



MD 4590 B1 2018.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4590** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07D 491/08* (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 498/22 (2006.01)
C07D 513/18 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

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

(21) Nr. depozit: a 2014 0086
(22) Data depozit: 2013.02.20

(31) Nr.: 61/607485; 61/759307
(32) Data: 2012.03.06; 2013.01.31
(33) Țara: US; US
(41) Data publicării cererii:
2015.01.31, BOPI nr. 1/2015

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2018.08.31, BOPI nr. 8/2018

(85) 2014.08.20

(86) PCT/IB2013/051391, 2013.02.20

(87) WO 2013/132376 A1, 2013.09.12

(71) Solicitant: PFIZER INC., US

(72) Inventatori: BAILEY Simon, US; BURKE Benjamin Joseph, US; COLLINS Michael Raymond, US; CUI Jingrong Jean, US; DEAL Judith Gail, US; HOFFMAN Robert Louis, US; HUANG Qinhua, US; JOHNSON Ted William, US; KANIA Robert Steven, US; KATH John Charles, US; LE Phuong Thi Quy, US; MCTIGUE Michele Ann, US; PALMER Cynthia Louise, US; RICHARDSON Paul Francis, US; SACH Neal William, US

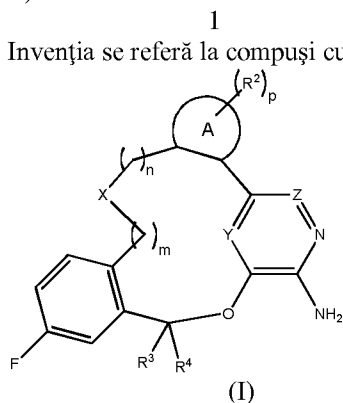
(73) Titular: PFIZER INC., US

(74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae

(54) Derivați macrociclici pentru tratamentul bolilor proliferative

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși cu formula (I)



(I)

unde substituenții sunt definiți în descriere și la sărurile farmaceutice acceptabile ale acestora, la compoziții farmaceutice ce conțin compușii (I) și sărurile lor și la utilizarea acestora. Compușii și sărurile (I) inhibă kinaza limfomului anaplastic (ALK) și/sau EML4-ALK și sunt utili pentru tratamentul sau ameliorarea tulburărilor proliferative celulare anormale, cum ar fi cancerul.

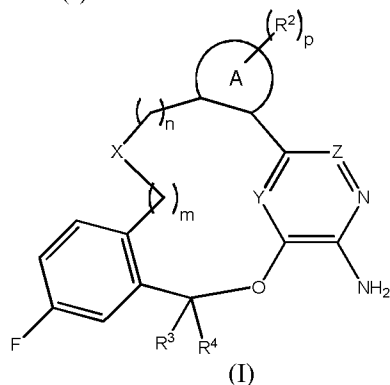
Revendicări: 17

MD 4590 B1 2018.08.31

(54) Macrocyclic derivatives for the treatment of proliferative diseases

(57) Abstract:

The invention relates to compounds of formula (I)



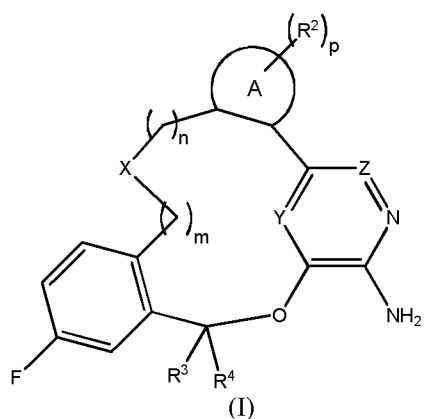
wherein the substituents are defined in the disclosure and to the pharmaceutically acceptable salts thereof, to pharmaceutical compositions comprising such compounds (I) and their salts, and to the uses thereof. The compounds and salts (I) inhibit anaplastic lymphoma kinase (ALK) and/or EML4-ALK and are useful for treating or ameliorating abnormal cell proliferative disorders, such as cancer.

Claims: 17

(54) Макроциклические производные для лечения пролиферативных заболеваний

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I)



где заместители определены в описании, и к их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим соединения (I) и их соли, и к их применению. Соединения и соли (I) ингибируют киназу анапластической лимфомы (ALK) и/или EML4-ALK и полезны для лечения или облегчения аномальных клеточных пролиферативных нарушений, таких как рак.

