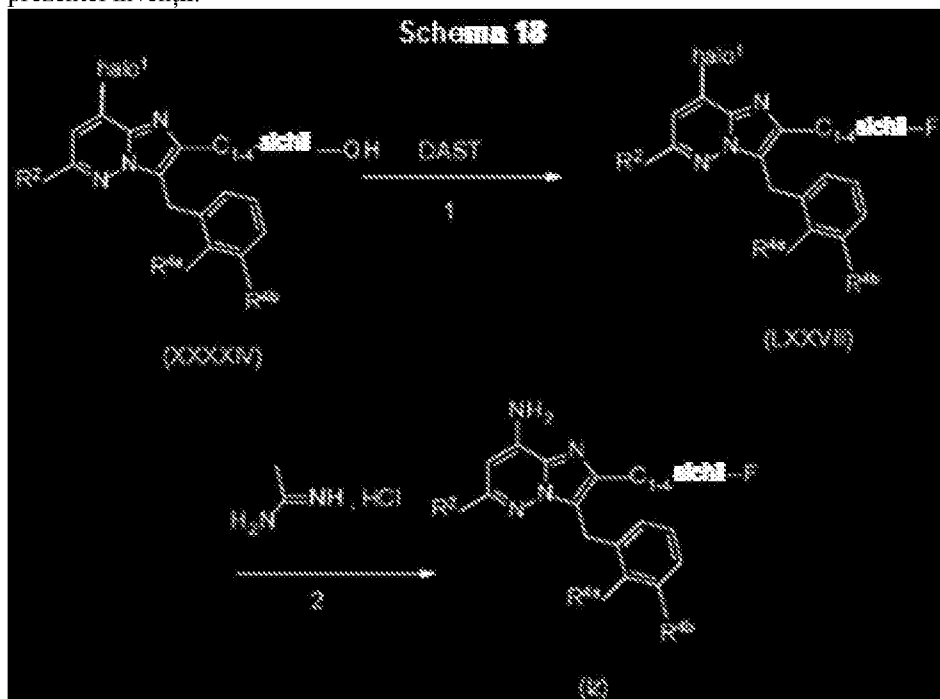
- 5 1: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 80°C, în prezența unui reactiv oxidativ adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxid de mangan, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan;
- 2: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 0°C sau -78°C, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;
- 3: în prezența unui agent de activare adecvat, cum ar fi, de exemplu, imidazol și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă;
- 10 4: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamidă de litiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran (THF), la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la -70°C;
- 5: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat;
- 15 6: în prezența unui reactiv de deprotecare adecvat, cum ar fi, de exemplu, fluorură de tetrabutilamoniu, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

7: în cazul lui (PG)R^{1a}B(OH)₂ sau (PG)R^{1a}(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan), în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 100°C;

În cazul lui R^{1a}(PG), mai întâi, în prezența clorurii de zinc, a unui agent de deprotonare adecvat, cum ar fi, de exemplu, butil litu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, -78°C, urmată de adăugare (în/la) această soluție (la) un amestec de intermediar (LXXV), opțional în soluție în THF, și a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, Pd(PPh₃)₄, încălzirea la o temperatură adecvată cuprinsă între 60 și 100°C;

8: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid p-toluenesulfonic, acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, metanol sau diclorometan, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 50 sau 100°C.

În general, compușii cu formula (I), în care R¹ este -NH₂, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iz), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 18 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.

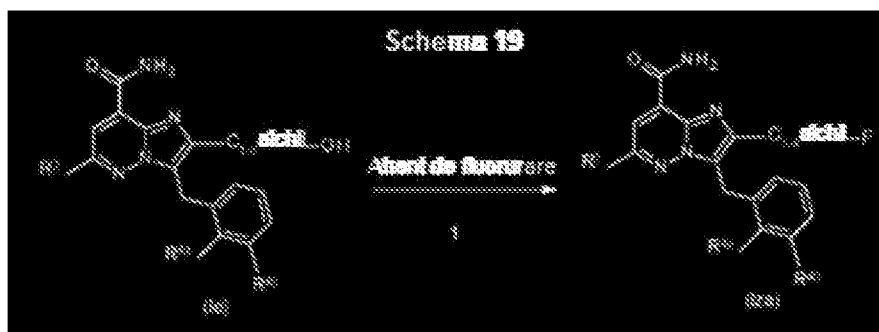


În schema 18, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan; „DAST” înseamnă trifluorură de dietilaminosulf;

2: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat.

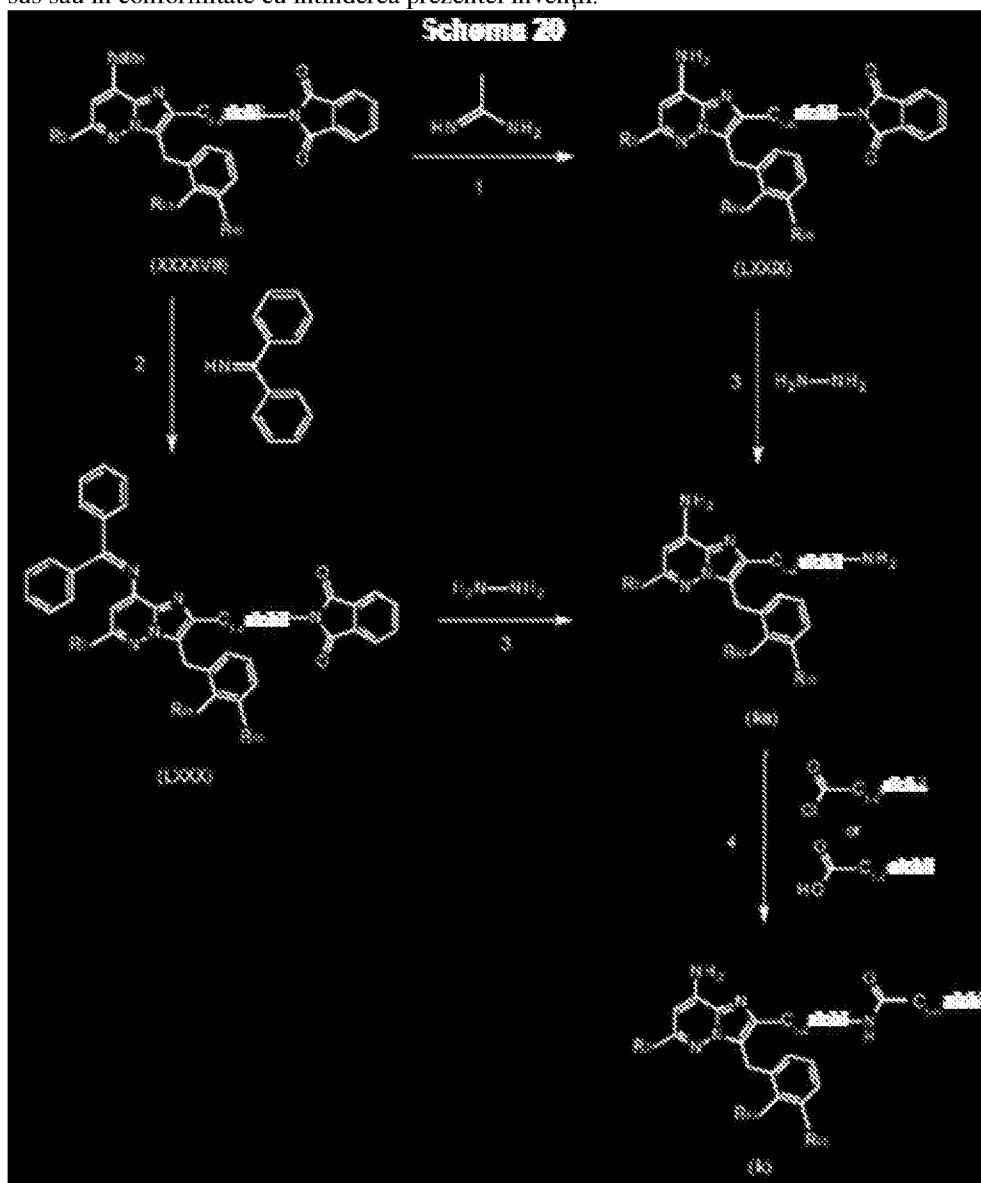
În general, compușii cu formula (I), în care R¹ este -C(=O)NH₂, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iza), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 19 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 19, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan.

- 5 În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-\text{NH}_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ik) și (Ika), pot fi preparați sau preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea Schemă 20 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



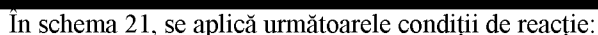
În schema 20, se aplică următoarele condiții de reacție:

- 10 1: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, iodură de cupru, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, L-prolină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă, la o temperatură adecvată, cum ar fi 110°C, într-un vas sigilat;

3: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 80°C, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, etanol;

10 in cazul unui acid carboxilic, in prezența unui reactiv de cuplare adecvat, cum ar fi, de exemplu, clorhidrat de 1-(3-dimetaminopropil)-3-etilcarbodiimidă, a unui aditiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazol, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF și diclorometan.

In general, compușii cu formula (I), în care R¹ este -NH₂, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ik) și (Ika), pot fi preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea Schemă 21 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu intinderea prezentei invenții.



25 2: în prezența unui reactiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, fluorură de tetrabutilamoniu (TBAF), acid clorhidric sau acid trifluoroacetic, într-un solvent adecvat, cum ar fi THF, dioxan sau diclorometan;

3: în prezența unui reactiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, azodicarboxilat de di-*terț*-butil, a unei fosfine adecvate, cum ar fi, de exemplu, trifenilfosfină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, THF;

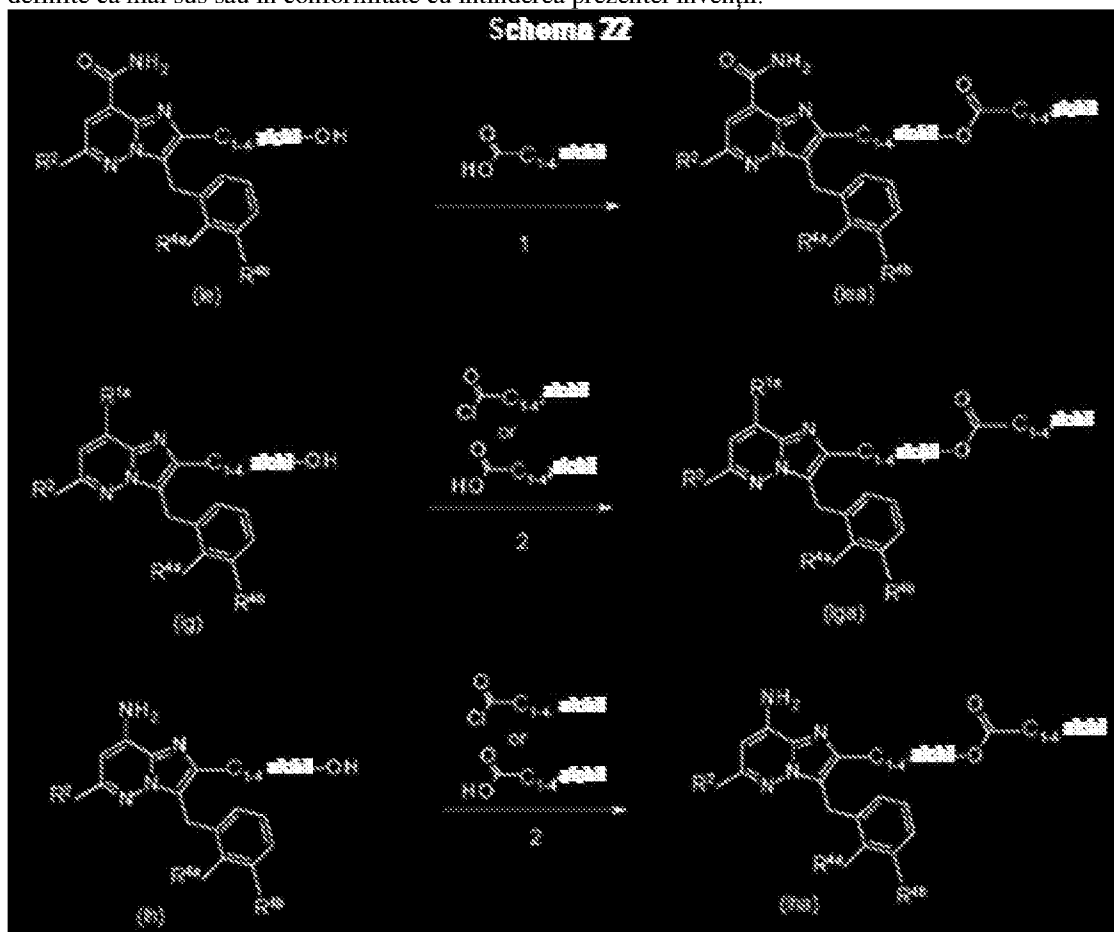
4: în cazul unei cloruri de acil, în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropiletilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan

în cazul unui acid carboxilic, în prezența unui reactiv de cuplare adecvat, cum ar fi, de exemplu, clorhidrat de 1-(3-dimetaminopropil)-3-etilcarbodiimidă, a unui aditiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, 1-hidroxibenzotriazol, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, trietilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de THF și diclorometan.

În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-C(=O)NH_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ia), compușii cu Formula (I), în care R^1 este limitat la R^{1a} care este



și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iga); și compușii cu Formula (I), în care R^1 este $-NH_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iha), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 22 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 22, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unei baze adecvate cum ar fi, de exemplu, trietilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan

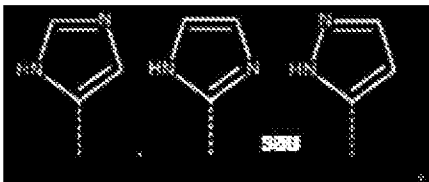
2: în cazul unei cloruri de acil, în prezența unei baze adecvate cum ar fi, de exemplu, trietilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan

în cazul unui acid carboxilic, în prezența unui reactiv de cuplare adecvat, cum ar fi, de exemplu, 3-oxid de 1-[bis(dimetilamino)milen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu, a unui aditiv adecvat, cum ar

fi, de exemplu, dimetilaminopiridină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropiletilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DMF.

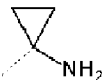
În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-C(=O)NH_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ieb), compușii cu Formula (I), în care

5 R^1 este limitat la R^{1a} care este

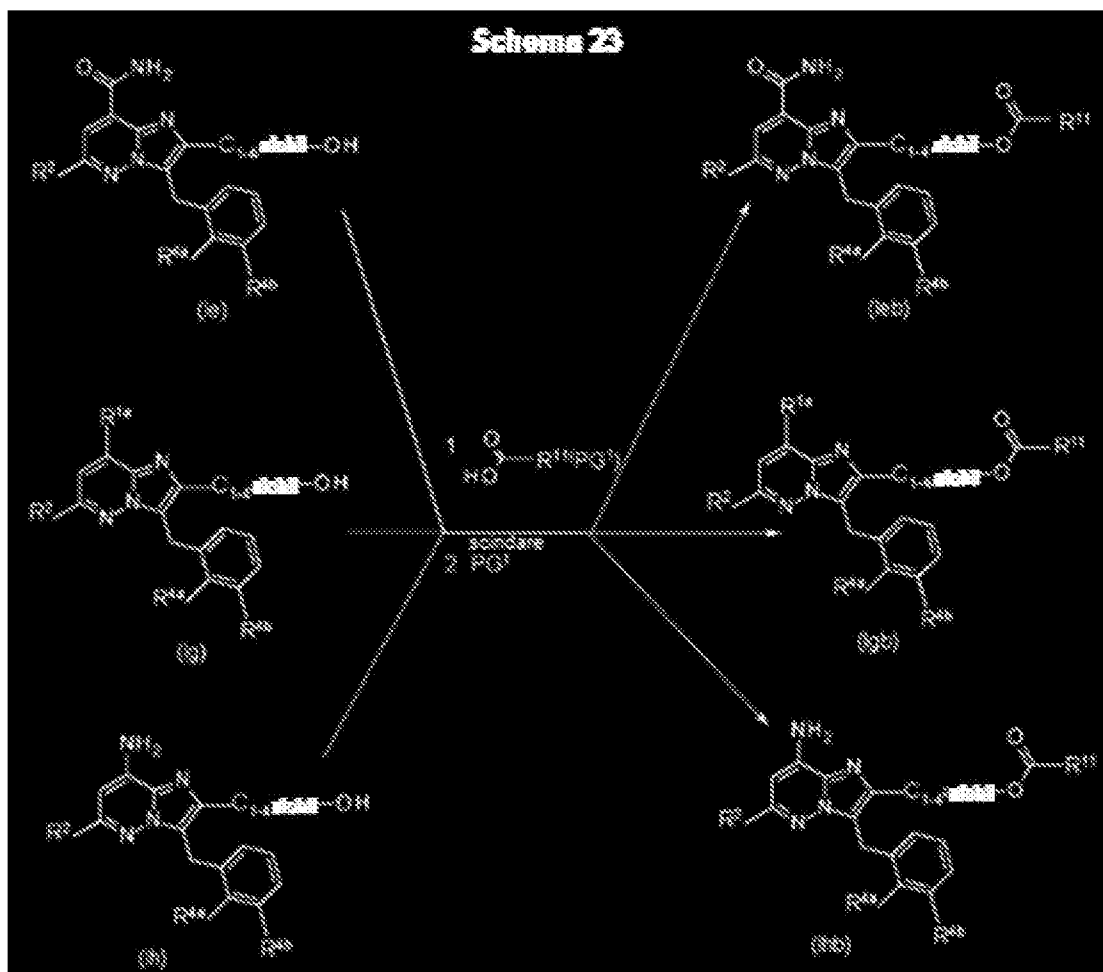


și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Igb); și compușii cu Formula (I), în care R^1 este $-NH_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ihb), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 23 de reacție.

10 În schema 23, R^{11} reprezintă $-CH(NH_2)-C_{1-4}alchil$, $-CH(NH_2)-C_{1-4}alchil-Ar$ sau



și PG^1 reprezintă o grupă protectoare cum ar fi, de exemplu, terț-butoxicarbonil sau benziloxicarbonil. Toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.

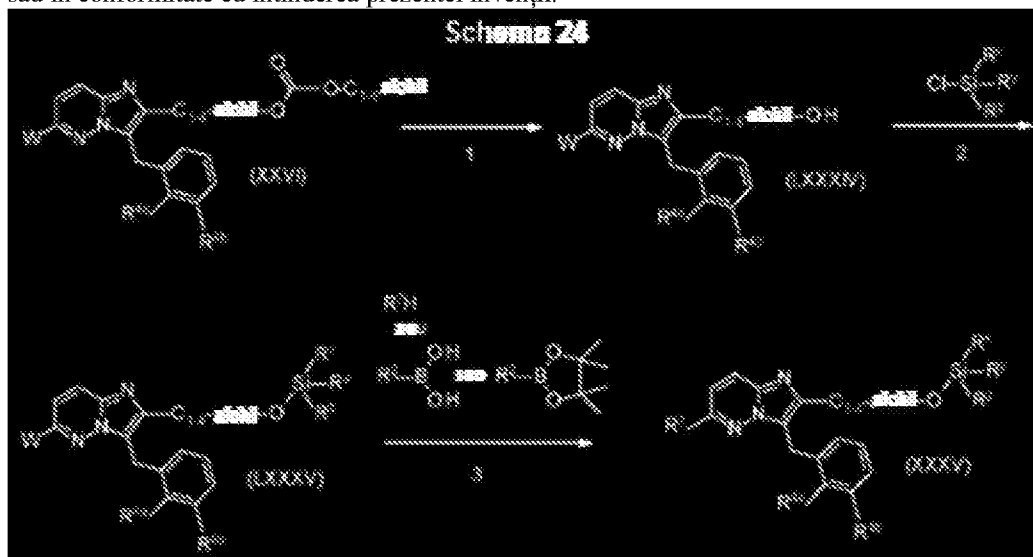


În schema 23, se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unui reactiv de cuplare adecvat, cum ar fi, de exemplu, 3-oxid de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniu, a unui aditiv adecvat, cum ar fi, de exemplu, dimetilaminopiridină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropiletilamină, și într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, DMF;

2: în prezența unui acid, cum ar fi, de exemplu, acid trifluoroacetic sau acid clorhidric într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, diclorometan sau metanol. În mod alternativ, în prezență de paladiu pe cărbune, într-un solvent adecvat, cum ar fi metanol, într-o atmosferă de hidrogen.

Intermediarii cu Formula (XXXV) (folosiți în Schema 7) pot fi preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea Schemă 24 de reacție, în care toate variabilele sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 24 se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, hidroxid de sodiu monohidrat, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de tetrahidrofuran și etanol.

2: în prezența unui agent de activare adecvat, cum ar fi, de exemplu, imidazolul, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N,N*-dimetilformamidă;

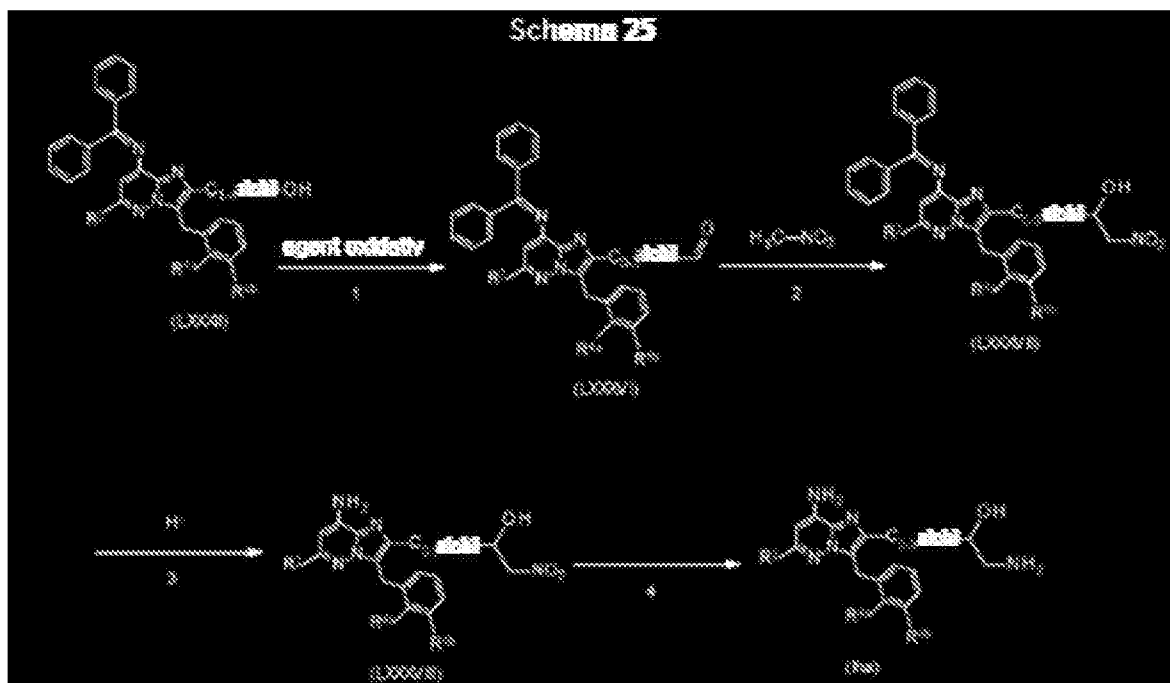
3: în cazul lui R_2H :

- fără solvent la o temperatură adecvată, cum ar fi 120°C

- în mod alternativ, în prezența unui ligand adecvat, cum ar fi Ruphos, a unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, tris(dibenzilidenacetonă)dipaladiu (Pd_2dba_3), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, Cs_2CO_3 , și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2-metil-2-butanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 80°C;

în cazul lui $R_2B(OH)_2$ sau $R_2(4,4,5,5\text{-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan})$, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, aduct de diclorură de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen paladiu(II) diclorometan, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fosfat de potasiu, și a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, un amestec de dioxan și apă, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, la 80°C.

În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-NH_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iha), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 25 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 25 se aplică următoarele condiții de reacție:

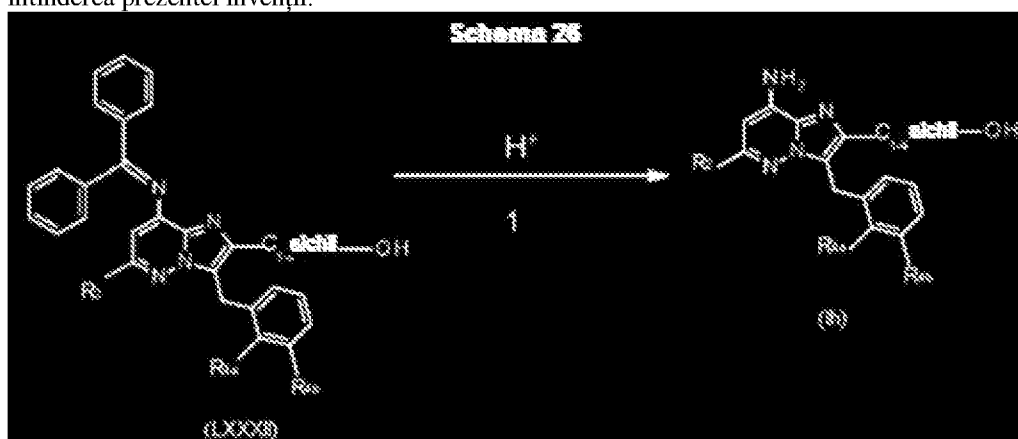
1: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 80°C , în prezența unui reactiv oxidativ adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxid de mangan, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, toluen;

2: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, hidroxid de sodiu, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran;

3: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran;

4: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 0°C , în prezența unui agent de reducere adecvat, cum ar fi, de exemplu, borohidridă de sodiu, în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, clorură de nichel (II), într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol.

În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-\text{NH}_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ih), pot fi preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea Schemă 26 de reacție, în care toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.

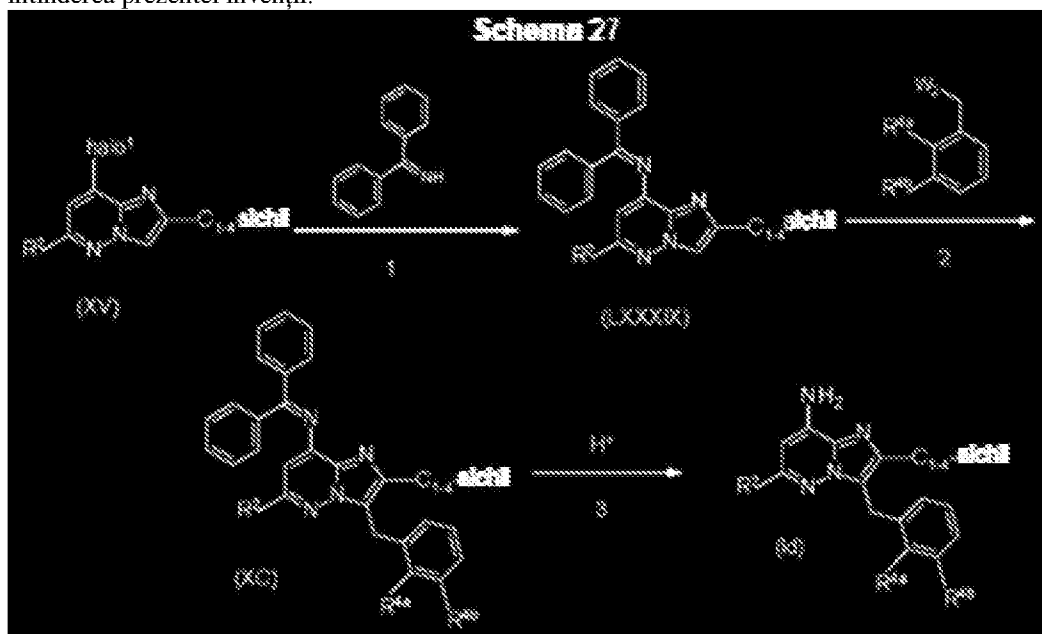


În schema 26 se aplică următoarele condiții de reacție:

1: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric apos, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran.

În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-\text{NH}_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Id), pot fi preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea

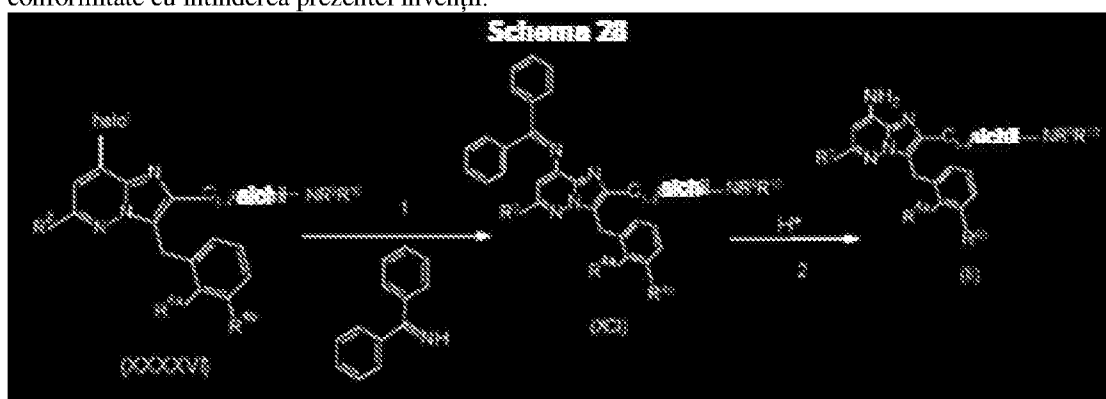
Schemă 27 de reacție. Toate celelalte variabile din Schema 27 sunt definite în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 27 se aplică următoarele condiții de reacție:

- 1: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, cum ar fi 100°C, opțional, într-un vas sigilat;
- 2: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, cum ar fi 115°C, într-un vas sigilat;
- 3: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 60°C, în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric apos, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran;

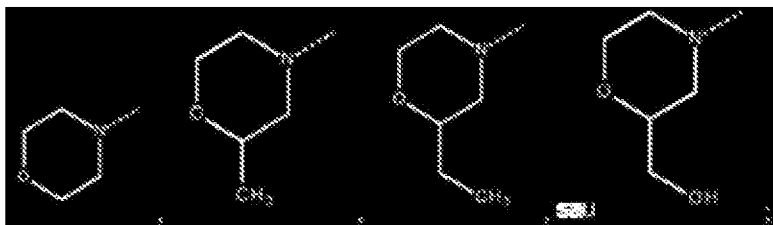
- În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este un $-NH_2$, și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ii), pot fi preparați, în mod alternativ, în conformitate cu următoarea Schemă 28 de reacție. În schema 10, R^9 este definit ca H sau CH_3 , și R^{10} este definit ca $-C_{1-4}alchil-SO_2-CH_3$ sau $-C_{1-4}alchil-OH$. Toate celelalte variabile din Schema 28 sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



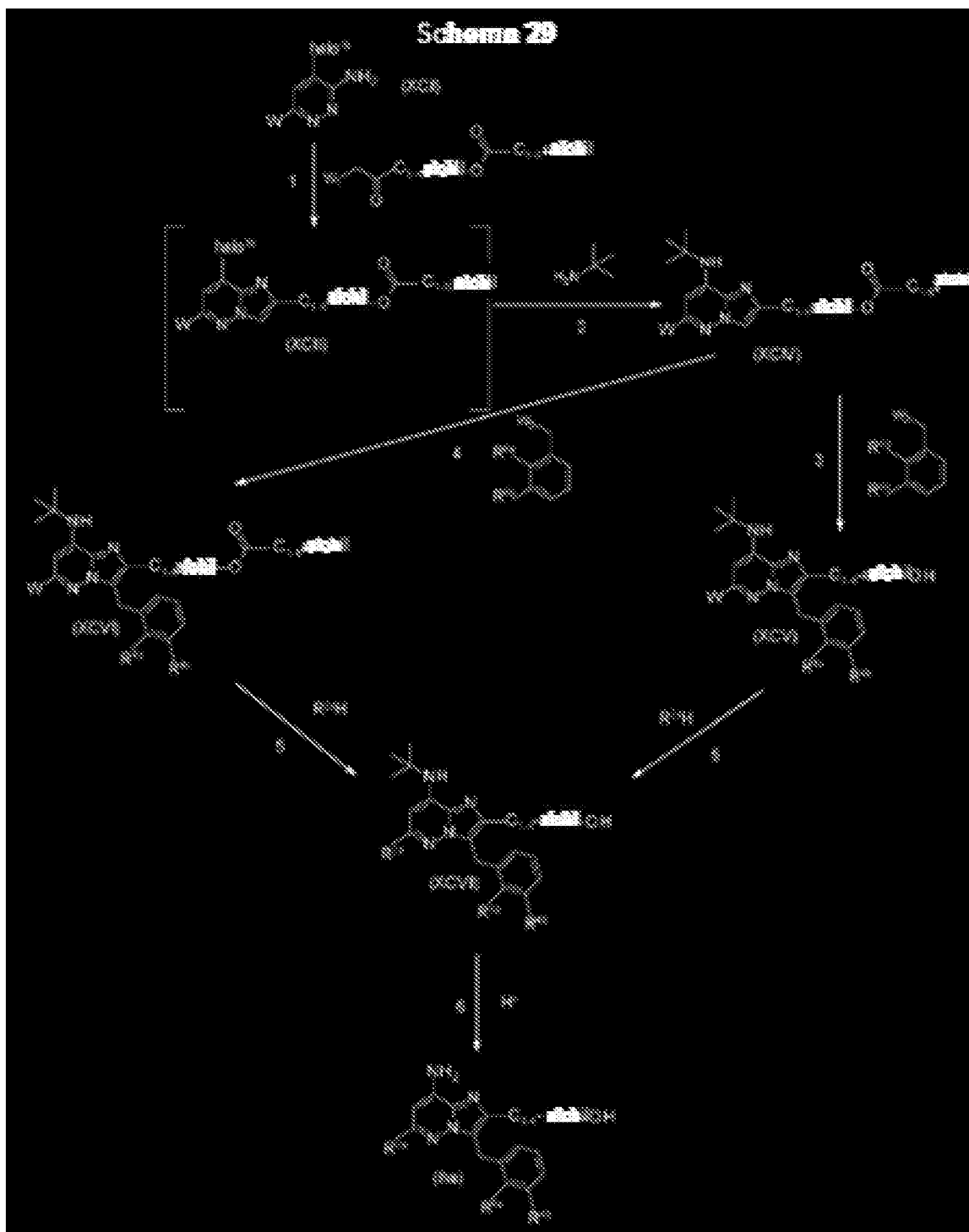
În schema 28 se aplică următoarele condiții de reacție:

- 1: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafil, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, carbonat de cesiu, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, cum ar fi 100°C, opțional, într-un vas sigilat;
- 2: la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, temperatura camerei, în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric apos, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, tetrahidrofuran;

În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-NH_2$, în care R^2 este limitat la R^{2a} care este



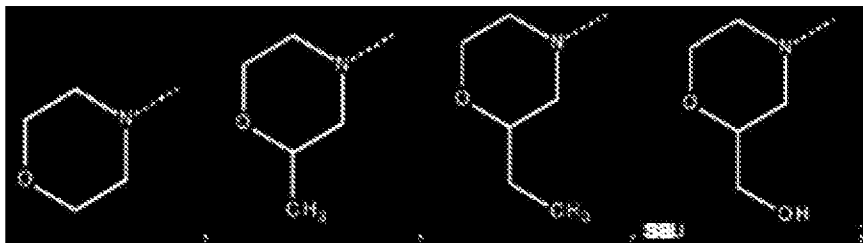
- 5 și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Iha), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 29 de reacție, în care halo^{1b} este definit ca Cl, Br sau I, și toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



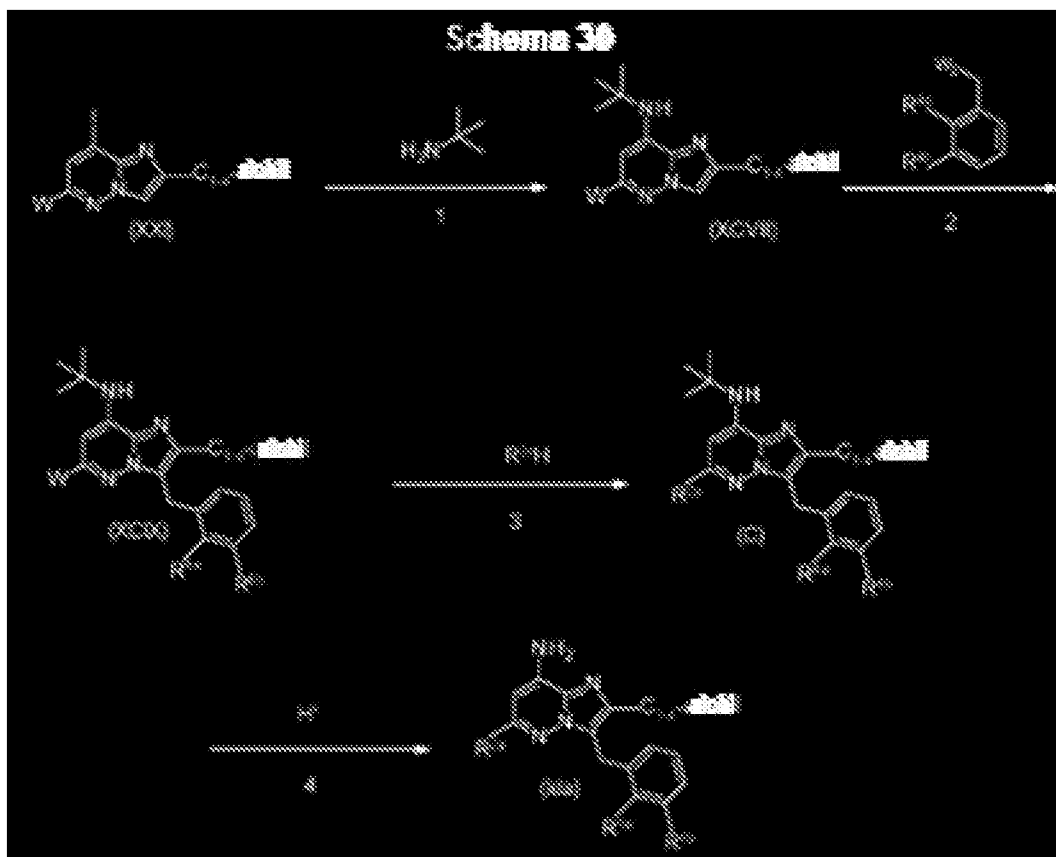
În schema 29 se aplică următoarele condiții de reacție:

- 1: într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N*-metil-2-pirolidinonă, la o temperatură adecvată variind de la 70°C până la 80°C, opțional, în prezența sitei moleculare 4A,
- 5 2: în prezența unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, diizopropilamină, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N*-metil-2-pirolidinonă, la o temperatură adecvată variind de la 80°C până la 90°C;
- 10 3: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K_2CO_3 , a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și a unei temperaturi adecvate, cum ar fi, de exemplu, 120°C, opțional, într-un vas sigilat;
- 15 4: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K_2CO_3 , a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C, opțional, într-un vas sigilat;
- 20 5: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu ($Pd(Oac)_2$), a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (Xantphos), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fenoxid de sodiu trihidrat sau hidroxid de sodiu apos, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, variind de la 100 până la 120°C;
- 6: În prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric apos, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 65°C, sau a unui solvent de reflux.

În general, compușii cu formula (I), în care R^1 este $-NH_2$, în care R^2 este limitat la R^{2a} care este



și în care celelalte variabile sunt așa cum este arătat în Formula (Ida), pot fi preparați în conformitate cu următoarea Schemă 30 de reacție, în care halo^{1b} este definit ca Cl, Br sau I, și toate celelalte variabile sunt definite ca mai sus sau în conformitate cu întinderea prezentei invenții.



În schema 30 se aplică următoarele condiții de reacție:

1: în prezența unei baze adecvate cum ar fi, de exemplu, diizopropilamină, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, *N*-metil-2-pirolidinonă, la o temperatură adecvată variind de la 80°C până la 90°C;

2: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K₂CO₃, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și a unei temperaturi adecvate, cum ar fi, de exemplu, 120°C, opțional, într-un vas sigilat;

3: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu, a unui ligand adecvat, cum ar fi trifenilfosfină, a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu K₂CO₃, a unui solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, și la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 100°C, opțional, într-un vas sigilat;

4: în prezența unui catalizator adecvat, cum ar fi, de exemplu, acetat de paladiu (Pd(Oac)₂), a unui ligand adecvat, cum ar fi, de exemplu, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (Xantphos), a unei baze adecvate, cum ar fi, de exemplu, fenoxid de sodiu trihidrat sau hidroxid de sodiu apos, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, dioxan, la o temperatură adecvată, variind de la 100 până la 120°C;

6: în prezența unui acid adecvat, cum ar fi, de exemplu, acid clorhidric apos, într-un solvent adecvat, cum ar fi, de exemplu, metanol, la o temperatură adecvată, cum ar fi, de exemplu, 65°C, sau a unui solvent de reflux.

În toate aceste preparate, produsele de reacție pot fi izolate de mediul de reacție și, dacă este necesar, sunt purificate suplimentar, în conformitate cu metodologiile cunoscute în general în domeniu, cum ar fi, de exemplu, extracția, cristalizarea, triturarea și cromatografia.

Formele chirale pure ale compușilor cu formula (I) formează un grup preferat de compuși. Prin urmare, formele chirale pure ale intermediarilor și formele de sare ale acestora sunt utile mai ales pentru prepararea compușilor chirali puri cu Formula (I). De asemenea, amestecurile enantiomerice ale intermediarilor sunt utile pentru prepararea compușilor cu formula (I) cu configurația corespondentă.

Farmacologie

A fost descoperit că compușii din prezenta invenție inhibă activitatea kinazei PI3Kβ și, opțional, au și activitate de inhibare a PI3Kδ. Unii dintre compușii din prezenta invenție pot suferi metabolism până la o formă mai activă in vivo (promedicamente).

Prin urmare, se anticipează că compușii conform prezentei invenții, sau compozițiile farmaceutice ale acestora, pot fi utili pentru tratarea sau prevenirea, în special, pentru tratamentul, unor boli, cum ar fi cancer, tulburări autoimune, boli cardiovasculare, boli inflamatorii, boli neurodegenerative, alergii, pancreatită, astm, insuficiență de mai multe organe, boli renale, agregarea trombocitelor, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei, leziuni pulmonare, și altele asemenea; în special, cancer.

Deoarece compușii activi farmaceutici din prezenta invenție sunt activi ca inhibitori ai PI3K β , ei prezintă utilitate terapeutică pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul, neoplasmelor sensibile, mai ales al acelor neoplasme care prezintă deficit de de PTEN.

Așa cum este utilizat aici, sintagma „deficit de PTEN” sau „deficiență de PTEN” descrie tumorile cu deficiențe ale funcției de supresor tumoral ale PTEN (omolog de fosfatază și tensină). Astfel de deficiență include mutație în gena de PTEN, reducerea sau absența proteinelor de PTEN, în comparație cu PTEN de tip sălbatic, sau mutație sau absența altor gene care provoacă suprimarea funcției PTEN.

„Neoplasm sensibil”, așa cum este utilizat aici, se referă la neoplasme care sunt sensibile la tratament cu un inhibitor al kinazei și, mai ales, la neoplasme care sunt sensibile la tratament cu un inhibitor de PI3K β . Neoplasmele care au fost asociate cu activitatea necorespunzătoare a fosfatazei PTEN și, mai ales neoplasmele, care prezintă mutația PTEN sau mutația unui activator din amonte de kinaza PI3K β sau supraexpresia unui activator în amonte de kinază PI3K β , și sunt, prin urmare, sensibile la tratament cu un inhibitor de PI3K β , sunt cunoscute în domeniu și includ atât tumori primare, cât și metastatice și cancere. Conform unei variante, descrierea tratamentului unui neoplasm sensibil poate fi folosită în mod interschimbabil cu descrierea tratamentului unui cancer.

Conform unei variante, „neoplasmele sensibile” includ, dar nu sunt limitate la neoplasmele cu deficit de PTEN enumerate după cum urmează: de creier (glioame), glioblastoame, leucemii, sindrom Bannayan-Zonana, boala Cowden, boala Lhermitte-Duclos, cancer mamar, cancer mamar inflamator, cancer colorectal tumoare Wilm, sarcom Ewing, rabdomiosarcom, ependimom, meduloblastom, cancer de colon, cancer de cap și de gât, cancer de ficat, cancer de rinichi, cancer pulmonar, melanom, carcinom cu celule scuamoase, cancer ovarian, cancer de pancreas, cancer de prostată, cancer de sarcom, osteosarcom, tumoare osoasă cu celule gigant, cancer tiroidian, leucemie limfoblastică cu celule T, leucemie mielogenă cronică, leucemie limfocitară cronică, leucemie cu celule păroase, leucemie limfoblastică acută, leucemie mielogenă acută, leucemie cronică neutrofilă, leucemie limfoblastică acută cu celule T, plasmacitom, leucemie imunoblastică cu celule mari, leucemie cu celule de manta, mielom multiplu, leucemie megacarioblastică, leucemie acută megakariocitară, leucemie promielocitară, eritroleucemie, limfom malign, limfom hodgkins, limfom non-hodgkins, limfom limfoblastic cu celule T, limfom Burkitt, limfom folicular, neuroblastom, cancer de vezică urinară, cancer urotelial, cancer de col uterin, cancer vulvar, cancer endometrial, cancer renal, mezoteliom, cancer esofagian, cancer de glande salivare, cancer hepatocelular, cancer gastric, cancer nazofaringian, cancer bucal, cancer la nivelul gurii, GIST (tumoare stromală gastrointestinală), și cancer testicular.

Conform unei variante alternative, termenul „neoplasm sensibil” include și este limitat la cancer de prostată refractar hormonal, cancer pulmonar fără celule mici, cancer endometrial, cancer gastric, melanom, cancer de cap și gât, cancer mamar, incluzând cancer mamar triplu negativ, și gliom.

Intr-o variantă, termenul „neoplasm sensibil” include și este limitat la cancer de prostată, în special, cancer de prostată refractar hormonal.

Compușii din prezenta invenție pot avea, de asemenea, aplicații terapeutice în sensibilizarea celulelor tumorale pentru radioterapie și chimioterapie.

Prin urmare, compușii din prezenta invenție pot fi folosiți ca "radiosensibilizator" și/sau "chemosensibilizator" sau pot fi administrați în combinație cu un alt "radiosensibilizator" și/sau "chemosensibilizator".

Termenul "radiosensibilizator", așa cum este utilizat aici, este definit ca o moleculă, preferabil, o moleculă cu greutate moleculară mică, administrată animalelor în cantități eficiente terapeutic pentru a crește sensibilitatea celulelor la radiațiile ionizante și/sau pentru a promova tratamentul bolilor care sunt tratabile cu radiații ionizante.

Termenul "chemosensibilizator", așa cum este utilizat aici, este definit ca o moleculă, preferabil, o moleculă cu greutate moleculară mică, administrată la animale în cantități eficiente terapeutic pentru a crește sensibilitatea celulelor la chimioterapie și/sau pentru a promova tratamentul bolilor care sunt tratabile cu chimioterapie.

În literatura de specialitate au fost sugerate mai multe mecanisme pentru modul de acțiune al radiosensibilizatorilor, incluzând: radiosensibilizatori ai celulelor hipoxice (de ex., compuși 2-nitroimidazol, și compuși dioxid de benzotriazină), care imită oxigenul sau, în mod alternativ, care se

comportă ca agenți bioreductivi în hipoxie; radiosensibilizatorii celulelor nehipoxice (de ex., pirimidine halogenate) pot fi analogi ai bazelor ADN și se încorporează preferențial în ADN-ul celulelor canceroase și, prin urmare, promovează ruperea indusă de radiații a moleculelor de ADN și/sau împiedică mecanismele normale de reparare a ADN-ului; și pentru diferite alte mecanisme

5 potențiale de acțiune a fost emisă ipoteza că sunt radiosensibilizatori în tratamentul bolii. Multe protocoale de tratament pentru cancer utilizează în prezent radiosensibilizatori în combinație cu radiații de raze X. Exemplele de radiosensibilizatori activați cu raze X includ, dar nu sunt limitate la, următoarele: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicină C, RSU 1069, SR 4233, EO9,

10 RB 6145, nicotinamidă, 5-bromdeoxiuridină (BUdR), 5-iododeoxiuridină (IUdR), bromdeoxicidină, fluorodeoxiuridină (FudR), hidroxiuree, cisplatină, și analogi eficienți terapeutic și derivați ai acestora.

Terapia fotodinamică a cancerului utilizează lumina vizibilă ca activator de radiații al agentului sensibilizator. Exemplele de radiosensibilizatori fotodinamici includ următoarele, dar nu sunt limitate la: derivați de hematoporfirină, fotofrină, derivați de benzoporfirină, etioporfirină de staniu, feoborbidă-a, bacterioclorofilă-a, naftalocianine, ftalocianine, ftalocianină de zinc, și analogi eficienți terapeutic și derivați ai acestora.

15 Radiosensibilizatorii pot fi administrați în combinație cu o cantitate eficientă terapeutic de unu sau mai mulți alți compuși, incluzând, dar fără limitare la: compuși care promovează incorporarea radiosensibilizatorilor în celulele țintă; compuși care controlează fluxul de substanțe terapeutice, nutrienți și/sau oxigen către celulele țintă; agenți chimioterapeutici care acționează asupra tumorii cu sau fără radiații suplimentare; sau alți compuși eficienți terapeutic pentru tratarea cancerului sau a altor boli.

Chemosensibilizatorii pot fi administrați împreună cu o cantitate eficientă terapeutic de unu sau mai mulți alți compuși, incluzând, dar fără limitare la: compuși care promovează incorporarea de chemosensibilizatori în celulele țintă; compuși care controlează fluxul de substanțe terapeutice, nutrienți și/sau oxigen către celulele țintă; agenți chimioterapici care acționează asupra tumorii, sau alți compuși eficienți terapeutic pentru tratarea cancerului sau a altei boli. Antagoniștii de calciu, de exemplu, verapamil, sunt găsiți ca fiind utili în combinație cu agenți antineoplazici pentru a stabili chemosensibilitatea în celulele tumorale rezistente la agenții chimioterapeutici acceptați, și pentru a potența eficacitatea acestor compuși în afecțiuni maligne sensibile la medicamente.

25 Invenția se referă la compuși cu Formula (I) și la oxizi de N, la săruri de adiție și solvați acceptabile farmaceutic ale acestora, pentru utilizare ca medicament.

Invenția se referă, de asemenea, la compuși cu Formula (I) și la oxizi de N, la săruri de adiție și solvați ai acestora acceptabile farmaceutic, pentru utilizare în inhibarea activității kinazei PI3K β și opțional, de asemenea, pentru utilizare în inhibarea PI3K δ .

Compușii din prezenta invenție pot fi „agenți anti-cancer”, termen care include, de asemenea, „agenți împotriva creșterii celulelor tumorale” și „agenți anti-neoplazici”.

30 Invenția se referă, de asemenea, la compuși cu Formula (I) și la oxizi de N, la săruri de adiție și solvați ai acestora acceptabile farmaceutic, pentru utilizare în tratamentul bolilor menționate mai sus.

Invenția se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor cu formula (I) și a oxizilor de N, a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament.

45 Invenția se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor cu formula (I) și a oxizilor de N, a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru inhibarea PI3K β .

Invenția se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor cu formula (I) și a oxizilor de N, a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru inhibarea PI3K β și, opțional, de asemenea, pentru inhibarea PI3K δ .

50 Invenția se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor cu formula (I) și a oxizilor de N, a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul sau prevenirea, în special, pentru tratamentul oricăreia dintre afecțiunile bolilor menționate anterior.

55 Invenția se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor cu formula (I) și a oxizilor de N, a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul oricăreia dintre afecțiunile bolilor menționate mai sus.

Cei pricepuți în tratamentul unor astfel de boli ar putea determina cantitatea zilnică eficientă terapeutic din rezultatele testelor prezentate în continuare. O cantitate zilnică eficientă terapeutic ar fi de la aproximativ 0,005 mg/kg până la 50 mg/kg, în special, 0,01 mg/kg până la 50 mg/kg de greutate corporală, mai ales, de la 0,01 mg/kg până la 25 mg/kg de greutate corporală, preferabil, de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 15 mg/kg, mai preferabil, de la aproximativ 0,01 mg/kg

60

până la aproximativ 10 mg/kg, chiar mai preferabil, de la aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg, cel mai preferabil, de la aproximativ 0,05 mg/kg până la aproximativ 1 mg/kg de greutate corporală. Cantitatea de un compus, conform prezentei invenții, denumit aici, de asemenea, ingredient activ, care este necesară pentru a obține un efect terapeutic, va varia desigur de la caz la caz, de exemplu, în funcție de compusul particular, calea de administrare, vârsta și afecțiunea beneficiarului, și de tulburarea sau boala particulară tratată.