П. формулы: 17

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

Prezenta invenție se referă la compuși cu formula (Φ) și (I)-(XXX) și la sărurile lor farmaceutic acceptabile, la compozițiile farmaceutice care conțin asemenea compuși și săruri și la utilizarea acestora. Compuși și sărurile prezentei invenții inhibă kinazele limfomului anaplastic (ALK) și sunt utili pentru tratamentul sau ameliorarea tulburărilor proliferative celulare anormale, cum ar fi cancerul.

Kinaza limfomului anaplastic (ALK) este un membru al superfamiliei receptorului tirozin kinazic și la nivel de secvență aminoacidică este strâns legată cu așa membri, cum ar fi Ros-1, tirozin kinaza leucocitelor, receptorul pentru insulină și cMet (receptorul pentru factorul de creștere hepatic) [1]. Ca și toți membrii acestei familii de gene, ea are un domen care leagă ligandul extracelular, care conține secvența kinazei transmembranare și intracelulare a regiunii catalitice/domenului de semnalizare. Identitatea ligandului de semnalizare pentru ALK încă nu este elucidată și în literatura de specialitate au fost propuse diferite mecanisme [2, 3, 4, 5]. Stimularea ALK conduce la o cascadă de semnalizare intracelulară prin fosfolipaza-C, PI3kinază și STAT3 (printre alte proteine de semnalizare) [6].

ALK este în mare măsură exprimată în sistemul nervos în curs de dezvoltare [7]. Abundența relativă are tendință de descreștere la animalul adult, deși expresia sa se menține în anumite regiuni ale creierului, ale măduvei spinării și ochilor [8].

ALK are un rol important în oncologie [9]. Mutațiile punctiforme în toată lungimea enzimei ALK, conduc la activarea enzimei, precum și la creșterea expresiei enzimei pe toată lungimea, care, cum s-a menționat, conduce la neuroblastom. În plus, fuziunea ALK cu alte proteine conduce la evenimente de translocare genetică, care de asemenea, cum s-a menționat, conduc la activarea domeniului kinazei asociat cu cancer. Un număr de asemenea translocări ALK, care conduc la fuziuni ale genei, sunt detectate în limfoame, cea mai răspândită fiind fuziunea nucleofosmin NPM-ALK, întâlnită în limfoame anaplastice cu celule mari. Fuziunea ALK cu EML4 conduce la o proteină himerică (EML4-ALK) considerată a fi responsabilă pentru 3-5% din adenocarcinoamele pulmonare cu celule mari (NSCLC) [10].

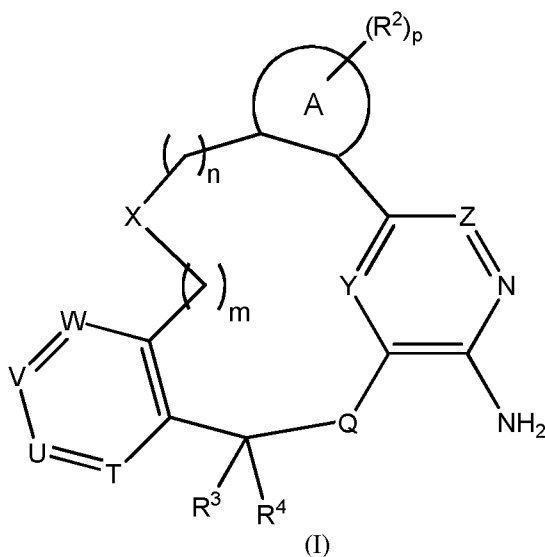
Crizotinib este un dublu inhibitor puternic al tirozin kinazei (TK), care vizează c-Met și ALK, care recent și-a găsit aplicare în tratamentul pacienților cu NSCLC care cuprindeau evenimentul de fuziune EML4-ALK [11]. Crizotinibul este cunoscut din literatura brevetară [12, 13]. Rezistența dobândită la terapia cu crizotinib a fost raportată și atribuită unei mutații L1196M și C1156Y în proteina de fuziune ALK-EL4 [14]. În calitate de terapie crizotinibul devine mai disponibil la scară largă la pacienții cu evenimentul de fuziune a genei EML4-ALK, probabil că mutațiile L1196M și C1156Y și, eventual, alte mutații vor juca un rol mai predominant în rezistență dobândită la terapia cu crizotinib. Sunt descrise și alte mutații de rezistență la inhibitorul ALK, care se produc în domeniul kinazei ALK în gena de fuziune NPM-ALK . [15]