O metodă de tratament poate include, de asemenea, administrarea ingredientului activ într-un regim de între unu și patru administrări în fiecare zi. În aceste metode de tratament, compușii conform invenției sunt formulați, preferabil, înainte de administrare. Așa cum este descris aici mai jos, formulările farmaceutice adecvate sunt preparate prin proceduri cunoscute, folosind ingrediente bine cunoscute și ușor disponibile.

Compușii din prezenta invenție, care pot fi adecvați pentru a trata sau a preveni cancerul sau afecțiunile legate de cancer, pot fi administrați în monoterapie sau în combinație cu unu sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari. Terapia combinată include administrarea formulării unei singure doze farmaceutice, care conține un compus cu Formula (I), un Oxid de N, o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, și unu sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari, precum și administrarea compusului cu Formula (I), a unui Oxid de N, a unei sări de adiție sau a unui solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, și a fiecărui agent terapeutic suplimentari în propria formulare farmaceutică separată. De exemplu, un compus cu Formula (I), un Oxid de N, o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, și un agent terapeutic, pot fi administrate pacientului împreună într-o singură compoziție de dozare orală, cum ar fi o tabletă sau capsulă, sau fiecare agent poate fi administrat în formulări de dozare orale separate.

Deși este posibil ca ingredientul activ să fie administrat singur, este de preferat să fie prezentat sub forma unei compoziții farmaceutice.

În consecință, prezenta invenție furnizează, în plus, o compoziție farmaceutică care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și, ca ingredient activ, o cantitate eficientă terapeutic de un compus cu Formula (I), un Oxid de N, o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic.

Purtătorul sau diluantul trebuie să fie „acceptabil” în sensul de a fi compatibil cu celelalte ingrediente ale compoziției, și de a nu dăuna beneficiarilor acestora.

Pentru o administrare ușoară, compușii aflați în discuție pot fi formulați în diferite forme farmaceutice în scopuri de administrare. Compușii conform invenției, în special compușii cu formula (I) și oxizii de N, sărurile de adiție și solvații acestora acceptabile farmaceutic, sau orice subgrup sau combinație a acestora, pot fi formulate în diferite forme farmaceutice în scopuri de administrare. Ca compoziții adecvate, pot fi enumerate toate compozițiile folosite de obicei pentru administrarea sistemică a medicamentelor.

Pentru a prepara compozițiile farmaceutice din această invenție, o cantitate eficientă de compus particular ca ingredient activ este combinată în amestec intim cu un purtător acceptabil farmaceutic, purtător care poate lua o mare varietate de forme în funcție de forma de preparare dorită pentru administrare. Aceste compoziții farmaceutice sunt de dorit sub formă de doză unitară adecvată, în special, pentru administrare orală, rectală, percutanată, prin injecție parenterală sau prin inhalare. De exemplu, poate fi folosit la prepararea compozițiilor sub formă de doză orală, orice mediu farmaceutic obișnuit, cum ar fi, de exemplu, apă, glicoli, uleiuri, alcoolii, și altele asemenea, în cazul preparatelor lichide orale, cum ar fi suspensii, siropuri, elixiruri, emulsii și soluții; sau purtători solizi, cum ar fi amidonuri, zaharuri, caolin, diluanți, lubrifianți, lianți, agenți de dezintegrare, și altele asemenea, în cazul pulberilor, pastilelor, capsulelor și tabletelor. Datorită administrării lor ușoară, tabletele și capsulele reprezintă cele mai avantajoase forme de unitate de dozare orală, caz în care purtătorii farmaceutici solizi sunt evident folosiți. Pentru compoziții parenterale, purtătorul va conține de obicei apă sterilă, cel puțin în mare parte, deși pot fi incluse și alte ingrediente, de exemplu, pentru a ajuta solubilitatea. Soluțiile injectabile, de exemplu, pot fi preparate în care purtătorul cuprinde soluție salină, soluție de glucoză sau un amestec de soluție salină și glucoză. Soluțiile injectabile, care conțin un compus cu Formula (I), un oxid de aN, o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, pot fi formulate într-un ulei pentru acțiune prelungită. Uleiuri adecvate în acest scop sunt, de exemplu, uleiul de arahide, uleiul de susan, uleiul de semințe de bumbac, uleiul de porumb, uleiul de soia, esterii de glicerol sintetici ai acizilor grași cu lanț lung, și amestecuri dintre acestea și alte uleiuri. Suspensiile injectabile pot fi preparate, de asemenea, caz în care pot fi utilizați purtători de lichid, agenți de suspendare adecvați, și altele asemenea. De asemenea, sunt incluse preparate sub formă solidă care sunt destinate a fi transformate, cu puțin timp înainte de utilizare, în preparate sub formă lichidă. În compozițiile adecvate pentru administrare percutanată, purtătorul cuprinde, în mod opțional, un agent de îmbunătățire a penetrării și/sau un agent de umectare adecvat, combinat, în mod opțional, cu aditivi adecvați de orice natură în proporții minore, aditivi care nu introduc un efect nociv semnificativ asupra pielii. Aditivii menționați pot facilita administrarea pe piele și/sau pot fi de ajutor

pentru prepararea compozițiilor dorite. Aceste compoziții pot fi administrate în diferite moduri, de ex., sub formă de plasture transdermic, sub formă de spot, sub forma unui unguent. Sărurile de adiție de acid sau de bază ale compușilor cu Formula (I), datorită solubilității crescute a acestora în apă în raport cu forma de bază sau de acid corespondentă, sunt mai adecvate pentru prepararea compozițiilor apoase.

Este deosebit de avantajos ca compozițiile farmaceutice menționate mai sus, să fie formulate sub formă de doză unitară, pentru administrare ușoară și uniformitate a dozei. Forma de doză unitară, așa cum este utilizat aici, se referă la unități discrete fizic adecvate ca doze unitare, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu purtătorul farmaceutic necesar. Exemplele de astfel de forme de doză unitară sunt tablete (incluzând tablete marcate sau acoperite), capsule, pastile, pachete de pulbere, plachete, supozitoare, soluții sau suspensii injectabile, și altele asemenea, și segregate multiple ale acestora.

Pentru a crește solubilitatea și/sau stabilitatea compușilor cu Formula (I) și a oxizilor de N, a sărurilor de adiție și a solvaților acestora acceptabile farmaceutic, în compoziții farmaceutice, poate fi avantajos să se folosească α -, β - sau γ -ciclodextrine sau derivații acestora, în special, ciclodextrine substituie cu hidroxiialchil, de ex., 2-hidroxiipropil- β -ciclodextrină sau sulfobutil- β -ciclodextrină. De asemenea, co-solvenții, cum ar fi alcoolii, pot îmbunătăți solubilitatea și/sau stabilitatea compușilor conform invenției în compoziții farmaceutice.

În funcție de modul de administrare, compoziția farmaceutică va cuprinde, preferabil, de la 0,05 până la 99% în greutate, mai preferabil, de la 0,1 până la 70% în greutate, chiar mai preferabil, de la 0,1 până la 50% în greutate de compusul cu Formula (I), de un oxid de N, de o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic, și de la 1 până la 99,95% în greutate, mai preferabil, de la 30 până la 99,9% în greutate, chiar mai preferabil, de la 50 până la 99,9% în greutate de un purtător acceptabil farmaceutic, toate procente fiind pe baza greutății totale a compoziției.

Ca un alt aspect al prezentei invenții, este avută în vedere o combinație a unui compus din prezenta invenție cu un alt agent anticancer, în special, pentru utilizare ca medicament, mai precis, pentru utilizare în tratamentul cancerului sau a bolilor aferente.

Pentru tratamentul afecțiunilor de mai sus, compuși din invenție pot fi folosiți în mod avantajos în combinație cu unu sau mai mulți alți agenți medicamentoși, mai ales, cu alți agenți anticancer sau adjuvanți în terapia cancerului. Exemplele de agenți anti-cancer sau adjuvanți (agenți care ajută în terapie) includ, dar nu sunt limitate la:

- compuși de coordonare a platinei, de exemplu, cisplatină, combinați opțional cu amifostină, carboplatină sau oxaliplatină;
- compuși de taxan, de exemplu, paclitaxel, particule de paclitaxel legate de proteine (Abraxane™) sau docetaxel;
- inhibitori de topoizomerază I, cum ar fi compuși de camptotecină, de exemplu, irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;
- inhibitori de topoizomerază II, cum ar fi epipodofilotoxine anti-tumorale sau derivați de podofilotoxină, de exemplu, etopozidă, fosfat de etopozidă sau tenipozidă;
- alcaloizi vinca anti-tumorali, de exemplu, vinblastină, vincristină sau vinorelină;
- derivați de nucleozide anti-tumorale, de exemplu, 5-fluorouracil, leucovorină, gemcitabină, gemcitabină hcl, capecitabină, cladribină, fludarabină, nelarabină;
- agenți de alchilare, cum ar fi azotiperită sau nitrozouree, de exemplu, ciclofosamidă, cloramucil, carmustină, tiotepa, melfalan (melfalan), lomustină, altretamină, busulfan, dacarbazină, estramustină, ifosfamidă, opțional, în combinație cu mesna, pipobroman, procarbazine, streptozocină, temozolomidă, uracil;
- derivați de antraciclină antitumorali, de exemplu, daunorubicină, doxorubicină, opțional, în combinație cu dexrazoxan, doxil, idarubicină, mitoxantronă, epirubicină, epirubicină hcl, valrubicină;
- molecule care țintesc receptorul de IGF-1, de exemplu, picropodofilină;
- derivați de tetracarcină, de exemplu, tetrocarcină A;
- glucocorticoiden, de exemplu, prednison;
- anticorpi, de exemplu, trastuzumab (anticorp de HER2), rituximab (anticorp de CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamicină, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, toxitumomab, CNTO 328;
- antagoniști ai receptorilor de estrogeni sau modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni sau inhibitori ai sintezei estrogenului, de exemplu, tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen sau letrozol;
- inhibitori de aromatază, cum ar fi, exemestan, anastrozol, letrozol, testolactonă și vorozol;
- agenți de diferențiere, cum ar fi, retinoizii, vitamina D sau acidu retinoic și agenți de blocare a metabolismului acidului retinoic (RAMBA), de exemplu, acutan;
- Inhibitori ai ADN-ului metil-transferazei, de exemplu, azacididină sau decitabină;

- antifolate, de exemplu, premetrexed disodic;
- antibiotice, de exemplu, antinomicină D, bleomicină, mitomicină C, dactinomicină, carminomicină, daunomicină, levamisol, plicamicină, mitramicină;
- antimetaboliți, de exemplu, clofarabină, aminopterină, citozină arabinozidă sau metotrexat,
- 5 azacitidină, citrabina, floxuridină, pentostatină, tioguanină;
- agenți care induc apoptoza și agenți antiangiogeni, cum ar fi, inhibitori ai Bcl-2, de exemplu, YC 137, BH 312, ABT 737, gosipol, HA 14-1, TW 37 sau acid decanoic;
- agenți de legare a tubulinei, de exemplu, combrestatină, colchicine sau nocodazol;
- inhibitori de kinază (de ex., inhibitori de EGFR (receptor al factorului de creștere epitelial), MTKI
- 10 (inhibitori de kinază cu mai multe ținte), inhibitori de mTOR), de exemplu, flavoperidol, mesilat de imatinib, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosilat, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolim;
- inhibitori de farnesiltransferază, de exemplu, tipifarnib;
- inhibitori de histon deacetilază (HDAC), de exemplu, butirat de sodiu, acid hidroxamic de suberoilanolidă (SAHA), depsipeptidă (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585,
- 15 tricoștatina A, vorinostat;
- Inhibitori ai căii ubiquitină-proteazom, de exemplu, PS-341, MLN.41 sau bortezomib;
- Yondelis;
- Inhibitori de telomerază, de exemplu, telomestatină;
- 20 - Inhibitori de metaloproteinază matriceală, de exemplu, batimastat, marimastat, prinostat sau metastat;
- Interleukine recombinante, de exemplu, aldesleukină, denileukina difitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b;
- Inhibitori de MAPK;
- 25 - Retinoizi, de exemplu, alitretinoină, bexaroten, tretinoină;
- Trioxid de arsen;
- asparaginază;
- Steroizi, de exemplu, propionat de dromostanolonă, acetat de megestrol, nandrolonă (decanoat, fenpropionat), dexametazonă;
- 30 - Agoniști sau antagoniști hormonal care eliberează gonadotropină, de exemplu, abarelix, acetat de goserelină, acetat de histrelină, acetat de leuprolidă;
- Talidomidă, lenalidomida;
- Mercaptopurină, mitotan, pamidronat, pegademază, pegaspargază, rasburicază;
- Mimetice de BH3, de exemplu, ABT-737;
- 35 - Inhibitori de MEK, de exemplu, PD98059, AZD6244, CI-1040;
- analogi ai factorului de stimulare a coloniei, de exemplu, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; eritropoietină sau analogi ai acestora (de ex., darbepoetină alfa); interleukină 11; oprelvekină; zoledronat, acid zoledronic; fentanil; bisfosfonat; palifermin;
- un inhibitor de steroid citocrom P450 alfa-hidroksilazei-17,20-liazei (CYP17), de ex., abirateronă,
- 40 acetat de abirateronă;
- Inhibitori de glicoliză, cum ar fi, 2-dezoxiglucoză;
- inhibitori de mTOR, cum ar fi, rapamicine și rapalogi, și inhibitori de kinază mTOR;
- Inhibitori de PI3K și inhibitori dubli de mTOR / PI3K;
- inhibitori de autofagie, cum ar fi, clorochină și hidroxiclorochină;
- 45 - medicamente antagoniste ale receptorilor androgeni, de ex., enzalutamidă sau ARN-509;
- anticorpi care reactivă răspunsul imunitar la tumori, de exemplu, nivolumab (anti-PD-1), lambrolizumab (anti-PD-1), ipilimumab (anti-CTLA4) și MPDL3280A (anti-PD-L1).

Prezenta invenție se referă, în plus, la un produs care conține ca prim ingredient activ un compus conform invenției, și ca ingredient activ suplimentar unu sau mai mulți agenți anticancer, sub

50 forma unui preparat combinat pentru utilizare simultană, separată sau succesivă, pentru tratamentul pacienților care suferă de cancer.

Unu sau mai mulți alți agenți medicamentoși și compusul conform prezentei invenții pot fi administrați simultan (de ex., în compoziții separate sau unitare) sau succesiv în orice ordine. În

55 ultimul caz, cei doi sau mai mulți compuși vor fi administrați într-o perioadă și într-o cantitate și manieră care să fie suficiente pentru a se obține un efect avantajos sau sinergic. Se va aprecia că metoda și ordinea de administrare preferate și cantitățile și regimurile de dozare respective pentru fiecare componentă a combinației vor depinde de celălalt agent medicamentos și de compusul din prezenta invenție care sunt administrate, de calea de administrare a acestora, de tumora particulară care este tratată, și de gazda particulară care este tratată. Metoda și ordinea optime de administrare, și

60 cantitățile și regimul de dozare pot fi ușor determinate de specialiștii în domeniu folosind metode convenționale și având în vedere informațiile expuse aici.

Raportul în greutate dintre compusul conform prezentei invenții și unu sau mai mulți alți agent (agenți) anticancer, atunci când sunt administrați sub forma unei combinații, poate fi determinat de specialistul în domeniu. Raportul menționat și doza exactă și frecvența de administrare depind de compusul particular conform invenției și de celălalt agent anticancer utilizat, de afecțiunea particulară care este tratată, de severitatea afecțiunii care este tratată, de vârsta, greutatea, sexul, alimentația, timpul de administrare și de starea fizică generală a pacientului particular, de modul de administrare, precum și de alte medicamente pe care le poate lua individul, așa cum este bine cunoscut specialiștilor în domeniu. Mai mult decât atât, este evident că cantitatea zilnică eficientă poate fi redusă sau crescută în funcție de răspunsul subiectului tratat, și/sau în funcție de evaluarea medicului care prescrie compușii din prezenta invenție. Un raport de greutate particular dintre prezentul compus cu Formula (I) și alt agent anticancer, poate varia de la 1/10 până la 10/1, mai ales, de la 1/5 până la 5/1, chiar mai ales, de la 1/3 până la 3/1.

Compusul de coordonare a platinei este administrat în mod avantajos într-o doză de 1 până la 500 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, de exemplu, 50 până la 400 mg/m^2 , în special, pentru cisplatină într-o doză de aproximativ 75 mg/m^2 , și pentru carboplatină la aproximativ 300 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Compusul de taxan este administrat în mod avantajos într-o doză de 50 până la 400 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, de exemplu, 75 până la 250 mg/m^2 , în special, pentru paclitaxel într-o doză de aproximativ 175 până la 250 mg/m^2 , și pentru docetaxel la aproximativ 75 până la 150 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Compusul de camptotecină este administrat în mod avantajos într-o doză de 0,1 până la 400 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, de exemplu 1 până la 300 mg/m^2 , în special, pentru irinotecan într-o doză de aproximativ 100 până la 350 mg/m^2 , și pentru topotecan la aproximativ 1 până la 2 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Derivatul de podofilotoxină anti-tumoral este administrat în mod avantajos într-o doză de 30 până la 300 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, de exemplu, 50 până la 250 mg/m^2 , în special, pentru etopozidă într-o doză de aproximativ 35 până la 100 mg/m^2 , și pentru tenipozidă la aproximativ 50 până la 250 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Alcaloidul vinca anti-tumoral este administrat în mod avantajos într-o doză de 2 până la 30 mg pe metru pătrat (mg/m^2) a suprafeței corporale, în special, pentru vinblastină într-o doză de aproximativ 3 până la 12 mg/m^2 , pentru vincristină într-o doză de aproximativ 1 până la 2 mg/m^2 , și pentru vinorelină într-o doză de aproximativ 10 până la 30 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Derivatul de nucleozide anti-tumorale este administrat în mod avantajos într-o doză de 200 până la 2500 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, de exemplu, 700 până la 1500 mg/m^2 , în special, pentru 5-FU într-o doză de 200 până la 500 mg/m^2 , pentru gemcitabină într-o doză de aproximativ 800 până la 1200 mg/m^2 , și pentru capecitabină la aproximativ 1000 până la 2500 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Agenții de alchilare, cum ar fi azotiperită sau nitrozouree, sunt administrate în mod avantajos într-o doză de 100 până la 500 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, de exemplu, 120 până la 200 mg/m^2 , în special, pentru ciclofosamidă într-o doză de aproximativ 100 până la 500 mg/m^2 , pentru clorambucil într-o doză de aproximativ 0,1 până la 0,2 mg/kg , pentru carmustină într-o doză de aproximativ 150 până la 200 mg/m^2 , și pentru lomustină într-o doză de aproximativ 100 până la 150 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Derivatul de antraciclină anti-tumoral este administrat în mod avantajos într-o doză de 10 până la 75 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, de exemplu, 15 până la 60 mg/m^2 , în special, pentru doxorubicină într-o doză de aproximativ 40 până la 75 mg/m^2 , pentru daunorubicină într-o doză de aproximativ 25 până la 45 mg/m^2 , și pentru idarubicină într-o doză de aproximativ 10 până la 15 mg/m^2 pentru fiecare curs de tratament.

Agentul antiestrogenic este administrat în mod avantajos într-o doză de aproximativ 1 până la 100 mg zilnic în funcție de agentul particular și de afecțiunea care este tratată. Tamoxifenul este administrat în mod avantajos pe cale orală într-o doză de 5 până la 50 mg, preferabil, de 10 până la 20 mg de două ori pe zi, continuând terapia suficient timp pentru a se obține și a se menține un efect terapeutic. Toremifenul este administrat în mod avantajos pe cale orală, într-o doză de aproximativ 60 mg o dată pe zi, continuând terapia suficient timp pentru a se obține și a se menține un efect terapeutic. Anastrozolul este administrat în mod avantajos pe cale orală, într-o doză de aproximativ 1 mg o dată pe zi. Droloxifenul este administrat în mod avantajos pe cale orală, într-o doză de aproximativ 20-100 mg o dată pe zi. Raloxifenul este administrat în mod avantajos pe cale orală, într-o doză de aproximativ 60 mg o dată pe zi. Exemestanul este administrat în mod avantajos pe cale orală, într-o doză de aproximativ 25 mg o dată pe zi.

Anticorpii sunt administrați în mod avantajos într-o doză de aproximativ 1 până la 5 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, sau așa cum este cunoscut în domeniu, dacă este diferit.

Trastuzumabul este administrat în mod avantajos într-o doză de 1 până la 5 mg pe metru pătrat (mg/m^2) de suprafață a corpului, în special de 2 până la $4\text{mg}/\text{m}^2$ pentru fiecare curs de tratament.

Aceste doze pot fi administrate, de exemplu, o dată, de două ori sau de mai multe pentru fiecare curs de tratament, care poate fi repetat, de exemplu, la fiecare 7, 14, 21 sau 28 de zile.

- 5 Următoarele exemple ilustrează prezenta invenție. În cazul în care nu este indicată o stereochimie specifică pentru un stereocentru al unui compus, aceasta înseamnă că compusul a fost obținut sub forma unui amestec de enantiomeri R și S.

Exemple

- 10 În continuare, termenul "DCM" înseamnă diclorometan, "Me" înseamnă metil, "Et" înseamnă etil, "MeOH" înseamnă metanol, "DMF" înseamnă dimetilformamidă, "Et₂O" înseamnă dietil eter, "EtOAc" înseamnă acetat de etil, "THF" înseamnă tetrahidrofuran, "ACN" înseamnă acetonitril, "EtOH" înseamnă etanol, "DME" înseamnă 1,2-dimetoxietan, "SFC" înseamnă cromatografie de fluide supercritice, "MgSO₄" înseamnă sulfat de magneziu, „q.s.” înseamnă quantum
- 15 suficient, „M.P.” înseamnă punct de topire, „iPrNH₂” înseamnă izopropilamină, „DIPE” înseamnă diizopropileter, „K₂CO₃” înseamnă carbonat de potasiu, „Ruphos” înseamnă 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil, „Celite®” înseamnă pământ de diatomee, „NH₄Cl” înseamnă clorură de amoniu, „Na₂S₂O₃” înseamnă tiosulfat de sodiu, „Pd₂dba₃” înseamnă Tris(dibenzilidenacetona)dipaladiu(0), „Pd(Ph₃)₄” înseamnă tetrakis-(trifenilfosfin)paladiu(0),
- 20 „HATU” înseamnă hexafluorofosfat de N-[dimetilamino]-(3H-[1,2,3]triazolo-[4,5-B]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetilaminium, „BrettPhos” înseamnă 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triizopropil-1,1-bifenil, „PdCl₂dppf.DCM” înseamnă (1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen)dicloropaladiu-diclorometan (1: 1), „iPrOH” înseamnă izopropanol, „TFA” înseamnă acid trifluoroacetic, „rt” înseamnă temperatura camerei, „PPh₃” înseamnă trifenilfosfină,
- 25 „DMAP” înseamnă dimetilaminopiridină, „Pd/C” înseamnă paladiu pe cărbune, „TBAF” înseamnă fluorură de tetrabutilamoniu, „MTBE” înseamnă metil terț-butil eter, „Me-THF” înseamnă 2-metiltetrahidrofuran, „Boc” înseamnă t-butoxicarbonil, „Ms” înseamnă metansulfonil (mesil), „MsO” înseamnă mesilat, „DIPEA” înseamnă diizopropiletilamină, „Xantphos” înseamnă (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis[difenilfosfină], „XPhos” înseamnă diciclohexil [2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfină, „NMP” înseamnă N-metil-2-pirolidonă, „HPLC” înseamnă cromatografie lichidă de înaltă performanță.

Pentru intermediarii care au fost folosiți în următoarea etapă de reacție ca un produs brut sau ca un intermediar parțial purificat, cantitățile molare teoretice sunt indicate în protocoalele de reacție descrise mai jos.

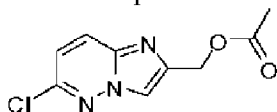
35

A. Prepararea compușilor intermediari

Notă: în unele preparate de compuși intermediari, compușii finali au fost obținuți, de asemenea, în timpul reacției.

Exemplul A1

Prepararea intermediarului 1:



- 3-Amino-6-clorpiridazină (50 g; 386 mmoli) a fost dizolvată în DMF (500 ml). A fost adăugată 1-acetoxi-3-cloroacetonă (80 ml; 680 mmoli), și amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 15 ore.
- 45 Reacția a fost răcită la temperatura camerei, a fost turnată în apă răcită și EtOAc, a fost alcalinizată cu pulbere de K₂CO₃ (pH = 10-11). Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 50g; fază mobilă: 99% DCM, 1% MeOH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 38 g (44%) de intermediar 1.

50

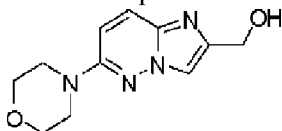
Cale alternativă:

3-Amino-6-clorpiridazină (40 g; 309 mmoli) a fost dizolvată în DME (1200 ml). Au fost adăugate 1-acetoxi-3-cloroacetonă (80 ml; 680 mmoli) și site moleculare 4A (40 g). Apoi, amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 15 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, a fost adăugat DCM,

55 și amestecul a fost filtrat pe un strat de Celite®. Filtratul a fost turnat în apă răcită, a fost alcalinizat cu pulbere de K₂CO₃ (pH = 10-11). Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

Reziduul (51 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 900g; fază mobilă: 60% Heptan, 5% MeOH, 35% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, pentru a se obține 26,3 g (38%) de intermediar 1.

Prepararea intermediarului 2:



Un amestec de intermediar 1 (29,8 g; 132 mmoli) și morfolină (330 ml; 375 mmoli) a fost încălzit la 105°C timp de 20 de ore. Amestecul a fost răcit, și solventul a fost evaporat, reziduul a fost turnat în apă răcită, a fost alcalinizat cu pulbere de K₂CO₃ și a fost adăugat DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

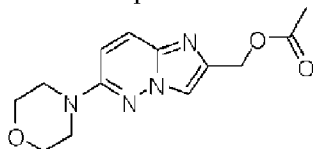
Reziduul a fost cristalizat din DCM. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 18,8 g (61%) de intermediar 2.

Filtratul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 550g; gradient de la 100% DCM până la 90% DCM 10% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 17,3 g (54%) de intermediar 2.

Cale alternativă:

Hidruură de aluminiu litiu (7,7 g; 202,7 mmoli) a fost adăugată la o soluție de intermediar 103 (28 g; 101,3 mmoli) în THF (300 ml) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu apă (7,7 ml), apoi cu o soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1N (7,7 ml). Precipitatul a fost filtrat pe un strat de Celite®. Filtratul a fost evaporat pentru a se obține 20 g de intermediar 2.

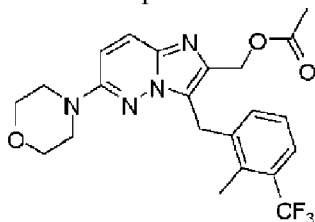
Prepararea intermediarului 3



Clorură de acetyl (6,8 ml; 96,2 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 2 (18,8 g; 80,2 mmoli), trietilamină (16,8 ml; 0,12 mmoli) în DCM (350 ml) la 5°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția a fost turnată în apă, și stratul organic a fost separat, apoi a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

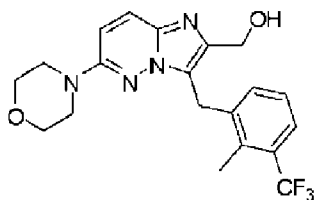
Reziduul (23 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 330g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 19,4 g (88%) de intermediar 3.

Prepararea intermediarului 4



Un amestec de intermediar 3 (15,5 g; 56,1 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benzen (14 g; 67,3 mmoli) și carbonat de potasiu (11,6 g; 84 mmoli) în dioxan (210 ml), a fost degazat în azot, apoi au fost adăugate trifenilfosfină (2,94 g; 11,2 mmoli) și acetat de paladiu (1,4 g; 6,2 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 15 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, a fost turnat în apă, a fost alcalinizat cu K₂CO₃ solid și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 550g; gradient de la 100% DCM la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 21,1 g (84%) de intermediar 4.

Prepararea intermediarului 5:



Monohidrat de litiu (9,8 g; 234 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 4 (21 g; 47 mmoli) în metanol (175 ml) și apă (56 ml). Apoi, reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 ore, și solventul a fost evaporat. Reziduul a fost preluat cu apă. Precipitatul a fost filtrat, apoi a fost spălat de două ori cu apă, și a fost uscat pentru a se obține 43,4 g (98%) de intermediar 5.

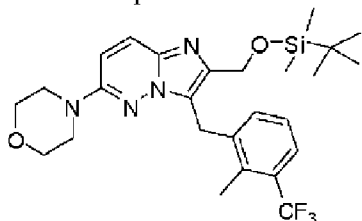
Cale alternativă:

Un amestec de intermediar 25 (96 g; 241 mmoli) și morfolină (500 ml) a fost încălzit la 120°C peste noapte. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat. Reziduul a fost spălat cu o soluție saturată de hidrogenocarbonat de sodiu. Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu ACN și a fost uscat, pentru a obține 70 g (71%) de intermediar 5.

Cale alternativă:

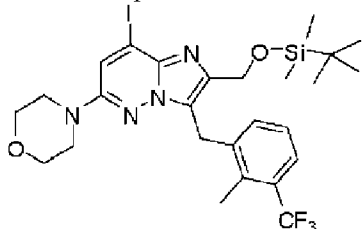
În azot, a fost adăugată în porții hidrură de litiu aluminiu (0,13 g; 3,3 mmoli) la o soluție de intermediar 104 (1,25 g; 2,8 mmoli) în THF (30 ml) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu grijă cu apă (0,5 ml), apoi a fost adăugat DCM. Amestecul de reacție a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. Reziduul (1,2 g) a fost solubilizat în DCM. Partea insolubilă a fost îndepărtată prin filtrare, a fost spălată cu DCM și uscată pentru a se obține 0,39 g (34%) de intermediar 5. Filtratul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (40g de SiOH neuniform; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,12 g (10%) de intermediar 5 și 0,091 g de intermediar 104.

Prepararea intermediarului 6:



Imidazol (5,34 g; 35,4 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 5 (7,2 g; 17,7 mmoli), terț-butildimetilclorosilan (5 g; 74,3 mmoli) în DMF (25 ml), și reacția a fost agitată la temperatura camerei timp de 15 ore. Amestecul a fost turnat în apă și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (12 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (120g de SiOH neuniform; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 9,1 g (99%) de intermediar 6.

Prepararea intermediarului 7:

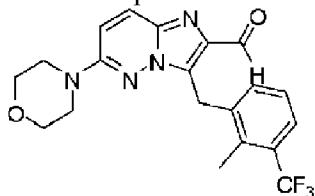


În azot la -70°C, *n*-butilitiu 1,6 M în THF (20,6 ml; 33 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de diizopropilamină (4,5 ml; 31,7 mmoli) în THF (35 ml). Soluția a fost agitată la -70°C timp de 20 minute, și a fost adăugată prin picurare o soluție de intermediar 6 (6,6 g; 12,7 mmoli) în THF (70 ml), și reacția a fost agitată la -70°C timp de 30 minute. A fost adăugată prin picurare o soluție de iod (3,5g; 13,9 mmoli) în THF (30 ml), și amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la -70°C. A fost adăugată o soluție apoasă de NH_4Cl (10%), și reacția a fost extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare.

Reziduul (9 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 40 g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 5 g (61%) de intermediar 7.

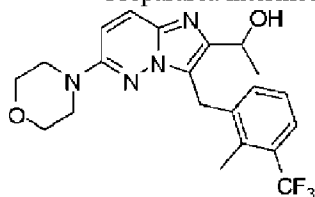
5 Exemplul A2

Prepararea intermediarului 8:



Un amestec de intermediar 5 (28,1 g; 69,2 mmoli) și dioxid de mangan (60,2 g; 692 mmoli) în dioxan (620 ml) a fost încălzit la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit, a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Filtratul a fost evaporat pentru a se obține 24,7 g (88%) de intermediar 8.

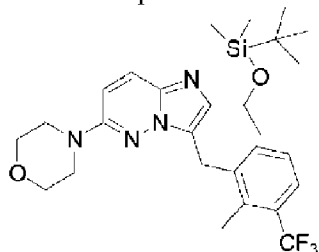
Prepararea intermediarului 9



Clorură de metil magneziu (4,1 ml, 12 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 8 (2,0 g, 4,9 mmoli) în THF anhidru (40 ml) la 0°C. Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de o oră, apoi la temperatura camerei peste noapte.

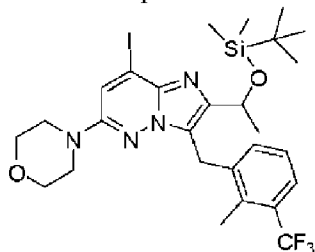
Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție saturată de NH₄Cl și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat pentru a se obține 2,1 g (98%) de intermediar 9 care a fost utilizat direct în următoarea etapă de reacție fără niciun tratament suplimentar.

Prepararea intermediarului 10



Intermediarul 10 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 6, folosind intermediar 9 ca materie primă (99%).

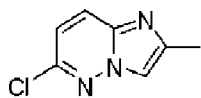
Prepararea intermediarului 11



Intermediarul 11 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 7, folosind intermediar 10 ca materie primă (50%).

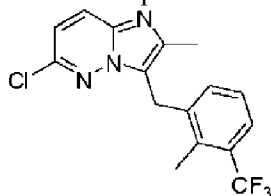
30 Exemplul A3

Prepararea intermediarului 12:



3-amino-6-clorpiridazină (50 g; 386 mmoli) în clor-2-propanonă (154 ml; 1930 mmoli) a fost încălzită la 90°C timp de 15 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, a fost turnată în apă răcită și EtOAc, și a fost alcalinizată cu o soluție apoasă saturată de hidrogenocarbonat. Stratul organic a fost spălat de două ori cu apă, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost triturat în hexan. Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu pentan și uscat pentru a se obține 31 g (48%) de intermediar 12.

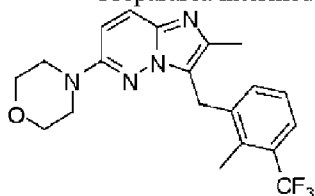
Prepararea intermediarului 13:



- 10 Un amestec de intermediar 12 (6,8 g; 40,6 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluormetil)benzen (11 g; 52,7 mmoli) și carbonat de potasiu (8,4 g; 60,9 mmoli) în dioxan (170 ml) a fost degazat cu azot în decurs de 10 minute. Apoi au fost adăugate trifenilfosfină (2,2 g; 8,1 mmoli) și acetat de paladiu (0,91 g; 4,1 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 9 ore. Amestecul a fost răcit, a fost turnat în apă, și a fost adăugat EtOAc. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

15 Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 550g; gradient de la 100% DCM până la 97% DCM 3% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 11,2 g (81%) de intermediar 13.

Prepararea intermediarului 14:

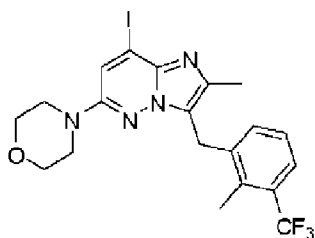


- 20 Un amestec de intermediar 13 (11 g; 32,3 mmoli) și morfolină (60 ml; 683 mmoli) a fost încălzit la 120°C timp de 48 ore. Amestecul a fost răcit, a fost evaporat, reziduul a fost împărțit între apă și DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.
- 25 Reziduul (14 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 330g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 8,45 g (67%) de intermediar 14.

Cale alternativă:

- 30 Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 105 (5 g; 22,9 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluormetil)benzen (6,2 g; 29,8 mmoli) și carbonat de potasiu (4,7 g; 34 mmoli) în dioxan (78 ml) a fost degazat cu azot în decurs de 10 minute. Apoi au fost adăugate trifenilfosfină (1,2 g; 4,6 mmoli) și acetat de paladiu (0,54 g; 2,3 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte. Amestecul a fost răcit, a fost solubilizat în EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.
- 35 Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 300g; gradient de la 100% DCM până la 98% DCM 2% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate. Reziduul (7,2 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 200g; gradient din 60% Heptan 5% MeOH 35% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate pentru a se obține 1,6 g (18%) de intermediar 14 și 1,8 g de intermediar 105.

Prepararea intermediarului 15:

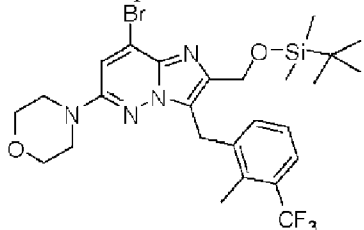


În azot la -70°C , diizoprilamidă de litiu *in situ* 2M în hexani/THF (27 ml; 54 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 14 (8,4 g; 21,52 mmoli) și iod (5,7 g; 22,6 mmoli) în THF (180 ml). Amestecul de reacție a fost agitat 1 oră. A fost adăugată o soluție apoasă 10% de $\text{NH}_4\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$ și produsul a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare.

Reziduul (11 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 330g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 3,5 g (32%) de intermediar 15.

Exemplul A4

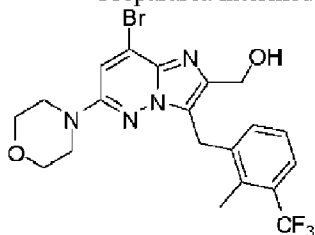
Prepararea intermediarului 16:



În azot la -70°C , *n*-butilitiu 1,6 M în THF (9,4 ml; 14,9 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de diizopropilamină (2 ml; 14,4 mmoli) în THF (35 ml). Soluția a fost agitată timp de 20 minute, apoi a fost adăugată prin picurare o soluție de intermediar 6 (3 g; 5,8 mmoli) în THF (40 ml), și reacția a fost agitată la -70°C timp de 1 oră. A fost adăugată prin picurare o soluție de brom (0,36 ml; 6,9 mmoli) în THF (30 ml), și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească până la -20°C . Amestecul de reacție a fost stins cu o soluție apoasă 10% de NH_4Cl , și a fost adăugat EtOAc. Stratul organic a fost decantat, a fost separat, a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare.

Reziduul (9 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 40 g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 1 g (30%) de intermediar 16.

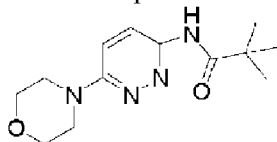
Prepararea intermediarului 17:



Intermediarul 17 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 33, folosind intermediar 16 ca materie primă (71%).

Exemplul A5

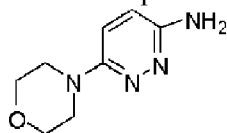
Prepararea intermediarului 18:



Un amestec de *N*-(6-clor-3-piridazinil)-2,2-dimetilpropanamidă (65,3 g; 305,6 mmoli) și morfolină (538 ml; 6,1 mmoli) au fost încălzite la 120°C timp de 24 de ore. Amestecul a fost răcit și evaporat. Reziduul a fost turnat în apă răcită, a fost alcalinizat cu pulbere de K_2CO_3 , și a fost adăugat DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare.

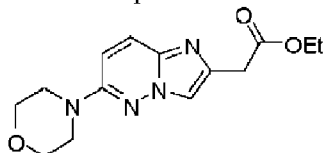
Reziduul a fost cristalizat din Et₂O. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 69,3 g (87%) de intermediar 18.

Prepararea intermediarului 19:



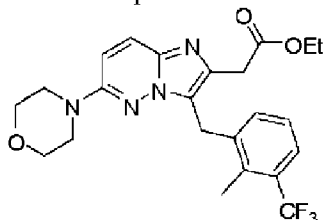
Intermediarul 18 (70 g; 264,8 mmoli) în HCl6N (132 ml; 0,8 mmoli) și dioxan (1500 ml), au fost încălzite la 70°C peste noapte. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, apoi a fost concentrată, și reziduul a fost turnat în apă. Amestecul a fost alcalinizat și saturat cu pulbere de K₂CO₃ și a fost extras de mai multe ori cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare pentru a se obține 43,1 g (91%) de intermediar 19.

Prepararea intermediarului 20:



A fost adăugat prin picurare etil-4-cloroacetat (45,3 ml; 333 mmoli) la o suspensie de intermediar 19 (24 g; 133 mmoli) în EtOH (720 ml). Apoi, amestecul a fost încălzit la 80°C timp de 15 ore. Soluția a fost răcită la temperatura camerei și a fost concentrată. Reziduul a fost preluat cu DCM. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare obținându-se 11 g de intermediar 19. Filtratul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (60 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 1000 g; fază mobilă 42% Heptan 8% CH₃OH (0,1% NH₄OH), 50% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare. Un reziduu intermediar (16 g) care a fost cristalizat din Et₂O. Precipitatul roșu a fost filtrat, a fost clătit cu Et₂O și a fost uscat pentru a se obține 13 g (39%) de intermediar 20.

Prepararea intermediarului 21:

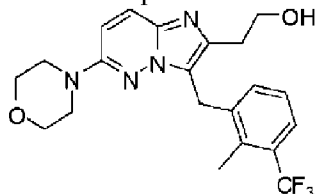


Experimentul a fost făcut de două ori cu aceleași cantități de intermediar 7 (7 g) și, pentru prelucrare și purificare, ambele experimente au fost combinate.

Intr-un tub sigilat, la un amestec de intermediar 20 (7 g; 24,11 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluormetil)benzen (6,04 g; 28,93 mmoli) și carbonat de potasiu (5 g; 36,17 mmoli) în dioxan (105 ml) degazat în azot, au fost adăugate trifenilfosfină (1,3 g; 4,82 mmoli) și acetat de paladiu (0,54 g; 2,41 mmoli). Amestecurile de reacție au fost încălzite la 100°C timp de 15 ore. Reacțiile au fost răcite la temperatura camerei, au fost combinate, turnate în apă și extrase cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Produsul a fost preluat cu Et₂O, precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare a fost uscat în vid pentru a se obține 9 g (40%) de intermediar 21.

Filtratul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (18 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 450 g; fază mobilă 40% Heptan 10% CH₃OH, 50% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 2,8 g (13%) de intermediar 21.

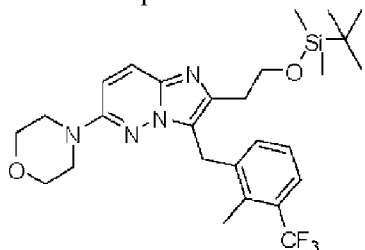
Prepararea intermediarului 22:



Intermediar 21 (5 g; 10,8 mmoli) în THF (250 ml) a fost refluxat, și apoi au fost adăugate în porție borohidru de potasiu (2,33 g; 43,25 mmoli) urmată de clorură de litiu (1,83 g; 43,25 mmoli). Reacția a fost încălzit la reflux timp de 7 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Apoi amestecul a fost turnat în apă cu gheață și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe

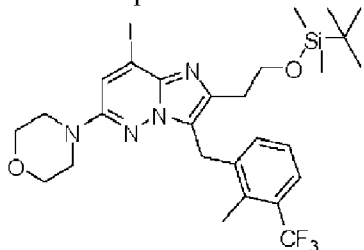
MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost preluat cu Et₂O, și precipitatul gri a fost îndepărtat prin filtrare pentru a se obține 2,5 g (55%) de intermediar 22.

Prepararea intermediarului 23:



- 5 Intermediarul 23 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 6, folosind intermediar 22 ca materie primă (68%).

Prepararea intermediarului 24:

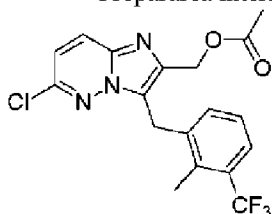


- 10 În azot, *n*-butilitiu 1,6 M în THF (7,4 ml; 11,8 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de diizopropilamină (1,7 ml; 11,8 mmoli) în THF (10 ml) la -70°C. Soluția a fost agitată timp de 20 de minute. Apoi, a fost adăugată prin picurare o soluție de intermediar 23 (2,1 g; 4,0 mmoli) în THF (30 ml) și a fost agitată la -70°C timp de 30 minute. A fost adăugată prin picurare o soluție de iod (2 g; 7,9 mmoli) în THF (10 ml), și amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la -70°C. A fost adăugată o soluție apoasă de NH₄Cl 10% urmată de EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

15 Reziduul (9 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 80 g; fază mobilă 99% DCM 1% CH₃OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 1,5 g (59%) de intermediar 24.

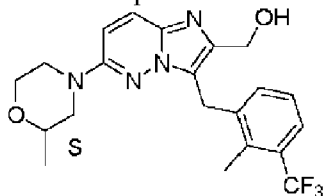
20 Exemplul A6

Prepararea intermediarului 25:



Intermediarul 25 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 4, folosind intermediar 1 ca materie primă (55%).

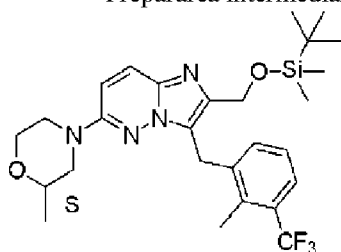
- 25 Prepararea intermediarului 26:



- 30 Într-un tub sigilat, un amestec de intermediar 25 (1,3 g; 3,27 mmoli), S-(2-metilmorfolină) (0,66 g; 6,54 mmoli) și carbonat de cesiu (2,13 g; 6,54 mmoli) în 2-metil-2-butanol (13 ml) a fost degazat cu grijă cu azot. Apoi au fost adăugate dicitlohexil(2,6'-diizopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfină (0,153 g; 0,33 mmoli) și Pd₂dba₃ (0,3 g; 0,33 mmoli), și amestecul a fost încălzit la 110°C peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă, a fost filtrat printr-un strat de Celite® și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (2 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 80 g; fază mobilă 95% DCM 5% CH₃OH 0,1%

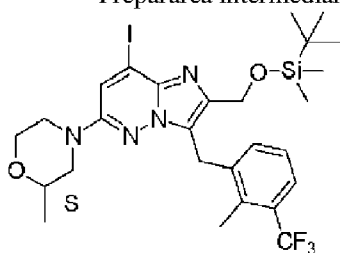
NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 1,15 g (84%) de intermediar 26 (enantiomer S).

Prepararea intermediarului 27:



- 5 Intermediarul 27 (enantiomer S) a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 6, folosind intermediar 26 ca materie primă (42%).

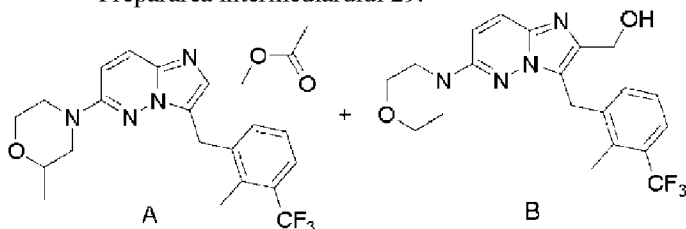
Prepararea intermediarului 28:



- 10 Intermediarul 28 (enantiomer S) a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 7, folosind intermediar 27 ca materie primă (30%).

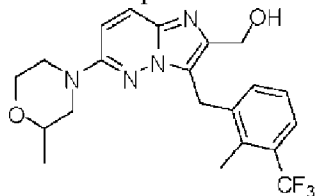
Exemplul A7

Prepararea intermediarului 29:



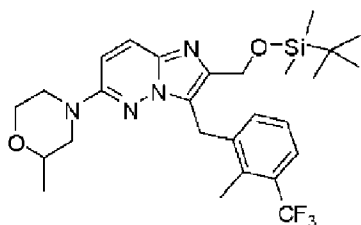
- 15 Reacția a fost împărțită în 2 părți de intermediar 25 (4 g; 10 mmoli).
Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 25 (8 g; 20,1 mmoli), racemic-2-metilmorfolină (4 g; 40,2 mmoli) și carbonat de cesiu (13,1 g; 40,2 mmoli) în 2-metil-2-butanol anhidru (80 ml) a fost degazat în prealabil. Apoi au fost adăugate RuPhos (0,47 g; 1 mmoli) și Pd_2dba_3 (0,92 g; 1 mmoli), și reacția a fost încălzită la 110°C peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă, a fost filtrat printr-un strat de Celite®, și a fost spălat cu EtOAc. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 13,1 g de intermediar 29 care a fost folosit în următoarea etapă fără purificare suplimentară.

Prepararea intermediarului 30:



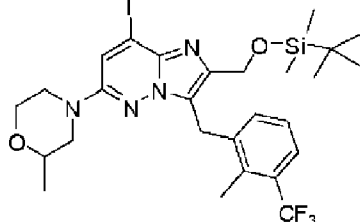
- 25 Intermediarul 30 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 5, folosind intermediar 29 ca materie primă (67%).

Prepararea intermediarului 31:



Intermediarul 31 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 6, folosind intermediar 30 ca materie primă (94%).

Prepararea intermediarului 32:



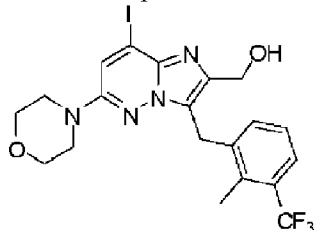
5

Intermediarul 32 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 7, folosind intermediar 31 ca materie primă (46%).

Exemplul A8

10

Prepararea intermediarului 33:



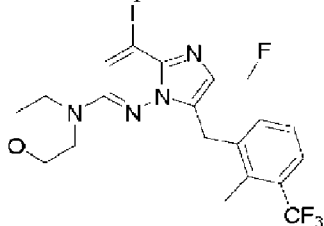
15

Fluorură de tetrabutilamoniu (2,3 ml; 2,3 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 7 (1,5 g; 2,3 mmoli) în THF (23 ml). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat, aa fost preluat cu MeOH, și precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 0,63 g (51%) de intermediar 33. Filtratul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 24 g; gradient de la 99% DCM 1 % CH₃OH 0,1% NH₄OH, până la 98% DCM 2% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,6 g (43%) de intermediar 33.

20

Exemplul A9

Prepararea intermediarului 34:



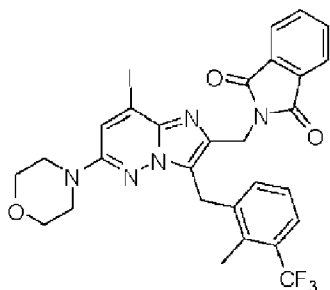
25

Trifluorură de dietilaminosulfur (0,49 ml; 3,8 mmoli) a fost adăugată prin picurare la un amestec de intermediar 33 (0,4 g, 0,75 mmoli) în DCM (10 ml). Amestecul de reacție a fost agitat 48 de ore la temperatura camerei. A fost adăugată o soluție apoasă de 10% K₂CO₃, și a fost agitată timp de 20 de minute. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 24 g, gradient de la 100% DCM până la 98% DCM 2% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,022 g (55%) de intermediar 34.

30

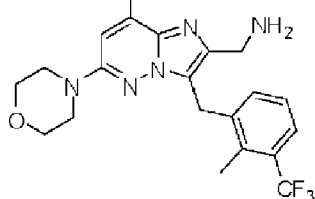
Exemplul A10

Prepararea intermediarului 35:



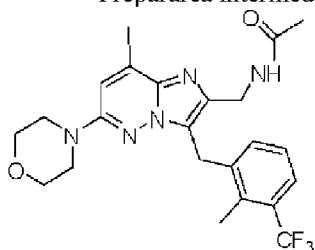
Azodicarboxilat de di-terț-butil (0,454 g; 1,97 mmoli) a fost adăugat în porții la o soluție de intermediar 33 (0,7 g; 1,32 mmoli), ftalimidă (0,23 g; 1,58 mmoli) și trifenilfosfină (0,52 g; 1,97 mmoli) în THF (20 ml) la temperatura camerei în azot. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost diluat cu DCM și a fost spălat cu o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 . Stratul organic a fost uscat pe $MgSO_4$, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost preluat cu Et_2O , a fost filtrat și uscat pentru a se obține 0,83 mg de intermediar 35.

Prepararea intermediarului 36:



Hidrazină monohidrat (0,17 ml; 2,84 mmoli) a fost adăugată la o suspensie de intermediar 35 (0,51 g; 0,78 mmoli) în EtOH (11 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost adăugat DCM, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 10 minute. Substanța insolubilă a fost filtrată și spălată cu DCM. Filtratul a fost evaporat pentru a se obține 0,25 g (61%) de intermediar 36.