Astfel, există necesitate de inhibitori de ALK și inhibitori EML4-ALK, care au un profil farmacologic adecvat, de exemplu în ceea ce privește potența, selectivitatea, farmacocinetica, capacitatea de a trece bariera hematoencefalică și durata de acțiune. Mai concret, există necesitatea unor inhibitori de ALK, care inhibă proteina de fuziune EML4-ALK având o mutație L1196M și/sau C1156Y. În acest context prezenta invenție se referă la noi inhibitori de ALK.

Prezenta invenție se referă, în parte, la compuși noi și la săruri farmaceutic acceptabile ale acestora, care pot modula activitatea ALK și/sau EML4-ALK, efectuând, astfel, funcții biologice, inclusiv, dar nefiind exhaustive, inhibarea proliferării celulare și invazivității celulelor, inhibarea metastazelor, inducând apoptoza sau inhibarea angiogenezei. De asemenea, sunt prevăzute compoziții farmaceutice și medicamente, care conțin compuși sau sărurile, conform invenției, solitar sau în combinație cu alți agenți terapeutici sau agenți paliativi. Prezenta invenție se referă, de asemenea, în parte, la metode de preparare a compușilor noi, sărurilor și compozițiilor acestora și la metode de utilizare a acestora.

Trebuie de avut în vedere, că fiecare din variantele descrise de compuși, conform invenției, pot fi combinate în monoterapie sau în combinație cu orice alt exemplu de realizare a compușilor, cu condiția ca astfel de realizări să fie compatibile între ele.

Intr-un aspect invenția prevede un compus cu formula (I)



in care:

5 X se selectează din grupa constând din: $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_t-$, $(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_t-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_t-$ și $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_t-$; or

X reprezintă C_6-C_{12} arilen sau heteroarilen cu 5-12 membri, fiecare din care este opțional substituit cu 0-4 substituenți R^{12} ;

10 Y și Z fiecare independent reprezintă N sau CH, cu condiția că în cazul, în care Y reprezintă N, Z reprezintă CH și când Z reprezintă N, Y reprezintă CH;

T reprezintă N sau CR^{11a} ; U reprezintă N sau CR^{11b} ; V reprezintă N sau CR^{11c} și W reprezintă N sau CR^{11d} ; cu condiția de nu mai mult de doi T, U.

V și W reprezintă N;

Q reprezintă O sau CH_2 ;

15 A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri;

R^1 se selectează din grupa constând din hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchilil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchilil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, OH, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

20 fiecare R^2 și R^{12} este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchilil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qC_3-C_6$ cicloalchil, $-(CR^5R^6)_qC_6-C_{12}$ aril, $-(CR^5R^6)_q$ heteroalchilil cu 3-12 membri, $-(CR^5R^6)_q$ heteroaril cu 5-6 membri, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchilil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

30 R^3 și R^4 fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C_1-C_6 alchil și C_3-C_6 cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil și C_3-C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

35 fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchilil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchilil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

40

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

fiecare R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} și R^{11d} este independent selectat din grupa constând din hidrogen, halogen și C_1 - C_6 alchil;

m este 0, 1, 2 sau 3;