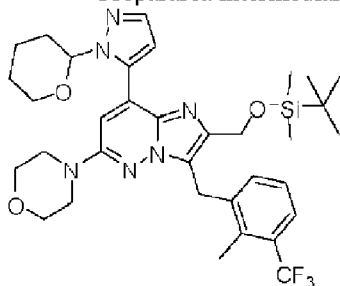
Prepararea intermediarului 37:



Diizopropilamină (0,203 ml; 1,18 mmoli) a fost adăugată la o soluție de intermediar 36 (0,250 g; 0,47 mmoli) și clorură de acetil (0,037 ml; 0,52 mmoli) în DCM (4,5 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. Au fost adăugate apă și DCM, amestecul a fost filtrat cu DCM pe Chromabond®, și stratul apos a fost spălat de trei ori cu DCM. Stratul organic a fost evaporat. Reziduul (0,225 g) a fost recristalizat cu ACN / dietileter. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 0,085 g (32%) de intermediar 37. M.P.: 172°C (Köfler).

Exemplul A11

Prepararea intermediarului 38:

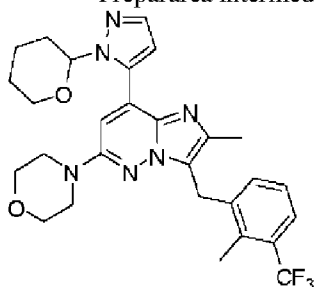


Într-un tub sigilat și în azot, $PdCl_2dppf$.DCM (0,019 g; 0,023 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 7 (0,151 g; 0,23 mmoli), ester pinacolic al acidului 1-(tetrahidropiran-2-il)1H-pirazol-5-boric (0,076 g; 0,28 mmoli) și carbonat de potasiu (0,64 g; 0,47 mmoli) în dioxan (4 ml) și apă (1 ml). Apoi, amestecul a fost încălzit la 95°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura

camerei, a fost turnat în apă, și a fost adăugat DCM. Suspensia a fost filtrată pe un strat de Celite®. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 24g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost

5 colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,1 g (64%) de intermediar 38.

Prepararea intermediarului 39:

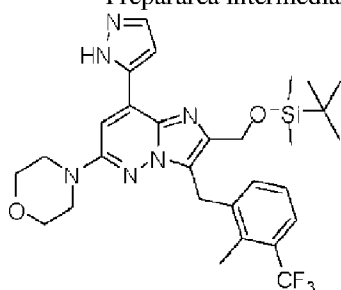


Intermediarul 39 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 38, folosind intermediar 15 ca materie primă (49%).

10

Exemplul A12

Prepararea intermediarului 40:

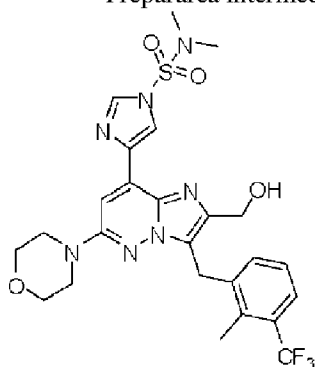


Intermediar 38 (0,1 g, 0,15 mmoli) și acid *p*-toluenesulfonic (0,005 g, 0,03 mmoli) în MeOH (5 ml) au fost încălzite la 50°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă, a fost alcalinizat cu o soluție apoasă de K₂CO₃ (10%), și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat pentru a se obține 0,13 g de intermediar 40 care a fost utilizat direct în următoarea etapă, fără niciun tratament suplimentar.

15

Exemplul A13

Prepararea intermediarului 41:



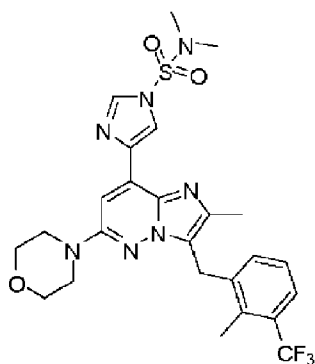
Intr-un tub sigilat și în azot, PdCl₂dppf.DCM (0,084 g; 0,103 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 17 (0,5 g; 1,0 mmoli), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamidă (0,43 g; 1,44 mmoli) și carbonat de potasiu (0,29 g; 2,1 mmol) în dioxan (16 ml) și apă (4 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 4 ore, apoi a fost răcit la temperatura camerei și a fost turnat în apă. A fost adăugat DCM. Suspensia a fost filtrată pe un strat de Celite®. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost cristalizat din ACN. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 0,525 g

25

30

(80%) de intermediar 41.

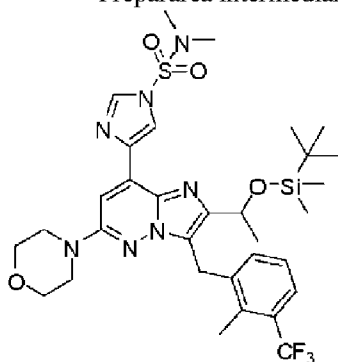
Prepararea intermediarului 42:



Intermediarul 42 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 41, folosind intermediar 15 ca materie primă, și intermediarul 42 a fost utilizat direct în următoarea etapă fără niciun tratament suplimentar.

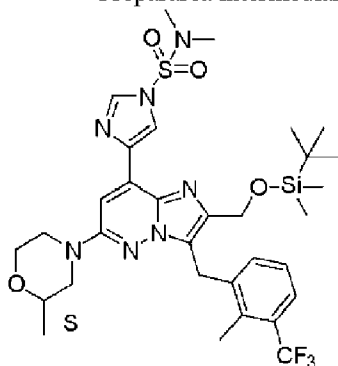
5

Prepararea intermediarului 43:



Intermediarul 43 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 41, folosind intermediar 11 ca materie primă (84%).

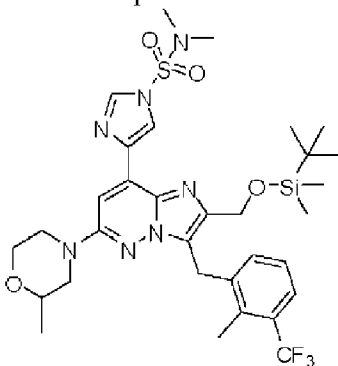
Prepararea intermediarului 44:



10

Intermediarul 44 (Enantiomer S) a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 41, folosind intermediar 28 ca materie primă, și intermediarul 44 a fost utilizat direct în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

Prepararea intermediarului 45:

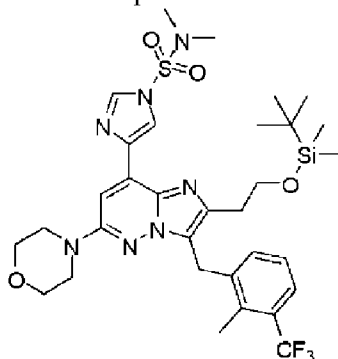


15

Intermediarul 45 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru

sinteza intermediarului 41, folosind intermediar 32 ca materie primă, și intermediarul 45 a fost utilizat direct în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

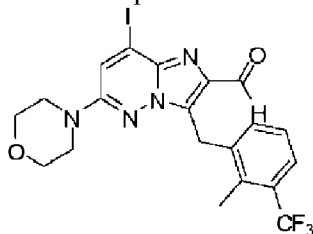
Prepararea intermediarului 46:



- 5 Intermediarul 46 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 41, folosind intermediar 24 ca materie primă, și intermediarul 46 a fost utilizat direct în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

Exemplul 14

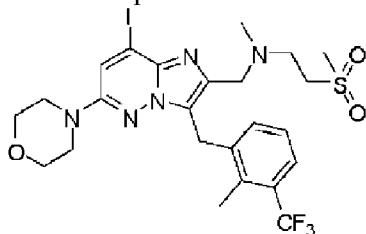
- 10 Prepararea intermediarului 47:



Intermediarul 47 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 8, folosind intermediar 33 ca materie primă (73%).

- 15 **Exemplul 15**

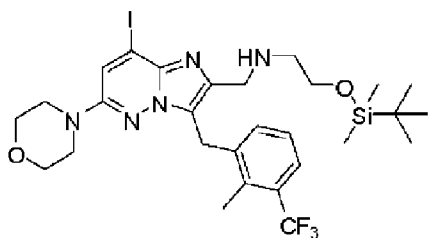
Prepararea intermediarului 48:



- 20 Triacetoxiborohidru de sodiu (0,18 g; 0,85 mmoli) a fost adăugată la un amestec de intermediar 47 (0,3 g; 0,57 mmoli), 2-(metilamino)-1-(metilsulfonil)-etan (0,085 g; 0,62 mmoli) și sare de sodiu a acidului acetic (0,070 g; 0,85 mmoli) în dicloretan (15 ml). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Soluția a fost turnată într-o soluție apoasă de hidrogenocarbonat de sodiu, și produsul a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare.

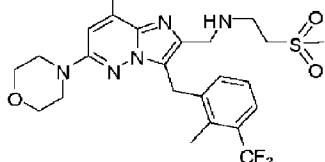
- 25 Reziduul (1,3 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 24 g, gradient de la 99% DCM 1% CH_3OH 0,1% NH_4OH până la 97% DCM 3% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,304 g (83%) de intermediar 48.

Prepararea intermediarului 49



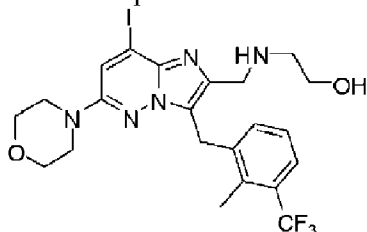
Intermediarul 49 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 48, folosind intermediar 47 ca materie primă și 2-(terț-butildimetilsiloxi)etanamină (82%).

5 Prepararea intermediarului 50:



Intermediarul 50 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 48, folosind intermediar 47 ca materie primă și 2-aminoetilmetil sulfonă (16%).

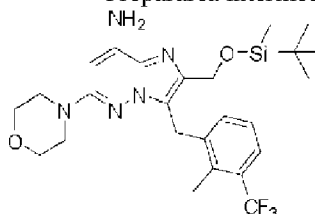
10 Prepararea intermediarului 51:



Intermediarul 51 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 48, folosind intermediar 47 ca materie primă și etanolamină (40%).

15 Exemplul A16

Prepararea intermediarului 52:

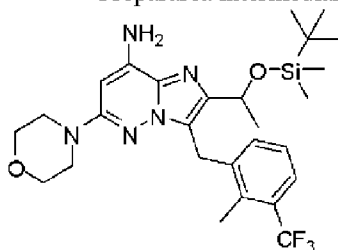


Intr-un tub sigilat și în azot, a fost adăugat clorhidrat de acetamină (0,35 g; 3,72 mmoli) la un amestec de intermediar 7 (2 g; 3,1 mmoli), L-prolină (0,071 g; 0,62 mmoli), carbonat de cesiu (3 g; 9,3 mmoli) și iodură de cupru (0,059 g; 0,31 mmoli) în DMF (12 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110°C peste noapte. Soluția a fost turnată în apă răcită și EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 40 g, gradient de la 99% DCM 1% CH₃OH 0,1% NH₄OH, până la 97% DCM 3% CH₃OH 0,1% NH₄OH).

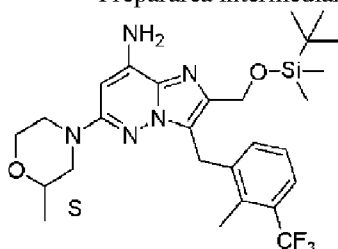
25 Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 1,3 g (47%) de intermediar 52.

Prepararea intermediarului 53:



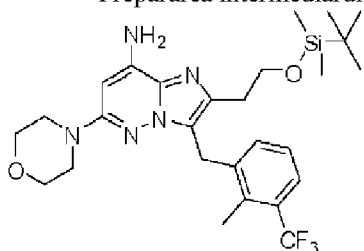
Intermediarul 53 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 55, folosind intermediar 11 ca materie primă (67%).

Prepararea intermediarului 54:



- 5 Intermediarul 54 (enantiomer S) a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 55, folosind intermediar 28 ca materie primă 54%.

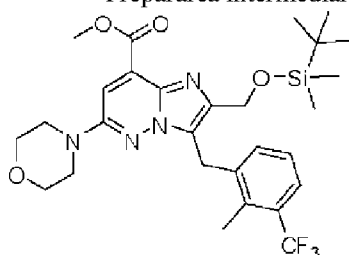
Prepararea intermediarului 55:



- 10 Intr-un tub sigilat și în azot, a fost adăugat clorhidrat de acetamidină (0,138 g; 1,45 mmoli) la un amestec de intermediar 24 (0,8 g; 1,21 mmoli), L-prolină (0,0028 g; 0,024 mmoli), carbonat de cesiu (0,138 g; 1,45 mmoli) și iodură de cupru (0,0023 g; 0,012 mmoli) în DMF (5 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 110°C peste noapte. Soluția a fost turnată în apă răcită, și a fost adăugat EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare.
- 15 Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 300 g, gradient de la 99% DCM 1% CH₃OH, până la 99% DCM 1% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,111 g (17%) de intermediar 55.

20 Exemplul A17

Prepararea intermediarului 56:

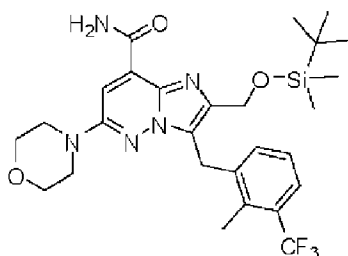


- In tub sigilat, la un amestec de intermediar 7 (0,5 g, 0,77 mmoli), trietilamină (1,5 ml, 11 mmoli) în MeOH (9,4 ml) purjat în prealabil cu N₂, a fost adăugat apoi Pd(PPh₃)₄ (0,089 g, 0,077 mmoli).
- 25 Reacția a fost apoi purtată suplimentar timp de 5 minute, și a fost adăugat monoxid de carbon (5 bari), reacția a fost agitată peste noapte la 120°C și apoi a fost concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 24 g, faza mobilă: 99% DCM 1% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,16 g (36%) de intermediar 56.

30

Exemplul A18

Prepararea intermediarului 57:



Intr-un tub sigilat, intermediar 56 (0,16 g, 0,28 mmoli) in amoniac in MeOH 7N (1,6 ml) a fost agitat peste noapte la 100°C. Amestecul a fost concentrat pentru a se obține 0,156 g (100%) de intermediar 57.

5

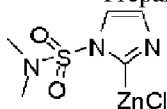
Cale alternativă:

Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 106 (1 g; 1,84 mmoli) in THF (16 ml) și apă (0,7 ml) a fost degazat cu azot timp de 10 minute. Apoi, a fost adăugat hidrido(acid-kP dimetilfosfino)[hidrogen bis(dimetilfosfinito-kP)]platină(II) (0,16 g, 0,37 mmoli). Amestecul rezultat a fost încălzit la 95°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și a fost evaporat până la uscare, pentru a se obține 1,06 g de intermediar 57, care a fost utilizat direct pentru următoarea etapă, fără niciun tratament suplimentar.

10

Exemplul A19

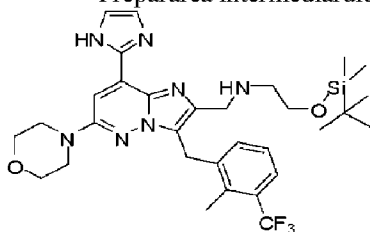
Prepararea intermediarului 58



N-butyllitium (9,4 ml (1,6 M în hexani); 15 mmoli) a fost adăugat prin picurare la -78°C la o soluție de *N,N*-dimetilimidazol-1-sulfonamidă (2,63 g; 15 mmoli) în THF (45 ml), și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 minute. A fost adăugată o soluție de clorură de zinc (30 ml (1 M în THF); 30 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de 30 de minute. Amestecul de reacție care conține intermediarul 58 [*c* = 0,18 M] a fost utilizat direct în următoarea etapă de reacție fără niciun tratament suplimentar.

20

Prepararea intermediarului 59:



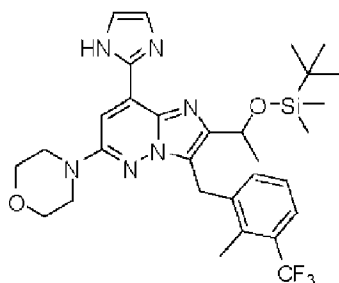
25

Intermediarul 58 (16 ml; 2,89 mmol; 0,18 M) a fost adăugat prin picurare la un amestec degazat în prealabil de intermediar 49 (0,398 g; 0,58 mmoli) și Pd(PPh₃)₄ (0,067 g; 0,058 mmoli) in THF (2 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 1 oră. A fost adăugat intermediar 58 (16 ml; 2,89 mmoli; 0,18 M) suplimentar, și agitarea a fost urmărită peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM și stins cu o soluție apoasă de 10% K₂CO₃. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite® care a fost spălat cu EtOAc. Filtratul a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și solventul a fost evaporat. Reziduul (1,4 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 40 g, fază mobilă 97% DCM 3% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare 0,098 g (27%) de intermediar 59.

30

35

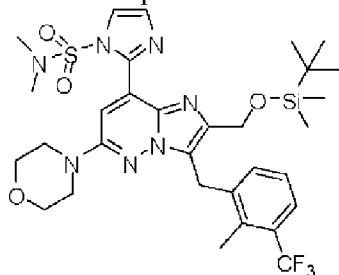
Prepararea intermediarului 60:



Intermediar 58 (12,6 ml; 2,27 mmol; 0,18 M) a fost adăugat prin picurare la un amestec degazat în prealabil de intermediar 11 (0,3 g; 0,45 mmoli) și $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,052 g; 0,045 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 1 oră. A fost adăugat intermediar 58 (16 ml; 2,89 mmoli; 0,18 M) suplimentar, și agitarea a fost urmărită peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM și stins cu o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 . Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite® care a fost spălat cu DCM. Filtratul a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul (1,1 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 50 g, fază mobilă de la 98% DCM 2% CH_3OH 0,1% NH_4OH până la 90% DCM 10% CH_3OH 1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,238 g de intermediar 60 (87%).

Exemplul A20

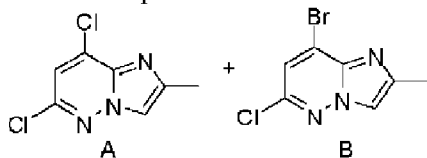
Prepararea intermediarului 61:



În azot, la -78°C, a fost adăugat n-butililiu (0,97 ml 1,6 M în hexani, 1,55 mmoli) la o soluție de intermediar 58 (0,271 g, 1,55 moli) în THF (6 ml), și amestecul a fost agitat la 0°C timp de 30 minute. A fost adăugată o soluție de clorură de zinc (3 ml 1 M în THF; 3 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei timp de 30 de minute. Soluția a fost adăugată la un amestec degazat în prealabil de intermediar 7 (0,2 g; 0,31 mmoli) și $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,036 g; 0,031 mmoli) în tub sigilat, și amestecul de reacție a fost încălzit între 100°C și 60°C timp de 1 oră și 30 minute (baie de ulei preîncălzită, încălzirea a fost oprită imediat). Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM și stins cu o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 . Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare pentru a se obține 0,440 g care au fost utilizate direct în următoarea etapă de reacție fără niciun tratament suplimentar.

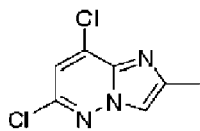
Exemplul A21

Prepararea intermediarului 62:



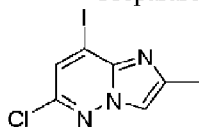
3-Amino-4-brom-6-clorpiridazină (23,65 g; 113,46 mmoli) în clor-2-propanonă (70,9 ml; 891 mmoli), și amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 15 ore. Reacția a fost răcită la temperatura camerei, și a fost adăugat Et_2O . Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu Et_2O și uscat. Reziduul a fost agitat cu DCM. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a obține 41,1 g de un amestec de intermediar 62 (A/B: 75/25 pe baza $^1\text{H RMN}$).

Prepararea intermediarului 63:



Trietilamină (100 ml; 0,72 mmoli) a fost adăugată la o soluție de intermediar 62 (41,1 g; 0,14 mmoli) în DCM (1 l). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 20 minute. Amestecul a fost turnat în apă, stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (26,7 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 330g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 21,1 g (72%) de intermediar 63.

Prepararea intermediarului 64:



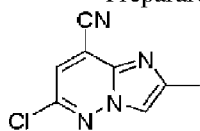
Experimentul a fost realizat în 8 loturi. Pentru fiecare lot, a fost adăugat acid hidriodic (0,23 ml, 1,8 mmoli) la o soluție de intermediar 63 (2,5 g, 8,8 mmoli) și iodură de sodiu (3,8 g, 26 mmoli) în ACN (16 ml) într-un tub sigilat. Amestecul a fost încălzit la 160°C folosind microunde într-un singur mod (Biotage Initiator EXP 60) cu o putere la ieșire de a 0 până la 400 W timp de 40 de minute.

Cele 8 loturi au fost combinate pentru prelucrare.

Amestecul de reacție a fost turnat în apă, și a fost adăugată o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 , și soluția a fost extrasă cu DCM. Substanța insolubilă a fost filtrată, a fost spălată cu apă, apoi cu DCM și a fost uscată pentru a se obține 0,55 g (2%) de intermediar 64. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. Reziduul (28,45 g) a fost cristalizat în acetonă. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 17 g (58%) de intermediar 64.

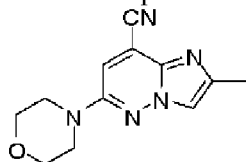
Filtratul a fost concentrat și reziduul (11,45 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 120 g, gradient 90% heptan 10% EtOAc până la 70% heptan 30% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 9,4 g (33%) de intermediar 64.

Prepararea intermediarului 65:



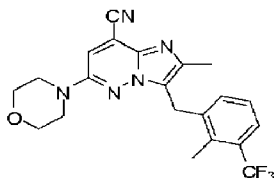
În azot, un amestec de intermediar 64 (20 g, 68 mmoli), cianură de zinc (12 g, 102 mmoli) și $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,9 g, 6,8 mmoli) în DMF anhidru (260 ml) a fost încălzit peste noapte la 80°C . Amestecul a fost concentrat, a fost turnat în apă, și a fost adăugați 500 ml de EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și uscat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 120 g, fază mobilă 80% heptan 20% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 6,4 g (49%) de intermediar 65, și 6,8 g de fracțiuni impure care au fost purificate prin SFC achiral (faza staționară: 2-Etilpiridină 5 μm 150*30mm), faza mobilă: 95% CO_2 , 5% MeOH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține suplimentar 1,15 g (9%) de intermediar 65.

Prepararea intermediarului 66:



Un amestec de intermediar 65 (5,2 g, 27 mmoli) și morfolină (47 ml, 0,54 mmoli) a fost agitat la 25°C timp de 4 zile. Amestecul a fost concentrat la temperatura camerei, și reziduul a fost preluat în MeOH. Solidul a fost filtrat, a fost spălat cu MeOH, apoi cu Et_2O , a fost filtrat și uscat pentru a se obține 2,49 g (38%) de intermediar 66.

Prepararea intermediarului 67:



Un amestec de intermediar 66 (1,5 g; 6,16 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluorometil)benzen (1,5 g; 7,4 mmoli) și carbonat de potasiu (1,3 g; 9,3 mmoli) în dioxan (21 ml) a fost degazat în azot, și au fost adăugate trifenilfosfină (0,33 g; 1,24 mmoli) și acetat de paladiu (0,14 g; 0,62 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte, a fost răcit la temperatura camerei și a fost solubilizat cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat de două ori cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (80g de SiOH neuniform; gradient de la 100% DCM până la 99% DCM 1% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 1,5 g (59%) de intermediar 67.

Cale alternativă:

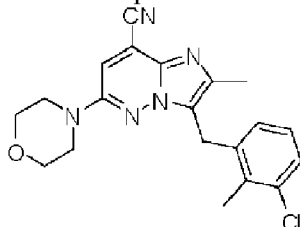
Intermediar 15 (0,54 g; 1,1 mmoli), cianură de zinc (0,184 g; 1,6 mmoli) și Pd(PPh₃)₄ (0,121 g; 0,1 mmoli) în DMF (4 ml) au fost încălzite peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție a fost răcit, au fost adăugate apă și EtOAc. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 24 g; fază mobilă: 97% DCM 3% CH₃OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,14 g (33%) de intermediar 67 și 0,122 g (27%) de compus 10.

Cale alternativă:

Intermediar 107 (0,050 g; 0,14 mmoli), morfolină (0,036 ml; 0,41 mmoli) și fosfat de potasiu tribazic (0,058 g, 0,27 mmoli) în toluen (0,58 ml) au fost degazate în azot, apoi au fost adăugate Pd₂dba₃ (0,013 g; 0,014 mmoli) și 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (0,008 g; 0,027 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit peste noapte la 100°C. Amestecul a fost solubilizat în EtOAc, și a fost spălat cu soluție salină. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat.

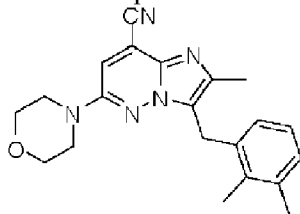
Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 25 g; gradient de fază mobilă de la: 80% heptan 20% EtOAc până la 60% heptan 40% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,008 g (14%) de intermediar 67 și 0,030 g (60%) de intermediar 107.

Prepararea intermediarului 68:



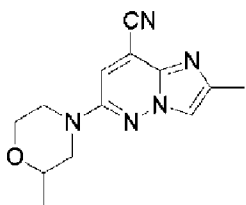
Intermediarul 68 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 67, folosind intermediar 66 ca materie primă și 1-clor-3-(clorometil)-2-metilbenzen (68%).

Prepararea intermediarului 69:



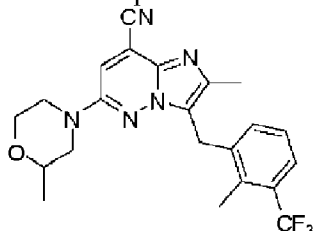
Intermediarul 69 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 67, utilizând intermediarul 66 ca materie primă și 1-(clorometil)-2,3-dimetilbenzenul (69%).

Prepararea intermediarului 70:



Intermediarul 70 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 66, folosind intermediar 65 ca materie primă (8%).

Prepararea intermediarului 71:



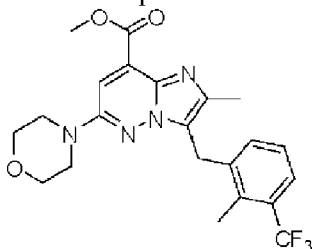
5

Intermediarul 71 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 67, folosind intermediar 70 ca materie primă (50%).

Exemplul A22

10

Prepararea intermediarului 72:



15

Intr-un tub sigilat, la o soluție de intermediar 67 (1,5 g, 3,6 mmoli) în MeOH (29 ml) a fost adăugat acid sulfuric (9,6 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit peste noapte la 100°C. Amestecul a fost concentrat, a fost diluat într-o soluție saturată de carbonat acid, și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄ și a fost evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 40 g, gradient de la 100% DCM, până la 98% DCM 2% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 1,6 g (96%) de intermediar 72.

20

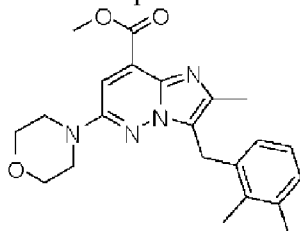
Cale alternativă:

25

Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 108 (1,5 g; 5,4 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluormetil)benzen (1,4 g; 6,5 mmoli) și carbonat de potasiu (1,1 g; 8,2 mmoli) în dioxan (25 ml) a fost degazat în azot, și apoi au fost adăugate trifenilfosfină (0,28 g; 1,1 mmoli) și acetat de paladiu (0,13 g; 0,54 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 20 de ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, a fost turnat în apă, a fost alcalinizat cu K₂CO₃ solid și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 80g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 1,07 g (71%) de intermediar 72.

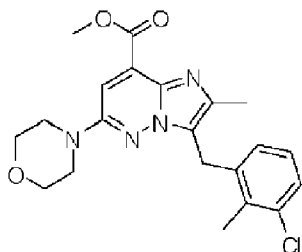
30

Prepararea intermediarului 73:



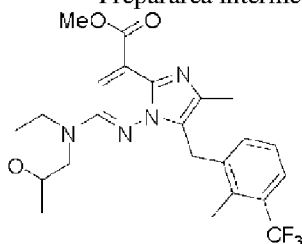
Intermediarul 73 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 72, folosind intermediar 69 ca materie primă (84%).

Prepararea intermediarului 74:



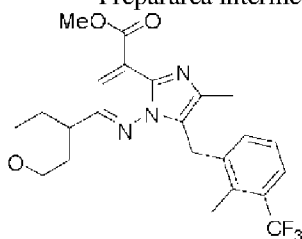
Intermediarul 74 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 72, folosind intermediar 68 ca materie primă, și intermediarul 74 a fost utilizat direct în următoarea etapă fără niciun tratament suplimentar.

5 Prepararea intermediarului 75:



Intermediarul 75 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 72, folosind intermediar 71 ca materie primă (70%).

Prepararea intermediarului 76:

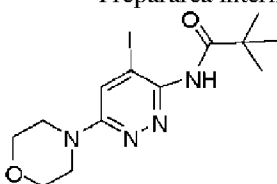


10

Intermediarul 76 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 72, folosind intermediar 88 ca materie primă (47%).

Exemplul A23

15 Prepararea intermediarului 77:

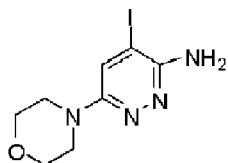


20

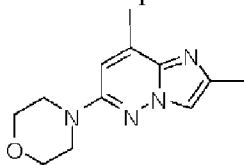
În azot, la -78°C , a fost adăugat n-butililiu (250 ml, 1,6 M în hexani, 0,4 moli) la o soluție de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (68,1 ml, 0,405 moli) în THF (265 ml), și soluția a fost agitată la 0°C timp de 30 minute. După răcire la -78°C , a fost adăugată prin picurare o soluție de intermediar 18 (13,2 g, 50 mmoli) în THF (265 ml), și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. A fost adăugat prin picurare iod (104,06 g, 0,41 moli) în THF (120 ml), și amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și a fost alcalinizat cu pulbere de NH_4Cl . Apoi, stratul apos a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost preluat cu o soluție apoasă de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. Reziduul (26 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 300 g; gradient de la 100% DCM până la 90% DCM 10% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 15,3 g (79%) de intermediar 77.

25

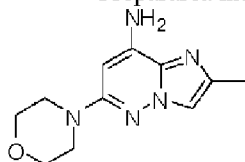
Prepararea intermediarului 78:



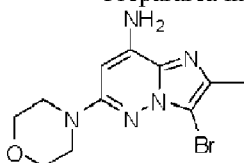
Prepararea intermediarului 79:



Prepararea intermediarului 80:

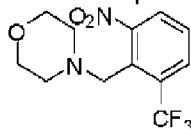


Prepararea intermediarului 81:

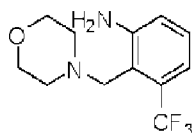


Exemplul A24

Prepararea intermediarului 82:



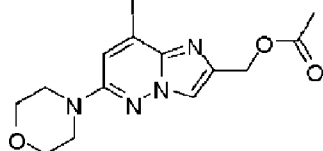
Prepararea intermediarului 83:



O soluție de intermediar 82 (2 g, 6,9 mmoli), pulbere de fier (1,9 g, 34,5 mmoli) și heptahidrat de sulfat de fier(II) (0,58 g, 2,1 mmoli) într-un amestec de soluție saturată de NH_4Cl (20 ml) și MeOH (40 ml), a fost agitată peste noapte la 80°C . Amestecul a fost filtrat pe un strat de Celite®, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost turnat în soluție salină și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost spălat 2x cu soluție salină, a fost uscat și concentrat pentru a se obține (1,4 g, 78%) de intermediar 83.

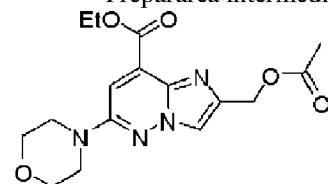
Exemplul A25

Prepararea intermediarului 84:



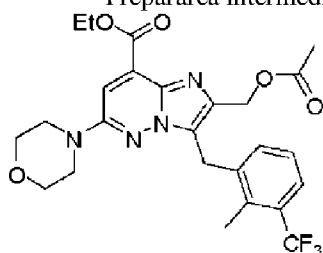
Intermediarul 84 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 1, folosind intermediar 77 ca materie primă (9%).

Prepararea intermediarului 85:



Într-un tub sigilat, un amestec de intermediar 84 (0,57 g, 1,4 mmoli), trietilamină (2,76 ml, 19,8 mmoli) în EtOH (10 ml) a fost degazat cu azot. Apoi, au fost adăugate acetat de paladiu (0,031 g, 0,14 mmoli) și 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanten (0,16 g, 0,28 mmoli), și amestecul de reacție a fost purtat timp de 5 minute. A fost adăugat monoxid de carbon (5 bari), și reacția a fost agitată timp de 15 ore la 100°C . Amestecul a fost turnat în apă și a fost alcalinizat cu pulbere de K_2CO_3 . Apoi a fost adăugat EtOAc. Stratul organic a fost extras, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (0,474 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 24 g; gradient de la 100% DCM până la 80% DCM 20% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,116 g (24%) de intermediar 85.

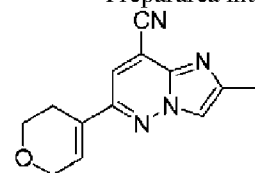
Prepararea intermediarului 86:



Intermediarul 86 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 4, folosind intermediar 85 ca materie primă (32%).

Exemplul A26

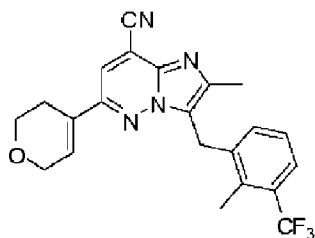
Prepararea intermediarului 87:



Un amestec de intermediar 65 (0,5 g; 2,6 mmoli), ester pinacolic al acidului 3,6-dihidro-2H-piran-4-boric (0,55 g; 2,6 mmoli), fosfat de potasiu (1,6 g; 7,8 mmoli) în dioxan (11 ml) și apă (4 ml) au fost purtate cu grijă cu azot. A fost adăugat $\text{PdC}_2\text{dppf.DCM}$ (0,21 g; 0,26 mmoli), și amestecul de reacție a fost purtat din nou cu azot. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul de

reacție a fost diluat cu EtOAc, și a fost spălat cu apă și cu soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 25 g; gradient de la 100% DCM până la 99% DCM 1% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 25 g; fază mobilă din 100% DCM). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,15 g (24%) de intermediar 87.

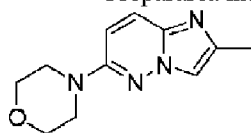
Prepararea intermediarului 88:



Intermediarul 88 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 67, folosind intermediar 87 ca materie primă (43%).

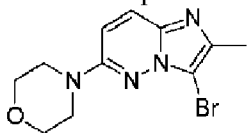
Exemplul A27

Prepararea intermediarului 89:



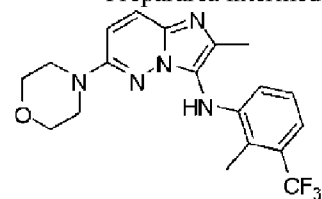
Intermediarul 89 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 2, folosind intermediar 12 ca materie primă (59%).

Prepararea intermediarului 90:



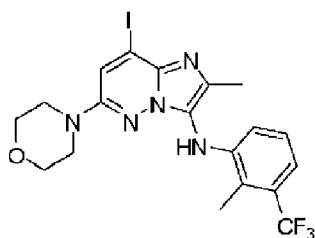
La o soluție de intermediar 89 (6,0 g; 27 mmoli) în ACN (143 ml) a fost adăugată în porții *N*-bromosuccinimidă (5,1 g; 29 mmoli) la temperatura camerei. Soluția a fost agitată peste noapte. La amestec au fost adăugate EtOAc și o soluție apoasă saturată de soluție salină. Stratul organic a fost spălat, a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 120 g; fază mobilă 98% DCM 2% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 4,7 g (58%) de intermediar 90.

Prepararea intermediarului 91:



În azot, într-un tub sigilat, la un amestec de intermediar 90 (2,0 g, 6,7 mmoli), 2-metil-3-(trifluorometil)anilină (1,4 g, 8,1 mmoli) și terț-butoxid de sodiu (1,3 g, 13 mmol) în toluen (28 ml) degazat cu azot, au fost adăugate Pd_2dba_3 (0,62 g, 0,67 mmoli) și 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (0,4 g, 1,3 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit peste noapte la 100°C. La amestec au fost adăugate EtOAc și o soluție apoasă saturată de soluție salină. Stratul organic a fost spălat, a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 120 g; gradient de fază mobilă de la 98% DCM 2% CH_3OH până la 98% DCM 2% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 1,7 g (65%) de intermediar 91.

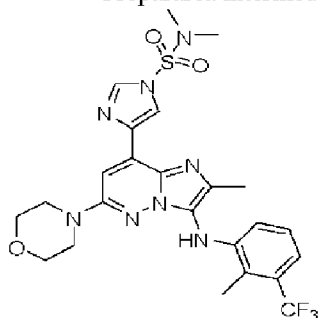
Prepararea intermediarului 92:



In azot, la -78°C a fost adăugat prin picurare iod (1 g; 4 mmoli) la o soluție de intermediar 91 (1,5 g; 3,8 mmoli) în THF (31 ml). Amestecul de reacție a fost agitat 10 minute și a fost adăugată diizopropilamidă de litiu 1,6 M în hexani / THF (6 ml; 9,6 mmoli). Reacția a fost agitată timp de 1 oră la -78°C . La reacție au fost adăugate EtOAc și o soluție apoasă saturată de soluție salină. Stratul organic a fost spălat, a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform 40g; fază mobilă 98% DCM 2% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,64 g (32%) de intermediar 92.

Exemplul A28

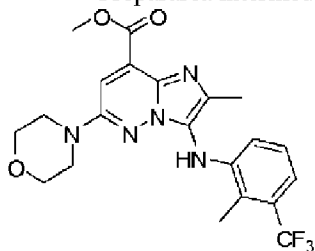
Prepararea intermediarului 93:



Intr-un tub sigilat, în azot, a fost adăugat $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0,032 g; 0,039 mmoli) la un amestec de intermediar 92 (0,2 g; 0,39 mmoli), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamidă (0,16 g; 0,54 mmoli) și carbonat de potasiu (0,11 g; 0,78 mmoli) în dioxan (6 ml) și apă (1,5 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit peste noapte la 100°C . Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost turnat în apă și a fost adăugat DCM. Suspensia a fost filtrată pe un strat de Celite®. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și a fost evaporat până la uscare, obținându-se 0,36 g de intermediar 93 care a fost utilizat direct în următoarea etapă de reacție fără niciun tratament suplimentar.

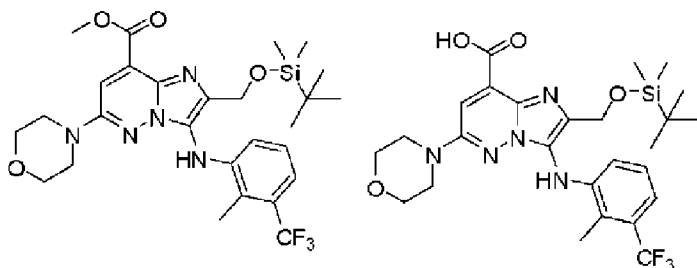
Exemplul A29

Prepararea intermediarului 94:



Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 92 (0,75 g, 1,4 mmoli) și trietilamină (2,83 ml, 20,3 mmoli) în MeOH (18 ml) a fost degazat cu azot. A fost adăugat $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,17 g, 0,45 mmoli), și reacția a fost purtată timp de 5 minute. A fost adăugat monoxid de carbon (5 bari), și reacția a fost agitată timp de 15 ore la 120°C . Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 40 g; gradient de la 99% DCM 1% CH_3OH 0,1% NH_4OH până la 97% DCM 3% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,35 g (25%) de intermediar 94.

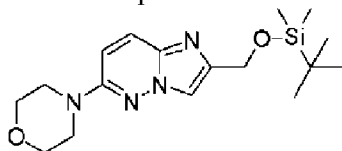
Prepararea intermediarului 95 / intermediarului 96:



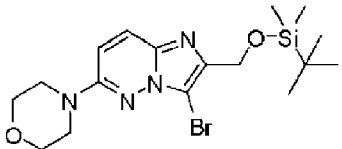
Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 100 (0,25 g, 0,39 mmoli) și trietilamină (0,75 ml, 5,4 mmoli) în MeOH (5 ml) a fost degazat cu azot. A fost adăugat $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,089 g, 0,077 mmoli), și reacția a fost purtată timp de 5 minute. A fost adăugat monoxid de carbon (5 bari), și reacția a fost agitată timp de 15 ore la 120°C. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 24 g; gradient de la 97% DCM 3% CH_3OH până la 85% DCM 15% CH_3OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,08 g (36%) de intermediar 95 și 0,114 g (52%) de intermediar 96.

10 Exemplul A30

Prepararea intermediarului 97:



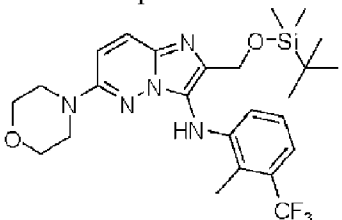
Intermediarul 97 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 6 folosind intermediar 2 ca materie primă (72%).



Prepararea intermediarului 98:

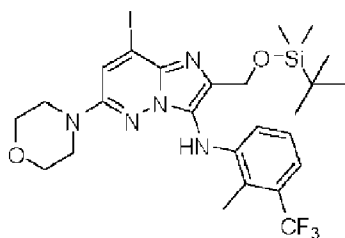
Intermediarul 98 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 90 utilizând intermediarul 97 ca materie primă (95%).

Prepararea intermediarului 99:



In azot, la un amestec de intermediar 98 (15 g, 35,1 mmoli), 2-metil-3-(trifluormetil)anilină (7,4 g, 42,1 mmoli), Pd_2dba_3 (3,21g; 3,51 mmoli) și carbonat de cesiu (22,9 g, 70,2 mmoli) în toluen (250 ml) au fost degazate cu azot timp de 10 minute, apoi a fost adăugat BrettPhos (3,8 g, 7,1 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 85°C peste noapte. Reacția a fost filtrată, și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, fază mobilă 50% eter de petrol 50% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (10 g; 33%) prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (C_{18} SiO_2 , 250*50mm*10 μm , gradient de la 40% NH_4HCO_3 apă 60% acetonitril până la 15% NH_4HCO_3 apă până la 85% acetonitril în 25 min). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 5,2 g (25%) de intermediar 99.

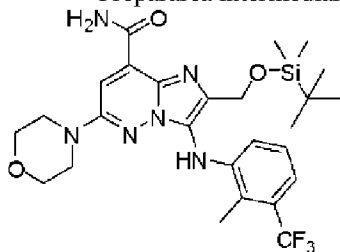
Prepararea intermediarului 100:



In azot la 0°C, *n*-butilitiu 2,5 M în THF (17,4 ml; 43,5 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de diizopropilamină (4,28 g; 42,3 mmoli) în THF (50 ml). A fost adăugat prin picurare intermediar 99 (6,3 g; 12,1 mmoli) în THF (45 ml), și reacția a fost agitată la -78°C timp de 30 minute. A fost adăugată prin picurare o soluție de iod (3,4 g; 13,3 mmoli) în THF (25 ml), și amestecul de reacție a fost agitat 1 oră la -78°C. A fost adăugată o soluție saturată de NH₄Cl (80 ml), și reacția a fost extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (7 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (fază mobilă: 50% eter de petrol 50% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate, evaporate până la uscare și spălate cu ACN pentru a se obține 1,27 g (16%) de intermediar 100 și 1,75 g de produs impur. Acest produs impur a fost purificat prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (C18 SiO₂, 250*50mm*10 μm, gradient de 40% NH₄HCO₃ apă 60% acetonitril până la 15% NH₄HCO₃ apă 85% acetonitril în 25 min). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,88 g (11%) de intermediar 100.

Exemplul A31

Prepararea intermediarului 101:

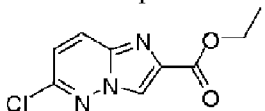


Diizopropilamină (0,168 ml; 0,97 mmoli) a fost adăugată la o soluție de intermediar 96 (0,11 g; 0,19 mmoli), 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazan (0,053 ml; 0,25 mmoli) și HATU (0,096 g; 0,25 mmoli) în DMF (3,5 ml), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore.

Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc și a fost adăugată o soluție apoasă de 10% K₂CO₃. Stratul organic a fost decantat, a fost spălat cu apă, apoi cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 10 g, gradient de la 97% DCM 3% CH₃OH până la 95% DCM 5% CH₃OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,117 g (62%) de intermediar 101.

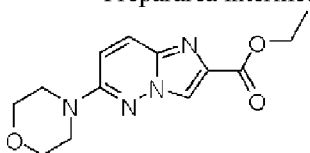
Exemplul A32

Prepararea intermediarului 102:



3-amino-6-clorpiridazină (20 g; 154,4 mmoli) și bromopiruvat de etil (38,9 ml; 308,8 mmoli) în EtOH (90 ml) au fost refluxate peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, au fost adăugate apă și DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 300 g, gradient de la 97% heptan 30% EtOAc până la 50% Heptan 50% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 13,5 g (39%) de intermediar 102.

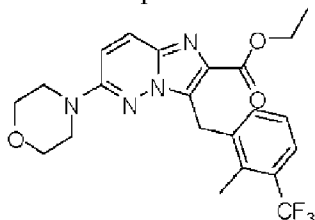
Prepararea intermediarului 103:



Un amestec de intermediar 102 și morfolină (84 ml; 0,96 mmoli) a fost încălzit la 90°C timp de 4 ore.

Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și solventul a fost evaporat, reziduul a fost turnat în apă, și a fost adăugat DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. A fost adăugat DCM, apoi soluția a fost agitată peste noapte. Precipitatul a fost filtrat pentru a elimina excesul de morfolină. Filtratul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 300 g, gradient de la 99% DCM 1% CH_3OH 0,1% NH_4OH până la 97% DCM 3% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 6,9 g (71%) de intermediar 103.

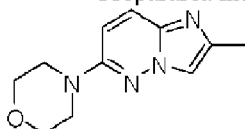
Prepararea intermediarului 104:



Un amestec de intermediar 103 (2 g; 7,2 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluormetil)benzen (1,7 g; 7,96 mmoli) și carbonat de potasiu (1,5 g; 10,9 mmoli) în dioxan (29 ml) a fost degazat în azot, apoi au fost adăugate trifenilfosfină (0,38 g; 1,45 mmoli) și acetat de paladiu (0,16 g; 0,72 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 15 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, a fost turnat în apă, a fost alcalinizat cu K_2CO_3 solid și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (6 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 550 g; gradient de la 100% DCM până la 95% DCM 5% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate, evaporate până la uscare, și au fost cristalizate în acetonă. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 1,5 g (46%) de intermediar 104.

Exemplul A33

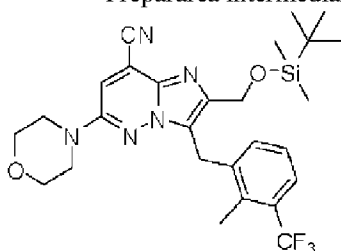
Prepararea intermediarului 105:



Un amestec de intermediar 12 (53 g; 0,32 mmoli) și morfolină (550 ml; 6,25 mmoli) a fost încălzit la 120°C timp de 20 de ore. Amestecul a fost răcit și solventul a fost evaporat, reziduul a fost preluat cu DCM și apă. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (57 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 550 g; gradient de la 100% DCM până la 90% DCM 10% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 12,7 g (24%) de intermediar 12 și 33,7 g (49%) de intermediar 105.

Exemplul A34

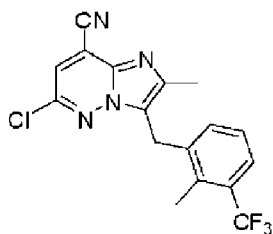
Prepararea intermediarului 106:



În tub închis, intermediar 7 (3 g; 4,6 mmoli), cianură de zinc (0,82 g; 7 mmoli) și $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,54 g; 0,4 mmoli) în DMF (20 ml) au fost încălzite peste noapte la 100°C. Amestecul de reacție a fost răcit, a fost turnat în apă și a fost adăugat DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat. Reziduul (3 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 80 g; fază mobilă, gradient de la 100% DCM până la 90% DCM 10% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 1 g (42%) de intermediar 106 și 0,76 g (29%) de intermediar 57.

Exemplul A35

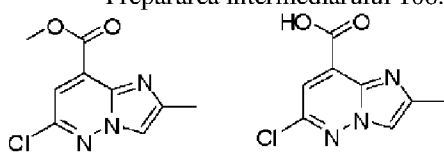
Prepararea intermediarului 107:



Un amestec de intermediar 65 (0,1 g; 0,52 mmoli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluormetil)benzen (0,16 g; 0,78 mmoli) și carbonat de potasiu (0,108 g; 0,78 mmoli) în dioxan (1,8 ml) a fost degazat în azot, apoi au fost adăugate trifenilfosfină (0,027 g; 0,104 mmoli) și acetat de paladiu (0,012 g; 0,052 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 15 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, a fost solubilizat în EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (6 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 25g; 85% Heptan 15% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate pentru a se obține 0,050 g (26%) de intermediar 107.

Exemplul A36

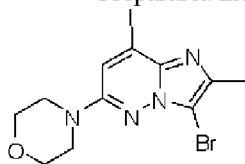
Prepararea intermediarului 108:



În tub sigilat, la un amestec de intermediar 79 (5 g, 14,5 mmoli), trietilamină (28,3 ml, 203,4 mmoli) în MeOH (50 ml) purjat în prealabil cu N₂, a fost adăugat apoi Pd(PPh₃)₄ (0,004 g, 0,0029 mmoli). Reacția a fost apoi purjată suplimentar timp de 5 minute, și a fost adăugat monoxid de carbon (6 bari), reacția a fost agitată timp de 2 ore la 110°C. Reacția a fost turnată în apă, a fost alcalinizată cu pulbere de K₂CO₃, și a fost extrasă cu EtOAc. Stratul organic a fost filtrat, și substanța insolubilă a fost spălată cu EtOAc și a fost uscată pentru a se obține 1,7 g de intermediar 108, Stratul organic a fost extras din filtrat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul (7 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 330 g, gradient de fază mobilă: 100% DCM până la 90% DCM 10% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 2 g (50%) de intermediar 108.

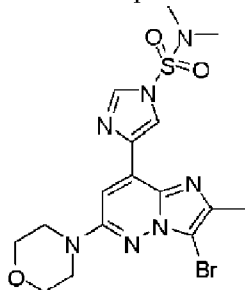
Exemplul A37

Prepararea intermediarului 109



Intermediarul 109 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 81, folosind intermediar 79 ca materie primă (90%).

Prepararea intermediarului 110

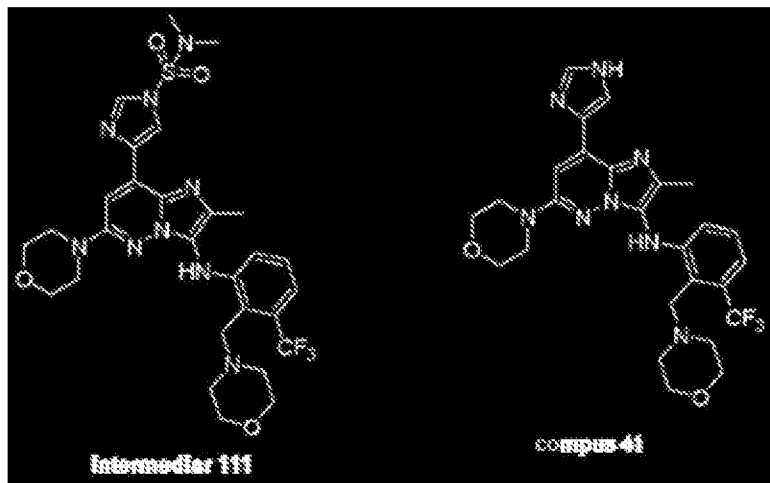


Intr-un tub sigilat, în azot, a fost adăugat PdCl₂dppf.DCM (0,38 g; 0,47 mmoli) la un amestec de intermediar 109 (2 g; 4,7 mmoli), *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol-1-sulfonamidă (2 g; 6,6 mmoli) și carbonat de potasiu (1,3 g; 9,5 mmoli) în dioxan (60 ml) și apă (20 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost turnat în apă și a fost adăugat DCM. Suspensia a fost filtrată pe un strat de Celite®. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la

uscare. Reziduul rezultat a fost preluat cu ACN, precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a obține 1,63 g de intermediar 110 (73%).

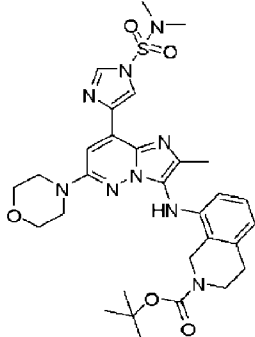
Prepararea intermediarului 111 (și a compusului 41)

5



In azot, într-un tub sigilat, la un amestec de intermediar 110 (0,2 g, 0,42 mmoli), intermediar 83 (0,133 g, 0,51 mmoli) și terț-butoxid de sodiu (0,080 g, 0,85 mmoli) în dioxan (2,5 ml), degazat în prealabil cu azot, au fost adăugate apoi Pd₂dba₃ (0,039 g, 0,042 mmoli) și 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (0,025 mg, 0,085 mmoli). Amestecul de reacție a fost la 140°C timp de 30 min folosind microunde într-un singur mod cu o putere la ieșire variind de la 0 până la 400 W. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul (0,250 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 12 g, gradient de la 98% DCM 2% CH₃OH până la 90% DCM 10% CH₃OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,114 g (34%) de intermediari 111, și 0,053 g (puritate 89% pe baza LCMS; 20%) de compus 41.

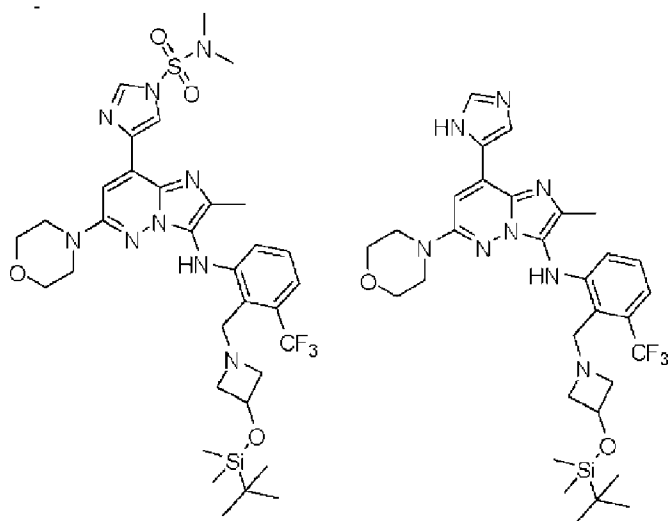
Prepararea intermediarului 112:



Intermediarul 112 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 111, folosind intermediar 110 ca materie primă și terț-butil-8-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilat, care a fost folosit direct pentru următoarea etapă fără niciun tratament suplimentar.

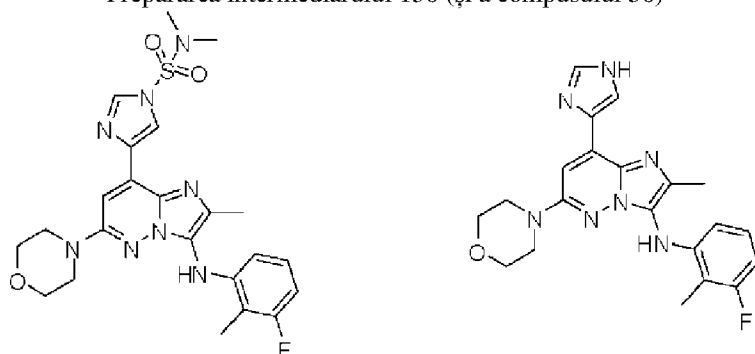
Prepararea intermediarului 120 și a intermediarului 121:

20



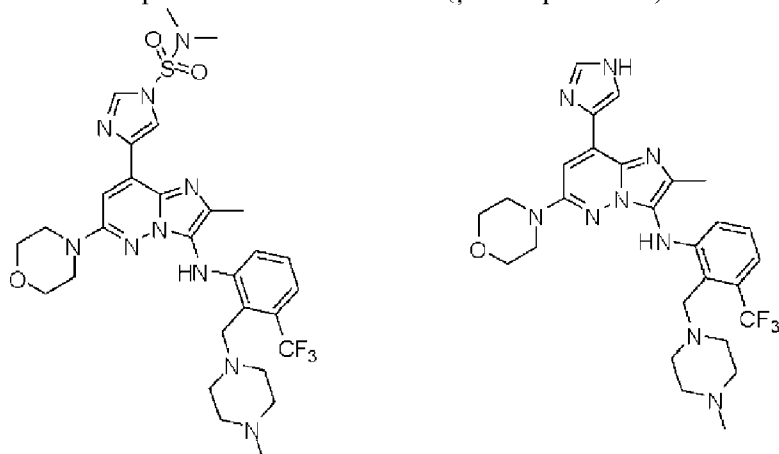
Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 110 (400 mg; 0,85 mmoli), intermediar 119 (306 mg; 0,85 mmoli) și terț-butoxid de sodiu (163 mg; 1,70 mmoli) în 1,4-dioxan (8 ml), a fost purjat cu N₂. Au fost adăugate Pd₂(dba)₃ (78 mg; 0,085 mmoli) și 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (51 mg; 0,17 mmoli). Amestecul de reacție a fost purjat cu N₂ și a fost încălzit la 100°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM și stins cu apă. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite®, și stratul organic a fost decantat, a fost separat, a fost spălat cu apă, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare, obținându-se 613 mg de un amestec de intermediari 120 și intermediari 121 care a fost utilizat ca atare, fără purificare, în următoarea etapă de reacție.

Prepararea intermediarului 130 (și a compusului 50)



Intermediarul 130 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 111, folosind intermediari 110 și 3-fluor-2-metilanilină ca materii prime. Intermediarul 130 a fost obținut sub forma unui amestec împreună cu compusul 50. Amestecul a fost utilizat direct ca atare fără purificare pentru următoarea etapă de reacție.

Prepararea intermediarului 151 (și a compusului 57)

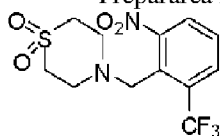


Intermediarul 151 și compusul 57 au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum este descris pentru sinteza intermediarului 111, folosind intermediarul 110 și intermediarul 150 ca

materii prime. Amestecul de intermediar 151 și compus 57 a fost utilizat direct ca atare, fără purificare, în următoarea etapă de reacție.

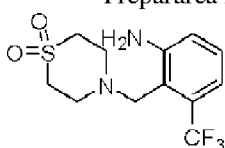
Exemplul A38:

5 Prepararea intermediarului 113:



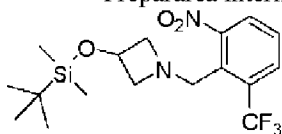
10 Trietilamină (2 ml, 14,1 mmoli) și tiomorfolin-1,1-dioxid (1,1 ml, 8,4 mmoli) au fost adăugate la o soluție de 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluormetil)benzen (2 g, 7,0 mmoli) în DCM (20 ml), și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Apoi, a fost turnat în apă cu gheață și a fost adăugat DCM. Stratul apos a fost extras cu DCM, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (2 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 120 g, gradient de la 80% Heptan 20% EtOAc la 60% Heptan 40% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,35 g (15%) de intermediar 113.

15 Prepararea intermediarului 114:



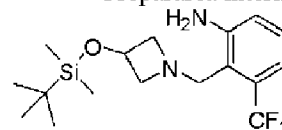
20 O soluție de intermediar 113 (0,56 g, 1,6 mmoli), nichel Raney 50% în apă (0,6 g, 10,2 mmoli) în EtOH (20 ml) a fost hidrogenată (2 atmosfere) la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul a fost filtrat pe un strat de Celite®, a fost spălat cu DCM, și filtratul a fost concentrat (presiune redusă) pentru a se obține (0,47 g, 92%) de intermediar 114.

Prepararea intermediarului 118:



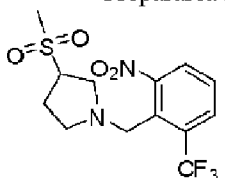
25 Intermediarul 118 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluormetil)benzen și 3-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-azetidină ca materii prime (30%).

Prepararea intermediarului 119:



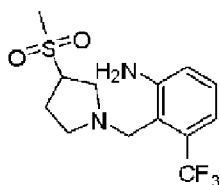
30 Un amestec de intermediar 118 (1,24 g; 3,18 mmoli) și nichel Raney (1,2 g; 21,51 mmoli) în MeOH (30 ml) a fost hidrogenat la temperatura camerei la presiune atmosferică de H₂ timp de 2 ore. Catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare pe Celite®, și filtratul a fost evaporat până la uscare, obținându-se 1,08 g (94%) de intermediar 119.

Prepararea intermediarului 122:



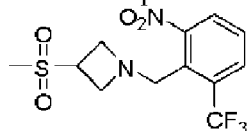
35 Intermediarul 122 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluormetil)benzen și 3-(metilsulfonil)pirolidină ca materie primă (85%).

Prepararea intermediarului 123:



Intermediarul 123 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 114, folosind intermediar 122 ca materie primă (100%).

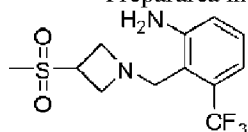
Prepararea intermediarului 124:



5

Intermediarul 124 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și clorhidrat de 3-(metilsulfonil)-azetidină ca materie primă (78%).

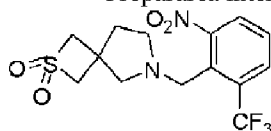
Prepararea intermediarului 125:



10

Intermediarul 125 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 114, folosind intermediar 124 ca materie primă (97%).

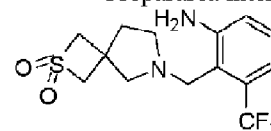
Prepararea intermediarului 127:



15

Intermediarul 127 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și 2,2-dioxid de 2-tia-6-azaspiro[3.4]octan hemioxalat ca materii prime (34%).

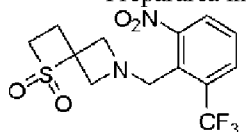
Prepararea intermediarului 128:



20

Intermediarul 128 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 114, folosind intermediar 127 ca materie primă (100%).

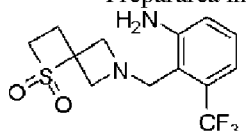
Prepararea intermediarului 136:



25

Intermediarul 136 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și clorhidrat de 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan,1,1-dioxid ca materii prime (78%).

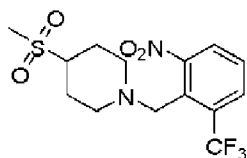
Prepararea intermediarului 137:



30

Intermediarul 137 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 114, folosind intermediar 136 ca materie primă (23%).

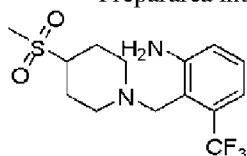
Prepararea intermediarului 139:



Intermediarul 139 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și 4-(metilsulfonil)-piperidină ca materie primă (100%).

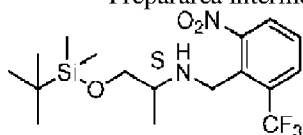
5

Prepararea intermediarului 140:



Intermediarul 140 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 114, folosind intermediar 139 ca materie primă (96%).

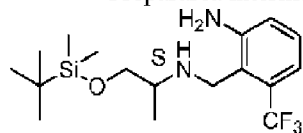
Prepararea intermediarului 142:



10

Intermediarul 142 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și (2S)-1-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-propanamină ca materie primă (49%).

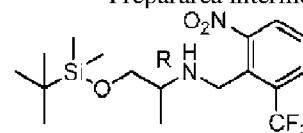
Prepararea intermediarului 143:



15

Intermediarul 143 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 119, folosind intermediar 142 ca materie primă (99%).

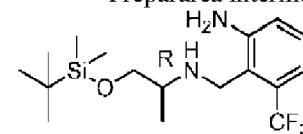
Prepararea intermediarului 145:



20

Intermediarul 145 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și (2R)-1-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2-propanamină ca materie primă (37%).

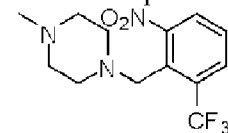
Prepararea intermediarului 146:



25

Intermediarul 146 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 119, folosind intermediar 145 ca materie primă (100%).

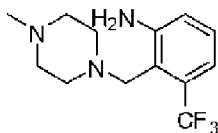
Prepararea intermediarului 149:



30

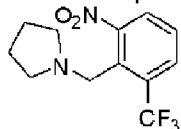
Intermediarul 149 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și 1-metilpiperazină ca materie primă (48%).

Prepararea intermediarului 150:



Intermediarul 150 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 119, folosind intermediar 149 ca materie primă (98%).

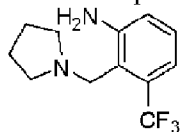
Prepararea intermediarului 160:



5

Intermediarul 160 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și pirolidină ca materie primă (83%).

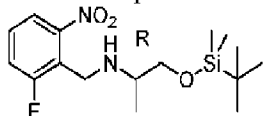
Prepararea intermediarului 161:



10

Intermediarul 161 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 114, folosind intermediar 160 ca materie primă (36%).

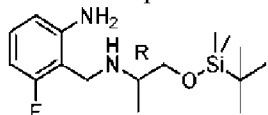
Prepararea intermediarului 183:



15

Intermediarul 183 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind bromură de 2-fluor-6-nitrobenzil și (2*R*)-1-[(1,1-dimetiletildimetilsilil)oxi]-2-propanamină ca materie primă, fără purificare pentru următoarea etapă (100%).

Prepararea intermediarului 184:

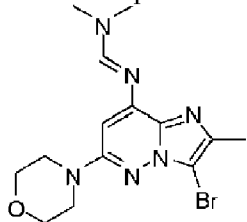


20

Intermediarul 184 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 114, folosind intermediar 183 ca materie primă, cu purificare pe silicagel (27%).

25 Exemplul A39:

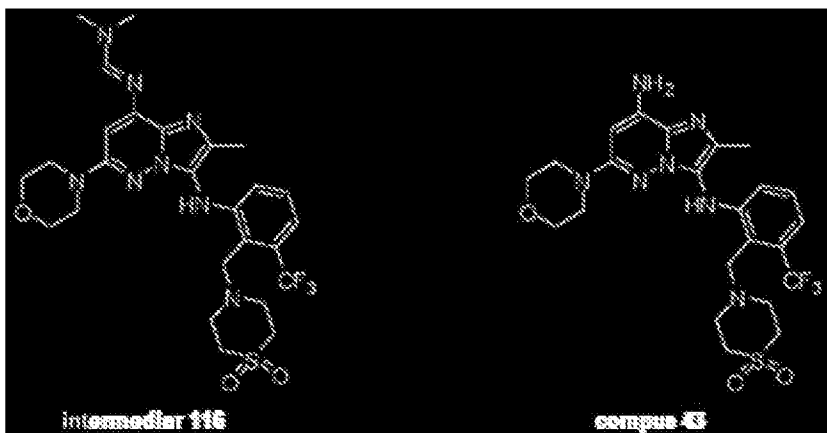
Prepararea intermediarului 115:



30

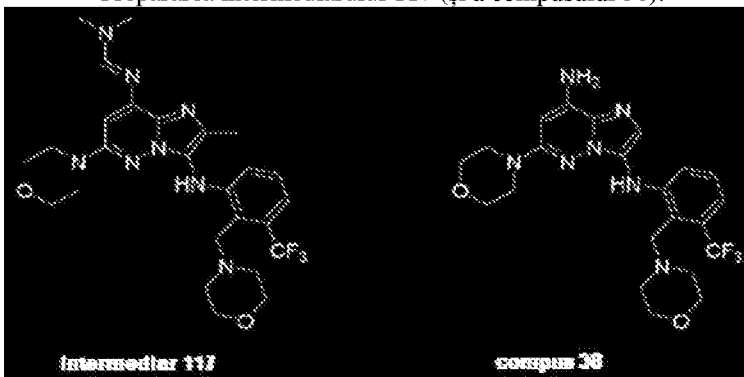
Un amestec de intermediar 81 (1 g; 3,2 mmoli) și N,N-dimetilformamidă dimetil acetal (1,3 ml; 9,6 mmoli) în toluen (45 ml) a fost încălzit la 120°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și a fost concentrat pentru a se obține 1,2 g de intermediar 115 (utilizat direct pentru următoarea etapă fără niciun alt tratament).

Prepararea intermediarului 116 (și a compusului 43):



- In azot, într-un tub sigilat, la un amestec de intermediar 115 (0,2 g, 0,252 mmoli), intermediar 114 (0,25 g, 0,82 mmoli) și terț-butoxid de sodiu (0,105 g, 1,1 mmoli) în toluen (3 ml), degazat în prealabil cu azot, au fost adăugate apoi Pd₂dba₃ (0,050 g, 0,055 mmoli) și 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (0,032 mg, 0,11 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost turnat în apă și a fost adăugat DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul (0,450 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 25 g, gradient de la 98% DCM 2% CH₃OH 0,1% NH₄OH până la 90% DCM 10% CH₃OH 0,5% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsele au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,045 g (14%) de intermediar 116 și 190 mg de o a doua fracțiune, care a fost preluată cu Et₂O. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 90 mg (31%) de compus 43. M.P: 167°C (kofler).

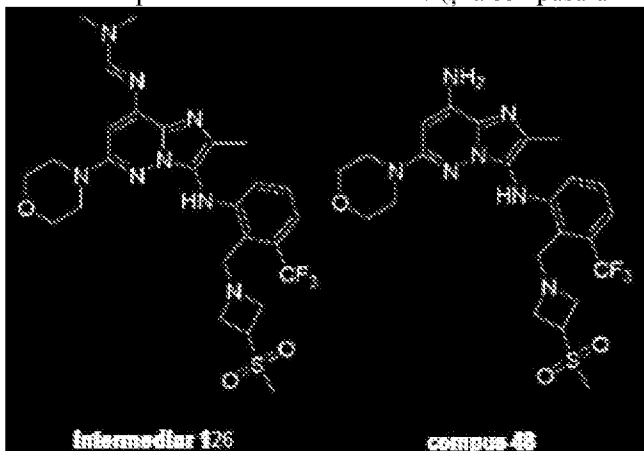
Prepararea intermediarului 117 (și a compusului 38):



- Intermediarul 117 (și compusul 38) au fost preparați în conformitate cu o procedură analogă, așa cum este descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediarul 115 și intermediarul 83 ca materii prime.

(randament 22 % pentru 117; randament 4% pentru compusul 38).

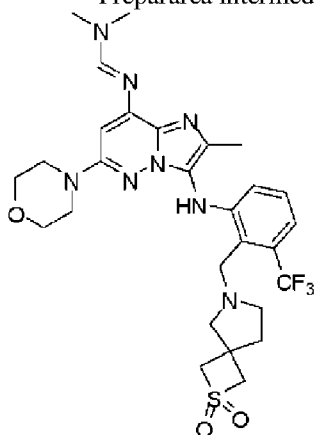
Prepararea intermediarului 126 (și a compusului 48):



Intermediarul 126 (și compusul 48) au fost preparați în conformitate cu o procedură analogă, așa cum

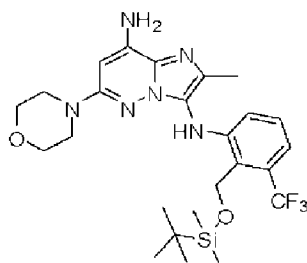
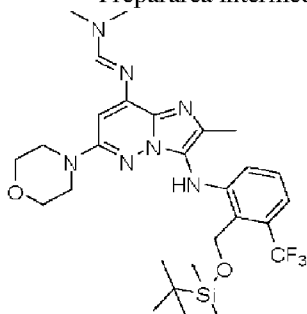
a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediarul 125 și intermediarul 115 ca materii prime. (Randament 14% pentru intermediarul 126; randament 49% pentru compusul 48).

Prepararea intermediarului 129:



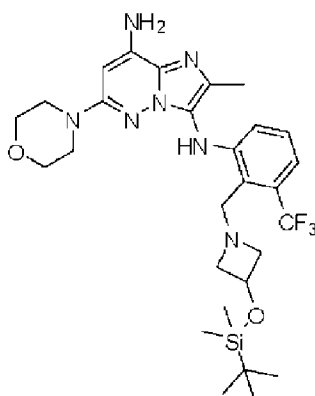
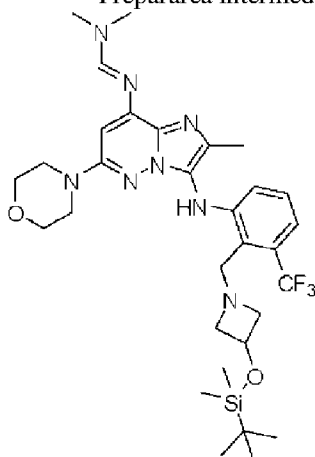
- 5 Intermediarul 129 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 128 și intermediar 115 ca materii prime (50%).

Prepararea intermediarului 132 și a intermediarului 133:



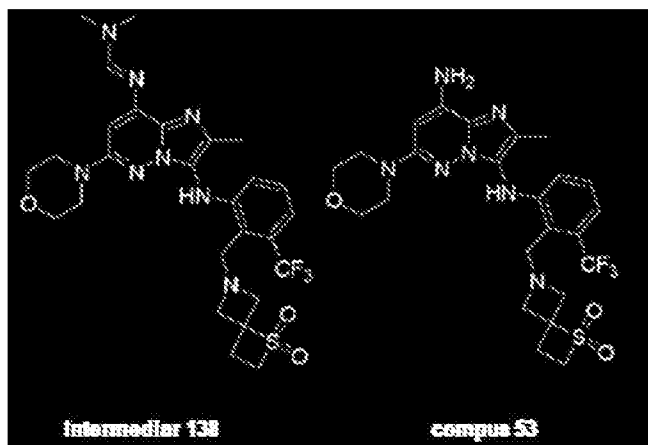
- 10 Intermediarul 132 și intermediarul 133 au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 131 și intermediar 115 ca materie primă (randament 16% pentru intermediarul 132; randament 17% pentru intermediarul 133).

Prepararea intermediarului 134 și a intermediarului 135:



- 15 Intermediarul 134 și intermediarul 135 au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 119 și intermediar 115 ca materie primă (randament 11% pentru intermediarul 134; randament 29% pentru intermediarul 135).

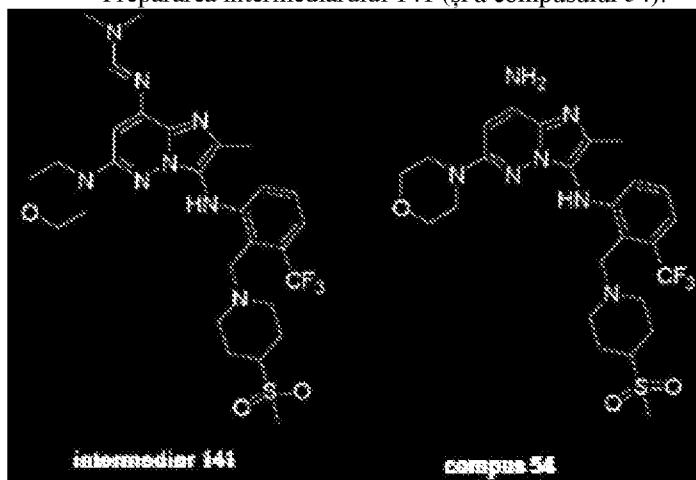
- 20 Prepararea intermediarului 138 (și a compusului 53)



Intermediarul 138 (și compusul 53) au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 137 și intermediar 115 ca materii prime.

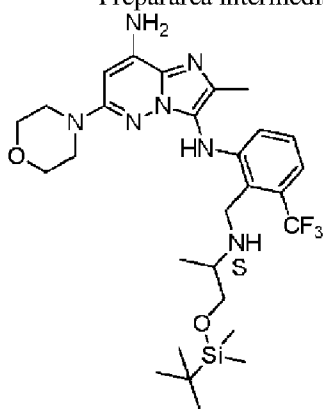
- 5 (randament 34 % pentru intermediarul 138; randament 24% pentru compusul 53).

Prepararea intermediarului 141 (și a compusului 54):



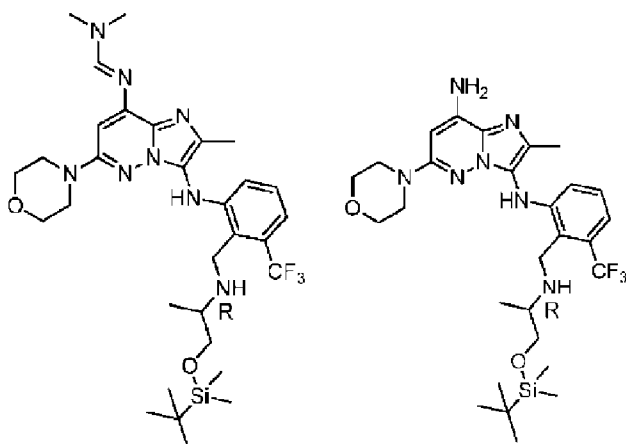
Intermediarul 141 (și compusul 54) au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 140 și intermediar 115 ca materii prime. A fost obținut un amestec de intermediar 141 și compus 54 (raport 47/53 evaluat prin LC/MS).

Prepararea intermediarului 144:



Intermediarul 144 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 143 și intermediar 115 ca materii prime (40%).

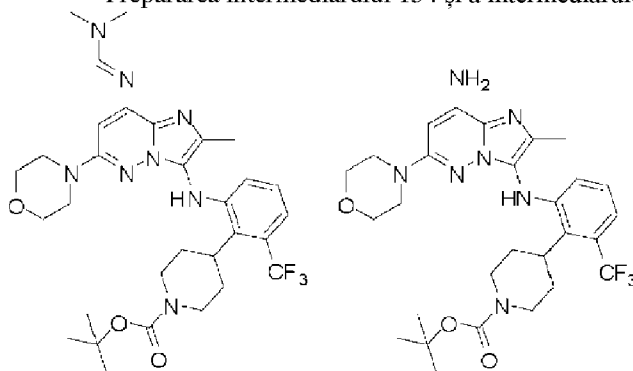
Prepararea intermediarului 147 și a intermediarului 148:



Intermediarul 147 și intermediarul 148 au fost preparați în conformitate cu o procedură analogă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 146 și intermediar 115 ca materii prime (randament 51% pentru intermediarul 147; randament 22% pentru intermediarul 148).

5

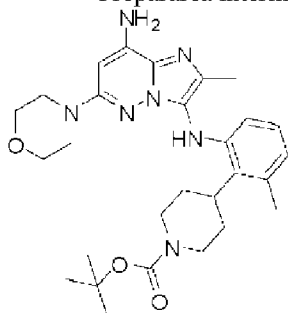
Prepararea intermediarului 154 și a intermediarului 155:



Intermediarul 154 și intermediarul 155 au fost preparați în conformitate cu o procedură analogă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 153 și intermediar 115 ca materii prime (randament 39% pentru intermediarul 154; randament 13% pentru intermediarul 155).

10

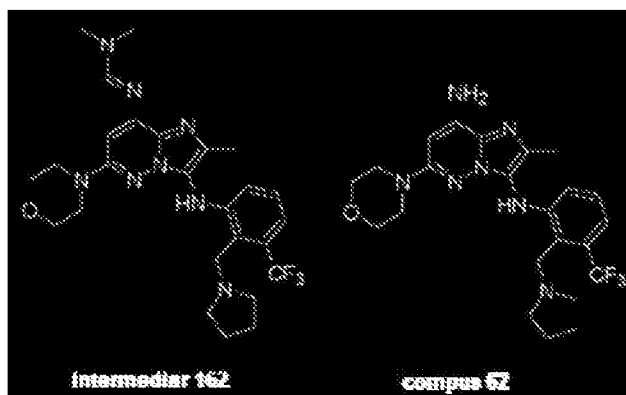
Prepararea intermediarului 159:



Intermediarul 159 a fost preparat în conformitate cu o procedură analogă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 158 și intermediar 115 ca materii prime (18%).

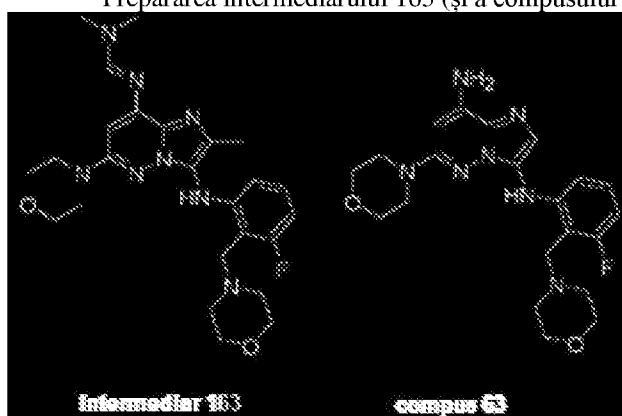
15

Prepararea intermediarului 162 (și a compusului 62):



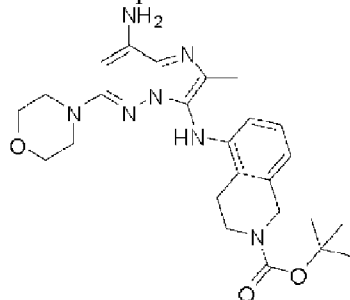
Intermediarul 162 (și compusul 62) au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 161 și intermediar 115 ca materii prime. A fost obținut un amestec de intermediar 162 și compus 62 (raport 58/31 evaluat prin LC/MS).

Prepararea intermediarului 163 (și a compusului 63):



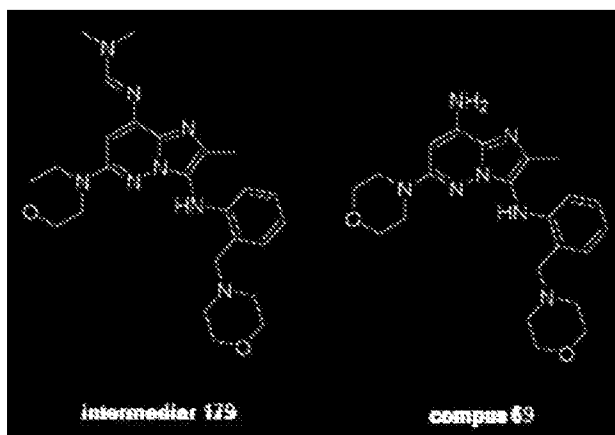
Intermediarul 163 (și compusul 63) au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind 3-fluor-2-(4-morfolinilmetil)-benzamină și intermediar 115 ca materii prime. A fost obținut un amestec de intermediar 163 și compus 63.

Prepararea intermediarului 164:



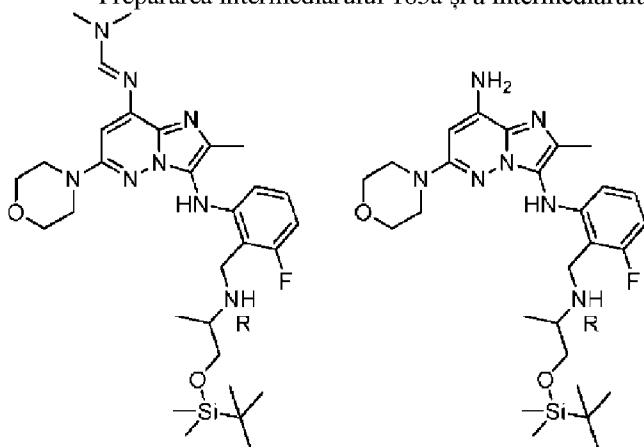
Intermediarul 164 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind 5-amino-3,4-dihidro-,1,1-dimetiletil ester al acidului 2(1*H*)-izochinolincarboxilic și intermediar 115 ca materii prime (68%).

Prepararea intermediarului 179 (și a compusului 69):



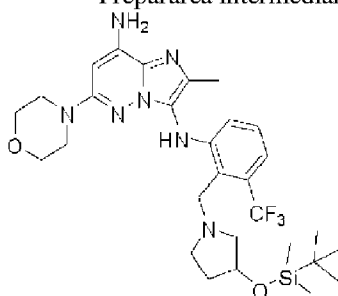
Intermediarul 179 (și compusul 69) au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind 2-(morfolin-4-ilmetil)anilină și intermediar 115 ca materie primă (randament 26% pentru intermediarul 179; randament 10% pentru compusul 69).

Prepararea intermediarului 185a și a intermediarului 185b:



Intermediarul 185a și intermediarul 185b au fost preparați în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 184 și intermediar 115 ca materii prime. Un amestec de intermediar 185a și intermediar 185b a fost obținut și utilizat ca atare în următoarea etapă de reacție.

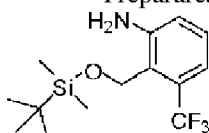
Prepararea intermediarului 199:



Intermediarul 199 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 116, folosind intermediar 190 și intermediar 198 ca materie primă (32%).

Exemplul A40:

Prepararea intermediarului 131:

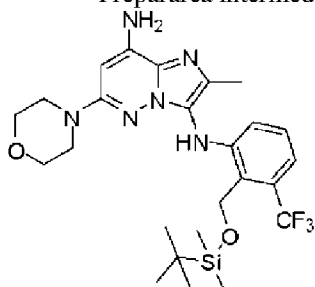


Clor *tert*-butildimetilsilan (1,19 g; 7,91 mmoli) a fost adăugat la o soluție de 2-amino-6-(trifluorometil)-benzenmetanol (1,26 g; 6,59 mmoli) și imidazol (1,34 g; 19,78 mmoli) în DCM (25 ml)

la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte, a fost diluat cu DCM și a fost spălat cu o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 . Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe $MgSO_4$, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 40 g; gradient de la 0% EtOAc, 100% heptan până la 40% EtOAc, 60% heptan).
 5 Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 1,06 g (53%) de intermediar 131.

Exemplul A41:

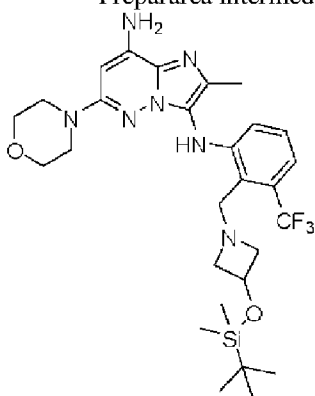
Prepararea intermediarului 133:



10

Intermediarul 133 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 45, folosind intermediar 132 ca materie primă (100%).

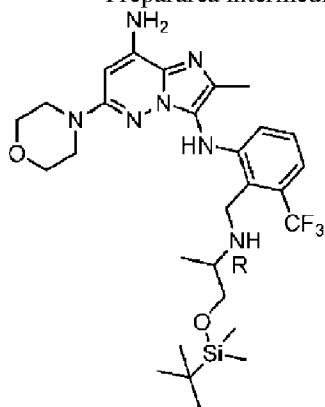
Prepararea intermediarului 135:



15

Intermediarul 135 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 45, folosind intermediar 134 ca materie primă (100%).

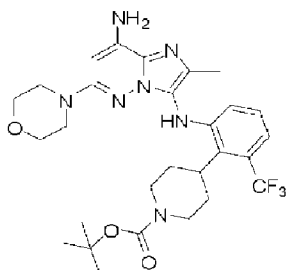
Prepararea intermediarului 148:



20

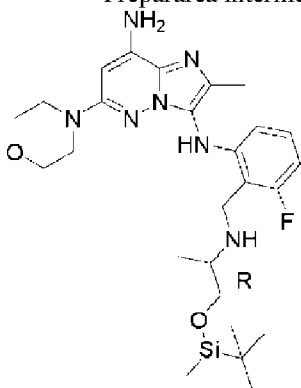
Intermediarul 148 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 45, folosind intermediar 147 ca materie primă (100%).

Prepararea intermediarului 156:



Intermediarul 156 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 45, folosind intermediar 154 ca materie primă (89%).

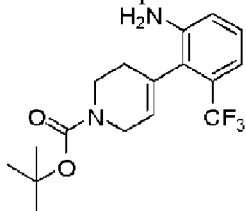
Prepararea intermediarului 186:



Un amestec de intermediar 185a și 185b (0,37 g, 0,62 mmoli) și clorură de zinc (0,505 g, 3,71 mmoli) în EtOH (10 ml) a fost încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă și a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Stratul organic a fost extras cu DCM, a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat până la uscare. Reziduul (0,570 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform 15-40 μm, 40 g; gradient: de la 98% DCM, 20% MeOH până la 94% DCM, 6% MeOH, 0,1% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,145 g de intermediar 186.

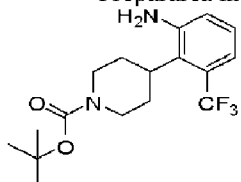
Exemplul A42:

Prepararea intermediarului 152:



Un amestec de 2-brom-3-(trifluormetil)benzenamină (9,6 g; 40 mmoli), acid 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,1-dimetilester-1(2H)-piridincarboxilic (14,84 g; 48 mmoli), [1,1'-bis[bis(1,1-dimetiletil)fosfino]ferocen]diclor-paladiu (652 mg; 1 mmoli) și carbonat de sodiu (16,96 g; 160 mmoli) în apă (100 ml) și THF (300 ml) au fost încălzite la reflux peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, și reziduul a fost solubilizat cu EtOAc și H₂O. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: de la 100% petrol eter până la 50% petrol eter, 50% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 12 g (95%, cristale albe) de intermediar 152.

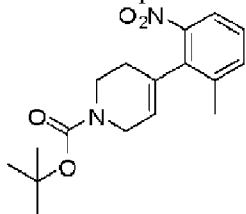
Prepararea intermediarului 153:



Un amestec de intermediar 152 (13 g; 37,97 mmoli) în EtOH (200 ml) a fost hidrogenat (50 psi) la 45°C cu 10% Pd/C (13 g). După consumarea hidrogenului (1 echivalent, 18 ore), catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, și filtratul a fost evaporat. Reziduul (13 g) a fost purificat prin HPLC în fază

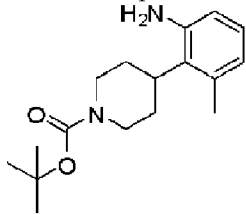
inversă (Coloană: SYNERGI, Debit: 80 ml/min, Fază mobilă A: apă purificată (care conține 0,1% TFA), Fază mobilă B: ACN, Gradient: 65% faza A 35% faza B până la 25% faza A 75% faza B). Frațiunile pure au fost colectate și pH-ul solventului a fost ajustat la 8 cu o soluție apoasă de 10% NaHCO₃. Stratul organic a fost evaporat și a fost adăugat EtOAc. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat cu Na₂SO₄ și evaporat pentru a se obține 6,1 g (45%) de intermediar 153.

Prepararea intermediarului 157:



Un amestec de 2-brom-1-metil-3-nitrobenzen (12,96 g; 60 mmoli), acid 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1-dimetilester-1(2H)-piridincarboxilic (22,26 g; 72 mmoli), Pd(PPh₃)₄ (6,9 g; 6 mmoli) și carbonat de sodiu (25,44 g; 240 mmoli) în apă (100 ml) și 1,4-dioxan (400 ml), au fost încălzite la reflux peste noapte. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă, și reziduul a fost împărțit între EtOAc și H₂O. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: de la 100% petrol eter până la 50% petrol eter, 50% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 15 g (75%) de intermediar 157 solid gălbui.

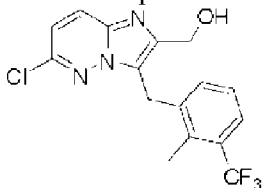
Prepararea intermediarului 158:



Un amestec de intermediar 158 (10 g; 31,41 mmoli) în EtOH (150 ml) a fost hidrogenat (45 psi) la 45°C cu 10% Pd/C (10 g). După consumarea H₂ (4 echiv), catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, și filtratul a fost evaporat. Reziduul a fost dizolvat din nou în EtOH (150 ml), și a fost hidrogenat (50 psi) la 65°C cu 10% Pd/C (10 g). După consumarea H₂, catalizatorul a fost îndepărtat prin filtrare, și filtratul a fost evaporat. Reziduul (9 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: 75% petrol eter, 25% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 3,4 g (34%) de intermediar 158.

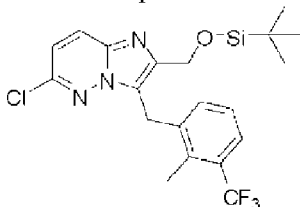
Exemplul A43:

Prepararea intermediarului 166:



NaOH (1 M în apă) (26,6 ml; 26,6 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de intermediar 25 (5,3 g; 13,3 mmoli) în THF (65 ml) și EtOH (65 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 2 ore. Amestecul a fost evaporat in vid, și reziduul a fost preluat în DCM și apă. Straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate, și a fost au fost evaporate în vid pentru a se obține 4,54 g (95%; solid brun) de intermediar 166.

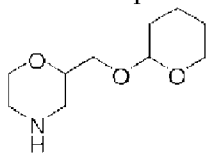
Prepararea intermediarului 167:



Imidazol (2,58 g; 37,9 mmoli) și terț-butildimetilclorosilan (3,81 g; 25,3 mmoli) au fost adăugate la o soluție de intermediar 166 (4,54 g; 12,6 mmoli) în DMF (65 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la

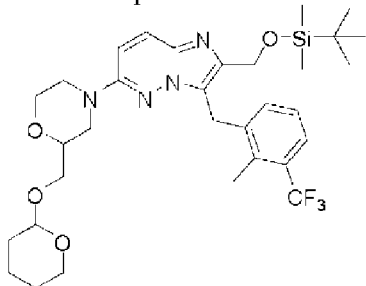
temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost evaporat în vid, și reziduul a fost preluat în EtOAc. A fost adăugată o soluție apoasă de 10% NaHCO₃, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină (3x), au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate în vid. Reziduul (6,39 g; solid bej) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH obișnuit 30 μm, 200 g, gradient: de la 100% DCM până la 90% DCM, 10% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 4,94 g (83%; solid alb) de intermediar 167.

Prepararea intermediarului 168:



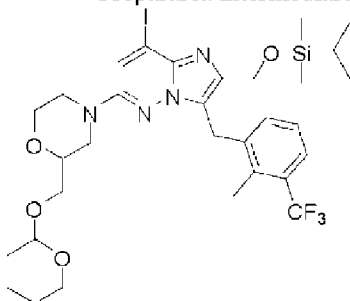
- 10 P-toluenesulfonat de piridiniu (82 mg; 0,33 mmoli) și 3,4-dihidro-2H-piran (0,595 ml; 6,51 mmoli) au fost adăugate la o soluție de 2-morfolinmetanol (500 mg, 3,26 mmoli) în DCM (32 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la rt pe parcursul sfârșitului de săptămână. Amestecul de reacție a fost refluxat peste noapte. Apoi, a fost adăugată o soluție apoasă de 10% NaHCO₃, și straturile au fost separate. Stratul apos a fost acidificat cu NH₄Cl (solid) până la pH=7, și a fost extras cu DCM (4x). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate în vid. Reziduul (755 mg, ulei galben pal) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH obișnuit, 30 μm, 40 g, gradient: de la 100% DCM până la 90% DCM, 10% MeOH, 1% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 558 mg (85%, ulei galben) de intermediar 168.

Prepararea intermediarului 169:



- 20 In tub sigilat, intermediarul 168 (514 mg; 2,55 mmoli) și Cs₂CO₃ (1,66 g; 5,11 mmoli) au fost adăugate la o soluție de intermediar 167 (800 mg; 1,70 mmoli) în 2-metil-2-butanol (17 ml). Amestecul de reacție a fost degazat cu grijă în vid, și a fost umplut din nou cu N₂ (3x). Apoi, au fost adăugate Pd₂(dba)₃ (78 mg; 0,09 mmoli) și Ruphos (79 mg; 0,17 mmoli), și amestecul a fost degazat cu grijă în vid, și a fost umplut din nou cu N₂ (3x). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C peste noapte. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Turta a fost spălată cu DCM/MeOH (9:1), și filtratul a fost evaporat în vid. Reziduul a fost preluat în DCM și apă. Straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras cu DCM. Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, au fost filtrate și evaporate în vid. Reziduul (1,49 g, ulei portocaliu) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-30 μm, 50 g, gradient: de la 100% DCM până la 97% DCM, 3% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 985 mg (86%, ulei portocaliu) de intermediar 169.

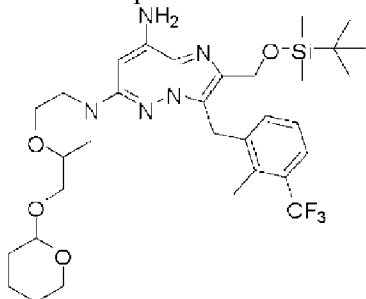
Prepararea intermediarului 170:



- 35 Într-un reactor Schlenk, n-butiliu (1,49 ml; 1,6 M, 2,38 mmoli) a fost adăugat la o soluție de diizopropilamină (0,323 ml; 2,28 mmoli) în THF (5 ml) la -78°C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat la -40°C timp de 20 min și apoi, a fost răcit la -78°C. A fost adăugată prin picurare o soluție de intermediar 169 (580 mg; 0,91 mmoli) în THF (5 ml), și amestecul a fost agitat la -78°C timp de 30 min. Apoi, a fost adăugată prin picurare o soluție de iod (255 mg; 1,01 mmoli) în THF (5 ml), și

amestecul a fost agitat la -78°C timp de 1 oră și 30 de minute. Amestecului de reacție i-a fost crescută temperatura până la rt, a fost stins lent cu soluție apoasă de 10% NH_4Cl , și a fost adăugat EtOAc. Straturile au fost separate, și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO_4 , au fost filtrate și evaporate în vid. Reziduul (840 mg, spumă brună) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform 15-40 μm , 30 g, gradient: de la 100% DCM până la 85% DCM, 15% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 495 mg (53%, spumă portocaliu pal) de intermediar 170.

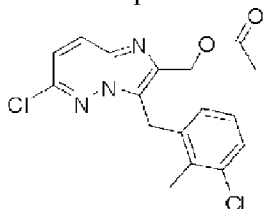
Prepararea intermediarului 171:



În tub sigilat, au fost adăugate L-prolină (6,05 mg; 0,05 mmoli), clorhidrat de acetamină (30 mg; 0,32 mmoli) și Cs_2CO_3 (257 mg; 0,79 mmoli) la o soluție de intermediar 170 (200 mg; 0,263 mmoli) în DMF (1 ml). Amestecul de reacție a fost degazat cu grijă în vid, și a fost umplut din nou cu N_2 (3x). Apoi a fost adăugat CuI (5 mg; 0,03 mmoli), și amestecul a fost din nou degazat în vid și a fost umplut din nou cu N_2 (3x). Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C peste noapte. Amestecul a fost evaporat în vid. Reziduul a fost preluat în EtOAc, a fost spălat cu soluție apoasă de 10% NaHCO_3 , cu soluție salină (3x), a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat în vid. Reziduul (220 mg, ulei brun) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH obișnuit, 30 μm , 12 g, gradient: de la 100% DCM până la 96% DCM, 4% MeOH, 0,4% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 111 mg (52%, spumă albă) de intermediar 171.

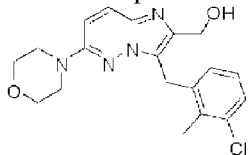
Exemplul A44:

Prepararea intermediarului 172:



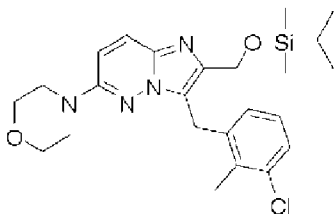
Reacția a fost realizată de 3 ori cu 6 g (27,33 mmoli) de 1-(bromometil)-3-clor-2-metil benzen: A fost adăugat acetat de paladiu(II) (613 mg; 2,73 mmoli) la un amestec de 1-(bromometil)-3-clor-2-metil benzen (6 g; 27,33 mmoli), intermediar 1 (9,8 g; 37,17 mmoli) și PPh_3 (1,42g; 5,4 mmoli) în 1,4-dioxan (200 ml) în N_2 . Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. Cele 3 amestecuri au fost combinate pentru tratament, apoi au fost filtrate printr-un strat de Celite®, și filtratul a fost evaporat. Reziduul (29,7 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: de la 90% petrol eter, 10% EtOAc până la 50% petrol eter, 50% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 26 g (87%; 60% puritate pe bază de LC/MS) de intermediar 172.

Prepararea intermediarului 173:



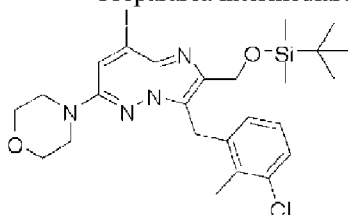
Un amestec de intermediar 172 (26 g; 42,83 mmoli) și morfolină (500 ml) a fost încălzit la 120°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul a fost evaporat pentru a se îndepărta morfolina. Amestecul a fost spălat cu o soluție apoasă de 10% NaHCO_3 și apă. Precipitatul a fost filtrat și uscat în vid pentru a se obține 14,6 g de intermediar 173.

Prepararea intermediarului 175:



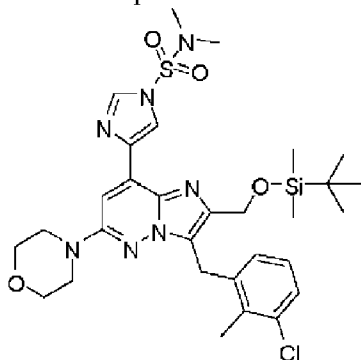
Ester al acidului metansulfonic 1,1,1-trifluor-(1,1-dimetiletil)dimetilsilil (9,4 g; 35,4 mmoli) și imidazolul (5,06 g; 74,34 mmoli) au fost adăugate la o soluție de intermediar 173 (6,6 g; 17,70 mmoli) în DMF (150 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% NaHCO₃ și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe Na₂SO₄, a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul (5 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (eluent: de la 100% petrol eter până la 75% petrol eter, 25% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 3,41 g (40%) de intermediar 175.

Prepararea intermediarului 176:



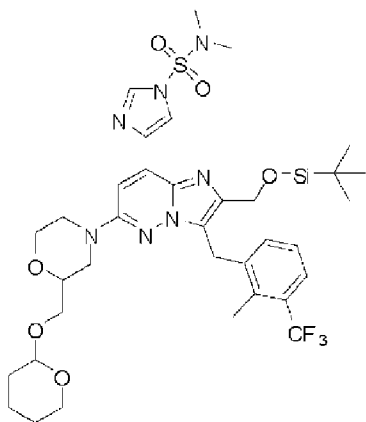
N-butillitiu (1,6 M în hexan) (1,7 ml; 2,67 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de diizopropilamină (363 μl; 2,57 mmoli) în THF (5,5 ml) la -78°C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat 20 min la -78°C. O soluție de intermediar 175 (500 mg; 1,03 mmoli) în THF (6 ml), în prealabil în N₂, a fost adăugată prin picurare în 2 min, și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 min (30 min: adăugare + timp de reacție) la -78°C. O soluție de iod (287 mg; 1,13 mmoli) în THF (5,5 ml), în prealabil în N₂, a fost adăugată prin picurare în 4 min, și amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 1 oră și 10 minute (1 oră și 10 minute: adăugare + timp de reacție). Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% NH₄Cl, și a fost extras imediat cu EtOAc (3x). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul (687 mg, ulei brun) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (30 g, eluent: de la 85% heptan, 15% EtOAc până la 75% heptan, 25% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 283 mg (45%, solid brun) de intermediar 176.

Prepararea intermediarului 177:



Intermediarul 177 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 41, folosind intermediar 176 ca materie primă, care a fost utilizat direct în următoarea etapă fără niciun tratament suplimentar.

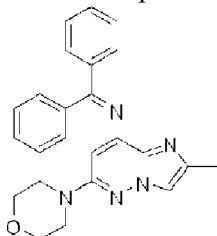
Prepararea intermediarului 178:



5

10

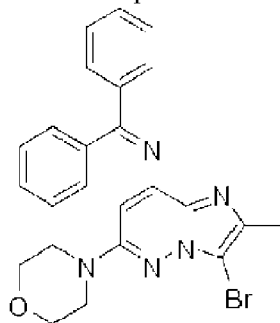
Prepararea intermediarului 189:



20

25

Prepararea intermediarului 190:

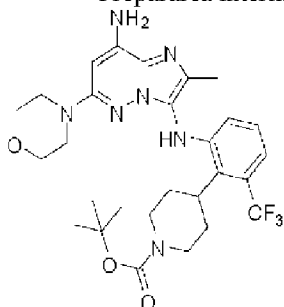


Reacția a fost efectuată de 3 ori cu 5,37 g (13,53 mmoli) de intermediar 189 și diferite amestecuri de reacție au fost amestecate pentru prelucrare.