n este 0, 1, 2 sau 3;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-o realizare a acestui aspect T reprezintă CR^{11a} ; U reprezintă CR^{11b} ; V reprezintă CR^{11c} și W reprezintă CR^{11d} . Intr-o realizare a acestui aspect T reprezintă N; U reprezintă CR^{11b} ; V reprezintă CR^{11c} și W reprezintă CR^{11d} . Intr-o altă realizare a acestui aspect T reprezintă CR^{11a} ; U reprezintă N; V reprezintă CR^{11c} și W reprezintă CR^{11d} . Intr-o altă realizare a acestui aspect T reprezintă CR^{11a} ; U reprezintă CR^{11b} ; V reprezintă N și W reprezintă CR^{11d} . Intr-o realizare ulterioară a acestui aspect T reprezintă CR^{11a} ; U reprezintă CR^{11b} ; V reprezintă CR^{11c} și W reprezintă N. Într-o altă realizare a acestui aspect T și U reprezintă N; V reprezintă CR^{11c} și W reprezintă CR^{11d} . Intr-o altă realizare a acestui aspect T și V reprezintă N; U reprezintă CR^{11b} și W reprezintă CR^{11d} . Intr-o altă realizare a acestui aspect T și W reprezintă N; U reprezintă CR^{11b} și V reprezintă CR^{11c} . Într-o realizare a acestui aspect U și V reprezintă N; T reprezintă CR^{11a} și W reprezintă CR^{11d} . Intr-o altă realizare a acestui aspect U și W reprezintă N; T reprezintă CR^{11a} și V reprezintă CR^{11c} . Intr-o altă realizare a acestui aspect V și W reprezintă N; T reprezintă CR^{11a} și U reprezintă CR^{11b} .

În unele variante, cel puțin unul dintre R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} și R^{11d} reprezintă halogen, de preferință fluor sau clor. În alte realizări, cel puțin doi dintre R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} și R^{11d} reprezintă halogen, de preferință fluor sau clor. În unele din asemenea realizări R^{11b} reprezintă halogen, de preferință fluor. În unele realizări fiecare din R^{11a} , R^{11c} și R^{11d} reprezintă hidrogen. În realizările specifice T reprezintă CR^{11a} ; U reprezintă CR^{11b} ; V reprezintă CR^{11c} și W reprezintă CR^{11d} ; R^{11b} reprezintă halogen, în particular fluor; și fiecare dintre R^{11a} , R^{11c} și R^{11d} reprezintă hidrogen.

Intr-un alt aspect al acestei realizări Y reprezintă CH și Z reprezintă CH. Într-o altă realizare Y reprezintă CH și Z reprezintă N. Într-o realizare Y reprezintă N și Z reprezintă CH.

Intr-o realizare a acestui aspect X reprezintă $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$. În unele astfel de realizări concrete, când X reprezintă $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$, m este 0 și n este 3. În alte asemenea realizări m este 1 și n este 2. În alte asemenea realizări m este 2 și n este 1. În alte asemenea realizări m este 3 și n este 0. În continuare în asemenea realizări m este 3 și n este 3. În alte asemenea realizări m este 2 și n este 2. Intr-o altă asemenea realizare m este 1 și n este 1. Într-o altă asemenea variantă de realizare m este 0, n este 3, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea realizare m este 1, n este 2, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare m este 2, n este 1, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare m este 3, n este 0, q este 0 și r este 0.

Intr-o altă realizare a acestui aspect, X este selectat din grupa constând din: $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$ și $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$. Intr-o altă asemenea realizare X reprezintă $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$. Într-o altă din asemenea realizări X reprezintă $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$. Într-o altă din asemenea realizări a acestui aspect X reprezintă $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$.

Intr-o altă realizare a acestui aspect X reprezintă $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$. În unele din asemenea realizări, când X reprezintă $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{N}(\text{R}^1)(\text{CR}^5\text{R}^6)_r-$, m este 0 și n este 3. În altele din asemenea realizări m este 1 și n este 2. Într-o altă din asemenea realizări m este 2 și n este 1. În altele din asemenea realizări m este 3 și n este 0. Într-o altă astfel de realizări m este 3 și n este 3. În continuare în asemenea realizări m este 2 și n este 2. În alte asemenea realizări m este 1 și n este 1.

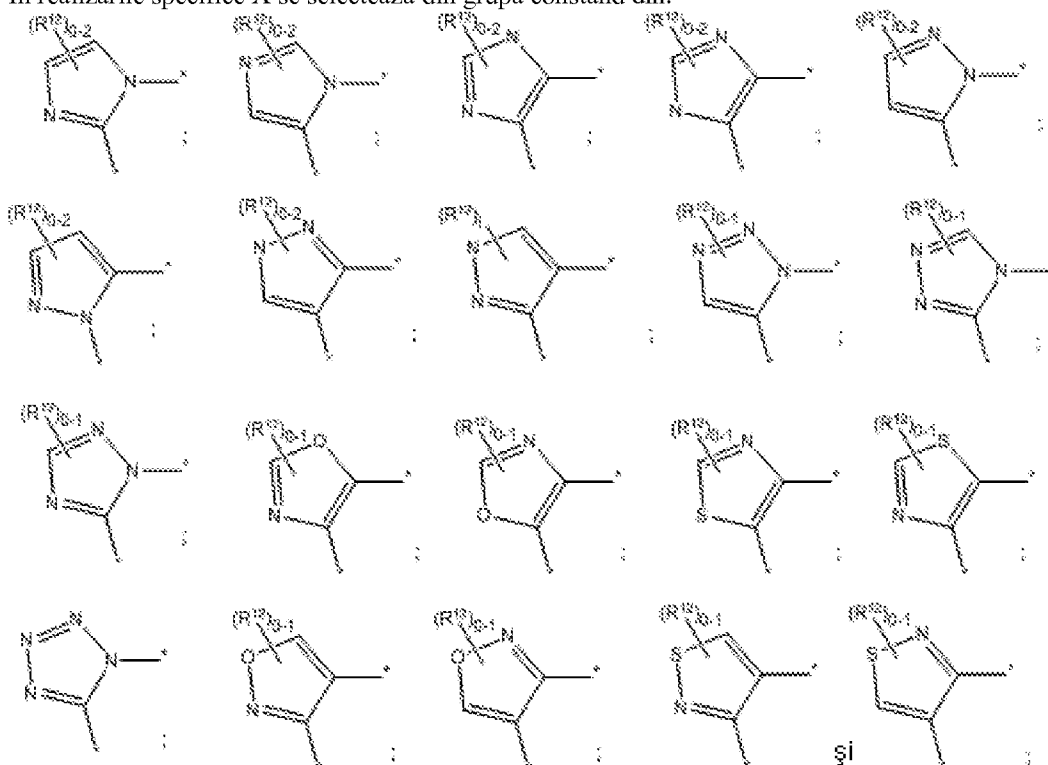
Intr-o altă realizare a acestui aspect, X reprezintă $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$. În alte asemenea realizări, când X reprezintă $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$, m este 0 și n este 1. În alte asemenea realizări m este 0 și n este 2. În că în alte asemenea realizări m este 0 și n este 3. În alte asemenea realizări m este 2 și n este 0. În una din asemenea realizări m reprezintă 2 și n reprezintă 2. Intr-o altă asemenea variantă de realizare m este 0, n este 1, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare m este 0, n este 2, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare m este 0, n este 3, q este 0 și r este 0. Intr-o altă asemenea variantă de realizare, m este 0, n este 0, q este 0 și r este 1. Într-o altă asemenea variantă de realizare, m este 0, n este 0, q este 0 și r este 2. Într-o altă asemenea variantă de realizare m este 2, n este 0, q este 0 și r este 0.

Intr-o altă realizare a acestui aspect X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$. În tr-una din asemenea realizări, când X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$, m este 0 și n este 1. În alte astfel de realizări m este 0 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 0. În alte astfel de realizări m este 0 și n este 3. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 0. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 2. Intr-o altă asemenea variantă de realizare m reprezintă 0, n este 1, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare m este 0, n este 2, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare, m este 0, n este 0, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare, m este 0, n este 0, q este 0 și r este 1. Într-o altă asemenea variantă de realizare, m este 0, n este 0, q este 0 și r este 2. Într-o altă asemenea variantă de realizare, m este 2, n este 0, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare, m este 1, n este 1, q este 0 și r este 0. Într-o altă asemenea variantă de realizare, m este 2, n este 1, q este 0 și r este 0.

Intr-o altă asemenea variantă de realizare m este 3, n este 0, q este 0 și r este 0.

Intr-o altă realizare a acestui aspect, X reprezintă C_6-C_{12} arilen sau heteroarilen cu 5-12 membri, fiecare din care este opțional substituit cu 0-4 substituenți R^{12} . În unele din asemenea realizări m este 0 și n este 1. În alte asemenea realizări m este 0 și n este 2. Intr-o altă realizare a acestui aspect X reprezintă C_6-C_{12} arilen sau heteroarilen cu 5-12 membri selectat din grupa constând dintr-un inel 1,2-disubstituit de fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol, fiecare din care este opțional substituit cu 0-4 substituenți R^{12} . În unele astfel de aplicații concrete m este 0 și n este 1. În unele variante de realizare m este 0 și n este 2.