La o soluție de intermediar 189 (5,37 g; 13,50 mmoli) în ACN (480 ml) a fost adăugată în porții *N*-bromosuccinimidă (1,92 g; 10,80 mmoli) la rt. Soluția a fost agitată la rt timp de 1,25 ore. Un precipitat (solid galben pal) a fost apoi îndepărtat prin filtrare, a fost spălat cu pentan, a fost uscat în vid pentru a se obține 11,5 g (60%) de intermediar 190.

Stratul mamă a fost agitat timp de 18 ore la temperatura camerei, apoi a fost turnat în apă și a fost extras cu DCM. Stratul organic rezultat a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și concentrat. Produsul brut rezultat a fost amestecat cu un alt produs brut provenit dintr-o reacție efectuată cu 5 g de intermediar 189. Materialul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (fază staționară: SiOH neuniform 20-45 μm , 450 g, fază mobilă: 70% heptan, 30% EtOAc). Frațiunile care conțin produsul au fost amestecate, și solventul a fost concentrat pentru a se obține o cantitate suplimentară (3,2 g) de intermediar 190.

Prepararea intermediarului 191:

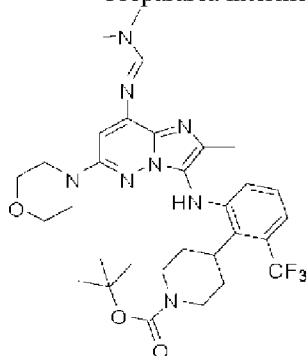


Reacția a fost efectuată de 3 ori, respectiv, cu 1 g (2,1 mmoli) de intermediar 190, și au fost amestecate diferite amestecuri de reacție pentru prelucrare.

În azot, într-un tub sigilat, un amestec de intermediar 190 (1 g; 2,1 mmoli), intermediar 153 (1,08 g; 3,15 mmoli) și *tert*-butoxid de sodiu (403 mg; 4,20 mmoli) în toluen (15 ml), a fost degazat în N_2 .

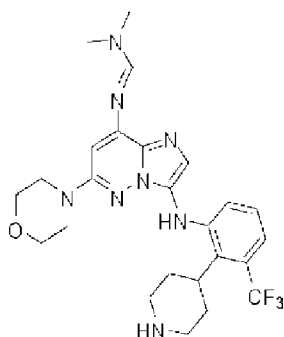
Apoi, au fost adăugate $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (192 mg; 0,21 mmoli) și 2-(di-*T*-butilfosfino)bifenil (125 mg; 0,42 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit peste noapte la 100°C. Amestecul a fost turnat în apă și a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Stratul organic a fost extras cu DCM, a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (8 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform 20-45 μm ; 120 g; gradient: de la 98/2/0,1 DCM/MeOH/ NH_4OH până la 95/5/0,1 DCM/MeOH/ NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 900 mg (25%) de intermediar 191.

Prepararea intermediarului 192:



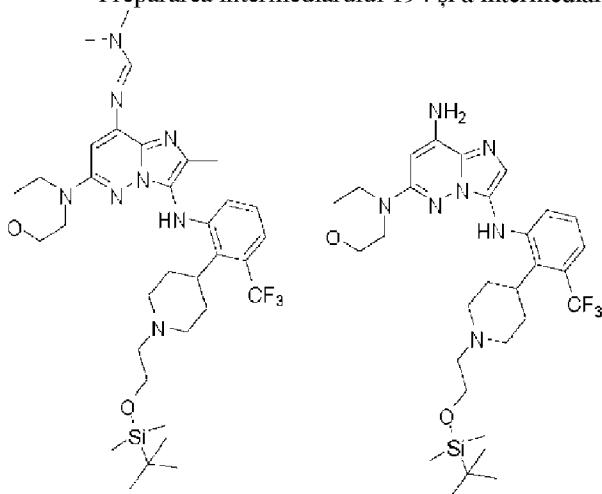
Un amestec de intermediar 191 (1,9 g; 3,30 mmoli) și *N,N*-dimetilformamidă dimetil acetal (1,32 ml; 9,90 mmoli) în toluen (50 ml), a fost încălzit la 120°C timp de 2 ore. După răcire până la rt, amestecul de reacție a fost concentrat în vid, și produsul brut a fost preluat cu dietil eter, a fost filtrat, a fost spălat cu dietil eter și uscat pentru a se obține 1,1 g (53%) de intermediar 192. Produsul a fost utilizat fără purificare în următoarea etapă.

Prepararea intermediarului 193:



TFA (8,05 ml; 114,07 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de intermediar 192 (1,05 g; 1,67 mmoli) în DCM (50 ml) la 0°C. Amestecul a fost agitat de la 0°C la rt timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid. Acest produs brut (2 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH 20-45 μm; 40 g; gradient: 98/2/0,5 DCM/MeOH/NH₄OH până la 90/10/0,5 DCM/MeOH/NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 1,5 g de intermediar 193.

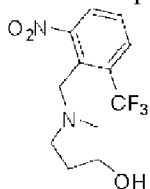
Prepararea intermediarului 194 și a intermediarului 195:



(Tert-butyldimetilsililoxi)acetaldehidă (1,04 ml; 5,47 mmoli) și acid acetic (0,64 ml) au fost adăugate succesiv la o soluție de intermediar 193 (1,45 g; 2,73 mmoli) în MeOH anhidru (30 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 15 min. Apoi, a fost adăugată cianoborohidruură de sodiu (515 mg; 8,20 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost turnat peste o soluție apoasă de 10% K₂CO₃ și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul (1,8 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH 20-45 μm; 40 g; gradient: 98/2/0,1 DCM/MeOH/NH₄OH până la 90/10/0,1 DCM/MeOH/NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 585 mg de un amestec de intermediari 194 și 195. Amestecul a fost utilizat direct, fără purificare, în următoarea etapă.

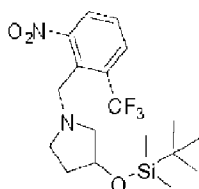
Exemplul A46:

Prepararea intermediarului 196:



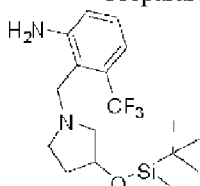
Intermediarul 196 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 113, folosind 2-(bromometil)-1-nitro-3-(trifluorometil)benzen și 3-pirolidinol ca materii prime (89%; folosit direct, fără purificare în etapa următoare).

Prepararea intermediarului 197:



Terț-butildimetilclorosilan (1,87 g; 12,40 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 196 (1,8 g; 6,20 mmoli) și imidazol (1,69 g; 24,81 mmoli) în DCM (20 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 , și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe $MgSO_4$, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (3,3 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 80 g; gradient: de la 20% DCM, 80% heptan până la 40% DCM, 60% heptan). Frațiunile dorite au fost colectate și evaporate pentru a se obține 2,3 g (92%) de intermediar 197.

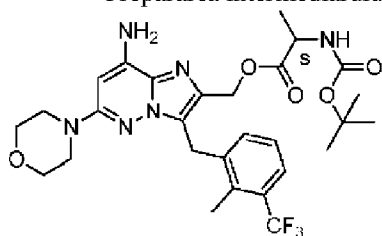
Prepararea intermediarului 198:



Intermediarul 198 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 119, folosind intermediar 197 ca materie primă (95%). Hidrogenarea a fost agitată timp de 4 ore.

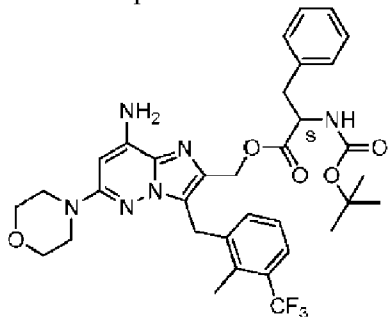
Exemplul A47:

Prepararea intermediarului 205:



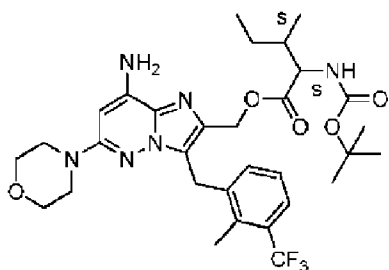
În N_2 , DMAP (3 mg; 0,03 mmoli), HATU (0,45 g; 1,2 mmoli) și diizopropiletilamină (0,41 ml; 2,4 mmoli) au fost adăugate la o soluție de Boc-L-alanină (0,23 g; 1,9 mmoli) în DMF (6 ml) la rt. După 10 min, a fost adăugat compus 14 (0,2 g; 0,47 mmoli), și soluția a fost agitată la rt timp de 24 de ore. Soluția a fost turnată în apă răcită și a fost adăugat EtOAc. Stratul organic a fost extras, a fost spălat cu H_2O , a fost uscat pe $MgSO_4$ și evaporat până la uscare. Reziduul (0,4 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform 15-40 μm 30 g, eluent: 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 191 mg de intermediar 205 (68%).

Prepararea intermediarului 206:



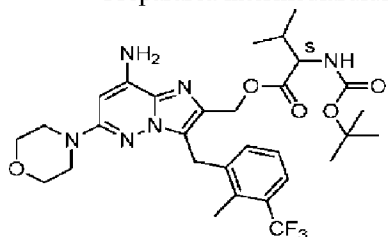
Intermediarul 206 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 205, folosind compus 14 și Boc-L-fenilalanină ca materii prime (49%; 155 mg).

Prepararea intermediarului 207:



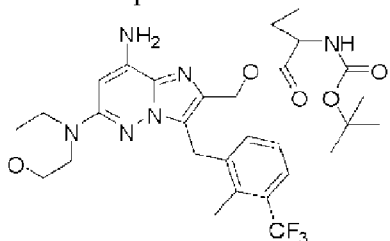
Intermediarul 207 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 205, folosind compus 14 și N-Boc-L-izoleucină ca materii prime (52%; 158 mg).

5 Prepararea intermediarului 208:



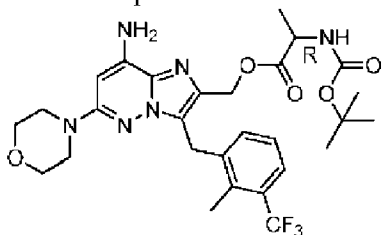
Intermediarul 208 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 205, folosind compus 14 și Boc-L-valina ca materii prime (55%; 162 mg).

10 Prepararea intermediarului 209:



Intermediarul 209 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 205, folosind compus 14 și acid 1-terț-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxilic ca materii prime (46%; 100 mg).

15 Prepararea intermediarului 210:

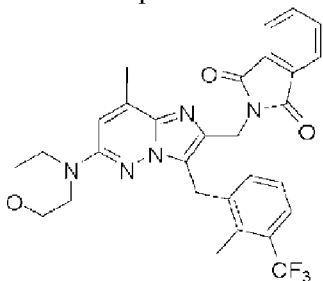


Intermediarul 210 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 205, folosind compus 14 și Boc-D-alanina ca materii prime (98%; 552 mg).

20

Exemplul A48:

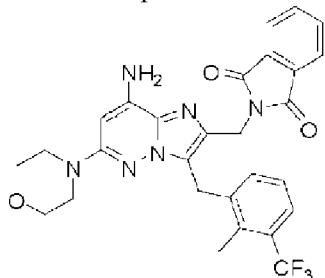
Prepararea intermediarului 211:



Azodicarboxilat de di-terț-butil (12,98 g; 56,35 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de

intermediar 33 (20 g; 37,57 mmoli), ftalimidă (6,63 g; 45,08 mmoli), PPh_3 (14,78 g; 56,35 mmoli) în THF (300 ml) la temperatura camerei în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 , și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic separat a fost uscat pe Na_2SO_4 , a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul a fost spălat cu MTBE și a fost evaporat în vid pentru a se obține 14,6 g (57%) de intermediar 211.

Prepararea intermediarului 212:



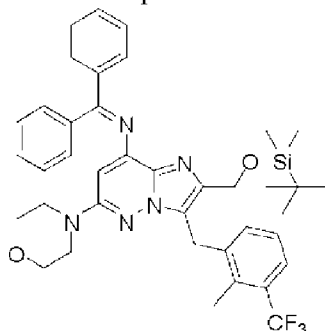
În tub sigilat, clorhidrat de acetamidină (86 mg; 0,91 mmoli) în N_2 a fost adăugat la un amestec de iodură de cupru(I) (14 mg; 0,08 mmoli), L-prolină (17 mg; 0,15 mmoli), intermediar 211 (0,5 g; 0,76 mmoli) și Cs_2CO_3 (0,74 g; 2,27 mmoli) în DMF (2,9 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat, apoi a fost solubilizat în EtOAc și a fost spălat de cinci ori cu soluție salină. Stratul organic a fost uscat și evaporat. Reziduul (solid bej) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH; 30 μm ; 24 g; fază mobilă: de la 99% DCM, 1% MeOH 0,1% NH_4OH până la 96% DCM, 4% MeOH 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 76 mg (18%, solid alb) de intermediar 212.

Cale alternativă:

Azodicarboxilat de di-terț-butil (446 mg; 1,94 mmoli) a fost adăugat în porții la o soluție de compus 14 (371 mg; 0,88 mmoli), ftalimidă (155 mg; 1,06 mmoli), PPh_3 (508 mg; 1,94 mmoli) în DMF (12 ml) la temperatura camerei în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 2 ore. Produsul brut a fost combinat pentru tratament cu un lot provenit dintr-o reacție efectuată cu 50 mg de compus 14. Au fost adăugate apă și EtOAc. Amestecul a fost extras cu EtOAc (3x). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (2x), a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul (1,95 g, ulei brun) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (silice simplă neuniformă 150 g; fază mobilă: 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 137 mg (25%, spumă galbenă) de intermediar 212.

Exemplul A49:

Prepararea intermediarului 213:

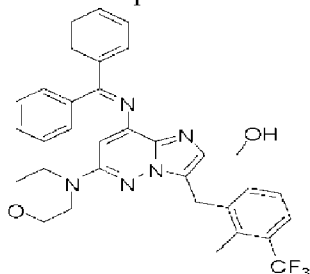


Reacția a fost efectuată de două ori, respectiv, cu 8 g (12,37 mmoli) și 10 g (5,65 mmoli) de intermediar 7:

Intr-un vas sigilat cu agitare bună, N_2 a fost barbotat într-un amestec de intermediar 7 (18 g; 27,84 mmoli) și benzofenonă imină (7 ml; 41,76 mmoli) în 1,4-dioxan (145 ml). Apoi, a fost adăugat Cs_2CO_3 (27,2 g; 83,52 mmoli), și amestecul de reacție a fost degazat cu N_2 . În final, au fost adăugate rac-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (867 mg; 1,39 mmoli) și acetat de paladiu(II) (312 mg; 1,39 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 18 ore. Amestecurile de reacție au fost combinate pentru prelucrare, și au fost repartizate între apă și EtOAc. Stratul organic a fost decantat, a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (29,6 g) a fost purificat prin cromatografie succesivă pe silicagel (SiOH neuniform; 450 g; gradient: de la 100% heptan până la 80% heptan, 20% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate.

până la uscare, obținându-se 16,7 g (85%) și, respectiv, 3,6 g (18%) de intermediar 213. Cele 2 loturi au fost utilizate direct în etapa următoare.

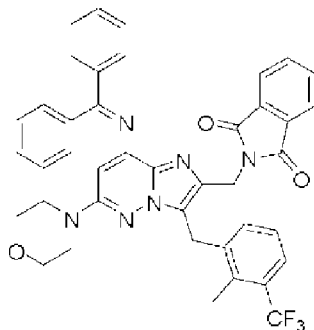
Prepararea intermediarului 214:



- 5 TBAF (1M în THF) (8,28 ml; 8,28 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de intermediar 213 (5,8 g; 8,29 mmoli) în THF (70 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluția a fost turnată în apă cu gheață, a fost extrasă cu EtOAc, și a fost spălată cu soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat în vid
- 10 pentru a se obține 2,7 g (55%) de intermediar 214. Filtratul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 80 g; gradient: de la 100% DCM până la 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,4 g (8%) de intermediar 214.

Prepararea intermediarului 215:

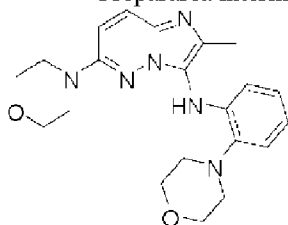
15



- 20 Azodicarboxilat de di-terț-butil (337 mg; 1,46 mmoli) a fost adăugat în porții la o soluție de intermediar 214 (571 mg; 0,98 mmoli), ftalimidă (172 mg; 1,17 mmoli), PPh_3 (384 mg; 1,463 mmoli) în Me-THF (15 ml) la temperatura camerei în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM, și a fost spălat cu o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 . Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 50 g; gradient: de la 100% DCM până la 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 800 mg de intermediar 215. Produsul a fost utilizat fără purificare pentru următoarea etapă.
- 25

Exemplul A50:

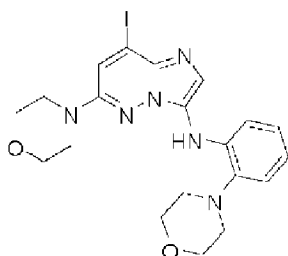
Prepararea intermediarului 216:



- 30 Intermediarul 216 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 91, folosind intermediarii 90 și 2 ca materii prime. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH obișnuit 30 μm ; 40 g; gradient: de la 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH_4OH până la 96% DCM, 4% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 1,09 g (82%, solid galben) de intermediar 216.

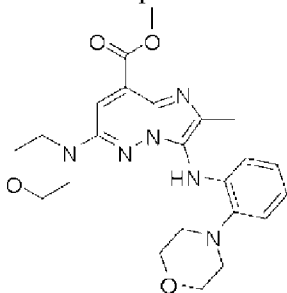
35

Prepararea intermediarului 217:



N-butilitiu (6,2 ml; 9,95 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de diizopropilamină (1,4 ml; 9,67 mmoli) în THF (15 ml) la -78°C în N_2 . Amestecul de reacție a fost agitat timp de 20 min la -40°C , apoi a fost răcit la -78°C . A fost adăugată prin picurare o soluție de intermediar 216 (1,09 g; 2,76 mmoli) în THF (15 ml), și au fost agitate timp de 20 min. A fost adăugată prin picurare o soluție de iod (0,77 g; 3,04 mmoli) în THF (15 ml) și au fost agitate la -78°C timp de 1 oră și 20 minute. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% NH_4Cl și a fost lăsat să ajungă la rt. Apoi, a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (40 g; SiOH 30 μm ; gradient: de la 70% heptan, 30% EtOAc până la 55% heptan, 45% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 620 mg (43%, solid alb) de intermediar 217.

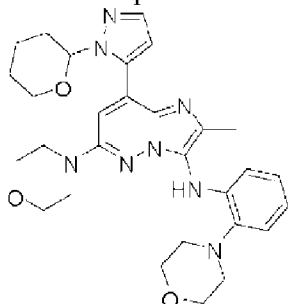
Prepararea intermediarului 218:



Intermediarul 218 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 94, folosind intermediar 217 și monoxid de carbon ca materii prime. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH obișnuit 30 μm ; 25 g; gradient: de la 99% DCM, 1% MeOH, 0,1% NH_4OH până la 96% DCM, 4% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 272 mg (solid galben) de intermediar 218.

Exemplul A51:

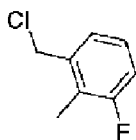
Prepararea intermediarului 219:



$\text{PdC}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (24 mg; 0,03 mmoli) a fost adăugat la o soluție de K_2CO_3 (80 mg; 0,58 mmoli), ester pinolic al acidului 1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-pirazol-5-boric (96 mg; 0,35 mmoli), intermediar 217 (150 mg; 0,29 mmoli) în 1,4-dioxan (5,0 mL) și H_2O (1,2 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte într-un tub sigilat. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, a fost turnat în soluție salină și a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (160 mg, cant.) a fost utilizat fără purificare în următoarea etapă.

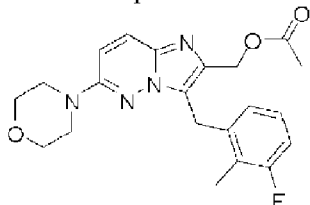
Exemplul A52:

Prepararea intermediarului 221:



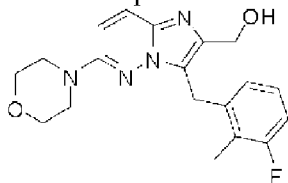
Clorură de litiu (1,25 g; 29,55 mmoli) a fost adăugată la o soluție de bromură de 3-fluor-2-metilbenzil (1 g; 4,93 mmoli) în DMF (5 ml) la rt. Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 24 de ore, a fost turnat în apă și a fost extras cu Et₂O. Stratul organic a fost decantat, a fost spălat cu apă și cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare pentru a se obține 762 mg (97%) de intermediar 221.

Prepararea intermediarului 222:



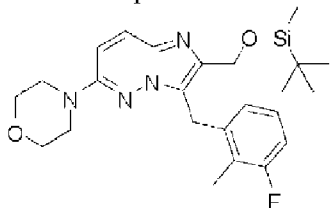
Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 3 (300 mg; 1,09 mmoli), intermediar 221 (206 mg; 1,30 mmoli) și K₂CO₃ (225 mg; 1,63 mmoli) în 1,4-dioxan (4 ml), a fost barbotat cu N₂ timp de 15 min. Apoi au fost adăugate PPh₃ (57 mg; 0,22 mmoli) și acetat de paladiu (II) (27 mg; 0,12 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la 100°C peste noapte, a fost răcit la rt, a fost turnat în apă și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat pentru a se obține 543 mg de amestec de intermediar 222 și intermediar 223 (1/1). Amestecul celor două produse a fost utilizat fără purificare în etapa următoare.

Prepararea intermediarului 223:



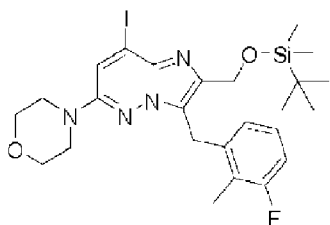
Hidroxid de litiu monohidrat (228 mg; 5,43 mmoli) (227 mg; 5,43 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 222 (în amestec cu 50% de intermediar 223) (432 mg; 1,09 mmoli) în apă (1,3 ml) și MeOH (4 ml) la rt. Amestecul de reacție a fost agitat la rt pe parcursul sfârșitului de săptămână, și a fost adăugată apă la amestec. Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu apă (2x) și dizolvat în DCM/MeOH. Stratul organic a fost spălat cu apă, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 24 g; gradient: de la 0,3% NH₄OH, 3% MeOH, 97% DCM până la 0,6% NH₄OH, 6% MeOH, 94% DCM). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (320 mg; 83%) a fost preluat cu dietileter și precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 305 mg (79%) de intermediar 223 M.P.: 184°C (Kofler).

Prepararea intermediarului 231:



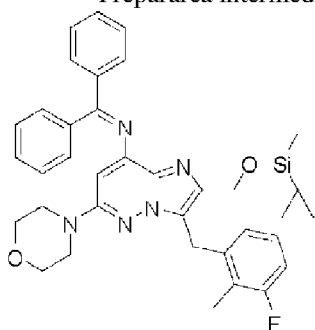
Clorură de ter-butildimetilsilil (4,4 g; 29,18 mmoli) a fost adăugată la un amestec de intermediar 223 (5,2 g; 14,59 mmoli), imidazol (4 g; 58,36 mmoli) în DMF (100 ml) la rt, și amestecul de reacție a fost agitat pentru 2 ore la rt. Amestecul de reacție a fost turnat în H₂O și a fost extras cu EtOAc / dietileter. Stratul organic a fost spălat cu H₂O, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient: de la 100% DCM până la 0,3% NH₄OH, 3% MeOH, 97% DCM). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (7 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (gradient: de la 100% DCM până la 7% MeOH, 93% DCM). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate pentru a se obține 5,55 g (81%) de intermediar 231.

Prepararea intermediarului 232:



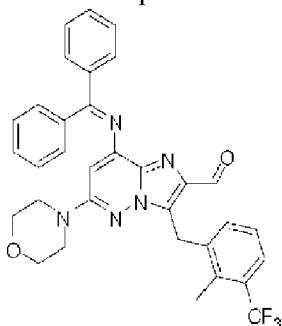
N-butilitiu (18,5 ml; 29,67 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de diizopropil amină (4 ml; 28,52 mmoli) în Me-THF (54 ml) la -78°C în N₂. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 15 min la -78°C. Apoi, a fost adăugată prin picurare (15 min) o soluție de intermediar 231 (5,37 g; 11,41 mmoli) în Me-THF (18 ml), și amestecul de reacție a fost agitat la această temperatură timp de 30 min. A fost adăugată prin picurare (15 min) o soluție de iod (3,18 g; 12,55 mmoli) în Me-THF (18 ml) la -70°C. Amestecul de reacție a fost agitat la această temperatură timp de 30 min, și a fost turnat într-un amestec de soluție apoasă de 10% NH₄Cl. Amestecul de reacție a fost diluat cu EtOAc. Apoi, stratul organic a fost decantat, a fost spălat cu o soluție saturată de tiosulfat de sodiu, apă, apoi cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 80 g; gradient: de la 15% EtOAc, 85% heptan până la 40% EtOAc, 60% heptan). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate pentru a se obține 2,46 g (36%) de intermediar 232.

Prepararea intermediarului 233:



Într-un vas sigilat cu agitare bună, N₂ a fost barbotat într-un amestec de intermediar 232 (1,2 g; 2,13 mmoli) și benzofenonă imină (0,535 ml; 3,19 mmoli) în 1,4-dioxan (30 ml). Apoi a fost adăugat Cs₂CO₃ (2,08 g; 6,38 mmoli), și amestecul de reacție a fost degazat cu N₂. În final, au fost adăugate racemic-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (66 mg; 0,11 mmoli) și acetat de paladiu(II) (24 mg; 0,11 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost împărțit între apă și EtOAc. Stratul organic a fost decantat, a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 40 g; gradient: de la 100% heptan, până la 70% heptan, 30% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate pentru a se obține 180 mg (13%) de intermediar 233.

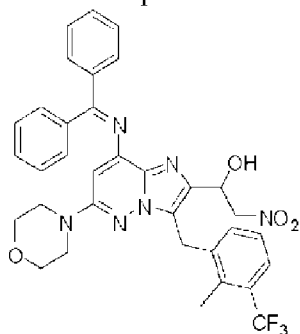
Prepararea intermediarului 226:



Un amestec de intermediar 214 (3,1 g; 2,29 mmoli) și oxid de mangan (3,2 g; 37,05 mmoli) în toluen (50 ml), a fost încălzit la 80°C timp de 1 oră. Amestecul a fost răcit până la temperatura camerei, a fost diluat în DCM, și a fost filtrat printr-un strat de Celite®, care a fost spălat cu DCM. Filtratul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (2,9 g) a fost purificat imediat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 80 g; fază mobilă: gradient de la 100% DCM la 98% DCM, 2% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (2,24 g) a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare, și a fost uscat în vid pentru a se obține 1,66 g (54%) de intermediar 226.

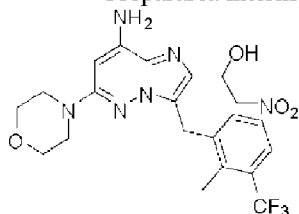
Exemplul A53:

Prepararea intermediarului 227:



La 0°C, a fost adăugat nitrometan (0,406 ml; 7,45 mmoli) la un amestec de intermediar 226 (0,87 g; 1,49 mmoli) în THF (15 ml). NaOH (3N în H₂O) (0,497 ml; 1,49 mmoli) a fost adăugat prin picurare, și amestecul a fost lăsat să se agite la rt timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață și a fost adăugat DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și solventul a fost evaporat pentru a se obține 0,878 g (73%, la 80% prin RMN). Acest compus a fost

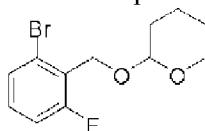
Prepararea intermediarului 228:



Intr-un balon cu fund rotund, intermediar 227 (0,878 g; 1,36 mmoli) a fost diluat în THF (25 ml). Apoi a fost adăugat HCl (1 M în H₂O) (13,62 ml; 13,62 mmoli), și reacția a fost agitată la rt timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață, a fost neutralizat cu K₂CO₃, și stratul apos a fost extras cu EtOAc (3x). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe MgSO₄ și evaporate până la uscare. Reziduul (0,792 g) a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare, și a fost și uscat în vid pentru a se obține 0,392 g (68%).

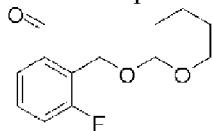
Exemplul A54:

Prepararea intermediarului 234:



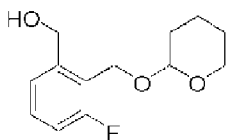
P-toluenesulfonat de piridiniu (0,612 g; 2,43 mmoli) a fost adăugat la o soluție de alcool 2-brom-6-fluorobenzilic (5 g; 24,38 mmoli) și 3,4-dihidro-2H-piran (3,34 ml; 36,58 mmoli) în DCM (50 ml) la rt. Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 12 ore. Amestecul a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat pentru a se obține 7,67 g (cant.) de intermediar 234. Acest compus a fost utilizat în următoarea etapă fără nicio purificare.

Prepararea intermediarului 235:



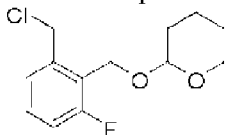
N-butillitiu (17,1 ml; 27,39 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de intermediar 234 (6,6 g; 22,83 mmoli) în THF (66 ml) la -7 °C. Soluția a fost agitată la -78°C timp de 1 oră, și a fost adăugat prin picurare DMF (17,7 ml; 228,26 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 1 oră, și a fost lăsat să se încălzească la 0°C. Amestecul a fost turnat în apă, și produsul a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat în vid pentru a se obține 6,9 g de intermediar 235. Acest compus a fost utilizat în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

0487] Prepararea intermediarului 236:



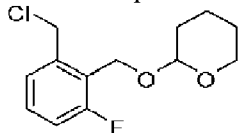
Borohidru $\acute{r}$ ă de sodiu (1,1 g; 28,96 mmoli) a fost adăugată în por $\acute{t}$ ii la o solu $\acute{t}$ ie de intermediar 235 (6,9 g; 28,96 mmoli) în MeOH (100 ml) la 0°C. Solu $\acute{t}$ ia a fost agitată la 0°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă, și stratul organic a fost extras cu DCM, a fost separat, a fost uscat pe MgSO $_4$, a fost filtrat și concentrat până la uscare. Reziduul (7 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 15-40 μ m; 40 g; gradient: de la 90% heptan, 10% EtOAc până la 60% heptan, 40% EtOAc). Fra $\acute{c}$ țiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se ob $\acute{t}$ ine 3,4 g (49%) de intermediar 236.

Prepararea intermediarului 237:

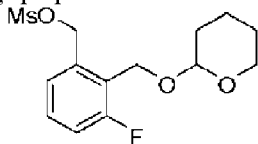


Trietilamină (1,56 ml; 11,24 mmoli) urmată de clorură de metansulfonil (0,87 ml; 11,24 mmoli) au fost adăugate lent la o solu $\acute{t}$ ie de intermediar 236 (1,8 g; 7,49 mmoli) în DCM (20 ml) la 0°C. Amestecul de reac $\acute{t}$ ie a fost agitat la rt peste noapte. A fost adăugată apă, și produsul a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO $_4$, a fost filtrat și evaporat. Reziduul (2,6 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 15-40 μ m; 40 g; gradient: de la 80% heptan, 20% EtOAc până la 60% heptan, 40% EtOAc). Fra $\acute{c}$ țiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se ob $\acute{t}$ ine 14,6 g (82%) de intermediar 237.

Prepararea alternativă a intermediarului 237:



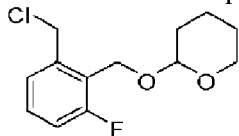
și prepararea intermediarului 237a:



La o solu $\acute{t}$ ie de intermediar 236 (34,08 g; 140,42 mmoli) în DCM (500 ml) răcit la 0°C, a fost adăugat lent Et $_3$ N (29,36 ml; 210,632 mmoli) urmată de clorură de metansulfonil (16,3 ml; 210,632 mmoli) și 4-(dimetilamino)piridină (DMAP) (171,55 mg; 1,4 mmoli). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. A fost adăugată apă, și produsul a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO $_4$, a fost filtrat și concentrat în vid.

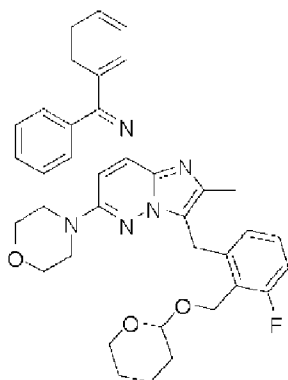
Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% n-heptan până la 100% acetat de etil). Fra $\acute{c}$ țiunile care con $\acute{t}$ in produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, ob $\acute{t}$ inându-se 24,67 g (67%) de intermediar 237 și 3,46 g (6%) de intermediar 237a.

Alternativă pentru prepararea intermediarului 237:



Un amestec de intermediar 237a (3,46 g; 8,69 mmoli) în THF (25 ml) a fost agitat la temperatura camerei. A fost adăugat LiCl (0,94 g; 21,74 mmoli), și amestecul a fost refluxat timp de 1 oră. Amestecul de reac $\acute{t}$ ie a fost turnat în apă, și stratul organic a fost extras cu acetat de etil. Faza organică a fost uscată pe MgSO $_4$, a fost filtrată, și solven $\acute{t}$ ii au fost evapora $\acute{t}$ i la vid pentru a se ob $\acute{t}$ ine 2,25 g (100%) de intermediar 237 sub forma unui ulei limpede.

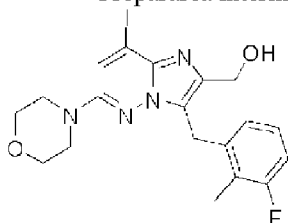
Prepararea intermediarului 238:



Intr-un tub sigilat, intermediar 237 (97 mg; 0,38 mmoli) și Cs_2CO_3 (0,24 g; 0,75 mmoli) au fost adăugate la o soluție de intermediar 189 (0,1 g; 0,25 mmoli) în 1,4-dioxan (1 ml). Amestecul a fost degazat cu grijă în vid, și a fost umplut din nou cu N_2 (3x). Apoi, au fost adăugate racemic-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (15 mg; 0,03 mmoli) și acetat de paladiu(II) (6 mg; 0,03 mmoli), și amestecul a fost degazat cu grijă în vid. și a fost umplut din nou cu N_2 (3x). Amestecul de reacție a fost agitat la 115°C peste noapte. Amestecul a fost răcit până la rt și a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Turta a fost spălată cu DCM/MeOH (1/1), și a fost turnat în apă. Stratul organic a fost extras cu DCM, a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (200 mg) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 15-40 μm ; 24 g; gradient: de la 100% DCM până la 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 80 mg (52%) de intermediar 238.

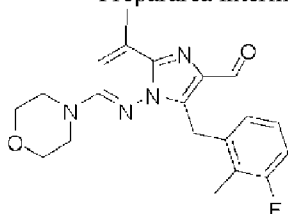
Exemplul A55:

Prepararea intermediarului 246:



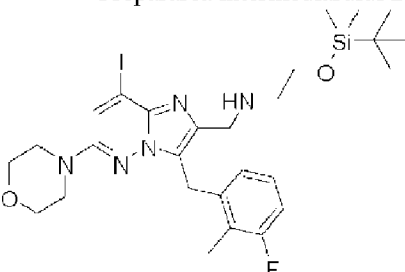
Intermediarul 246 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 214, folosind intermediar 232 ca materie primă (1,27 g, 64%). Amestecul de reacție a fost realizat în Me-THF.

Prepararea intermediarului 247:



Intermediarul 247 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 226, folosind intermediar 246 ca materie primă (1,15 g). Reacția a fost realizată în 1,4-dioxan.

Prepararea intermediarului 250:

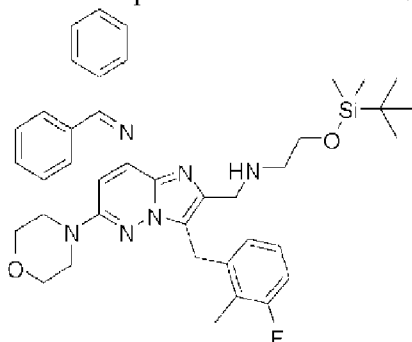


Un amestec de intermediar 247 (255 mg; 0,531 mmoli), 2-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-etanamină (465 mg; 2,655 mmoli) în MeOH (5 ml) a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. A fost adăugată triacetoxiborohidru de sodiu (337 mg; 1,593 mmoli), și au fost agitate timp de 3 ore.

Amestecul de reacție a fost turnat în apă, a fost alcalinizat cu K_2CO_3 solid și a fost extras cu EtOAc (3x). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe $MgSO_4$, a fost filtrat și evaporat până la uscare.

- 5 Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 40g; fază mobilă: 0,1% NH_4OH , 97% DCM, 3% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 230 mg (68%) de intermediar 250.

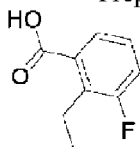
Prepararea intermediarului 251:



- 10 Intermediarul 251 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 201, folosind 250 și benzofenonă imină ca materii prime (183 mg, 73%).

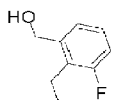
Exemplul A56:

Prepararea intermediarului 239:



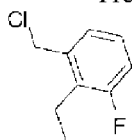
- 15 N-butililiu (188,4 ml; 471,05 mmoli) a fost adăugat la o soluție de 2,2,6,6-tetrametilpiperidină (79,5 ml; 471,05 mmoli) în THF (600 ml) la $-20^\circ C$. Acid 3-fluorobenzoic (30 g; 214,11 mmoli) în THF (150 ml) a fost adăugat prin picurare la $-50^\circ C$, și amestecul a fost agitat timp de 4 ore la $-50^\circ C$. Apoi a fost adăugat iodoetan (68,8 ml; 856,46 mmoli) la $-50^\circ C$. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și a fost agitat peste noapte. Ulterior, a fost adăugată apă (300 ml). Straturile apoase au fost spălate cu MTBE (400 ml), și au fost acidificate cu o soluție apoasă 4M de HCl până la pH 2. Amestecul a fost separat, și stratul apos a fost extras cu MTBE (2x400 ml). Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină, și au fost uscate pe $MgSO_4$. Solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: de la 100% eter de petrol de la 80% eter de petrol, 20% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 19 g (53%) de intermediar 239.

Prepararea intermediarului 240:



- 30 Intermediar 239 (19,62 g; 116,67 mmoli) a fost dizolvat în THF (200 ml). Complex tetrahidrofuran bor (1 M în THF) (233,3 ml; 233,34 mmoli) a fost adăugat prin picurare la $0^\circ C$. Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la $50^\circ C$. Amestecul a fost stins cu o soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ (300 ml) și a fost extras cu EtOAc (3x400 ml). Amestecul a fost spălat cu soluție salină și uscat pe Na_2SO_4 . Solventul a fost evaporat in vid pentru a se obține 17,9 g (100%) de intermediar 240.

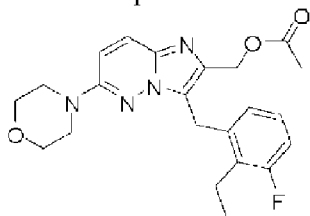
Prepararea intermediarului 241:



- 35 Clorură de tionil (12,6 ml; 174,15 mmoli) a fost adăugată la o soluție de intermediar 240 (17,9 g; 116,10 mmoli) în DCM (335 ml) la $0^\circ C$. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și a fost agitat peste noapte. Solventul a fost evaporat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie lichidă preparativă de înaltă performanță (Phenomenex Synergi Max-RP; 250*50 mm*10 μm ; eluent:

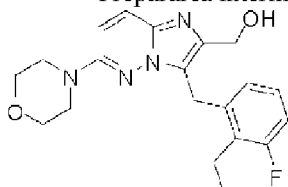
ACN / H₂O de la 40% până la 80%). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat in vid. Reziduul a fost liofilizat pentru a se obține 6,7 g (32%) de intermediar 241.

Prepararea intermediarului 242:



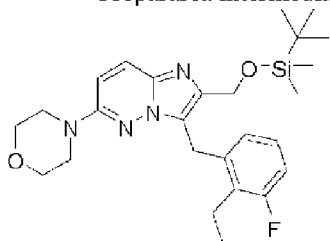
- 5 Intermediarul 242 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 222, folosind intermediar 3 și intermediar 241 ca materii prime (10,9 g). Produsul a fost utilizat fără purificare pentru următoarea etapă.

Prepararea intermediarului 243:



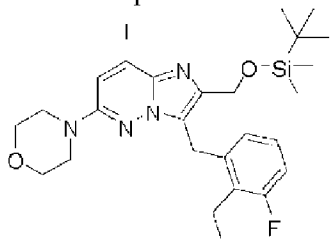
- 10 Intermediarul 243 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 223, folosind intermediar 242 ca materie primă (6,04 g, 90%). M.P.: 170°C (Kofler).

Prepararea intermediarului 254:



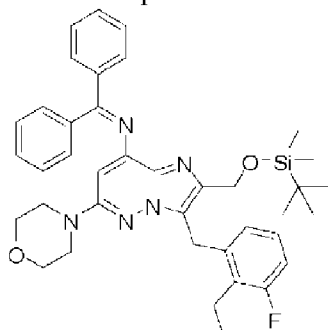
- 15 Intermediarul 254 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 231, folosind intermediar 243 ca materie primă (6,6 g, 86%).

Prepararea intermediarului 255:



- 20 Intermediarul 255 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 232, folosind intermediar 254 ca materie primă (4,1 g, 51%).

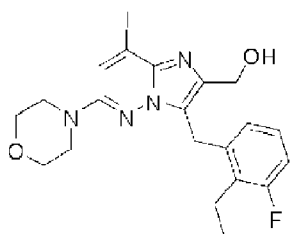
Prepararea intermediarului 256:



Intermediarul 256 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 233, folosind intermediar 255 ca materie primă (214 mg, 65%).

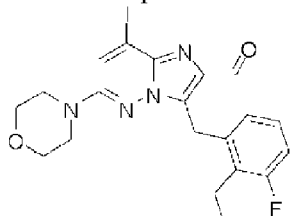
Prepararea intermediarului 257:

25



Intermediarul 257 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 214, folosind intermediar 255 ca materie primă (2,39 g, 79%, M.P.: 198°C (K)). Amestecul de reacție a fost realizat în Me-THF.

5 Prepararea intermediarului 258:

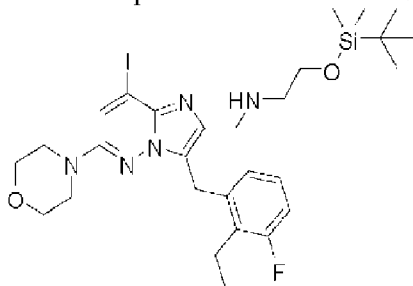


Intermediarul 258 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 226, folosind intermediar 257 ca materie primă (1,97 g, 88%, M.P.: 151°C (K)). Amestecul de reacție a fost realizat în 1,4-dioxan.

10

Exemplul A57:

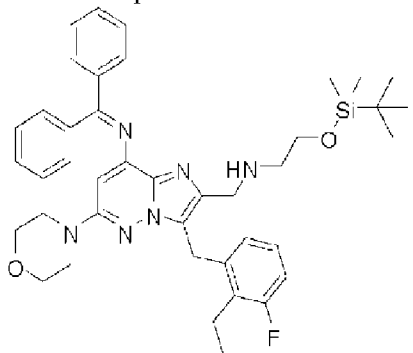
Prepararea intermediarului 259:



Intermediarul 259 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 250, folosind intermediar 258 și 2-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-etanamină ca materie primă (572 mg, 88%).

15

Prepararea intermediarului 262:

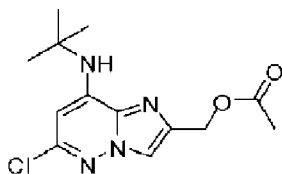


Intermediarul 262 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 249, folosind intermediar 259 și benzofenonă imină ca materii prime (438 mg, 77%).

20

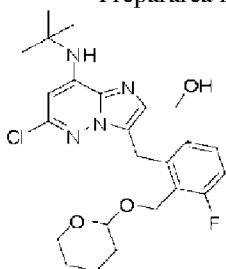
Exemplul A58:

Prepararea intermediarului 263:



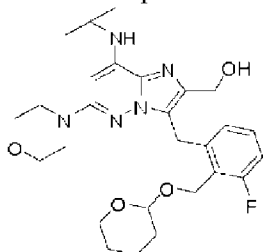
Intr-un tub Schlenk, un amestec de 4-brom-clorpiridazină-3-amină (5,00 g; 24,0 mmoli), 1-acetoxi-3-cloroacetona (3,39 ml; 28,8 mmoli) și site moleculare 4A (10 g; 2 echiv) în NMP (25 ml), a fost încălzit la 80°C timp de 16 ore, apoi a fost răcit la temperatura camerei. Au fost adăugate DIPEA (10,5 ml; 59,97 mmoli) și *terț-butilamină* (15,12 ml; 143,92 mmoli), și amestecul a fost agitat la 85°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și a fost concentrat în vid pentru a îndepărta DIPEA reziduală. Amestecul a fost filtrat pe o frită de sticlă pentru a îndepărta sitele moleculare. Filtratul a fost răcit la 0°C și a fost adăugată apă (175 ml). Amestecul a fost agitat timp de 30 min, apoi a fost filtrat pe o frită de sticlă pentru a se obține 4,5 g de intermediar 263.

Prepararea intermediarului 264:



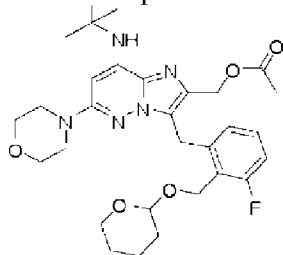
Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 237, K₂CO₃ (14,01 g; 101,37 mmoli) și intermediar 263 (13,37 g; 33,79 mmoli) în 1,4-dioxan (400 ml), a fost purjat cu N₂. Au fost adăugate trifenilfosfină (PPh₃) (0,886 g; 3,38 mmoli) și Pd(OAc)₂ (0,379 g; 1,69 mmoli), și amestecul a fost agitat (în N₂) la 120°C timp de 24 de ore. Solventul a fost evaporat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% n-heptan până la 100% acetat de etil). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 13,5 g (63%) de intermediar 264 sub forma unui ulei închis la culoare.

Prepararea intermediarului 265:



O soluție de intermediar 264 (4,25 g; 8,02 mmoli), morfolină (7,01 ml; 80,194 mmoli) și fenoxid de sodiu trihidrat (2,73 g; 16,039 mmoli) în 1,4-dioxan (80 ml), a fost degazată cu un curent de N₂ timp de 10 min. Apoi au fost adăugate Pd(OAc)₂ (0,09 g; 0,4 mmoli) și Xantphos (0,464 g; 0,802 mmoli), și amestecul rezultat a fost încălzit la 120°C peste noapte. Solventul a fost evaporat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 90% DCM 10% MeOH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 3,8 g (81%) de intermediar 265 sub forma unui ulei închis la culoare.

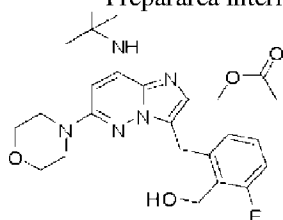
Prepararea intermediarului 266:



Et₃N (3,92 ml; 28,145 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 265 (6,6 g; 11,258 mmoli), anhidridă acetică (1,59 ml; 16,88 mmoli) în DCM anhidru (120 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat și uscat la presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH

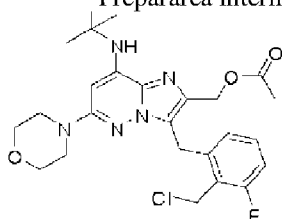
neuniform, gradient de la 100% n-heptan până la 50% n-heptan 50% acetat de etil). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 5,15 g (76%) de intermediar 266 sub forma unui ulei brun.

Prepararea intermediarului 267:



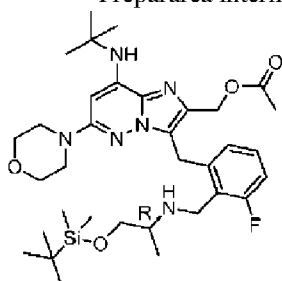
Eterat de etil al bromurii de magneziu (11,09 g; 42,94 mmoli) a fost adăugat în porții la o soluție de intermediar 266 (5,15 g; 8,59 mmoli) dizolvat în dietileter anhidru (85 ml). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Solventul a fost evaporat in vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 50% n-heptan 50% acetat de etil până la 100% acetat de etil). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 3,2 g (73%) de intermediar 267 sub forma unui ulei galben.

Prepararea intermediarului 268:



La o soluție de intermediar de 267 (3,2 g; 6,26 mmoli) în DMF (25 ml) răcită la 0°C, a fost adăugat lent DIPEA (3,41 ml; 25,04 mmoli) urmat de metansulfonilclorură (1,45 ml; 18,73 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. Soluția a fost turnată în apă, și produsul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat in vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% n-heptan până la 70% n-heptan 30% acetat de etil). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 2,25 g (68%) de intermediar 268 sub forma unui ulei galben.

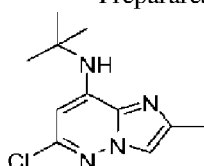
Prepararea intermediarului 269:



DIPEA (1,73 ml; 12,72 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de intermediar 268 (2,25 g; 4,24 mmoli) și (*R*)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxi)propan-2-amină (1,61 g; 8,48 mmoli) în CH₃CN (50 ml). Amestecul de reacție a fost refluxat peste noapte. Solventul a fost evaporat in vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% n-heptan până la 50% n-heptan 50% acetat de etil). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 2,76 g (94%) de intermediar 269 sub forma unui solid transparent.

Exemplul A59:

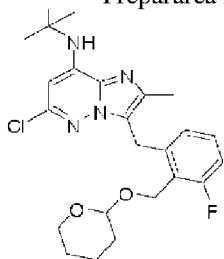
Prepararea intermediarului 270:



Intr-un tub sigilat, a fost adăugat DIPEA (14,68 ml; 85,18 mmoli) la un amestec de intermediar 64 (10 g; 34,072 mmoli) și tert-butilamină (21,48 ml, 204,4 mmoli) în NMP (50 ml). Amestecul a fost încălzit la 90°C timp de 24 de ore. Tert-butilamina a fost evaporată, și amestecul a fost turnat în 150 ml de apă. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat in vid. Reziduul (6,6 g) a fost

purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, faza mobilă: 98% DCM, 2% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 5,4 g (66%) de intermediar 270.

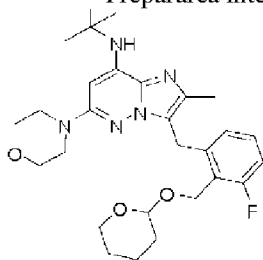
Prepararea intermediarului 271:



5

Intermediarul 271 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 264, folosind intermediar 270 și intermediar 237 ca materii prime (11%).

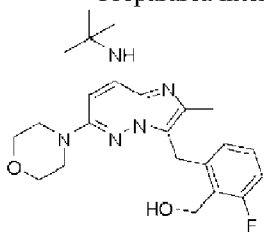
Prepararea intermediarului 272:



10

Intermediarul 272 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 265, folosind intermediar 271 ca materie primă (28%).

Prepararea intermediarului 273:

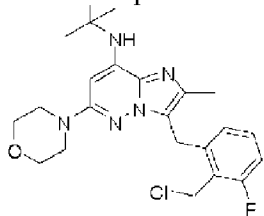


15

Intermediar 272 (0,634 g; 1,239 mmoli) a fost dizolvat în THF (56,3 ml), și a fost adăugată o soluție apoasă de HCl 1M (12,39 ml; 12,39 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. A fost adăugată apă, și produsul a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 90% DCM 10% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,406 g (76%) de intermediar 273.

20

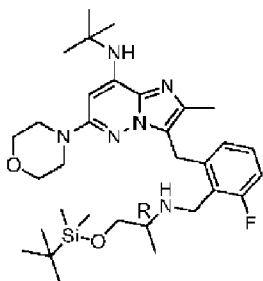
Prepararea intermediarului 274:



25

Intermediarul 274 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 268, folosind intermediar 273 ca materie primă (96%).

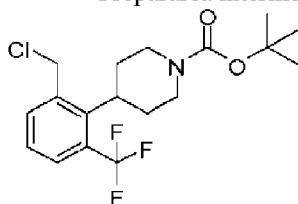
Prepararea intermediarului 275:



Intermediarul 18 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 269, folosind intermediar 274 ca materie primă (82%).