În realizările specifice X se selectează din grupa constând din:



în care asteriscurile (*) reprezintă punctele de atașament la inelul macrociclic.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, și C_3-C_6 cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil și C_3-C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -

OR^9 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil. În realizările specifice R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil. În alte realizări R^1 reprezintă hidrogen. În alte realizări R^1 reprezintă metil. În alte realizări R^1 reprezintă etil. În alte realizări R^1 reprezintă ciclopropil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$.

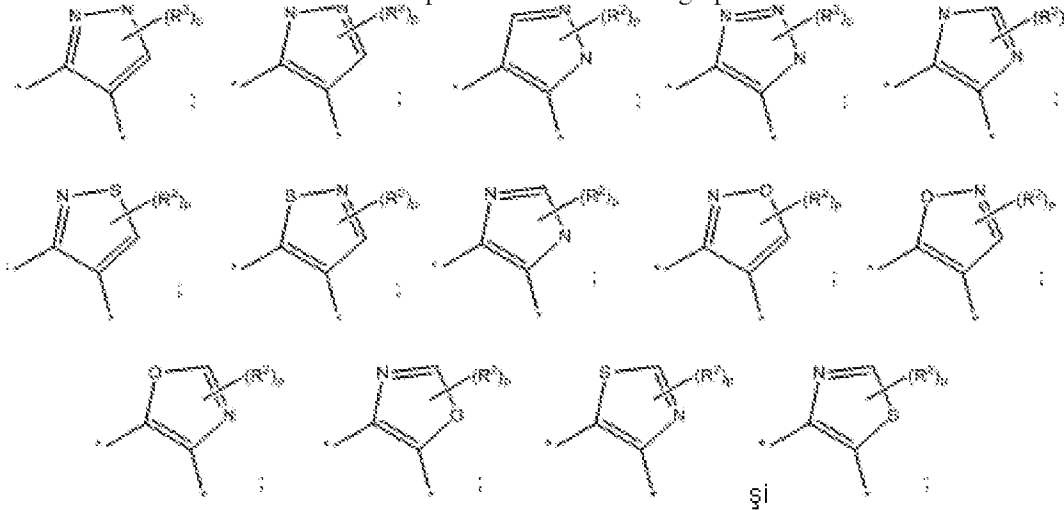
Intr-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 fiecare este independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil. În exemplele de realizare frecvente R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În alte asemenea realizări fiecare dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte asemenea realizări unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

În alte realizări ale acestui aspect Q reprezintă O . În că în alte realizări ale acestui aspect Q reprezintă CH_2 .

Intr-o variantă de realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri. În variantele de realizare a acestui aspect inelul A este opțional substituit cu 0 până la 4 grupe substituente, cum ar fi $-(\text{R}^2)_p$, în care p este 0, 1, 2, 3 sau 4. Se va înțelege de către specialiștii în domeniu, că numărul de substituenți R^2 pe inelul A este limitat de numărul de poziții de valență deschise pe inelul A , în care două dintre pozițiile de valență sunt folosite pentru a incorpora inelul A în nucleul macrociclic.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă C_6 - C_{12} aril sau un inel heteroaril cu 5-12 membri selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În alte asemenea realizări A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin și triazin. În alte variante de realizare A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În anumite realizări A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: pirazol, traizol, tiazol, izotiazol și izoxazol. În realizările specifice A reprezintă un inel de pirazol. În alte realizări A reprezintă un inel de traizol. În alte realizări A reprezintă un inel de izotiazol. În alte asemenea realizări A reprezintă un inel de izoxazol. În alte realizări ulterioare A reprezintă un inel de fenil sau piridil.