5 Exemplul A60:

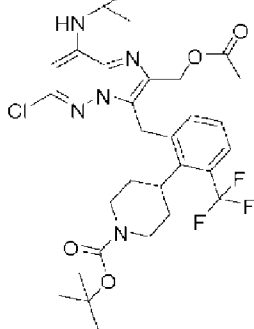
Prepararea intermediarului 276:



- O soluție de 4-[2-(hidroximetil)-6-(trifluormetil)fenil]piperidin-1-carboxilat de terț-butil (25 g; 6,96 mmoli) în DCM (25 ml) a fost răcită la 0°C. Et₃N (1,45 ml, 10,43 mmoli) a fost adăugat lent, urmat de metansulfonilclorură (0,81 ml, 10,434 mmoli). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Soluția a fost turnată în apă, și produsul a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 80% Heptan, 20% AcOEt până la 60% Heptan, 40% AcOEt). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 1,86 g (71%) de intermediar 276.

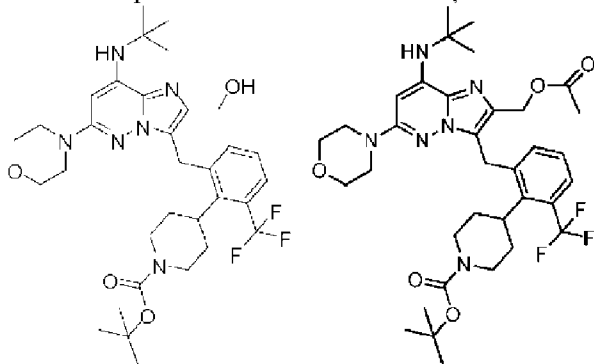
Exemplul A61:

Prepararea intermediarului 277:



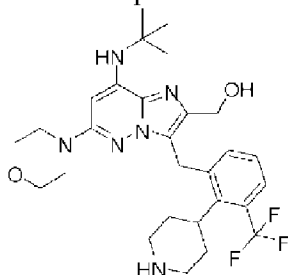
- Intermediarul 277 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 264, folosind intermediar 263 și intermediar 276 ca materii prime (42%).

Prepararea intermediarului 278a și a intermediarului 278b:



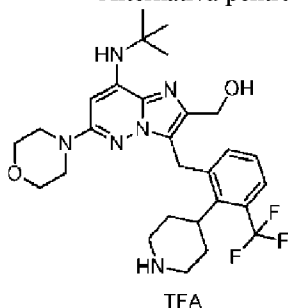
Un amestec de intermediari 278a și 278b a fost preparat în conformitate cu o procedură analogă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 265, folosind intermediar 277 ca materie primă (27%, 80% de intermediar 278a și 15% de intermediar 278b, evaluate prin LC/MS).

Prepararea intermediarului 279:



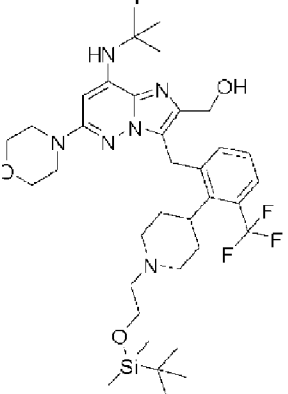
O soluție de un amestec de intermediari 278a și 278b (0,047 g; 0,073 mmoli) și o soluție apoasă de HCl 3N (1 ml) în THF (4 ml), au fost încălzite la 60°C timp de 24 de ore. Amestecul a fost turnat în H₂O și a fost alcalinizat cu K₂CO₃ solid. Stratul organic a fost separat, și stratul apos a fost extras cu DCM (2x). Straturile organice combinate au fost uscate pe MgSO₄, au fost îndepărtate prin filtrare, și au fost evaporate in vid pentru a se obține 0,07 g de intermediar 279. Acest compus a fost utilizat în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

Alternativă pentru prepararea intermediarului 279:



TFA (0,447 ml; 5,99 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de intermediar 278 (0,194 g; 0,3 mmoli) în DCM (10 ml) la 0°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei, și a fost agitat timp de 16 ore. Amestecul a fost concentrat in vid până la 0,198 g (99%) de intermediar 279. Acest compus a fost utilizat în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

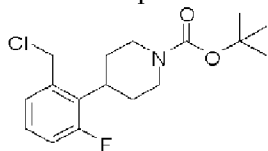
Prepararea intermediarului 280:



(Terț-butildimetilsiloxi)acetaldehidă (0,074 ml; 0,39 mmoli) și AcOH (0,05 ml) au fost adăugate succesiv la o soluție de intermediar 279 (0,198 g; 0,3 mmoli) în MeOH anhidru (10 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 min, apoi a fost adăugată în porții cianoborohidru de sodiu (0,056 g; 0,899 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% K₂CO₃ și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat (MgSO₄), a fost filtrat și concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 98% DCM, 2% MeOH 0,1% NH₄OH până la 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,24 g (100%) de intermediar 280. Acest compus a fost utilizat în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

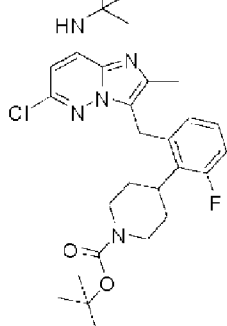
Exemplul A62:

Prepararea intermediarului 281:



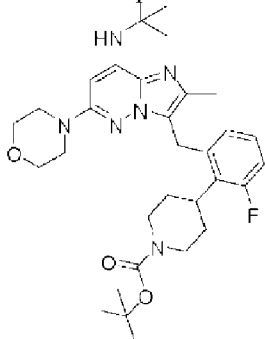
Intermediarul 281 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 276, folosind intermediar 299 ca materie primă (61%).

5 Prepararea intermediarului 282:



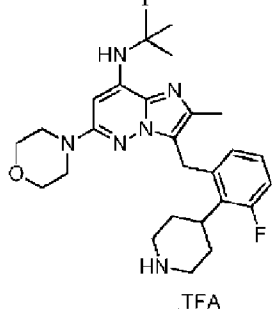
Intermediarul 282 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 264, folosind intermediar 281 și intermediar 270 ca materii prime (83%).

10 Prepararea intermediarului 283:



Intermediarul 283 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 265, folosind intermediar 282 ca materie primă (80%).

Prepararea intermediarului 284:

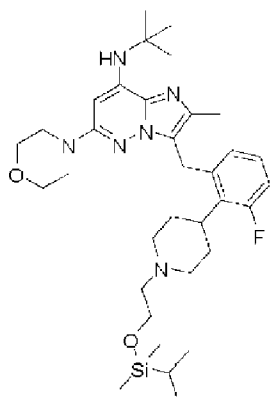


15

TFA

Intermediarul 284 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 279, folosind intermediar 283 ca materie primă (100%). Acest compus a fost utilizat în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

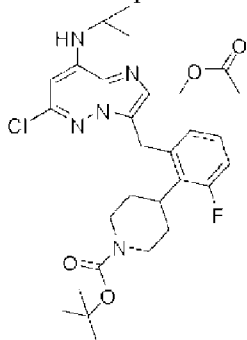
Prepararea intermediarului 285:



Intermediarul 285 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 280, folosind intermediar 284 ca materie primă (97%).

5 Exemplul A63:

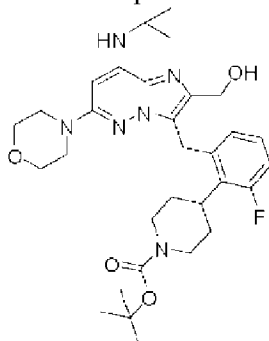
Prepararea intermediarului 286:



Intermediarul 286 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 264, folosind intermediar 263 și intermediar 281 ca materii prime (38%).

10

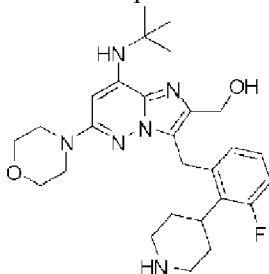
Prepararea intermediarului 287:



Intermediarul 287 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 265, folosind intermediar 286 ca materii prime (53%).

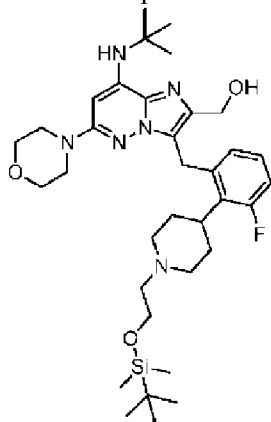
15

Prepararea intermediarului 288:



Intermediarul 288 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 279, folosind intermediar 287 ca materie primă (100%). Acest compus a fost utilizat în următoarea etapă fără nicio purificare suplimentară.

Prepararea intermediarului 289:

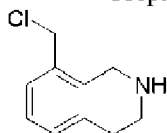


Intermediarul 289 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 280, folosind intermediar 288 ca materie primă (82%).

5

Exemplul A64:

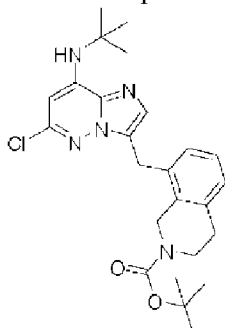
Prepararea intermediarului 290:



Intermediarul 290 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 237, folosind 8-(hidroximetil)-3,4-dihidro-1H-izochinolina-2-carboxilat de *terț-butil* ca materie primă (84%).

10

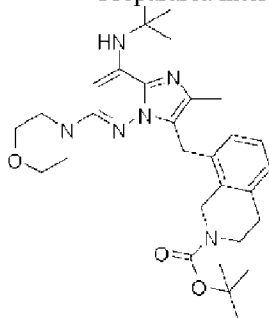
Prepararea intermediarului 291:



Intermediarul 291 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 264, folosind intermediar 270 și intermediar 290 ca materii prime (64%).

15

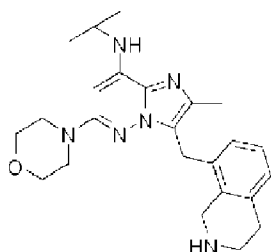
Prepararea intermediarului 292:



Intermediarul 292 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza intermediarului 265, folosind intermediar 291 ca materie primă (78%).

20

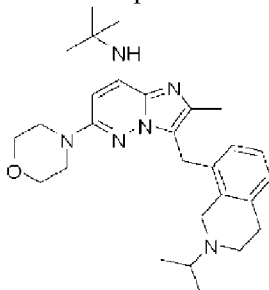
Prepararea intermediarului 293:



Intermediar 292 (1,83 g; 3,33 mmoli) a fost dizolvat în 1,4-dioxan (10 ml), și a fost adăugată o soluție de HCl în 1,4-dioxan 4M (4,16 ml; 16,64 mmoli). Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. A fost adăugată o soluție de HCl în 1,4-dioxan 4M (4,16 ml; 16,64 mmoli), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 24 de ore. Amestecul a fost evaporat in vid, și produsul brut a fost neutralizat cu Ca₂CO₃ până la pH = 8. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 80% DCM, 20% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 1,06 g (73%) de intermediar 293.

Exemplul A65:

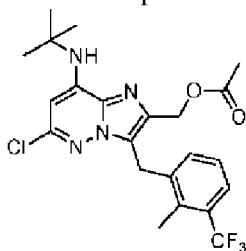
Prepararea intermediarului 294:



O soluție de intermediar 293 (0,5 g; 1,116 mmoli) și acetonă (0,41 ml; 5,58 mmoli) în DCE (15 ml), a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. A fost adăugată triacetoxiborohidruură de sodiu (0,71 g; 3,35 mmoli), și soluția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Amestecul a fost diluat cu EtOAc (10 ml) și a fost spălat cu apă (10 ml). Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 80% DCM, 20% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,49 g (88%) de intermediar 294.

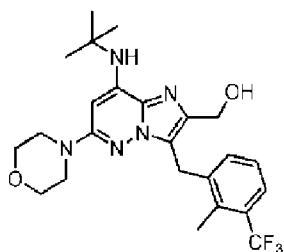
Exemplul A66:

Prepararea intermediarului 295:



Intermediar 263 (1350g; 4,54 moli), 1-(clorometil)-2-metil-3-(trifluormetil)benzen (14 g; 6,81 20,6moli), carbonat de potasiu (941,2 g; 6,81 20,6 moli) și trifenilfosfină (178,6 g; 0,681 moli) în dioxan, au fost degazate în azot. Apoi a fost adăugat acetat de paladiu (76,4 g; 0,340 moli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, apoi a fost filtrat printr-un strat de Celite®. La filtrat au fost adăugate metanol și apă. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 1700 g de intermediari 295 (puritate de 74% prin ¹H RMN).

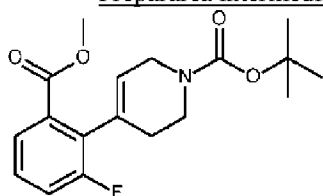
Prepararea intermediarului 296:



Intermediar 295 (1650 g; 3,52 moli), morfolină (919,7 ml; 10,55 moli), NaOH (281,6; 7,04 moli) și XPhos (47,7 g; 0,352 moli) în dioxan au fost degazate timp de 10 min. Apoi a fost adăugat acetat de paladiu (35,5 g; 0,176 moli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 85°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la temperatura camerei, a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat. Produsul brut rezultat a fost suspendat cu MTBE. Precipitatul a fost filtrat și tratat cu N-acetil-cisteină, cărbune și tiol de silice pentru a se îndepărta paladiul rezidual. Au fost obținute 740 g de intermediar 296 (puritate de 93,6% evaluată prin HPLC).

10 Exemplul A67:

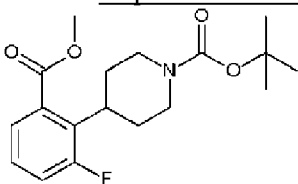
Prepararea intermediarului 297:



Reacția a fost realizată de două ori cu 12,17 g de metil-2-brom-3-fluorobenzoat, și diferitele amestecuri de reacție au fost amestecate pentru prelucrare și purificare.

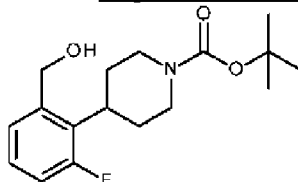
15 În N₂, la un amestec de metil-2-brom-3-fluorobenzoat (24,34 g, 104,45 mmoli), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3,-dioxaborolan-2-il)-5-6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilat de *tert*-butil (48,44 g, 156,67 mmoli) și K₃PO₄ (66,51 g, 313,34 mmoli) într-un amestec de 1,4-dioxan (250 ml) și apă distilată (75 ml), a fost adăugat [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen] dicloropaladiu(II), complex cu diclorometan (4,27 g, 5,22 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit peste noapte la 100°C, a fost turnat în apă, și a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Stratul organic a fost extras cu DCM, a fost separat, a fost uscat, a fost filtrat și concentrat până la uscare. Reziduul (55,6 g) a fost purificat prin cromatografie pe coloană de silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 220 g, fază mobilă: 100% DCM). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul rezultat (37,9 g) a fost cristalizat din pentan, și precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat în vid pentru a se obține 17,6 g (50%) de intermediar 297.

Prepararea intermediarului 298:



30 Un amestec de intermediar 297 (16,50 g, 49,20 mmoli) și catalizator Pearlman (1,40 g, 9,84 mmoli) în MeOH (170 ml), a fost hidrogenat într-un reactor Parr (2 atmosfere) timp de 12 ore la temperatura camerei. După îndepărtarea H₂, catalizatorul a fost filtrat pe un strat de Celite®, a fost spălat cu DCM, și filtratul a fost concentrat pentru a se obține 16,4 g (99%) de intermediar 298.

Prepararea intermediarului 299:



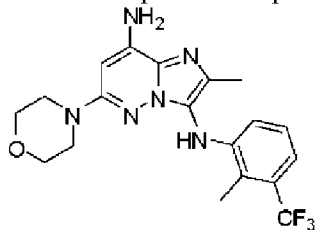
35 Hidruță de litiu aluminu (1,85 g, 48,61 mmoli) a fost adăugată în porții la un amestec de intermediar 298 (16,40 g, 48,61 mmoli) în THF (200 ml) la 5°C în N₂. Amestecul a fost agitat la 5°C timp de 3 ore. Apoi, EtOAc urmat de apă au fost adăugate prin picurare la amestec la -5°C. Suspensia a fost

filtrată printr-un strat de Celite®. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 15,18 g (cantitativ) de intermediar 299.

B. Prepararea compusilor finali

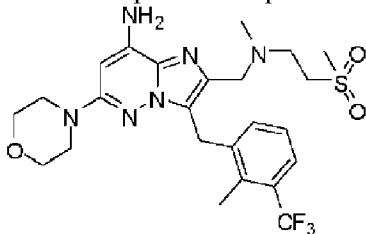
5 Exemplul B1

Prepararea compusului 33:



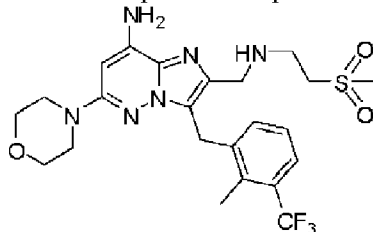
- 10 Intr-un tub, în azot, clorhidrat de acetamină (0,22 g; 2,32 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 92 (1 g; 1,9 mmoli), L-prolină (0,044 g; 0,039 mmoli), carbonat de cesiu (1,89 g; 5,8 mmoli) și iodură de cupru (0,0037 g; 0,019 mmoli) în DMF (7,5 ml). Tubul a fost sigilat, și amestecul de reacție a fost încălzit la 110°C peste noapte. Amestecul a fost concentrat și solubilizat în EtOAc. Reziduul a fost spălat de cinci ori cu soluție salină. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 25 g, gradient de la 99% DCM 1% CH_3OH 0,1% NH_4OH până
- 15 la 98% DCM 2% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate, au fost evaporate până la uscare și cristalizate din Et_2O . Precipitatul a fost filtrat, a fost uscat pentru a se obține 0,205 g (26%) de compus 33. M.P: 223°C (Kofler)

Prepararea compusului 1:



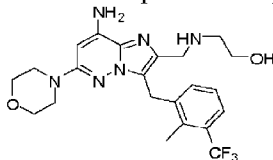
- 20 Compusul 1 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 33, folosind intermediar 48 ca materie primă (18%). M.P: gumă la 60-63°C (Kofler).

Prepararea compusului 2:



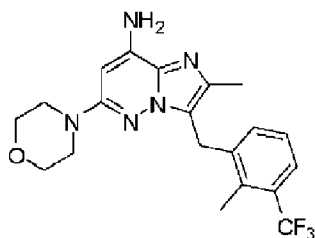
- 25 Compusul 2 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 33, folosind intermediar 50 ca materie primă (18%).

Prepararea compusului 3:



- 30 Compusul 3 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 33, folosind intermediar 51 ca materie primă (20%).

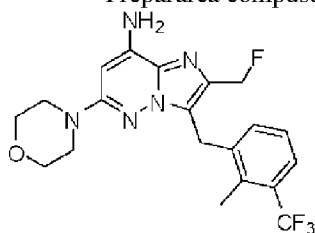
Prepararea compusului 6:



Compusul 6 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 33, folosind intermediar 15 ca materie primă (46%).
MP: 207°C (Kofler)

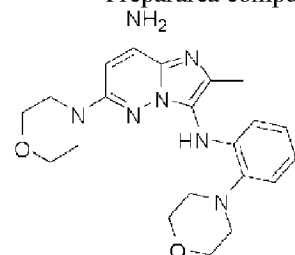
5

Prepararea compusului 17:



Compusul 17 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 33, folosind intermediar 34 ca materie primă (13%).

Prepararea compusului 88:



10

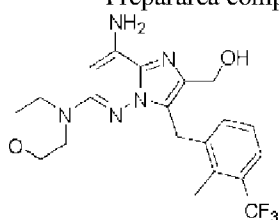
Clorhidrat de acetamidină (33 mg; 0,35 mmoli) a fost adăugat în N₂ într-un balon încărcat cu iodură de cupru(I) (5,5 mg; 0,03 mmoli), L-prolină (6,6 mg; 0,06 mmoli), intermediar 217 (0,15 g; 0,29 mmol) și Cs₂CO₃ (0,28 g; 0,87 mmoli) în DMF (1,1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 110°C peste noapte. Amestecul a fost evaporat, apoi a fost solubilizat în EtOAc, și a fost spălat de cinci ori cu soluție salină. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄ și a fost evaporat. Reziduul (160 mg, solid bej) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (silice simplă sferică 5 μm; 150x30,0 mm; gradient: de la 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH₄OH până la 92% DCM, 8% MeOH, 0,8% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 45 mg (38%, solid alb) de compus 88.

15

20

Exemplul B2

Prepararea compusului 14:



Fluorură de tetrabutilamoniu (2,99 ml, 2,99 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 52 (1,6 g, 2,99 mmoli) în THF (26,67 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat peste noapte și a fost turnat în apă cu gheață. Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu apă, a fost uscat și purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 40 μm, 200 g, gradient de la 97% DCM 3% CH₃OH 0,1% NH₄OH, până la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare, obținându-se 0,537 g (43%) de compus 14. M.P.: 241°C (DSC).

25

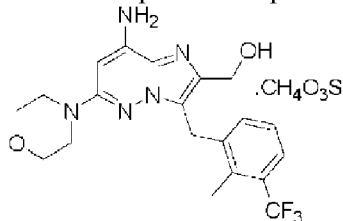
30

Prepararea alternativă a compusului 14

Intermediarul 296 (740 g; 1,55 moli) a fost dizolvat în THF și a fost adăugat HCl (4N) în metanol. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 72 de ore la 60°C. Sarea clorhidratului a fost filtrată, și baza

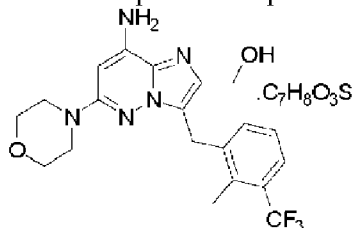
a fost apoi eliberată într-un amestec de Me-THF/apă. Stratul organic a fost concentrat. Produsul brut a fost precipitat în acetonă. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 340 g de compus 14.

Prepararea compusului 14a:



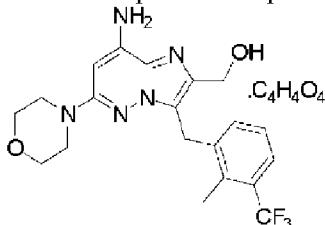
- 5 Acid metansulfonic (62 μ l; 0,95 mmoli) a fost adăugat la o soluție de compus 14 (200 mg; 0,48 mmoli) în MeOH (12 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 15 min, și a fost concentrat până la 6 ml. A fost adăugat dietileter, și amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 5°C. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 175 mg (71%) de compus 14a (formă de sare mesilat; 1 echivalent evaluat prin ^1H RMN). M.P.: 202°C (DSC).

- 10 Prepararea compusului 14b:



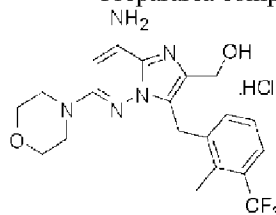
- 15 Acid p-toluenesulfonic monohidrat (0,18 g; 0,95 mmoli) a fost adăugat la o soluție de compus 14 (200 mg; 0,48 mmoli) în MeOH (12 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 15 minute și a fost concentrat până la 6 ml. Soluția a fost răcită, apoi a fost adăugat dietileter și amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 5°C. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 204 mg (72%) de compus 14b (formă de sare tosilat; 1 echivalent evaluat prin ^1H RMN). M.P.: 211°C (DSC).

Prepararea compusului 14c:



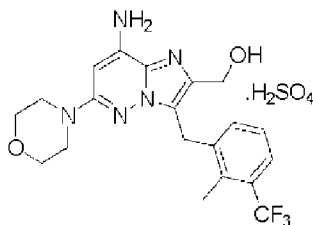
- 20 Acid maleic (0,11 g; 0,95 mmoli) a fost adăugat la o soluție de compus 14 (200 mg; 0,48 mmoli) în MeOH (12 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore, și a fost răcit la temperatura camerei. Apoi, precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 167 mg (66%) de compus 14c (formă de sare maleat; 0,96 echivalent evaluat prin ^1H RMN). M.P.: 214°C (DSC).

Prepararea compusului 14d:



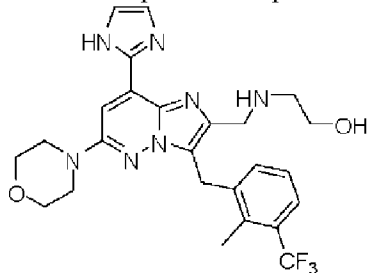
- 25 HCl (4M în dioxan) (62 μ l; 0,25 mmoli) a fost adăugat la compus 14 (100 mg; 0,24 mmoli) în ACN (10 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, și a fost agitat la temperatura camerei timp de încă 72 ore. Precipitatul a fost apoi filtrat, a fost spălat cu DIPE și a fost uscat in vid pentru a se obține compusul 14d (formă de sare HCl; 1 echivalent evaluat prin titrare). M.P.: 250°C (DSC).

- 30 Prepararea compusului 14e:



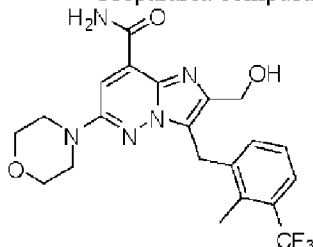
Acid sulfuric (7 μ l; 0,13 mmoli) a fost adăugat la compus 14 (100 mg, 0,24 mmoli) în iPrOH (1,2 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C timp de 16 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei și a fost agitat la temperatura camerei timp de încă 72 ore. Precipitatul a fost apoi filtrat, a fost spălat cu DIPE și a fost uscat în vid pentru a se obține compusul 14e (1 echivalent de H₂SO₄ evaluat prin predicție de analiză elementară). M.P.: 204°C (DSC).

Prepararea compusului 4:



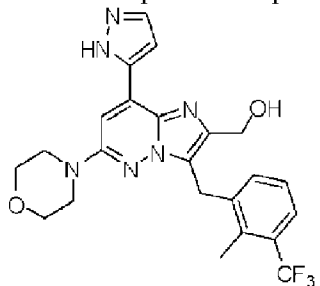
- 10 Compusul 4 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 14, folosind intermediar 59 ca materie primă. Reziduul (0,043 g) a fost cristalizat cu ACN/Et₂O. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține compusul 4 (0,024 g; 30%). M.P.: 128°C (Kofler).

Prepararea compusului 15:



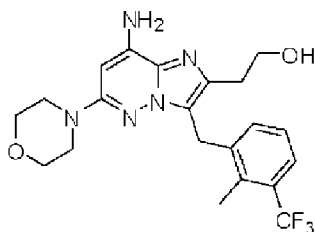
- 15 Fluorură de tetrabutilamoniu (0,28 ml, 0,28 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 57 (0,156 g, 0,28 mmoli) în THF (2,7 ml) la temperatura camerei. Amestecul a fost agitat timp de 48 de ore. Amestecul a fost concentrat și preluat cu MeOH și Et₂O. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 0,103 g (82%) de compus 15. M.P.: 240°C (Kofler).

Prepararea compusului 21:



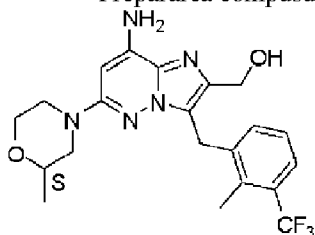
- 20 Compusul 21 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 14, folosind intermediar 40 ca materie primă (24%). M.P.: gumă între 145-151°C (Kofler).

Prepararea compusului 23:



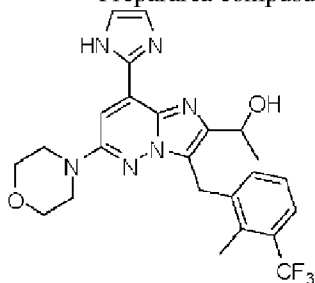
Compusul 23 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 14, folosind intermediar 55 ca materie primă (47%).
M.P.: 198°C (Kofler).

5 Prepararea compusului 26:



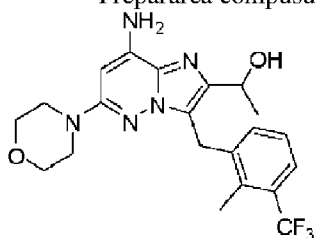
Compusul 26 (Enantiomer S) a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 14, folosind intermediar 54 ca materie primă (20%).

Prepararea compusului 31:



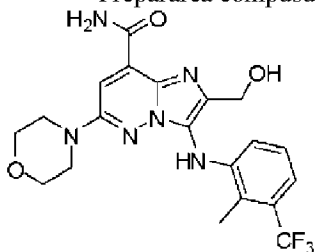
10 Compusul 31 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 14, folosind intermediar 60 ca materie primă (25%).
M.P.: >260°C.

Prepararea compusului 32:



15 Compusul 32 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 14, folosind intermediar 53 ca materie primă (52%).
M.P.: 184°C (Kofler).

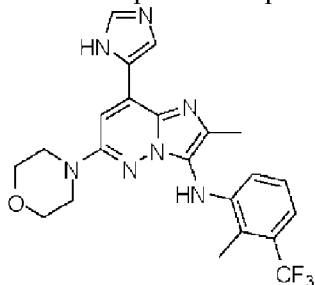
Prepararea compusului 37:



20 Compusul 37 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 14, folosind intermediar 101 ca materie primă (72%).
M.P.: 232 °C (Kofler).

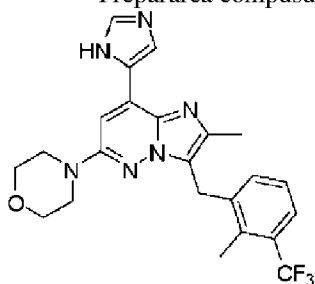
25 **Exemplul B3**

Prepararea compusului 35:



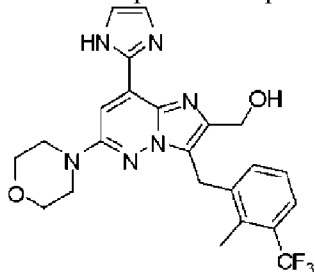
Intermediar 93 (0,22 g; 0,39 mmoli) a fost dizolvat în dioxan (7 ml), și a fost adăugată o soluție apoasă de HCl 6N (2,5 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu EtOAc și a fost alcalinizat cu o soluție apoasă de 10% K₂CO₃. Stratul organic a fost decantat, a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost cristalizat din DCM/ACN. Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu ACN, apoi cu Et₂O, și a fost uscat pentru a se obține 0,082 g (46%) de compus 35. M.P.: 231°C (Kofler).

Prepararea compusului 5:



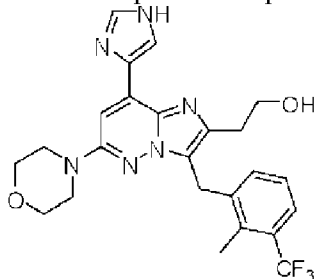
Compusul 5 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 35, folosind intermediar 42 ca materie primă (30%). M.P.: 226°C (Kofler)

Prepararea compusului 20:



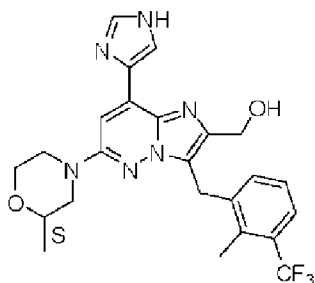
Compusul 20 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 35, folosind intermediar 61 ca materie primă (60%). M.P.: 160°C (Kofler)

Prepararea compusului 24:



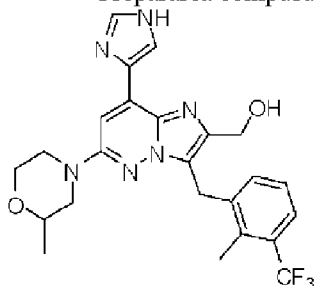
Compusul 24 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 35, folosind intermediar 46 ca materie primă (47%). M.P.: 212°C (Kofler)

Prepararea compusului 25:



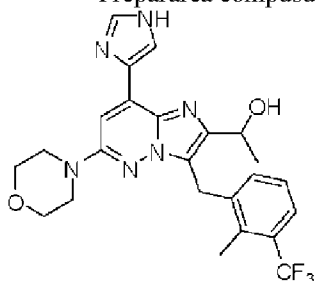
Compusul 25 (Enantiomer S) a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 35, folosind intermediar 44 ca materie primă (17%). M.P.: gumă la 80°C (Kofler)

5 Prepararea compusului 27:



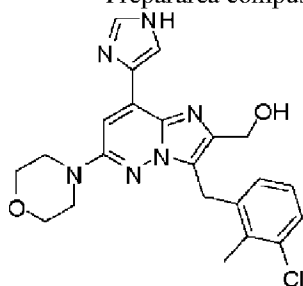
Compusul 27 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 35, folosind intermediar 45 ca materie primă (43%). M.P.: 208°C (Kofler)

10 Prepararea compusului 30:



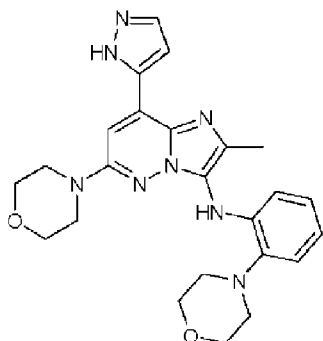
Compusul 30 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 35, folosind intermediar 43 ca materie primă (24%). M.P.: 178°C (Kofler)

15 Prepararea compusului 67:



Compusul 67 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 35, folosind intermediar 177 ca materie primă. Reziduul a fost recristalizat cu un amestec de ACN/EtOH. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 22 mg (21%) de compus 67, M.P.: 237°C (Kofler).

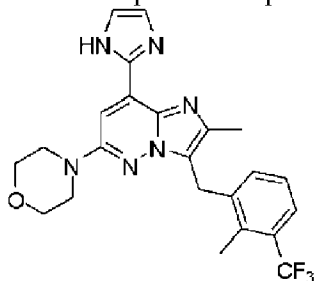
20 Prepararea compusului 89:



Intermediar 219 (160 mg; 0,30 mmoli) și HCl (37% în H₂O) (123 μ l; 1,5 mmoli) în MeOH (5 ml) au fost agitate la rt timp de 2 zile. Amestecul a fost turnat în H₂O, a fost alcalinizat cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH 30 μ m; 24 g; gradient: de la 98% DCM, 2% MeOH, 0,1% NH₄OH până la 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat. Reziduul (80 mg, solid galben) a fost preluat cu dietileter, apoi a fost triturat, a fost filtrat și spălat pentru a se obține 54 mg (40%, solid galben pal) de compus 89.

Exemplul B4

Prepararea compusului 7:

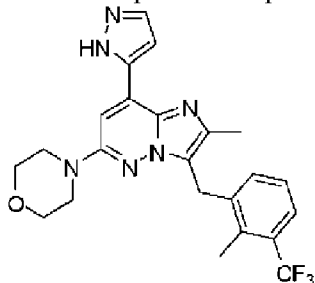


Intermediar 15 (0,3 g, 0,58 mmoli), imadazol (0,99 g, 14,5 mmoli), iodură de cupru (0,22 g, 1,2 mmoli) în DMF (3 ml), au fost degazate în azot timp de 15 minute. A fost adăugat acetat de paladiu (0,39 g, 0,17 mmoli), și amestecul de reacție a fost agitat la 185°C folosind microunde într-un singur mod cu o putere la ieșire de la 0 până la 400 W timp de 15 minute. Au fost adăugate apă și EtOAc. Amestecul de reacție a fost filtrat pe Celite®, a fost spălat cu EtOAc, filtratul a fost extras, apoi stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μ m, 24 g, fază mobilă 97% DCM 3% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (0,145 g; 55%) a fost cristalizat din DIPE, și precipitatul a fost filtrat și uscat obținându-se 0,064 g (24%) de compus 7.

M.P: 176°C (Kofler)

Exemplul B5

Prepararea compusului 8:



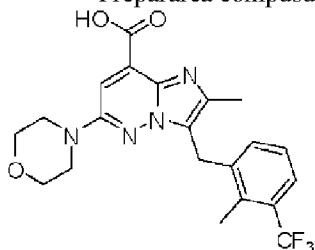
Intermediar 39 (0,062 g, 0,12 mmoli) și acid *p*-toluenesulfonic (0,04 g, 0,023 mmoli) în MeOH (5 ml) au fost încălzite la 50°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă, a fost alcalinizat cu o soluție apoasă de 10% K₂CO₃ și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul (0,048 g) a fost preluat în Et₂O, precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat pentru a se obține 0,029 g de solid impur. Acest solid a fost combinat cu filtratul,

și reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μ m, 12 g, fază mobilă 97% DCM 3% CH₃OH 0,1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține (0,025 g; 48%) de compus 8.
M.P.: 193°C (Kofler)

5

Exemplul B6

Prepararea compusului 9:

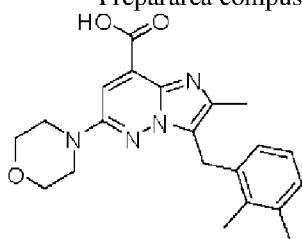


10 Hidroxid de litiu monohidrat (0,41 g; 9,7 mmoli) a fost adăugat la un amestec de intermediar 72 (1,45 g; 3,2 mmoli) în THF (18 ml) și apă (6,1 ml). Apoi, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 15 ore, a fost acidificat cu HCl 3N și THF a fost evaporat. Substanța insolubilă a fost filtrată, a fost spălată cu apă, apoi cu ACN și Et₂O, și a fost uscată pentru a se obține 0,91 g (65%) de compus 9. M.P.: 244°C (DSC).

15 **Cale alternativă:**

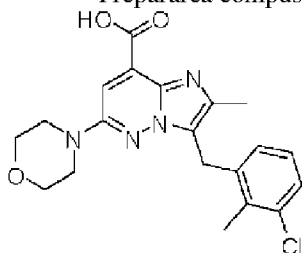
La un amestec de intermediar 15 (0,74 g, 1,43 mmoli), a fost adăugată o soluție apoasă de carbonat de sodiu 2M (0,84 ml, 14,3 mmoli) în DMF (20 ml) purjate în prealabil cu N₂, apoi a fost adăugat Pd(PPh₃)₄ (0,165 g, 0,14 mmoli). Reacția a fost apoi purjată suplimentar timp de 5 minute și a fost adăugat monoxid de carbon (10 bari), reacția a fost agitată timp de 3 ore la 120°C și peste noapte
20 la temperatura camerei. Reacția a fost turnată în apă și a fost extrasă cu EtOAc. Materialul insolubil a fost filtrat și dizolvat în DCM/MeOH. Filtratul a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat pentru a se obține 0,465 g (75%) de compus 9.

Prepararea compusului 12:



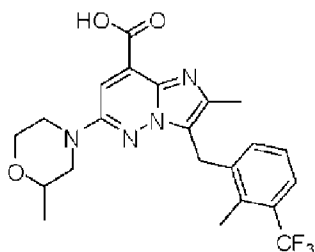
25 Compusul 12 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 9, folosind intermediar 73 ca materie primă (84%).
M.P.: > 260°C (Kofler)

Prepararea compusului 13:



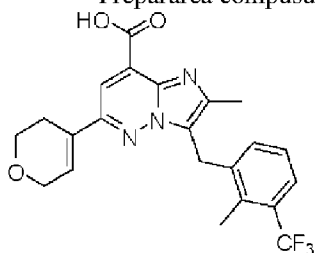
30 Compusul 13 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 9, folosind intermediar 74 ca materie primă (53%). M.P.: gumă la 95°C (Kofler)

Prepararea compusului 28:



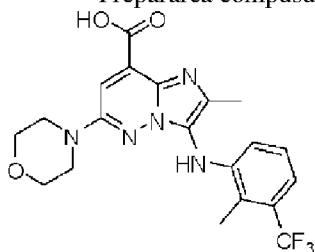
Compusul 28 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 9, folosind intermediar 75 ca materie primă (81%).
M.P.: 245°C (Kofler)

5 Prepararea compusului 29:



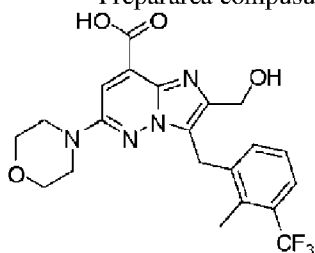
Compusul 29 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 9, folosind intermediar 76 ca materie primă (76%).
M.P.: 237°C (Kofler)

10 Prepararea compusului 36:



Compusul 36 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 9, folosind intermediar 94 ca materie primă (34%).
M.P.: 251°C (Kofler)

15 Prepararea compusului 22:

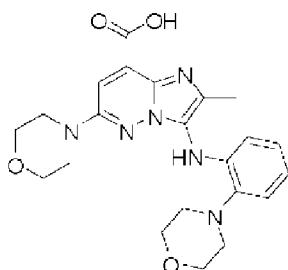


Un amestec de intermediar 86 (0,042 g, 0,08 mmoli), hidroxid de litiu monohidrat (0,017 g, 0,4 mmoli) în MeOH (3 ml) și apă (0,5 ml), a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 zile. Amestecul de reacție a fost evaporat, și reziduul a fost preluat cu apă, a fost acidificat cu o soluție de HCl 3N. Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu apă, apoi cu Et₂O, și a fost uscat pentru a se obține 0,045 g (89%) de compus 22.

M.P.: 252°C (DSC)

Prepararea compusului 86:

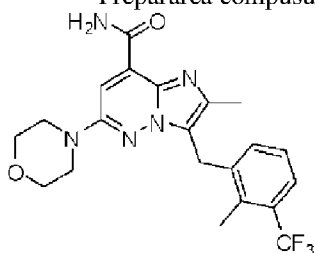
20



Compusul 86 a fost preparat în conformitate cu o procedură analogă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 9, folosind intermediar 218 și hidroxid de litiu monohidrat ca materii prime. Reziduul a fost preluat în apă, a fost extras cu DCM, a fost uscat și evaporat pentru a se obține 15 mg (52%, solid galben) de compus 86.

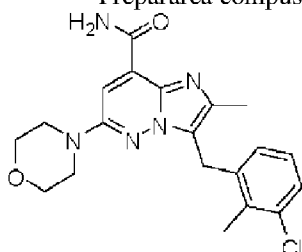
Exemplul B7

Prepararea compusului 10:



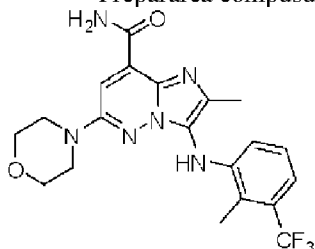
- 10 Intr-un tub sigilat, intermediar 72 (0,1 g, 0,22 mmoli) în amoniac în MeOH 7N (3 ml) au fost agitate peste noapte la 65°C. Amestecul a fost concentrat și preluat cu MeOH. Precipitatul a fost filtrat și spălat cu Et₂O pentru a se obține 0,043 g (45%) de compus 10, M.P.: 226°C (Kofler)

Prepararea compusului 11:



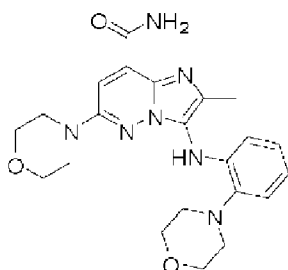
- 15 La o soluție de intermediar 68 (0,35 g, 0,92 mmoli) în THF (7 ml) și apă (0,5 ml), a fost adăugat hidrido(acid-kP dimetilfosfino)[hidrogen bis(dimetilfosfinito-kP)]platină(II) (0,79 g, 0,18 mmoli). Amestecul rezultat a fost încălzit la 95°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în apă și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (0,38 g) a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 0,33 g (90%) de compus 11. M.P.: 217°C (DSC)

Prepararea compusului 40:



- 25 Intr-un tub sigilat, intermediar 94 (0,35 g, 0,78 mmoli) în amoniac în MeOH 7N (4,5 ml) au fost agitate peste noapte la 100°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei, apoi a fost concentrat. A fost obținut un solid, a fost spălat cu Et₂O, a fost filtrat și uscat pentru a se obține un solid galben 0,172 g (51%) de compus 40,

Prepararea compusului 87:

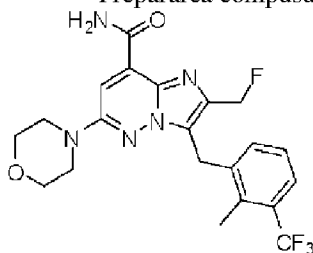


Compusul 87 a fost preparat în conformitate cu o procedură analogă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 40, folosind intermediar 218 și amoniac (7N în MeOH) ca materie primă. Solidul a fost spălat cu dietileter și a fost uscat pentru a se obține 200 mg (86%, solid galben) de compus 87.

5

Exemplul B8

Prepararea compusului 16:



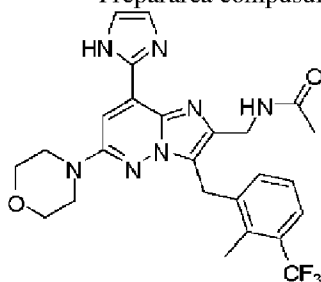
Trifluorură de dietilaminosulf (0,0053 ml; 0,40 mmoli) a fost adăugată prin picurare la un amestec de compus intermediar 15 (0,036 g, 0,080 mmoli) în DCM (1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. A fost adăugată o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 , și au fost agitate timp de 20 de minute. Stratul organic a fost extras, a fost uscat pe $MgSO_4$, a fost filtrat și evaporat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 24 g, gradient de la 100% DCM până la 98% DCM 2% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,026 g (72%) de compus 16. M.P.: 200°C (Kofler)

10

15

Exemplul B9

Prepararea compusului 18:



N-butyllitiu (1,07 mL (1,6 M în hexani); 1,72 mmoli) a fost adăugată prin picurare la -78°C la o soluție de *N,N*-dimetilimidazol-1-sulfonamidă (301 mg; 1,72 mmoli) în THF (5,3 ml), și amestecul de reacție a fost agitat timp de 30 minute. A fost adăugată o soluție de clorură de zinc (3,4 mL (1 M în THF); 3,44 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei pe parcursul a 30 de minute. Soluția a fost adăugată la un amestec degazat în prealabil de intermediar 37 (0,197 g; 0,34 mmoli) și $Pd(PPh_3)_4$ (0,040 g; 0,03 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte, a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM, și a fost stins cu o soluție apoasă de 10% K_2CO_3 . Amestecul a fost filtrat printr-un strat de Celite® și a fost spălat cu EtOAc. Filtratul a fost extras cu EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe $MgSO_4$, a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul (0,384 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm , 40 g, gradient de la 96% DCM 4% CH_3OH 0,1% NH_4OH , până la 83% DCM 17% CH_3OH 0,1% NH_4OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (0,057 g; 32%) a fost cristalizat din Et_2O . Precipitatul a fost filtrat și uscat obținându-se 0,043 g (24%) de compus 18. M.P.: 247°C (Kofler).

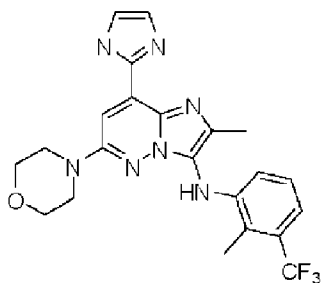
20

25

30

35

Prepararea compusului 34:

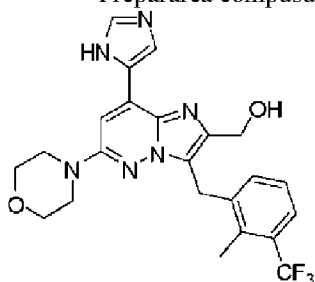


Compusul 34 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 18, folosind intermediar 92 ca materie primă (36%). M.P.: 210°C (Kofler)

5

Exemplul B10

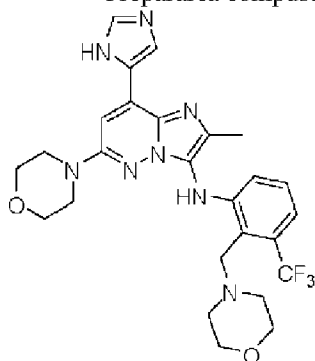
Prepararea compusului 19:



Intermediar 41 (0,4 g; 0,69 mmoli) a fost dizolvat în dioxan (12 ml), și a fost adăugată o soluție apoasă de HCl 6N (4,5 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM/MeOH (80/20) și a fost alcalinizat cu o soluție apoasă de 10% K₂CO₃. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (0,3 g) a fost cristalizat din ACN. Precipitatul (0,227 g) a fost solubilizat la reflux în EtOH timp de 20 minute. Încălzirea a fost oprită, și amestecul a fost răcit peste noapte la temperatura camerei. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 0,168 g (52%) de solid galben pal de compus 19. M.P.: 223°C (DSC). Filtratul a fost evaporat. Reziduul (0,070 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, 4 g, gradient de la 95% DCM 5% CH₃OH 0,1% NH₄OH, până la 90% DCM 10% CH₃OH 1% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare pentru a se obține 0,013 g (4%) de compus 19 suplimentar.

20

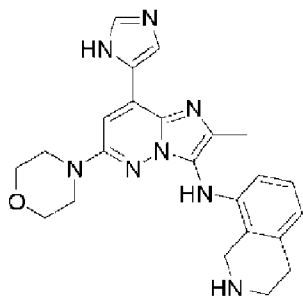
Prepararea compusului 41 (vezi și A37, reacție pentru intermediarul 111):



Compusul 41 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 19, folosind intermediar 111 ca materie primă (24%). M.P.: 154°C (Kofler)

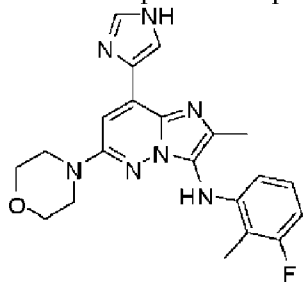
25

Prepararea compusului 42:



Compusul 42 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 19, folosind intermediar 112 ca materie primă (13%). M.P.: 158°C (Kofler)

Prepararea compusului 50 (vezi, de asemenea, A37, reacție pentru intermediarul 130):



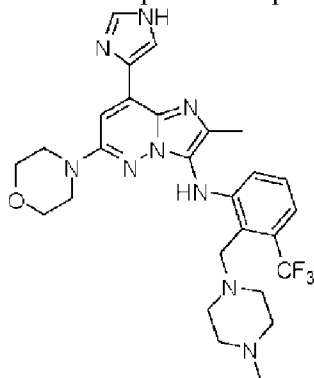
5

Un amestec de intermediar 130 / compus 50 (212 mg; 0,41 mmoli) a fost dizolvat în HCl 6N (2,7 ml) și 1,4-dioxan (6,9 ml). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C timp de 2 ore. Amestecul a fost răcit la temperatura camerei, a fost diluat cu DCM și a fost alcalinizat cu o soluție apoasă de 10% K₂CO₃ la 0°C. Amestecul a fost extras cu DCM (3x). Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și solventul a fost evaporat. Reziduul (207 mg) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (silice simplă sferică 5 μm 150x30,0 mm, gradient de la 97% DCM, 3% MeOH (+10% NH₄OH) până la 87% DCM, 13% MeOH (+10% NH₄OH)). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 26 mg (15%) de ulei galben. Această fracție a fost recristalizată cu dietileter. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 13 mg (8%, solid galben) de compus 50, M.P.: > 260°C (Kofler).

10

15

Prepararea compusului 57 (vezi, de asemenea, A37, reacția pentru intermediarul 151):

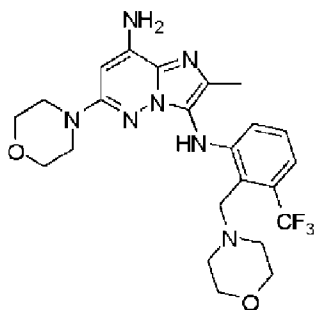


Compusul 57 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 50, folosind intermediar 151 ca materie primă (7%).

20

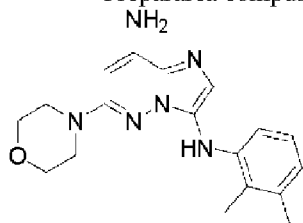
Exemplul B11

Prepararea compusului 38:



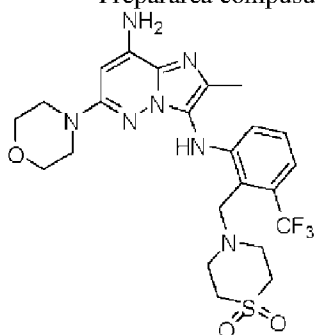
- 5 In azot, într-un tub sigilat, la un amestec de intermediar 81 (0,13 g, 0,42 mmoli), intermediar 83 (0,13 g, 0,5 mmoli) și terț-butoxid de sodiu (0,080 g, 0,83 mmoli) în dioxan (1,4 ml), au fost degazate în prealabil cu azot, apoi au fost adăugate Pd₂dba₃ (0,038 g, 0,042 mmoli) și 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (0,025 mg, 0,083 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost solubilizat în EtOAc. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul (0,250 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 15-40 μm, gradient de 98% DCM 2% CH₃OH 0,1% NH₄OH până la 87% DCM 13% CH₃OH 1,3% NH₄OH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la
- 10 uscare pentru a se obține 0,006 g (3%) de compus 38.

Prepararea compusului 39:



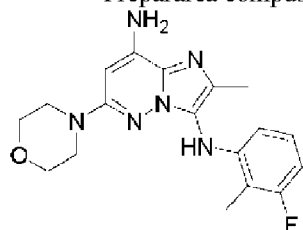
- 15 Compusul 39 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind intermediar 81 ca materie primă (5%).

Prepararea compusului 43:



Compusul 43 a fost obținut în timpul preparării intermediarului 116 (31%).
M.P.: gumă la 167°C (Kofler).

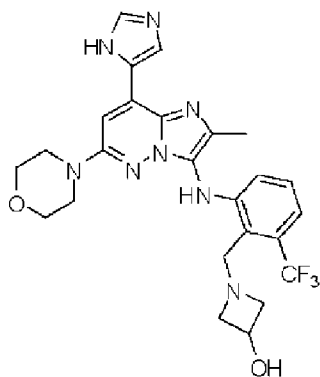
Prepararea compusului 44:



- 20 Compusul 44 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind intermediar 115 și 3-fluor-2-metilbenzenamină ca materii prime (38%). M.P.: gumă la 232°C (Kofler).

25 Exemplul B12

Prepararea compusului 46:

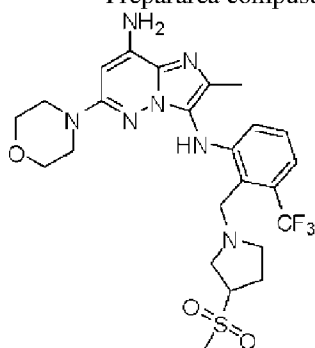


0.2 II COOH

TBAF (1 M în THF) (2,8 ml; 2,86 mmoli) a fost adăugat la 5°C la o soluție de intermediar 120 / intermediar 121 (613 mg; 0,95 mmoli) în THF (10 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore, a fost diluat cu DCM, și a fost adăugată soluție apoasă de 10% K₂CO₃. Amestecul a fost filtrat prin Chromabond®, și stratul organic a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 30 g; gradient de la 10% MeOH, 90% DCM până la 15% MeOH, 85% DCM). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (93 mg) a fost purificat prin cromatografie în fază inversă (C18 5 μm 30 × 150mm; gradient de la 80% NH₄HCOO 0,6 g/l, 20% MeOH până la 0% NH₄HCOO 0,6 g/l, 100% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (42 mg; 8%) a fost preluat cu DiPE / pentan, și precipitatul a fost filtrat și uscat obținându-se 34 mg (7%) de compus 46. M.P.: gumă la 140°C (Kofler).

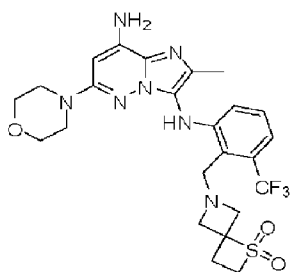
Exemplul B13

Prepararea compusului 47:



Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 115 (0,15 g; 0,41 mmoli), intermediar 123 (0,198 g; 0,61 mmoli) și terț-butoxid de sodiu (0,079 g; 0,82 mmoli) în toluen (3 ml) a fost degazat în N₂. Apoi au fost adăugate Pd₂(dba)₃ (0,037 mg; 0,04 mmoli) și 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenil (0,024 mg; 0,08 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă și a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Stratul organic a fost extras cu DCM, a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat până la uscare. Reziduul (385 mg) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH 15 μm, 25 g; gradient de la 100% DCM până la 90% DCM, 10% MeOH, 0,5% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat. Reziduul (145 mg) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform 40 g, fază mobilă: 42% heptan, 8% MeOH (+10% NH₄OH), 50% EtOAc). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 57 mg de compus 47 (25%).

Prepararea compusului 53 (vezi, de asemenea, A39, reacție pentru intermediarul 138):

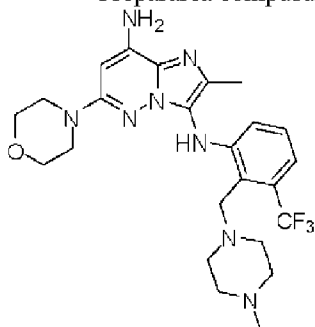


Intr-un tub sigilat, un amestec de intermediar 115 (100 mg; 0,27 mmoli), intermediar 137 (110 mg; 0,34 mmoli) și terț-butoxid de sodiu (52 mg; 0,55 mmoli) în toluen (2 ml), a fost degazat în N₂. Apoi au fost adăugate Pd₂(dba)₃ (25 mg; 0,03 mmoli) și 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (16 mg; 0,05 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit peste noapte la 100°C. Amestecul a fost răcit până la temperatura camerei, apoi a fost turnat în apă și a fost filtrat printr-un strat de Celite®. Stratul organic a fost extras cu DCM, a fost separat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat până la uscare. Reziduul (338 mg) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH 15 μm, 25 g, gradient de la 100% DCM până la 90% DCM, 10% MeOH, 0,5% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 46 mg (31%). Această fracție a fost liofilizată pentru a se obține 36 mg (24%) de compus 53.

Cale alternativă:

Compusul 53 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 45, folosind intermediar 138 ca materie primă (81%).

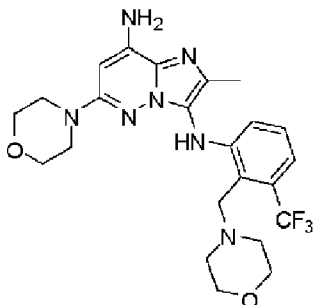
Prepararea compusului 58:



Compusul 58 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 47, folosind intermediar 150 și intermediar 115 ca materie primă (5%).

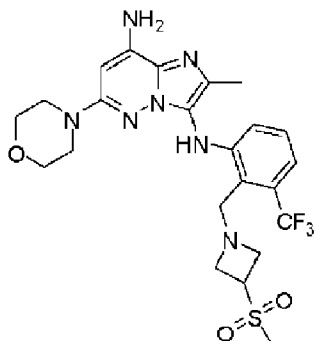
Exemplul B14

Prepararea alternativă a compusului 38



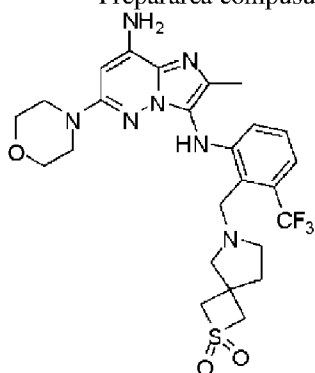
Un amestec de intermediar 117 (100 mg; 0,18 mmoli) și clorură de zinc (150 mg; 1,10 mmoli) în EtOH (3 ml) a fost agitat la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% K₂CO₃ și a fost diluat cu EtOAc. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄ și a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul (90 mg) a fost purificat în fază inversă (C18 5 μm 300×150mm, gradient de la 65% NH₄HCO₃ 0,5%, 35% ACN până la 25% NH₄HCO₃ 0,5%, 75% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 73 mg (81%) de compus 38.

Prepararea compusului 48:



Compusul 48 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind intermediar 126 ca materie primă (49%).

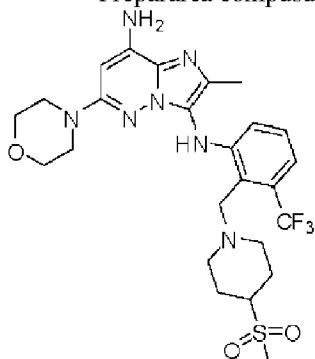
Prepararea compusului 49:



5

Compusul 49 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind intermediar 129 ca materie primă (63%).

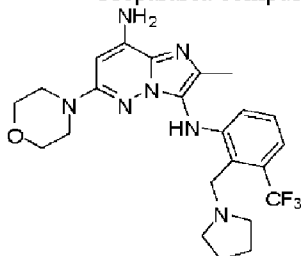
Prepararea compusului 54 (vezi, de asemenea, A39, reacție pentru intermediarul 141):



10

Compusul 54 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind un amestec de intermediar 141 și compus 54 ca materie primă (58%).

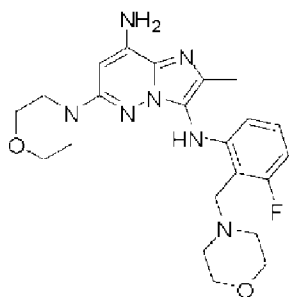
Prepararea compusului 62 (vezi și A39, reacție pentru intermediarul 162):



15

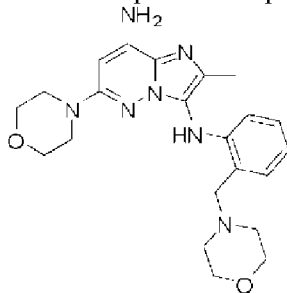
Compusul 62 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind un amestec de intermediar 162 și compus 62 ca materie primă (5%). M.P.: 201°C (Kofler).

Prepararea compusului 63 (vezi, de asemenea, A39, reacție pentru intermediarul 163):



Compusul 63 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind un amestec de intermediar 163 și compus 63 ca materie primă (24%). M.P.: 120°C (gumă, Kofler).

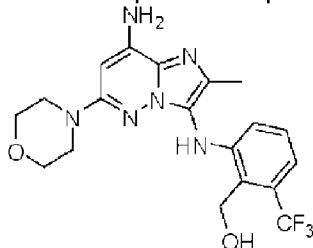
5 Prepararea compusului 69:



Compusul 69 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 38, folosind intermediar 179 ca materie primă (50%).

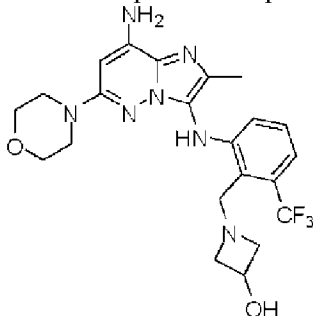
10 Exemplul B15

Prepararea compusului 51:



TBAF (1 M în THF) (0,19 ml; 0,19 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 133 (89 mg; 0,17 mmoli) în 1,4-dioxan (1 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore, a fost diluat cu DCM și a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% K₂CO₃. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat. Reziduul (160 mg) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (silice simplă sferică 5 μm 150x30,0 mm, gradient de la 98% DCM, 2% MeOH (+10% NH₄OH) până la 87% DCM, 13% MeOH (+10% NH₄OH)). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 47 mg (67%) de compus 51.

20 Prepararea compusului 52:

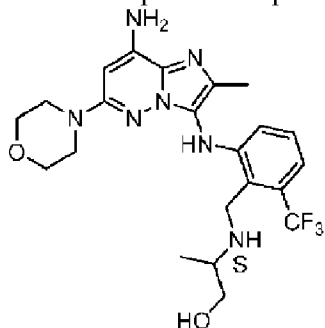


TBAF (1 M în THF) (0,12 ml; 0,12 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 135 (131 mg; 0,22 mmoli) în 1,4-dioxan (0,64 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore, a fost diluat cu DCM și a fost turnat într-o soluție apoasă de 10% K₂CO₃. Stratul organic a fost decantat, a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și concentrat. Reziduul (140 mg) a fost purificat în fază inversă (C18 5 μm 300x150mm, gradient de la 65% NH₄HCO₃ 0,5%

25

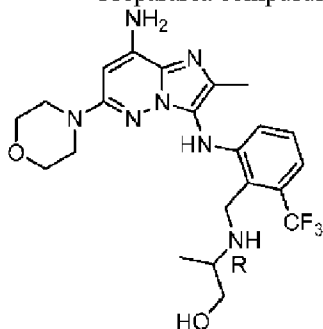
apos, 35% ACN până la 25% NH_4HCO_3 0,5% apos, 75% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 30 mg (28%) de compus 52.

Prepararea compusului 55:



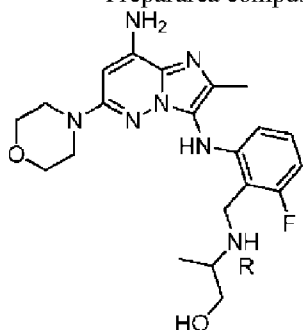
- 5 Compusul 55 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 52, folosind intermediar 144 ca materie primă (20%).

Prepararea compusului 56:



- 10 Compusul 56 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 52, folosind intermediar 148 ca materie primă (8%).

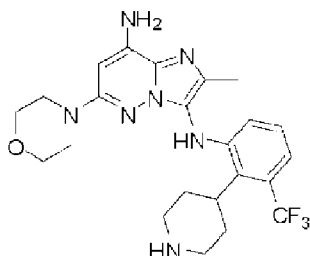
Prepararea compusului 71:



- 15 TBAF (1 M în THF) (0,293 ml; 0,29 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de intermediar 186 (0,145 g; 0,27 mmoli) în THF (4 ml) la temperatura camerei, și soluția a fost agitată la această temperatură peste noapte. Amestecul a fost turnat în apă și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (0,165 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform 15-40 μm , 40 g: gradient de la 100% DCM până la 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost filtrat și uscat în vid
- 20 pentru a se obține 0,015 g (13%) de compus 71.

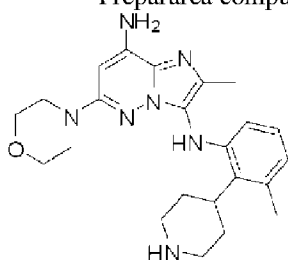
Exemplul B16

Prepararea compusului 59:



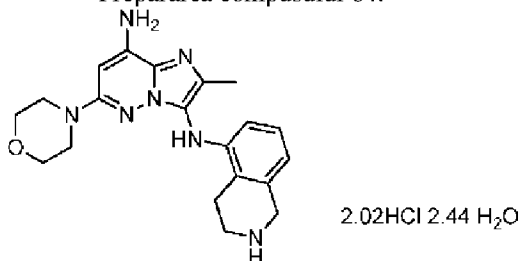
Un amestec de intermediar 156 (0,22 g; 0,38 mmoli) și HCl 3N (1,5 ml) și 1,4-dioxan (4 ml) a fost încălzit la 50°C timp de 2 ore. Amestecul a fost turnat în H₂O și a fost alcalinizat cu K₂CO₃. Produsul a fost extras cu DCM. Apoi, stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul (0,18 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (silice simplă sferică 5 μm 150x30,0 mm, gradient de la 95% DCM, 5% MeOH (+10% NH₄OH) până la 82% DCM, 18% MeOH (+10% NH₄OH)). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (0,06 g) a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost filtrat și uscat în vid pentru a se obține 0,05 g (28%) de compus 59. M.P.: > 250°C (kofler).

Prepararea compusului 60:



Compusul 60 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 59, folosind intermediar 159 ca materie primă (24%). M.P.: 254°C (Kofler).

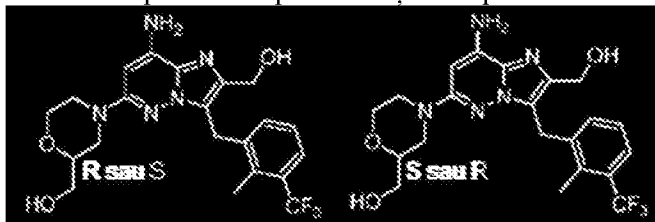
Prepararea compusului 64:



Un amestec de intermediar 164 (185 mg; 0,39 mmoli) și HCl (4M în dioxan) (2,3 ml) și 1,4-dioxan (23 ml) a fost încălzit la 70°C timp de 2 ore. Ulterior, amestecul a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost triturat în diizpropileter. Precipitatul a fost filtrat și uscat în vid pentru a se obține 140 mg (73%) de compus 64.

Exemplul B17:

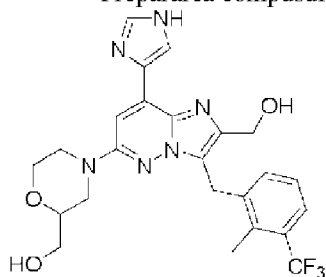
Prepararea compusului 65 și a compusului 66:



HCl (1 M în apă) (0,554 ml; 0,55 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 171 (80 mg; 0,11 mmoli) în acetonă (1,1 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 18 ore. Amestecul a fost evaporat în vid. Reziduul (88 mg, ulei portocaliu) a fost solubilizat în acetonă (1,1 ml) și a fost adăugat HCl (1 M în apă) (0,554 ml; 0,55 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la rt pe parcursul sfârșitului de săptămână. Amestecul a fost stins cu NaOH (1M în apă) (1,11 ml; 1,11 mmoli), și a fost evaporat în vid. Reziduul (103 mg; solid portocaliu) a fost triturat în DCM/MeOH (1:1) și a fost îndepărtat prin filtrare. Filtratul a fost evaporat în vid. Reziduul (74 mg, solid bej) a fost purificat în fază inversă (C18 5 μm 300x150mm, gradient de la 85% (NH₄HCO₃ 0,5% apos), 15% ACN până la 45% (NH₄HCO₃ 0,5% apos), 55% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost

evaporat. Reziduul (25 mg, solid bej) a fost solubilizat în ACN/MeOH (1:1) (3 ml), a fost suplimentat cu apă (12 ml) și a fost liofilizat pentru a se obține 24 mg (solid pufos alb) de fracțiune 1, Fracțiunea 1 a fost purificată prin SFC chirală (Lux cellulose 2 5 μ m 250) $\square$ 21,2mm, Faza mobilă: 55% CO₂, 45% EtOH (0,3% iPrNH₂). Fracțiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 2 fracțiuni care au fost solubilizate în MeOH (2 ml), au fost suplimentate cu apă (16 ml), și au fost liofilizate pentru a se obține 9 mg (16%, solid alb pufos) de compus 65 și 6 mg (11%, solid pufos alb) de compus 66.

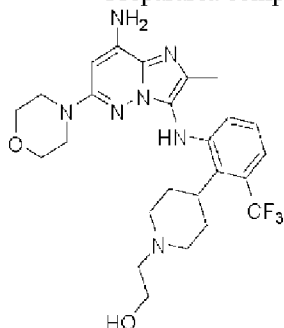
Prepararea compusului 68:



- 10 HCl (6M în apă) (0,217 ml; 1,30 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 178 (210 mg; 0,26 mmoli) în THF (2,6 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C peste noapte. A fost adăugat EtOAc, și amestecul a fost alcalinizat cu NaHCO₃. Emulsia rezultată a fost filtrată pe o frită de sticlă. Solidul (90 mg, solid bej) a fost colectat, apoi a fost triturat în MeOH/EtOAc (1:1) fierbinte, și a fost filtrat. Solidul (40 mg, solid alb alb) a fost purificat în faza inversă (C18 5 μ m 30 $\square$ 150mm, gradient de la 25% (NH₄HCO₃ 0,5% apos pH10), 75% ACN până la 65% (NH₄HCO₃ 0,5% apos pH10), 35% ACN). Fracțiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat. Reziduul a fost solubilizat în MeOH (2 ml), a fost suplimentat cu apă (20 ml), și a fost liofilizat pentru a se obține 18 mg (14%, solid pufos alb) de compus 68.

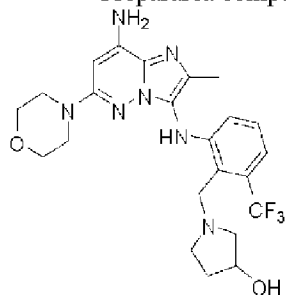
20 Exemplul B18:

Prepararea compusului 73:



- 25 HCl (1 M în apă) (8,51 ml; 8,51 mmoli) a fost adăugat prin picurare la o soluție de un amestec de intermediari 194 și 195 (0,55 g; 0,87 mmoli) în THF (33 ml) la temperatura camerei. Soluția a fost agitată la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul a fost turnat în apă, a fost alcalinizat cu K₂CO₃ solid și a fost extras cu DCM/MeOH (90/10). Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat, și solventul a fost evaporat. Reziduul (0,6 g) a fost purificat imediat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, 40 g; gradient: de la 98% DCM, 2% MeOH până la 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Fracțiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul (0,368 g) a fost cristalizat din DIPE (și 5% ACN). Precipitatul a fost filtrat și uscat în vid pentru a se obține 0,278 g (62%) de compus 73. M.P.:252°C (DSC).

Prepararea compusului 74:

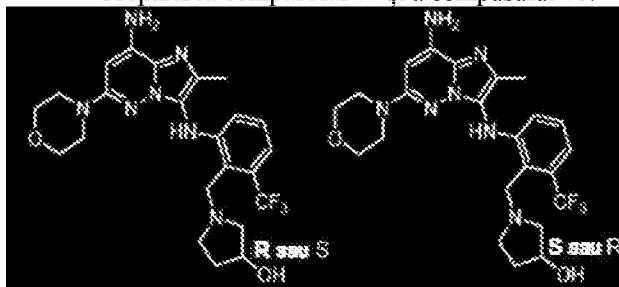


Compusul 74 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru

sinteza compusului 73, folosind intermediar 199 ca materie primă (67%). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte.

Exemplul B19:

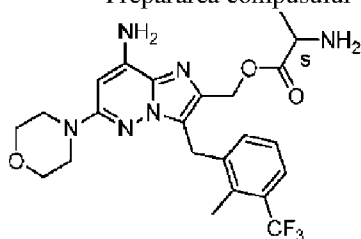
5 Prepararea compusului 77 și a compusului 78:



10 O parte din compusul 74 a fost purificată prin SFC chiral (CHIRALPAK AD-H, 5 μ m 250x20 mm; fază mobilă: 85% CO₂, 15% amestec de EtOH / iPrOH 50/50 v/v (+0,3% iPrNH₂). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 2 fracțiuni (140 mg și 130 mg). Fiecare fracțiune a fost preluată cu DIPE/ACN (picături). Precipitatele au fost filtrate și uscate în vid la 50°C timp de 3 ore pentru a se obține 99 mg (30%) de compus 77 (M.P.: 134°C (gumă, K)) și 106 mg (32%) de compus 78 (M.P.: 132°C, (gumă, K)).

Exemplul B20:

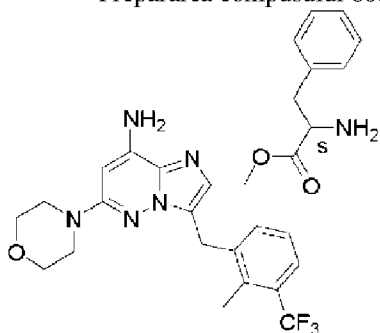
15 Prepararea compusului 79:



2.09 HCl 0.84 H₂O

20 La 0°C, HCl (4M în dioxan) (806 μ l; 3,22 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 205 (191 mg; 0,32 mmoli) în ACN (7 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 1 oră, și la rt peste noapte. Soluția a fost evaporat până la uscare. A fost adăugat Et₂O, și precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 97 mg (52%) de compus 79. M.P.: 185°C (Kofler).

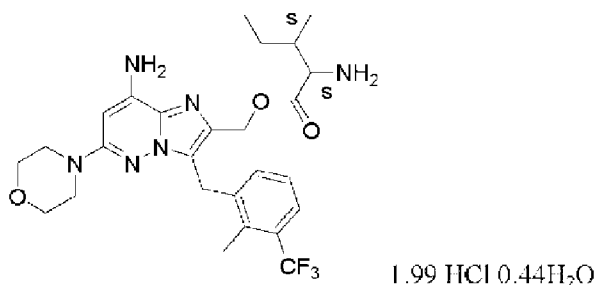
Prepararea compusului 80:



1.91 HCl 0.73 H₂O

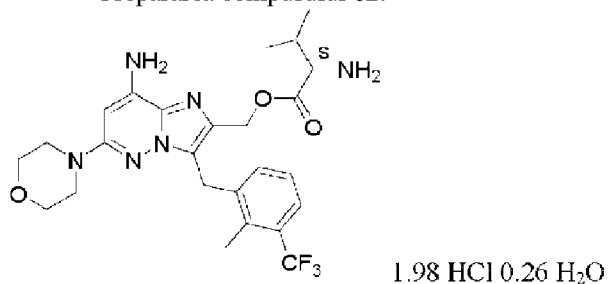
25 La 0°C, HCl (4M în dioxan) (290 μ l; 1,16 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 206 (155 mg; 0,23 mmoli) în ACN (7 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 30 min, și la rt timp de 3 ore. Soluția a fost evaporată până la uscare. A fost adăugat Et₂O, și precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 103 mg (68%) de compus 80. M.P.:174°C (Kofler).

Prepararea compusului 81:



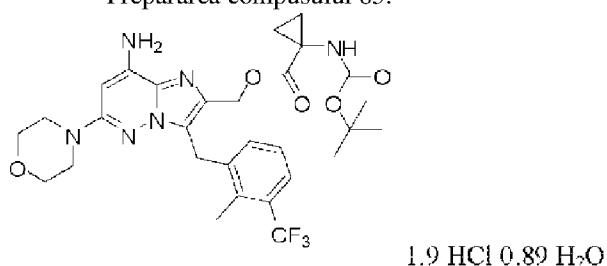
Compusul 81 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 80, folosind intermediar 207 ca materie primă (72%; 111 mg). M.P.: 244°C (Kofler).

5 Prepararea compusului 82:



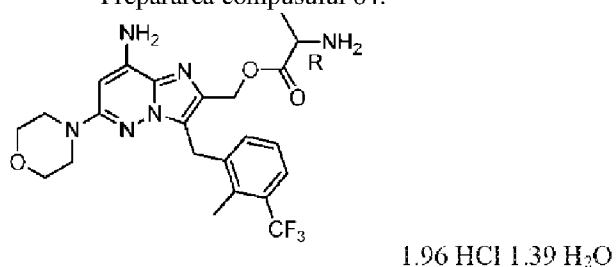
Compusul 82 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 80, folosind intermediar 208 ca materie primă (83%; 129 mg). M.P.: 220°C (Kofler).

10 Prepararea compusului 83:



Compusul 83 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 80, folosind intermediar 209 ca materie primă (59%; 58 mg). M.P.: 216°C (Kofler).

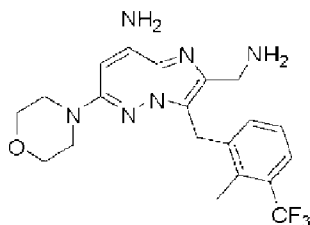
15 Prepararea compusului 84:



La rt, HCl (4M în dioxan) (1,2 ml; 4,64 mmoli) a fost adăugat la o soluție de intermediar 210 (550 mg; 0,93 mmoli) în ACN (24 ml). Amestecul de reacție a fost agitat la rt peste noapte. Un precipitat a fost filtrat și uscat, obținându-se 521 mg de fracțiune 1. A fost adăugat EtOH (13 ml), și soluția a fost încălzită până la dizolvare timp de 20 min. Apoi soluția a fost răcită, și precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 291 mg (53%) de compus 84. M.P.: 177°C (DSC).

Exemplul B21:

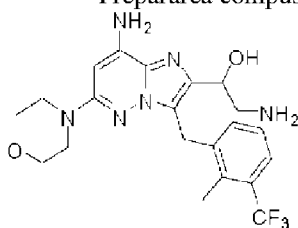
Prepararea compusului 85:



- Hidrazină monohidrat (55 μ l; 0,90 mmoli) a fost adăugată la o suspensie de intermediar 212 (135 mg; 0,25 mmoli) în EtOH (3,5 ml) la rt. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C peste noapte. Amestecul a fost răcit până la rt. Apoi a fost adăugat DCM, și amestecul a fost agitat la rt timp de 10 min. Substanța insolubilă a fost filtrată și spălată cu DCM/MeOH (90/10) (3x). Filtratul a fost evaporat. Reziduul (93 mg, solid brun) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (silice simplă sferică 5 μ m 150x30,0 mm; gradient: de la 98% DCM, 2% MeOH, 0,2% NH_4OH până la 87% DCM, 13% MeOH, 1,3% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat pentru a se obține 23 mg (22%) de compus 85. M.P.: 191°C (Kofler).
- 10 Cale alternativă: hidrazină monohidrat (0,93 ml; 9,75 mmoli) a fost adăugată la o suspensie de intermediar 215 (697 mg; 0,98 mmoli) în EtOH (10 ml) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C peste noapte, a fost răcit până la rt și a fost diluat cu DCM. Stratul organic a fost spălat cu apă, a fost uscat pe MgSO_4 , a fost filtrat și evaporat până la uscare. Reziduul a fost preluat cu ACN, și precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu dietileter și uscat pentru a se obține 210 mg (51%) de compus 85.
- 15

Exemplul B22:

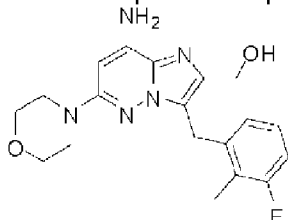
Prepararea compusului 91:



- 20 Borohidru de sodiu (0,217 g; 5,74 mmoli) a fost adăugată în porții la o soluție de intermediar 228 (0,23 g; 0,48 mmoli) și clorură de nichel(II) anhidru (62 mg; 0,48 mmoli) în MeOH (10 ml) la 0°C. Soluția a fost agitată la 0°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață, și stratul apos a fost extras cu DCM (3x). Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe MgSO_4 și evaporate până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH 20-45 μ m; 27 g; gradient: de la 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH_4OH până la 80% DCM, 20% MeOH, 0,1% NH_4OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (0,15 g) a fost cristalizat din DIPE și ACN (90/10). Precipitatul a fost filtrat și uscat in vid pentru a se obține 0,114 g (53%) de compus 91.
- 25

Exemplul B23:

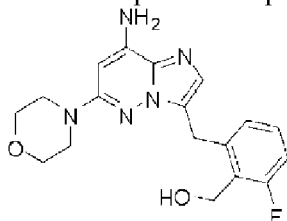
Prepararea compusului 93:



- HCl (1 M în H_2O) (2,9 ml) a fost adăugat la o soluție de intermediar 233 (180 mg; 0,28 mmoli) în THF (10 ml), și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la rt. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață, a fost alcalinizat cu o soluție apoasă de NaHCO_3 și a fost extras cu EtOAc. Un material insolubil a fost filtrat și uscat pentru a se obține o fracțiune A de 56 mg (54%) de compus 93. Stratul organic a fost decantat și separat. Stratul apos a fost extras de două ori cu EtOAc. Straturile organice combinate au fost spălate cu soluție salină, au fost uscate pe MgSO_4 , au fost filtrate și evaporate până la uscare. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 4 g; gradient: de la 100% DCM până la 1% NH_4OH , 10% MeOH, 90% DCM). Frațiunile pure au fost colectate și evaporate până la uscare. Reziduul a fost combinat cu fracțiunea A, și amestecul a fost
- 35
- 40

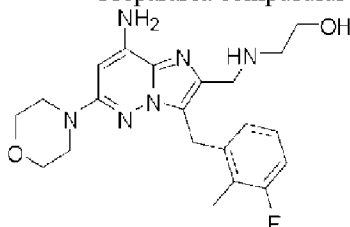
suspendat în dietileter. Precipitatul a fost filtrat și uscat pentru a se obține 74 mg (72%) de compus 93. M.P.: 241°C (DSC).

Prepararea compusului 94:



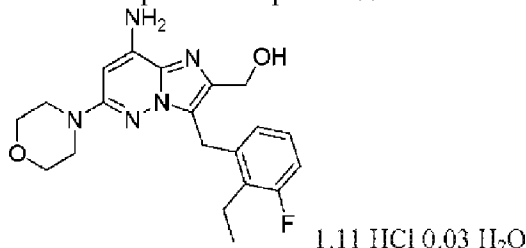
- 5 Intr-un balon cu fund rotund, intermediar 238 (80 mg; 0,13 mmoli) a fost diluat în THF (3 ml). Apoi a fost adăugat prin picurare HCl (1 M în H₂O) (1,3 ml; 1,3 mmoli). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 3 ore, apoi a fost încălzit la 60°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață, a fost neutralizat cu K₂CO₃, și stratul apos a fost extras de două ori cu DCM. Straturile organice au fost combinate, au fost uscate pe MgSO₄ și evaporate. Reziduul (0,1 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform; 15-40 μm; 24 g; gradient: de la 100% DCM până la 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 8 mg (17%) de compus 94. M.P.: 201°C (DSC).

Prepararea compusului 97:



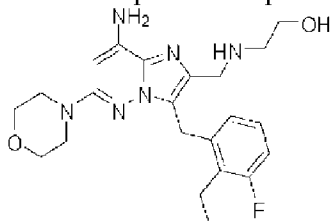
- 15 Compusul 97 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 93, folosind intermediar 251 ca materie primă (37 mg, 35%). M.P.: 178°C (K). Amestecul de reacție a fost realizat în Me-THF.

Prepararea compusului 99:



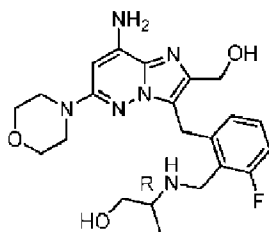
- 20 Compusul 99 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 93, folosind un material intermediar 256 ca materie primă (62 mg, 46%). M.P.: 236°C (K). Amestecul de reacție a fost realizat în Me-THF.

Prepararea compusului 101:



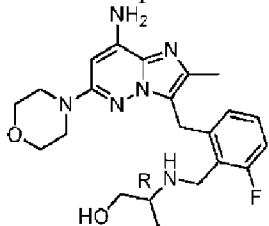
- 25 Compusul 101 a fost preparat în conformitate cu o procedură analoagă, așa cum a fost descris pentru sinteza compusului 93, folosind intermediar 262 ca materie primă (51 mg, 36%). M.P.: 148°C (K). Amestecul de reacție a fost realizat în Me-THF.

Prepararea compusului 102:



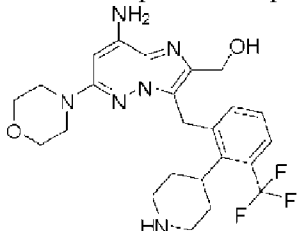
Un amestec de intermediar 26 (0,873 g; 1,196 mmoli) în HCl 37% (5 ml) în MeOH (15 ml) a fost agitat timp de 16 ore la 60°C. Solventul a fost evaporat în vid. Produsul brut a fost preluat în metanol, și NaHCO₃ a fost adăugat cu grijă până la pH bazic. Sărurile au fost filtrate și filtratul a fost evaporat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 75% DCM 25% MeOH). Frațiunile care conțin produsul au fost colectate și evaporate până la uscare. Uleiul a fost tratat cu dietileter până la formarea unui solid alb. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare, și a fost uscat în vid pentru a se obține 0,3 g (56%) de compus 102 sub forma unui reziduu alb. M.P.: 175,6°C (DSC).

Prepararea compusului 103:



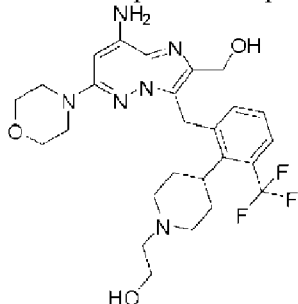
Intermediar 275 (1,92 g; 3,2 mmoli) a fost dizolvat într-o soluție de HCl în MeOH 6M (50 ml), și au fost încălzite la 65°C peste noapte. Produsul brut a fost uscat în vid, și produsul brut a fost neutralizat cu Ca₂CO₃ până la pH=8. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 80% DCM 20% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (0,59 g) a fost preluat cu ACN și a fost sonicat timp de 5 min. Precipitatul a fost filtrat, a fost spălat cu DIPE și uscat în vid pentru a se obține 0,285 g (21%) de compus 103. M.P.: 176,13°C (DSC)

Prepararea compusului 104:



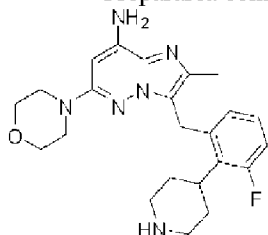
Un amestec de intermediar 279 (0,07 g; 0,128 mmoli) în HCl 12N (2 ml) a fost refluxat timp de 1 oră și 30 min. Amestecul a fost turnat în apă cu gheață, a fost alcalinizat cu K₂CO₃ solid și a fost extras cu DCM. Stratul organic a fost uscat pe MgSO₄, a fost filtrat și a fost evaporat până la uscare. Reziduul (0,06 g) a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 98% DCM, 2% MeOH până la 80% DCM, 20% MeOH, 0,1% NH₄OH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat în fază inversă (faza staționară: X-Bridge-C18 5 μm 300x150mm, faza mobilă: gradient de la 85% NH₄HCO₃ 0,2%, 15% ACN până la 45% NH₄HCO₃ 0,2%, 55% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 4 mg (6%) de compus 104.

Prepararea compusului 105:



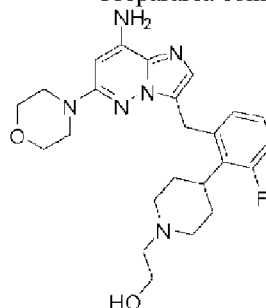
O soluție de HCl 4N în dioxan (2 ml) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 280 (0,24 g, 0,34 mmoli) în MeOH (2 ml) la temperatura camerei. Soluția a fost încălzită la 55°C timp de 2 ore. A fost adăugat HCl 12N (0,5 ml), și soluția a fost încălzită la 60°C peste noapte. Soluția a fost evaporată până la uscare. Reziduul (0,36 g) a fost purificat în fază inversă (faza staționară: X-Bridge-C18 5 μm 30[□]150mm, faza mobilă: gradient de la 75% NH₄HCO₃ 0,2%, 25% ACN până la 35% NH₄HCO₃ 0,2%, 65% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul (0,096 g, randament = 53%) a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat în vid. Solidul (0,078 g) a fost purificat prin SFC achirală (faza staționară: AMINO 6 μm 150x21,2 mm, faza mobilă: 80% CO₂, 20% MeOH (0,3% iPrNH₂)). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,065 g (36%) de compus 105. M.P.: 249°C (DSC)

Prepararea compusului 106:



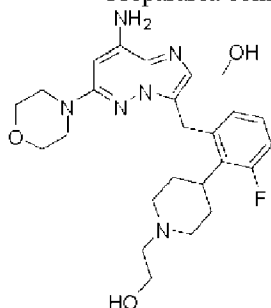
O soluție de HCl 4N în dioxan (14,78 ml; 59,147 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 283 (2,24 g; 3,86 mmoli) în MeOH (3 ml) la temperatura camerei. Soluția a fost încălzită la 55°C timp de 2 ore. Solvenții au fost evaporați la presiune redusă. Reziduul (0,325 g) a fost purificat în fază inversă (faza staționară: X-Bridge-C185μm 30[□]150mm, faza mobilă: gradient de la 85% NH₄HCO₃ 0,2%, 15% ACN până la 45% NH₄HCO₃ 0,2%, 55% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 1,32 g (80%) de compus 106. M.P.: 189°C (DSC)

Prepararea compusului 107:



O soluție de HCl 4N în 1,4-dioxan (3 ml; 12 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 285 (0,5 g; 0,783 mmoli) în MeOH (3 ml) la temperatura camerei. Soluția a fost încălzită la 55°C timp de 2 ore. Solvenții au fost evaporați la presiune redusă. Reziduul (0,325 g) a fost purificat în fază inversă (faza staționară: X-Bridge-C185μm 30[□]150mm, faza mobilă: gradient de la 85% NH₄HCO₃ 0,2%, 15% ACN până la 45% NH₄HCO₃ 0,2%, 55% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,139 g (38%) de compus 107. M.P.: 139°C (DSC)

Prepararea compusului 108:



O soluție de HCl 4N în 1,4-dioxan (3 ml) a fost adăugată prin picurare la o soluție de intermediar 289 (0,797 g, 1,217 mmoli) în MeOH (3 ml) la temperatura camerei. Soluția a fost încălzită la 55°C timp de 2 ore. A fost adăugat HCl 12N (1 ml), și soluția a fost încălzită la 60°C peste noapte până când soluția a fost evaporată. Reziduul a fost purificat în fază inversă (faza staționară: X-Bridge-C18 5 μm 30[□]150mm, Faza mobilă: Gradient de 90% NH₄HCO₃ 0,2%, 10% ACN până la 60% NH₄HCO₃ 0,2%,

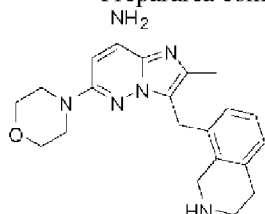
40% ACN). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,064 g de un prim reziduu și 0,14 g de un al doilea reziduu.

Primul reziduu (0,064 g) a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat in vid pentru a se obține 0,038 g (6%) de un prim lot de compus 108.

- 5 Al doilea reziduu (0,14 g) a fost cristalizat din DIPE. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat in vid pentru a se obține 0,134 g (23%) de un al doilea lot de compus 108.

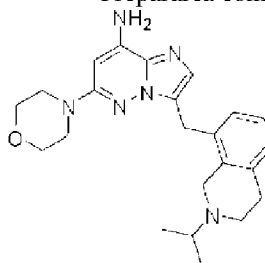
randament general = 29%

Prepararea compusului 109:



- 10 Intermediar 292 (0,667 g; 1,21 mmoli) a fost dizolvat într-o soluție de HCl în MeOH 6M (16,67 ml), și amestecul a fost agitat la 65°C peste noapte. Produsul brut a fost evaporat in vid, și reziduul a fost preluat într-o soluție apoasă de NaOH 2N. Produsul a fost extras cu DCM, a fost uscat pe MgSO₄ și concentrat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 80% DCM, 20% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a
- 15 fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,246 g (53%) de compus 109. M.P.: 205°C (MP50 Metter Toledo)

Prepararea compusului 110:

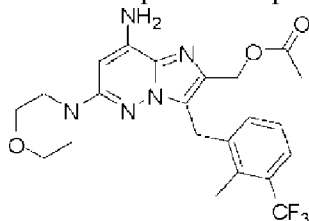


- 20 Un amestec de reacție de intermediar 294 (0,49 g; 0,977 mmoli) într-o soluție de HCl în MeOH 6M (15 ml) a fost agitat timp de 16 ore la 60°C. Amestecul a fost evaporat până la uscare. Produsul brut a fost preluat cu MeOH, și NaHCO₃ a fost adăugat cu grijă până la pH bazic. Sărurile au fost îndepărtate prin filtrare, și filtratul a fost evaporat in vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 75% DCM, 25% MeOH). Frațiunile pure au
- 25 fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Uleiul a fost tratat cu dietileter până când a apărut un solid alb. Precipitatul a fost îndepărtat prin filtrare și a fost uscat la vid pentru a se obține 0,255 g (60%) de compus 110 sub forma unui solid alb. M.P.: 262°C (Mettler Toledo MP50).

Transformare

Transformarea C1

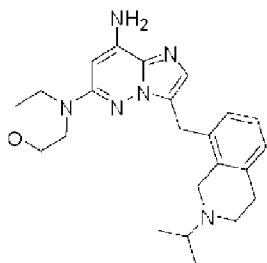
- 30 Prepararea compusului 61:



- 35 Clorură de acetil (25 μl; 0,36 mmoli) a fost adăugată prin picurare la o soluție de compus 14 (125 mg; 0,3 mmoli) și trietilamină (62 μl; 0,44 mmoli) în DCM (5 ml) la 5°C. Amestecul de reacție a fost agitat la rt peste noapte. Au fost adăugate a doua oară clorură de acetil (25 μl; 0,36 mmoli) și trietilamină (62 μl; 0,44 mmoli). Apoi, soluția a fost agitată la rt timp de 1 oră. Solventul a fost evaporat, și reziduul (140 mg) a fost cristalizat din Et₂O pentru a se obține, după filtrare, 34 mg (25%) de compus 61. M.P.: 110°C (Kofler).

Transformarea C2

- 40 Alternativă pentru prepararea compusului 110:



O soluție de compus 109 (0,2 g; 0,513 mmoli) și acetonă (0,188 ml; 2,56 mmoli) în MeOH (15 ml) a fost agitată la temperatura camerei timp de 30 min. A fost adăugată triacetoxiborohidru de sodiu (0,53 g; 1,54 mmoli), și soluția a fost agitată la temperatura camerei peste noapte. Solvenții au fost
 5 evaporăți până la uscare, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel (SiOH neuniform, gradient de la 100% DCM până la 50% DCM, 50% MeOH). Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare. Reziduul a fost purificat în fază inversă (faza staționară: Phenomenex Gemini C18 100A coloana 5 μm 30 $\times$ 100 mm, Faza mobilă: Gradient de 50% 25mM NH_4HCO_3 , 50% MeCN: MeOH (1:1) până la 25% 25mM NH_4HCO_3 , 75% MeCN: MeOH (1:1)).
 10 Frațiunile pure au fost colectate, și solventul a fost evaporat până la uscare pentru a se obține 0,12 g (54%) de compus 110. M.P.: 251°C (DSC)

Partea analitică

LCMS (Cromatografie lichidă / spectrometrie de masă)

Măsurarea cromatografiei lichide de înaltă performanță (HPLC) a fost efectuată folosind o pompă LC, un detector cu matrice de iode (DAD) sau un detector UV, și o coloană, așa cum este specificat în metodele respective. Dacă este necesar, au fost incluși detectori suplimentari (vezi tabelul de mai jos).

Fluxul din coloană a fost adus la spectrometrul de masă (MS), care a fost configurat cu o sursă de ioni la presiune atmosferică. Este cunoscut de către persoanele de specialitate cum să stabilească parametrii de ton (de ex., intervalul de scanare, timpul de repaus...) pentru a obține ioni care să permită identificarea greutății moleculare monoizotopice nominale a compusului. Achiziția de date a fost efectuată cu ajutorul unui program de calculator adecvat. Compușii sunt descriși prin timpii lor
 20 experimentali de reținere (R_t) și prin ioni. Dacă nu este specificat diferit în tabelul de date, ionul molecular raportat corespunde $[\text{M}+\text{H}]^+$ (moleculă protonată) și/sau $[\text{M}-\text{H}]^-$ (moleculă deprotonată). În cazul în care compusul nu a fost direct ionizabil, este specificat tipul de aduct (adică $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$, etc...). Pentru moleculele cu modele izotopice multiple (Br, Cl), valoarea raportată este cea obținută pentru cea mai mică masă izotopică. Toate rezultatele au fost obținute cu incertitudini experimentale care sunt asociate în mod obișnuit cu metoda folosită.

În continuare, „SQD” înseamnă un singur detector cvadripolar, „RT” temperatura camerei, „BEH” etilsiloxan cu punte/ hibrid de silice, „HSS” Silice de înaltă rezistență, „DAD” detector cu matrice de diode.

Tabel: Coduri de metodă LCMS (debit exprimat în ml/min; temperatura coloanei (T) în °C Timp de desfășurare în minute).

Codul metodei	Instrument	Coloană	Faza mobilă	Gradient	Debit Coloană 1	Timp de desfășurare
Metoda 1	Waters: Acquity UPLC®- DAD și Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 μm , 2,1x100mm)	A: 95% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 7mM / 5% CH_3CN , B: CH_3CN	84,2% A pentru 0,49min până la 10,5% A în 2,18min, menținut timp de 1,94min, inapoi la 84,2% A în	0.343 ----- 40	6,2

Codul metodei	Instrument	Coloană	Faza mobila	Gradient		Timp de desfășurare
				0,73min, menținut timp de 0,73min.		
Metoda 2	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD și SQD 2	Waters: BEH C18 (1,7 μm 2,1 x 100 m)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	De la 84,2% A până la 10,5% A în 2,18 min, menținut timp de 1,94 min, inapoi la 84,2% A în 0,73 min, menținut timp de 0,73 min.	0.343 ----- 40	6,1
Metoda 3	Agilent: 1100-DAD și MSD	YMC: Pack ODS-AQ (3 μm, 4,6x50mm)	A: HCOOH 0,1% în apă, B: CH ₃ CN	95% A până la 5% A în 4,8 min, menținut timp de 1 min, inapoi la 95% A în 0,2min.	2.6 ----- 35	6

DSC / Kofler

Pentru un număr de compuși, punctele de topire (MP) au fost determinate cu un DSC1 (Mettler-Toledo). Punctele de topire au fost măsurate cu un gradient de temperatură de 10°C / minut. Temperatura maximă a fost de 350°C. Valorile sunt valori maxime.

Pentru un număr de compuși, punctele de topire au fost obținute cu un reper fierbinte Kofler, constând dintr-o placă încălzită cu gradient liniar de temperatură, un indicator glisant și o scară de temperatură în grade Celsius.

Pentru un număr de compuși, punctele de topire au fost obținute cu sau de un MP50 (Mettler Toledo), cu care punctele de topire au fost măsurate cu un gradient de temperatură de 10°C / minut. Temperatura inițială a fost de 50°C și temperatura maximă de 300°C.

RMN

Experimentele RMN au fost efectuate folosind un Bruker Avance 500 III folosind un blocaj intern de deuteriu, și echipat cu cap de sondă cu rezonanță triplă inversă (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI). Schimbările chimice (δ) sunt raportate în părți la fiecare milion (ppm). DMSO-d₆ (DMSO deuterat, dimetil-d₆ sulfoxid) a fost utilizat ca solvent.

OR:

Rotația optică este măsurată cu un polarimetru 341 Perkin Elmer. Lumina polarizată este trecută printr-o probă cu o lungime a traseului de 1 decimetru și o concentrație a probei de 0,2 până la 0,4 gram la fiecare 100 mililitri.

Sunt cântărite 2 până la 4 mg din produs din flacon, apoi sunt dizolvate cu 1 până la 1,2 ml de solvent de spectroscopie (de exemplu, dimetilformamidă). Celulele sunt umplute împreună cu soluția, și sunt introduse în polarimetru la o temperatură de 20°C. OR este citit cu precizie de 0,004°.

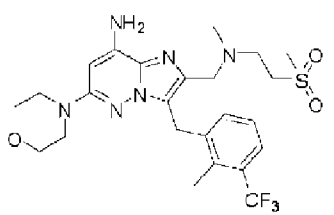
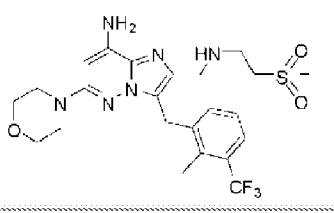
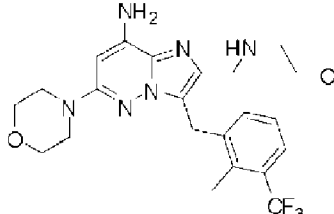
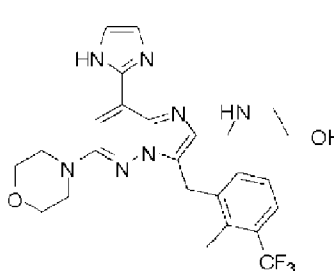
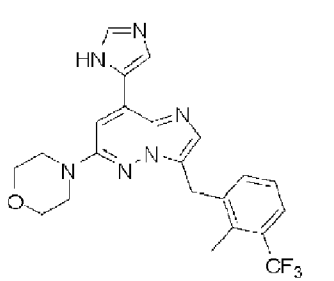
Calculul concentrației: greutate în grame x 1,00 / volum în ml

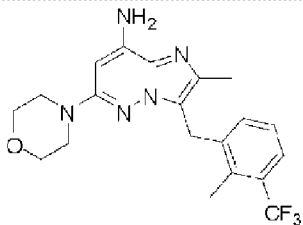
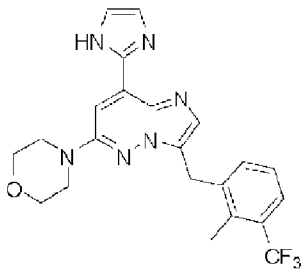
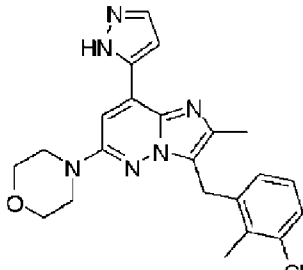
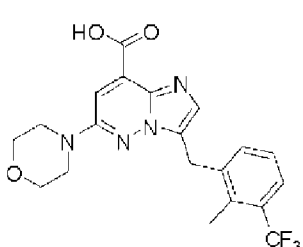
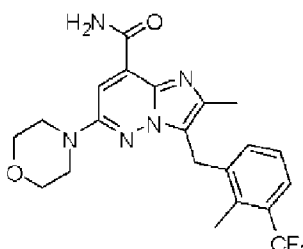
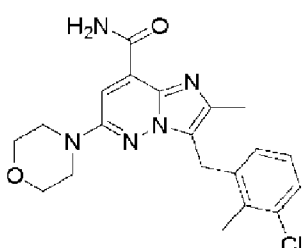
$[\alpha]_D^{20}$: (se citește rotația x 100) / (1,000 dm x concentrația).

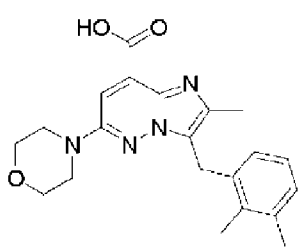
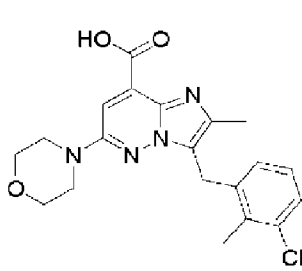
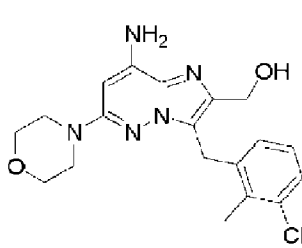
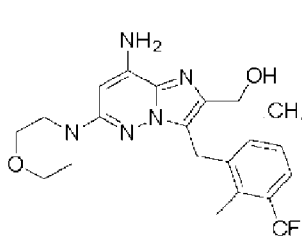
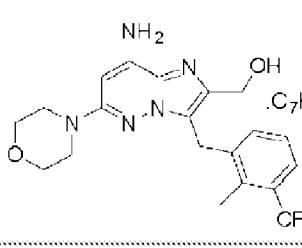
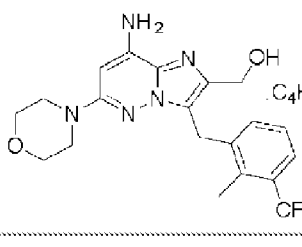
d este linia D de sodiu (589 nanometru).

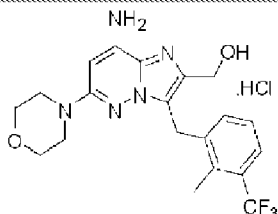
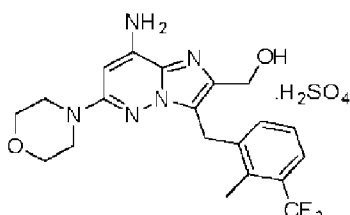
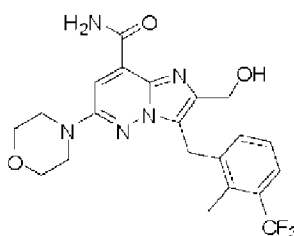
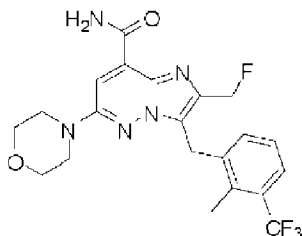
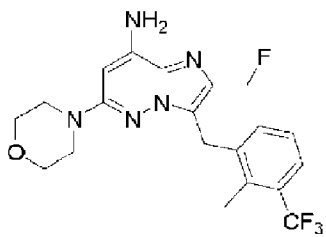
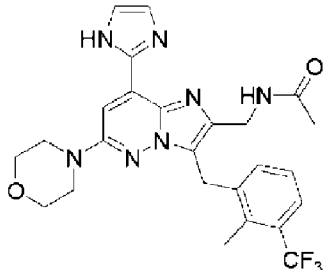
5

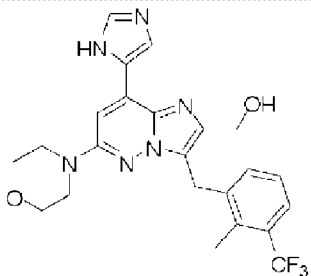
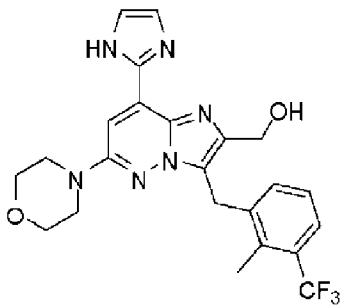
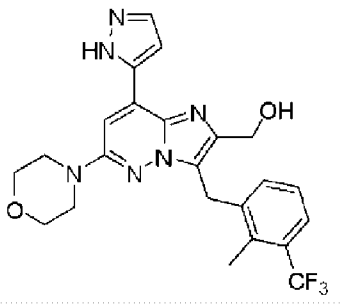
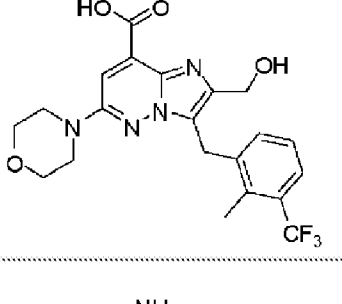
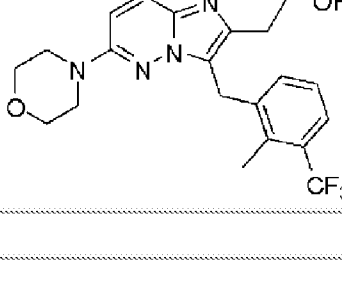
Tabel: Co Nr. înseamnă numărul compusului; Timp de reținere (R_t) în min; M.P. înseamnă punctul de topire (°C); n.d. înseamnă nedeterminat.

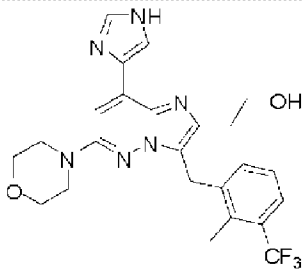
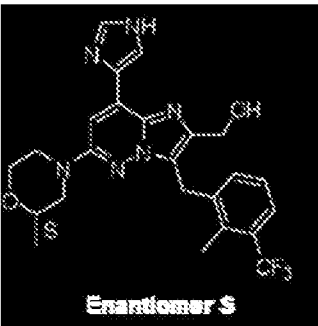
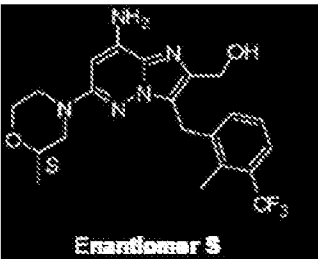
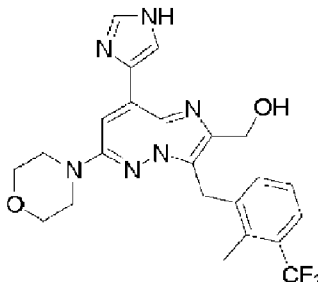
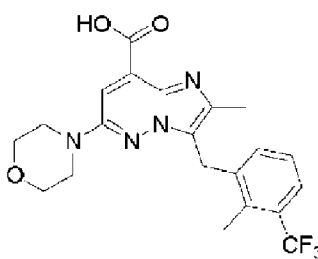
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	R_t	$[M+H]^+$	Metoda LCMS
1		60-63 gumă	K	2,83	541	Metoda 1
2		n.d.	-	2,66	527	Metoda 1
3		n.d.	-	2,44	465	Metoda 1
4		128	K	2,53	516	Metoda 1
5		226	K	3,08	457	Metoda 1
6		207	K	3,1	406	Metoda 1

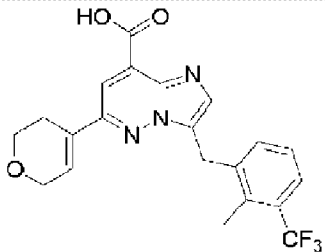
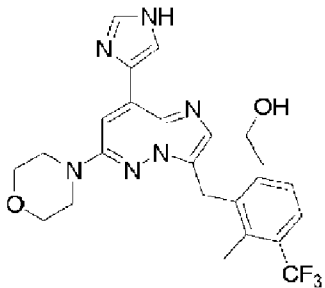
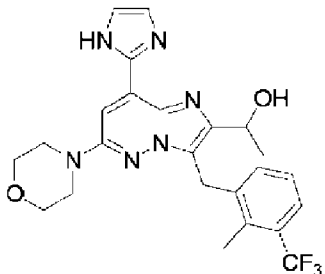
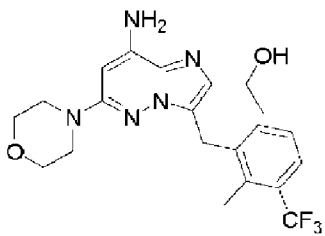
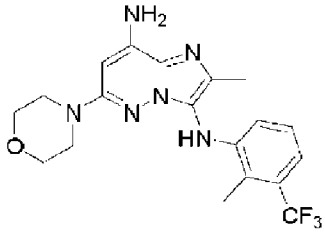
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
7		176	K	3,50	457	Metoda 1
8		193	K	3,37	457	Metoda 1
9		244	DSC	2,38	435	Metoda 1
10		226	K	3,28	434	Metoda 1
11		217	DSC	3,30	400	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
12		>260	K	2,27	381	Metoda 1
13		95 gumă	K	2,32	401	Metoda 1
14		241	DSC	2,70	422	Metoda 1
14a		202	DSC	2,70	422	Metoda 1
14b		211	DSC	2,70	422	Metoda 1
14c		214	DSC	2,70	422	Metoda 1
14d		250	DSC	2,70	422	Metoda 1

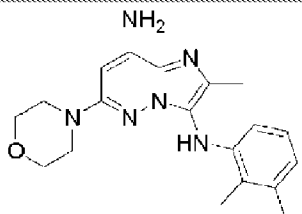
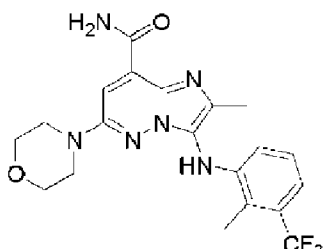
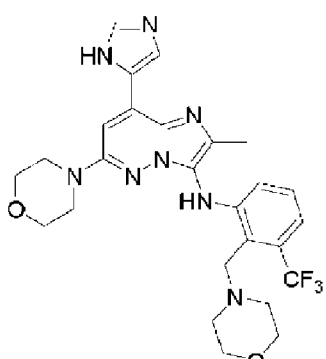
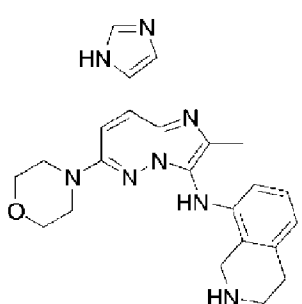
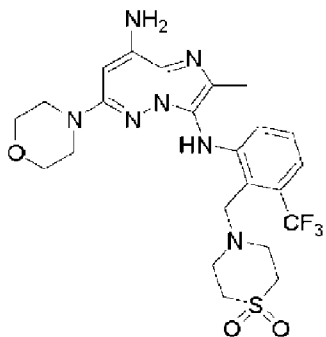
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
14e		204	DSC	2,70	422	Metoda 1
15		240	K	3,17	450	Metoda 2
16		200	K	3,17	452	Metoda 1
17		n.d.	-	3,09	424	Metoda 1
18		247	DSC	2,74	514	Metoda 1
19		223	DSC	2,65	473	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
20		n.d.	-	2,87	473	Metoda 1
21		145-151 gumă	K	2,84	473	Metoda 1
22		252	DSC	2,14	451	Metoda 1
23		198	K	2,75	436	Metoda 1
24		212	K	2,72	487	Metoda 1

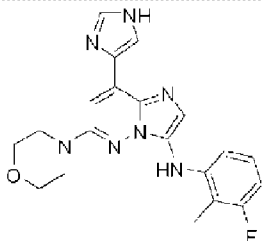
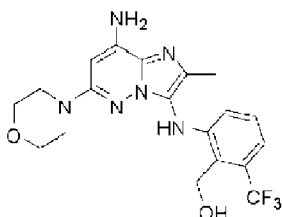
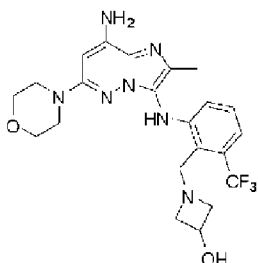
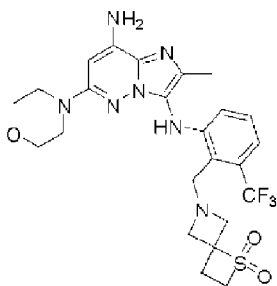
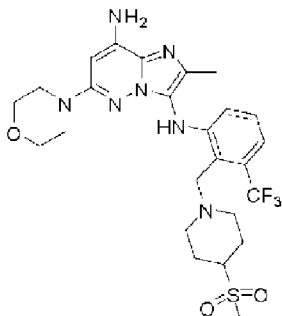
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
25	 Enantiomer S	80 gumă	K	2,79	487	Metoda 1
26	 Enantiomer S	n.d.	-	2,81	436	Metoda 1
27		208	K	2,78	487	Metoda 1
28		245	K	2,47	449	Metoda 1
29		237	K	2,32	432	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
30		178	K	2,81	487	Metoda 1
31		>260	K	3,01	487	Metoda 1
32		184	K	2,8	436	Metoda 1
33		223	K	2,92	407	Metoda 1
34		210	K	3,79	458	Metoda 2

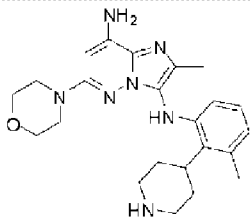
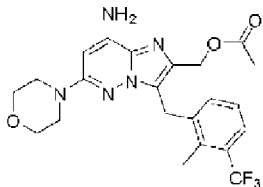
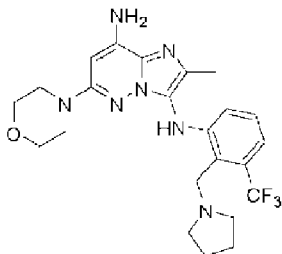
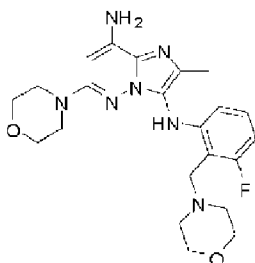
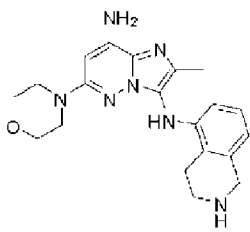
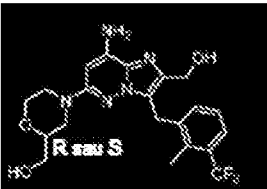
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
35		231	K	3,38	458	Metoda 2
36		251	K	2,32	436	Metoda 1
37		232	K	2,61	451	Metoda 1
38		n.d.	-	3,05	492	Metoda 1
39		n.d.	-	2,73	353	Metoda 1

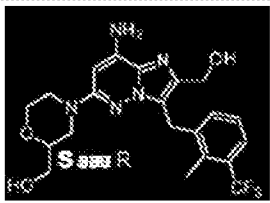
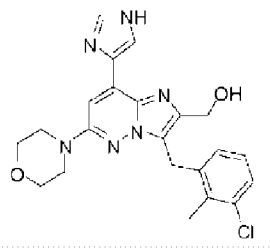
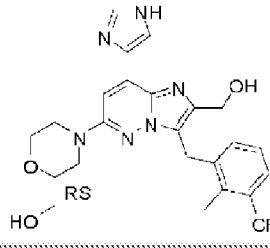
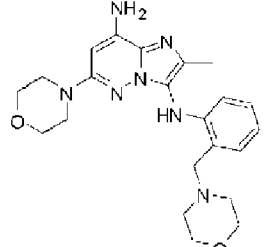
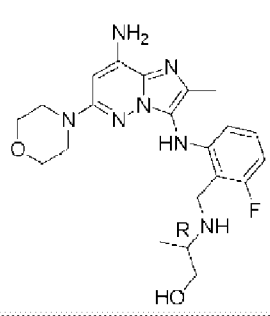
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
40		n.d.	-	3,10	435	Metoda 1
41		154	K	3,02	543	Metoda 1
42		158	K	1,78	431	Metoda 1
43		167 gumă	K	2,74	540	Metoda 1
44		232	K	2,66	357	Metoda 1

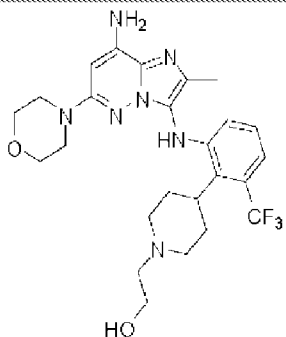
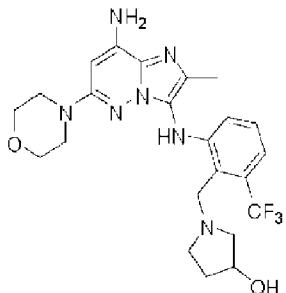
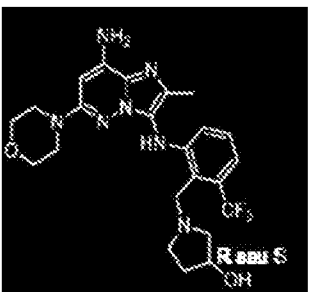
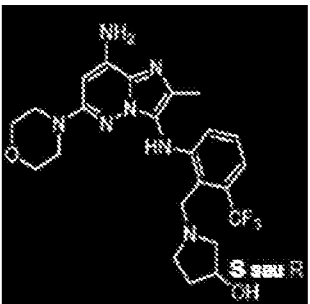
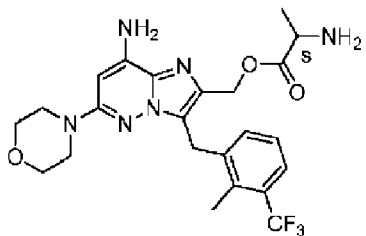
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
46		Guma 140	K	2,66	529	Metoda 1
	0,2 HCOOH					
47		n.d.	-	2,76	554	Metoda 1
48		n.d.	-	2,69	540	Metoda 1
49		n.d.	-	2,94	566	Metoda 1
50		>260	K	2,67	408	Metoda 1

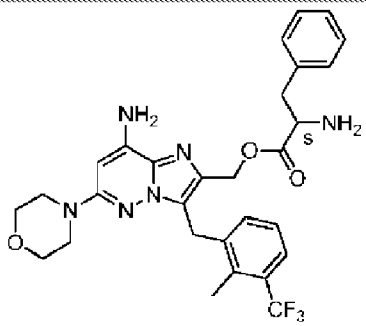
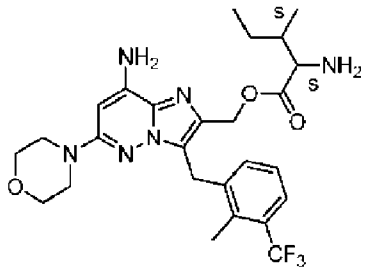
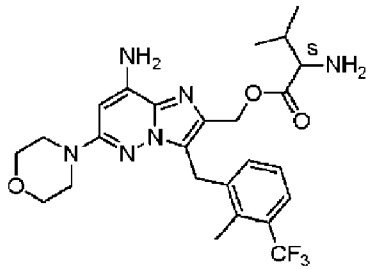
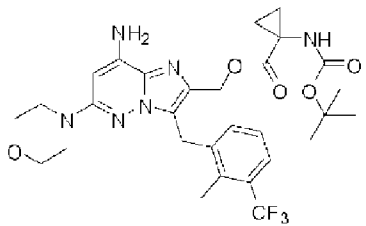
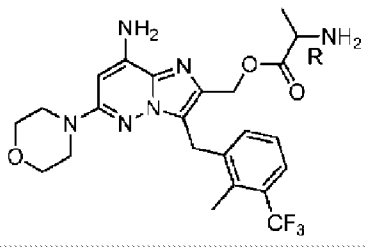
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
51		n.d.	-	2,56	423	Metoda 1
52		n.d.	-	2,69	478	Metoda 1
53		n.d.	-	2,81	552	Metoda 1
54		n.d.	-	2,85	568	Metoda 1
55		n.d.	-	2,74	480	Metoda 1

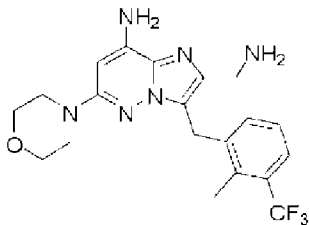
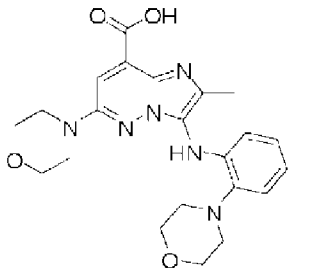
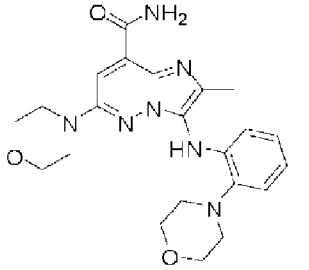
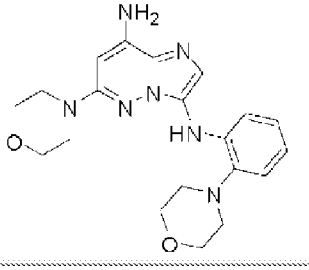
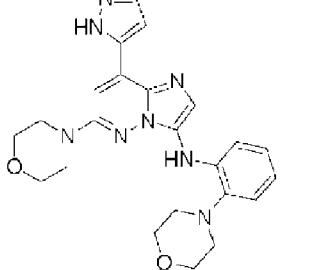
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
56		n.d.	-	2,74	480	Metoda 1
57		140 (gumă)	K	2,63	556	Metoda 1
58		213	K	2,63	505	Metoda 1
59		>250	K	2,27	476	Metoda 1
60		254	K	2,03	422	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
61		110	K	3,02	464	Metoda 1
62		201	K	3,59	476	Metoda 1
63		120 (gumă)	K	2,79	442	Metoda 1
64	 2,02 HCl 2,44 H ₂ O	n.d.	-	1,56	380	Metoda 1
65		n.d.	-	2,37	452	Metoda 1
66		n.d.	-	2,37	452	Metoda 1

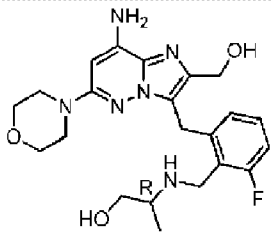
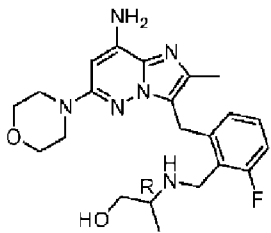
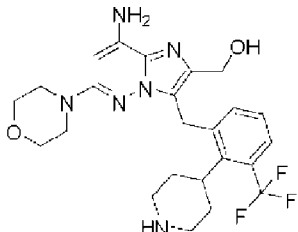
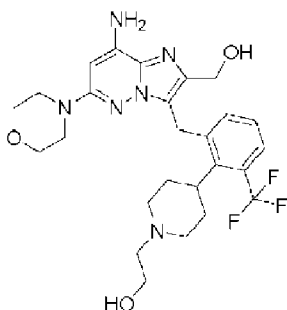
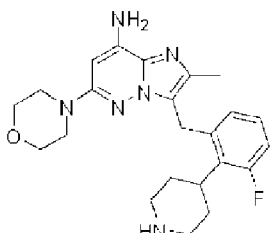
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
67		237	K	2,58	439	Metoda 1
68		n.d.	-	2,38	203	Metoda 1
69		119 (gumă)	K	2,71	424	Metoda 1
71		n.d.	-	2,19	430	Metoda 1
73		252	DSC	2,58	520	Metoda 1

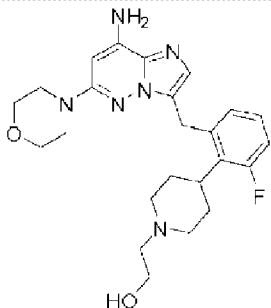
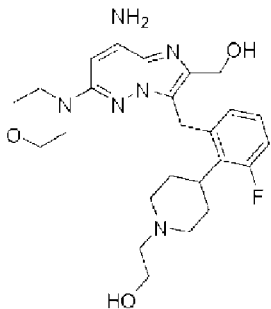
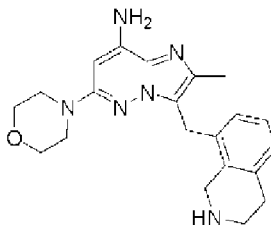
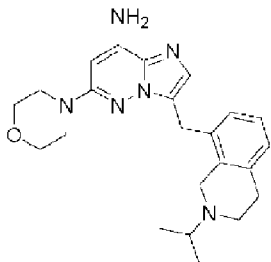
Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
74		180	DSC	2,83	492	Metoda 1
77		134 (gumă)	K	2,82	492	Metoda 1
78		132 (gumă)	K	2,83	492	Metoda 1
79	 2,09 HCl 0,84 H ₂ O	185	K	2,68	493	Metoda 1
80		174	K	3,08	569	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
	 1,99 HCl 0,73 H₂O					
81	 1,99 HCl 0,44 H₂O	244	K	3,10	535	Metoda 1
82	 1,98 HCl 0,26 H₂O	220	K	2,97	521	Metoda 1
83	 1,9 HCl 0,89 H₂O	216	K	2,81	505	Metoda 1
84	 1,96 HCl 1,39 H₂O	177	DSC	2,68	493	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
85		191	K	2,42	404(-NH ₃)	Metoda 1
86		n.d.	-	2,02	439	Metoda 1
87		n.d.	-	2,76	438	Metoda 1
88		n.d.	-	2,57	410	Metoda 1
89		n.d.	-	2,80	461	Metoda 1
91		n.d.	-	2,38	451	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
93		241	DSC	2,45	372	Metoda 1
94		201	DSC	2,20	372	Metoda 1
97		178	K	2,24	415	Metoda 1
99		236	K	2,58	386	Metoda 1
	1,11 HCl 0,03 H ₂ O					
101		148	K	2,31	429	Metoda 1
102		175,6	DSC	1,84	445	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
103		176,1	DSC	2,02	429	Metoda 1
104		n.d.	-	0,95	491	Metoda 1
105		249	DSC	2,19	535	Metoda 1
106		189	DSC	2,12	425	Metoda 1
107		139	DSC	2,13	469	Metoda 1

Co Nr.	Structura compusului	M.P. (°C)	Kofler (K) sau DSC	Rt	[M+H] ⁺	Metoda LCMS
						
108		n.d.	-	1,87	485	Metoda 1
109		205	DSC	1,44	379	Metoda 3
110		262 251	DSC DSC	1,51	421	Metoda 3

Compusul 14

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,49 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,96 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,57-3,66 (m, 4H), 3,11-3,19 (m, 4H), 2,5 (s, 3H-parțial ascuns de maximumul solventului).

Compusul 19

- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 12,54 (s l., 1H), 8,44 (s l., 1H), 7,87 (s l., 1H), 7,52 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J=7,28 Hz, 1H), 5,09 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,35-3,31 (m, 4H- parțial ascuns de maximumul solventului), 2,52 (s, 3H- parțial ascuns de maximumul solventului).

Compusul 33

^1H RMN (DMSO- d_6): 7,26 (s, 1H), 7,05 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,30 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,56-3,65 (m, 4H), 3,09-3,17 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

5 **Compusul 15**

^1H RMN (DMSO- d_6): 9,29 (s l., 1H), 8,32 (s l., 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,20-7,32 (m, 2H), 5,22 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,70-3,63 (m, 4H), 3,38-3,32 (m, 4H), 2,45 (s, 3H-parțial ascuns de maximul solventului).

10 **Compusul 18**

^1H RMN (DMSO- d_6): 12,64 (s l., 1H), 8,29 (s l., 1H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,14-7,29 (m, 3H), 4,44 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,67-3,63 (m., 4H), 3,45-3,3 (m, 4H), 2,45 (s, 3H - parțial ascuns de maximul solventului), 1,74 (s, 3H).

15 **Compusul 35**

^1H RMN (DMSO- d_6): 12,57 (s l., 1H), 8,42 (s l., 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11-6,97 (m, 2H), 6,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,41-3,22 (m, 4H), 3,35-3,25 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Date OR: Solvent: DMF; temperatura: 20°C; lungime de undă: 589nm

Numărul compusului	OR (°)	Concentrație (g/100 ml)
77	+2,2	0,273
78	-2,78	0,324
79	+11,22	0,365
80	+6,89	0,348
82	+5,69	0,193
84	-3,63	0,358
102	-8,2	0,317
103	-14,55	0,323

20

Farmacologie

Analize de legare a enzimelor (KINOMEScan®)

Afinitățile de legare ale enzimei kinază a compușilor dezvăluți aici au fost determinate folosind tehnologia KINOMEScan realizată de DiscoverX Corporation, San Diego, California, SUA (www.kinomescan.com). Tabelul A raportează valorile Kd obținute (nM), Kd fiind constanta de legare a inhibitorului:

25

Compus	Kd PIK3C α _h (nM)	Kd PIK3C β _h (nM)	Kd PIK3C δ _h (nM)	Kd PIK3C γ _h (nM)	Kd MTOR_h (nM)
1	16596	2,4	513	>30200	23442
2	8128	1,4	178	>30200	23442
3	9550	1,1	105	15488	7943
4	933	3,3	74	1148	>3311
5	617	6	316	10233	2399
6	>30200	5	955	>30200	>30200
7	>3311	15	525	>30200	>10000
8	30200	31	891	14454	525
9	1349	1,4	174	5248	12882
10	>30200	20	12589	>30200	>30200
11	2692	21	955	6918	22387
12	1072	<1,5	69	6166	9333

Compus	Kd PIK3C α _h (nM)	Kd PIK3C β _h (nM)	Kd PIK3C δ _h (nM)	Kd PIK3C γ _h (nM)	Kd MTOR_h (nM)
13	525	0,5	56	3548	9550
14	>9184	1,3	207	>8885	>5689
14a	>30200	1,2	225	>10000	6761
14b	>10000	1,5	253	>8130	>30200
14c	>10000	1,2	194	>30200	5248
14d	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
14e	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
15	1096	7	479	1995	>30200
16	>10000	10	>3311	>3311	>30200
17	16982	3,3	427	15849	14125
18	>30200	2,0	59	>30200	>30200
19	886	1,9	80	1760	1286
20	1698	2,2	85	4786	>10000
21	1585	9	240	617	178
22	1585	1,2	48	>15136	10715
23	20853	3,0	276	23024	20582
24	1110	3,0	147	3361	2487
25	>30200	200	>30200	>30200	1175
26	>30200	331	13804	11749	8511
27	617	2,4	58	479	447
28	2089	2,5	83	5495	21380
29	3388	7	200	12303	>30200
30	1175	2,6	129	4571	2188
31	2291	2,5	71	16982	>10000
32	14791	1,8	355	12023	22387
33	5130	6	171	11357	20292
34	2239	3,0	81	6918	>10000
35	912	2,6	49	2291	4677
36	669	0,9	58	4051	21691
37	575	2,2	214	759	3236
38	4054	4	15	12931	9368
39	2570	1,1	31	8511	4898
40	2041	4	372	3900	20100
41	275	7	12	955	1698
42	347	0,6	5	2291	1445
43	3311	2	47	7762	>30200
44	9333	1,5	105	14791	5370
46	661	3,0	11	741	1230

Compus	Kd PIK3C α _h (nM)	Kd PIK3C β _h (nM)	Kd PIK3C δ _h (nM)	Kd PIK3C γ _h (nM)	Kd MTOR_h (nM)
47	10471	2,5	47	20893	>30200
48	2754	1,7	34	6166	>30200
49	13490	9	331	>30200	>30200
50	537	1,3	33	1259	776
51	10000	2,1	166	10000	11482
52	5754	1,9	40	4786	10715
53	10003	5	73	19628	>30200
54	16218	12	490	>30200	>30200
55	1122	0,9	9	12589	>30200
56	1709	1,2	16	8683	>30200
57	339	0,7	9	891	6310
58	4266	0,4	20	12303	21380
59	6457	0,1	11	3388	>30200
60	7244	0,2	16	9772	>30200
61	>30200	12	1660	>30200	>30200
62	22387	10	35	30200	>30200
63	4169	2,2	42	19953	3162
64	20893	8	34	>30200	16982
65	6607	1,3	138	692	355
66	>30200	138	10965	13490	1380
67	195	0,5	17	324	186
68	2754	1,9	62	234	56
69	5370	15	56	24547	1514
71	16987	6	75	>30200	>30200
73	3236	0,3	28	23988	>30200
74	4898	2,2	31	12589	20893
77	3162	1,4	47	9772	16982
78	3236	1,3	35	8318	12589
79	8710	0,8	120	17378	8913
80	>30200	44	6026	>30200	>30200
81	26915	5	724	>30200	>30200
82	32359	1,3	263	>30200	25119
83	22168	2,1	309	>30200	>28250
84	12023	0,5	48	12589	7943
85	>23016	0,7	75	7476	2681
86	1778	10	117	13183	19498
87	1202	43	219	3631	5888
88	11220	12	69	8318	8710

Compus	Kd PIK3C α _h (nM)	Kd PIK3C β _h (nM)	Kd PIK3C δ _h (nM)	Kd PIK3C γ _h (nM)	Kd MTOR_h (nM)
89	631	22	44	851	85
91	8913	1,1	148	8128	776
93	>30200	2,7	166	3890	1905
94	16596	18	1413	10471	5754
97	11220	1,6	200	3715	912
99	10471	8,3	832	3311	1622
101	5888	6,2	427	724	1585
102	>30200	141	1514	>30200	>30200
103	>30200	74	1000	31623	24547
104	9333	0,7	138	15136	>30200
105	26303	1,2	537	>30200	>30200
106	2754	0,5	372	5012	>30200
107	11749	12	355	8710	11482
108	21380	14	376	13647	18665
109	12756	9	98	2903	22250
110	>30200	513	2375	>30200	>30200

Teste celulare:

Activitatea celulară a inhibitorilor de PI3K β a fost determinată prin cuantificarea fosforilării Akt in celulele PC-3. Akt fosforilat la Ser473 și Thr308 a fost măsurat folosind un test de imunoabsorbție legată de enzimă (ELISA; Meso Scale Discovery (MSD), Gaithersburg, MD) și anticorpi primari specifici de la MSD.

În ziua 1, celulele PC3 (ATCC # CRL-14351) au fost însămânțate în plăci PerkinElmer MW96 la 25.000 celule pe godeu, în 75 μ l de mediu de cultură complet (DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) cu glucoză mare, AQmedia™, D0819, Sigma-Aldrich), care conține FCS 10% inactivat la căldură (ser fetal bovin), și a fost incubat la 37°C, 5% CO₂ pe parcursul a 24 de ore. În ziua 2, a fost adăugat compus sau DMSO (dimetil sulfoxid) (0,3%), și celulele au fost incubate suplimentar timp de 60 min la 37°C, 5% CO₂ într-un volum total de 100 μ l de mediu.

Testul de fosfoproteină a fost executat în conformitate cu instrucțiunile furnizorului din kit-ul de testare fosfo-Akt a lizatului de celule întregi (Ser473) (MSD # K15100D-3) și cu kit-ul de testare fosfo-Akt a lizatului de celule întregi (Thr308) (MSD # K151DYD-3), folosind liza, tamponul de blocare și spălare furnizate.

Pe scurt, la sfârșitul perioadei de tratament celular, mediul a fost îndepărtat prin aspirație și celulele aderente au fost lizate în 50 μ l tampon de liză răcită cu gheață. Plăcile de la MSD sunt furnizate pre-acoperite cu anticorpi de captură pentru fosfo-Akt (Ser473 și Thr308). După blocare, au fost adăugate lizatele de pe plăcile de cultură de țesut și plăcile au fost spălate. Apoi, a fost adăugată o soluție care conține anticorpul de detectare (anti-total Akt conjugat cu un compus electrochimiluminescent de la MSD marcat cu etichetă Sulf). Semnalele au fost detectate folosind un SECTOR Imager 6000 de la MSD, și sunt proporționale cu titrurile de fosfo-Akt.

Datele au fost procesate. Procentul de inhibare a fost reprezentat grafic în raport cu concentrația log de compuși de testare, și curba sigmoidă log concentrație - efect cu cea mai bună potrivire a fost calculată prin analiza regresiei neliniare. Din aceste curbe concentrație-răspuns, au fost calculate valorile IC₅₀. Cinci concentrații au fost utilizate pentru potrivirea curbelor.

Tabelul 58 raportază valorile IC_{50} obținute (nM):

Compus	IC_{50} pAkt_S473 (nM)	IC_{50} pAkt_Thr308 (nM)
14e	52	41
1	~34	74
2	138	186
3	120	~71
4	~135	~120
5	~59	~48
6	123	~85
7	269	135

Compus	IC_{50} pAkt_S473 (nM)	IC_{50} pAkt_Thr308 (nM)
8	263	204
9	513	316
10	501	~513
11	~158	355
12	~316	~151
13	~513	~283
14c	50	~49
14b	60	38

Compuș	IC ₅₀ pAkt_S473 (nM)	IC ₅₀ pAkt_Thr308 (nM)	Compuș	IC ₅₀ pAkt_S473 (nM)	IC ₅₀ pAkt_Thr308 (nM)
14a	46	38	57	34	26
14b	27	29	58	21	17
14c	63	38	59	25	40
15	91	23	60	219	148
16	23	155	61	105	151
17	81	20	62	110	74
18	33	11	63	138	86
19	28	26	64	166	112
20	33	23	65	79	33
21	148	30	66	2513	2513
22	2513	2513	67	23	24
23	24	39	68	23	39
24	63	37	69	186	151
25	407	213	71	246	107
26	2513	209	73	89	72
27	42	14	74	39	26
28	407	380	77	58	25
29	2513	2513	78	51	26
30	52	52	79	27	25
31	46	22	80	239	195
32	27	35	81	2513	222
33	12	17	82	380	123
34	26	32	83	159	81
35	12	8	84	141	28
36	331	195	85	115	26
37	1	20	86	2513	2513
38	18	10	87	237	224
39	34	23	88		120
40	105	89	89	115	23
41	37	22	91	2513	2513
42	2513	2513	93	174	120
43	339	170	94	2513	117
44	24	31	97	79	30
45	74	17	99	237	230
47	52	54	101	2513	2513
48	28	55	102	2513	2513
49	45	21	103	223	222
50	39	38	104	78	27
51	45	31	105		35
52	42	33	106	174	129
53	176	87	107	158	115
54	200	38	108	2513	2513
55	10	7	109	136	82
56	17	5	110	324	222

Exemple de compoziție

"Ingredient activ" (adică), așa cum este utilizat pe parcursul acestor exemple, se referă la un compus cu Formula (I), incluzând orice tautomer sau formă stereoizomerică a acestuia, sau un oxid de N, o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic; în special la oricare dintre compușii exemplificați.

Exemple tipice de rețete pentru formularea din invenție sunt după cum urmează:

10 **1. Tablete**

Ingredient activ	5 până la 50 mg
Fosfat dicalcic	20 mg
Lactoză	30 mg
Talc	10 mg
Stearat de magneziu	5 mg
Amidon de cartofi	ad 200 mg

2. *Suspensie*

O suspensie apoasă este preparată pentru administrare orală, astfel încât fiecare mililitru să conțină 1 până la 5 mg de ingredient activ, 50 mg de carboximetil celuloză sodică, 1 mg de benzoat de sodiu, 500 mg de sorbitol și 1 ml de apă.

3. *injectabil*

O compoziție parenterală este preparată prin agitare a 1,5% (greutate / volum) de ingredient activ în soluție de 0,9% NaCl sau în 10% în volum de propilenglicol în apă.

4. *Unguent*

Ingredient activ	5 până la 1000 mg
Alcool Stearyl	3 g
Lanolină	5 g
Petrol alb	15 g
Apă	ad 1,00 g

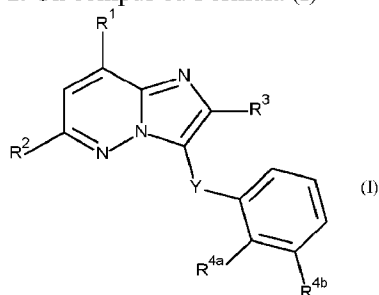
În acest exemplu, ingredientul activ poate fi înlocuit cu aceeași cantitate de oricare dintre compuși conform prezentei invenții, în special, cu aceeași cantitate de oricare dintre compuși exemplificați.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

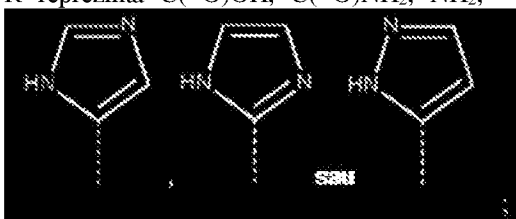
- WO-A1-2008/138834
- WO-A1-2010/007099
- WO-A2-2011/047770

(57) Revendicări:

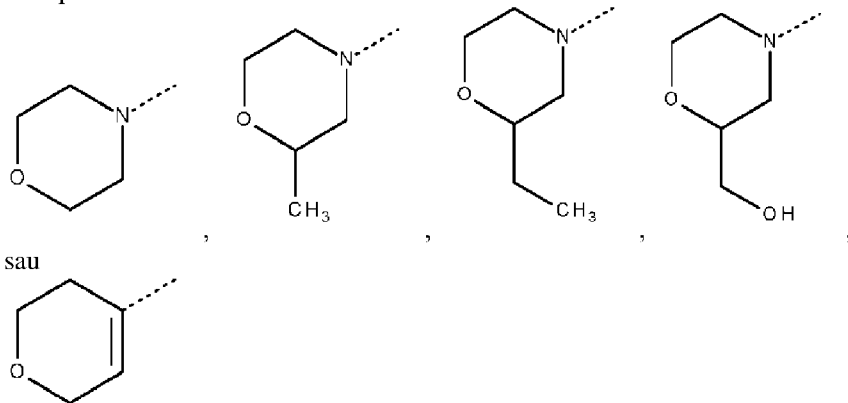
1. Un compus cu Formula (I)



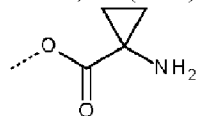
un tautomer sau o formă stereozomerică a acestuia, în care R^1 reprezintă $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$,



R^2 reprezintă

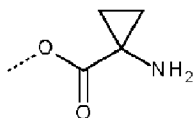


R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; $-CH(OH)-CH_2-R^9$; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ alchil, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil- OH , $-(C=O)-NH-C_{1-4}$ alchil- OH , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alchil, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alchil-Ar,



și $-NH-C_{1-4}$ alchil- OH ;

R^9 reprezintă halo, $-OH$, $-NH_2$, $-O-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-NH-(C=O)-C_{1-4}$ alchil, $-NH-(SO_2)-C_{1-4}$ alchil, $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $-NH-C_{1-4}$ alchil- SO_2-CH_3 , $-N(CH_3)-C_{1-4}$ alchil- OH , $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alchil, $-O-(C=O)-CH(NH_2)-C_{1-4}$ alchil-Ar,



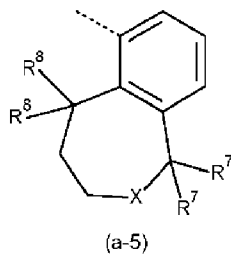
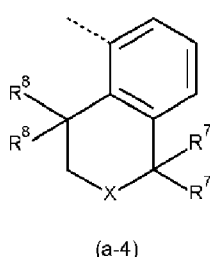
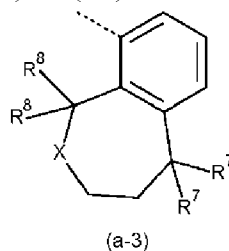
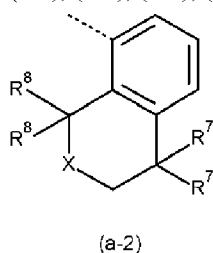
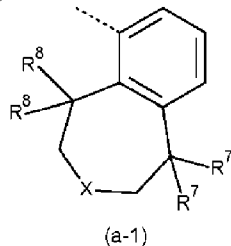
sau -NH-C₁₋₄alchil-OH;

Y reprezintă -CH₂- sau -NH-;

R^{4a} reprezintă hidrogen, C₁₋₄alchil, Het^a, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^a;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) sau (a-5):



X reprezintă -NH-, -O- sau -N(C₁₋₃alchil)-;

ambii substituenți R⁷ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen, fluor și metil; sau ambii substituenți R⁷ sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, un ciclopropil, ciclobutil sau oxetanil;

ambii substituenți R⁸ sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen și metil; sau ambii substituenți R⁸ sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, un ciclopropil, ciclobutil sau oxetanil;

R⁵ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;

R⁶ reprezintă hidrogen, C₁₋₆alchil, sau C₁₋₆alchil substituit cu un -OH;

Ar reprezintă fenil opțional substituit cu hidroxi;

fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C₁₋₄alchil, -S(=O)₂-C₁₋₆alchil, hidroxi, -C₁₋₄alchil-S(=O)₂-C₁₋₆alchil, și C₁₋₄alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterocicilului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

Ciclul B reprezintă ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; ciclobutilul, ciclopentilul, ciclohexilul sau heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți C₁₋₄alchil, cu un C₁₋₄alchil și cu un substituent hidroxi, sau cu un substituent hidroxi;

p reprezintă 1 sau 2;

sau un oxid de N, o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic.

2. Compusul, conform revendicării 1, în care

R^{4a} reprezintă C₁₋₄alchil, Het^a, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^a;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) sau (a-5);

X reprezintă -NH- sau -O-;

ambii substituenți R^7 sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen, fluor și metil;

ambii substituenți R^8 sunt identici, și sunt selectați din grupul constând din hidrogen și metil;

R^5 reprezintă hidrogen, C_{1-6} alchil, sau C_{1-6} alchil substituit cu un -OH;

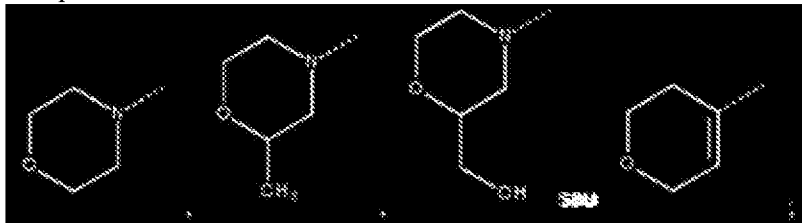
R^6 reprezintă hidrogen, C_{1-6} alchil, sau C_{1-6} alchil substituit cu un -OH;

fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S, S(=O)_p și N; heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu un sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C_{1-4} alchil, -S(=O)₂- C_{1-6} alchil, hidroxi, - C_{1-4} alchil-S(=O)₂- C_{1-6} alchil, și C_{1-4} alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterocicilului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

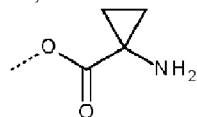
Ciclul B reprezintă ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține un S(=O)₂.

3. Compusul, conform revendicării 1, în care

R^2 reprezintă



R^3 reprezintă C_{1-4} alchil; -CH(OH)-CH₂- R^q ; sau C_{1-4} alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)- C_{1-4} alchil, -NH-(C=O)- C_{1-4} alchil, -N(CH₃)- C_{1-4} alchil-SO₂-CH₃, -NH- C_{1-4} alchil-SO₂-CH₃, -O-(C=O)-CH(NH₂)- C_{1-4} alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)- C_{1-4} alchil-Ar,



și -NH- C_{1-4} alchil-OH;

R^q reprezintă -NH₂;

R^{4a} reprezintă C_{1-4} alchil, Het^a, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți, selectați fiecare, în mod independent, din grupul constând din -OH, -NR⁵R⁶ și Het^a;

R^{4b} reprezintă hidrogen, halo, C_{1-4} alchil, sau C_{1-4} alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2) sau (a-4);

X reprezintă -NH-;

ambii substituenți R^7 sunt hidrogen;

ambii substituenți R^8 sunt hidrogen;

R^5 reprezintă hidrogen;

R^6 reprezintă C_{1-6} alchil substituit cu un -OH;

Ar reprezintă fenil;

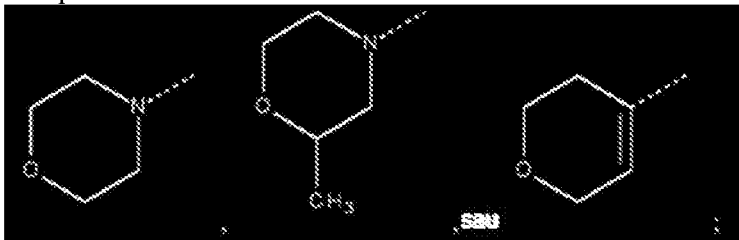
fiecare Het^A reprezintă, în mod independent, un heterocicil saturat cu 4, 5 sau 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S(=O)_p și N; heterocicilul saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat este opțional substituit cu unu sau doi substituenți, selectat fiecare, în mod independent, din grupul constând din C_{1-4} alchil, -S(=O)₂- C_{1-6} alchil, hidroxi și C_{1-4} alchil substituit cu un hidroxi; sau doi substituenți pe același atom de carbon al heterocicilului saturat cu 4, 5 sau 6 membri menționat sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu atomul de carbon comun la care aceștia sunt atașați, ciclul B;

Ciclul B reprezintă un heterocicil saturat cu 4 membri, care conține un S(=O)_p;

p reprezintă 2.

4. Compusul, conform revendicării 1, în care

R² reprezintă



R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, și -NH-C₁₋₄alchil-OH;

R^{4a} reprezintă C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți Het^a;

R^{4b} reprezintă halo, C₁₋₄alchil, sau C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo;

sau R^{4a} și R^{4b} sunt luați împreună pentru a forma, împreună cu ciclul fenil la care aceștia sunt atașați, o structură cu Formula (a-2);

X reprezintă -NH-;

ambii substituenți R⁷ sunt hidrogen;

ambii substituenți R⁸ sunt hidrogen;

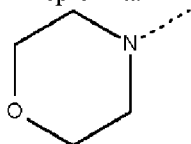
fiecare Het^a reprezintă, în mod independent, un heterociclic saturat cu 6 membri, care conține cel puțin un heteroatom selectat fiecare, în mod independent, dintre O, S(=O)_p și N;

p reprezintă 2.

5. Compusul, conform revendicării 1, în care

R¹ reprezintă -NH₂;

R² reprezintă



și Y reprezintă -CH₂-.

6. Compusul, conform revendicării 1, în care Y reprezintă -CH₂-.

7. Compusul, conform revendicării 1, în care R¹ reprezintă -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, sau -NH₂.

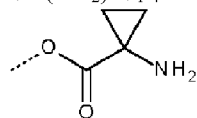
8. Compusul, conform revendicării 1, în care

R^{4a} reprezintă C₁₋₄alchil;

R^{4b} reprezintă C₁₋₄alchil substituit cu unu sau mai mulți substituenți halo.

9. Compusul, conform revendicării 1, în care

R³ reprezintă C₁₋₄alchil; sau C₁₋₄alchil substituit cu un substituent selectat din grupul constând din halo, -OH, -NH₂, -O-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(C=O)-C₁₋₄alchil, -NH-(SO₂)-C₁₋₄alchil, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -NH-C₁₋₄alchil-SO₂-CH₃, -N(CH₃)-C₁₋₄alchil-OH, -(C=O)-NH-C₁₋₄alchil-OH, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil, -O-(C=O)-CH(NH₂)-C₁₋₄alchil-Ar,

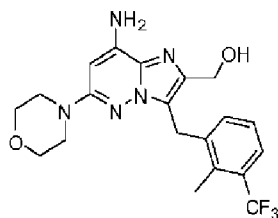


și -NH-C₁₋₄alchil-OH.

10. Compusul, conform revendicării 1, în care

Y reprezintă -NH-.

11. Compusul, conform revendicării 1, în care compusul este



sau un oxid de N, o sare de adiție sau un solvat al acestuia acceptabil farmaceutic.

12. O compoziție farmaceutică, care cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic și, ca ingredient activ, o cantitate eficientă terapeutic de un compus conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 11.

13. Un compus, așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 până la 11, pentru utilizare ca medicament.

14. Un compus, așa cum este definit în oricare dintre revendicările 1 până la 11, pentru utilizare în tratamentul sau prevenirea unei boli sau afecțiuni selectate dintre cancer, tulburări autoimune, boli cardiovasculare, boli inflamatorii, boli neurodegenerative, alergii, pancreatită, astm, insuficiență de mai multe organe, boli renale, agregarea trombocitelor, motilitatea spermatozoizilor, respingerea transplantului, respingerea grefei și leziuni pulmonare.

15. Compusul pentru utilizare, conform revendicării 14, în care boala sau afecțiunea este cancerul.

16. Compusul pentru utilizare, conform revendicării 15, în care boala sau afecțiunea este cancerul de prostată.