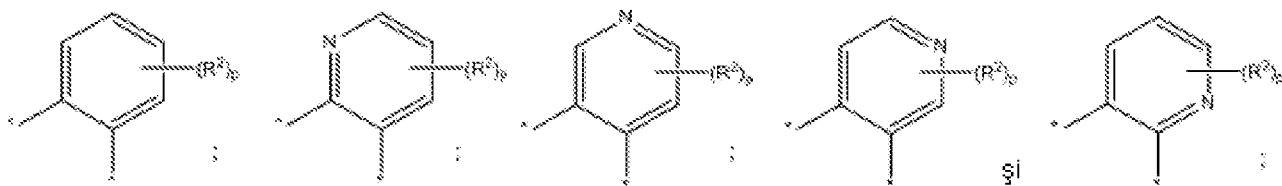
În alte asemenea realizări ale acestui aspect A este selectat din grupa constând din:



în care asteriscurile (*) reprezintă punctele de atașament în inelul macrociclic.

În unele astfel de aplicații concrete p este 0, 1 sau 2 și fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$.

În unele realizări ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din:



în care asteriscurile (*) reprezintă punctele de atașament în inelul macrociclic.

- 5 În unele realizări p este 0, 1 sau 2 și fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$.

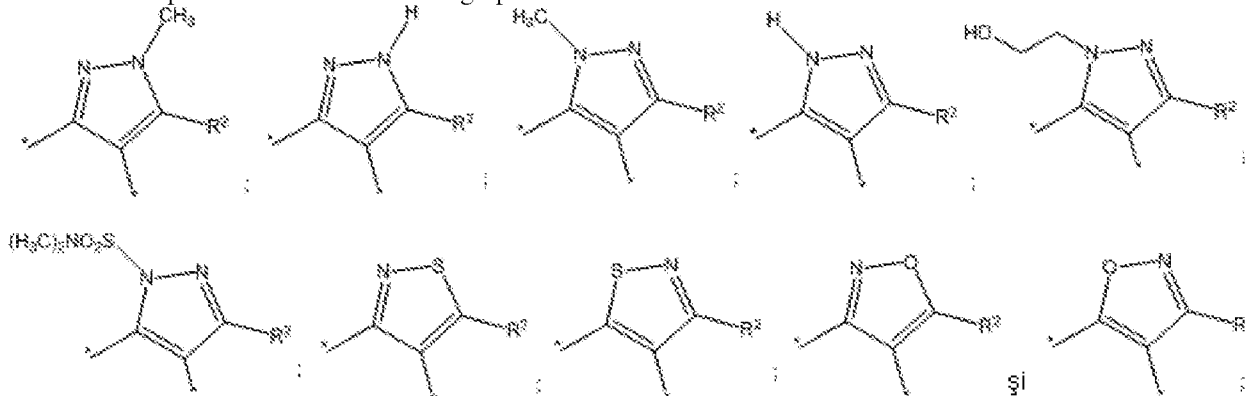
În alte variante ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din:



în care asteriscurile (*) reprezintă punctele de atașament în inelul macrociclic.

- 10 În unele astfel de aplicații concrete p este 0, 1 sau 2 și fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$.

În realizările specifice A este selectat din grupa constând din:

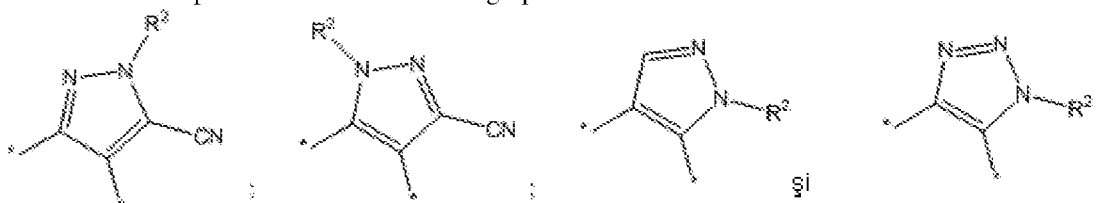


15

în care asteriscurile (*) reprezintă punctele de atașament în inelul macrociclic și în care R^2 este selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$. În alte asemenea variante de realizare R^2 este selectat din grupa constând din: metil, etil, ciclopropil, metoxi, etoxi și $-CN$.

20

În alte realizări specifice A este selectat din grupa constând din:



în care asteriscurile (*) reprezintă punctele de atașament în inelul macrociclic și în care R^2 este selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil și în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen sau -OH. În unele astfel de aplicații R^2 este selectat din grupa constând din: metil, etil, -2-hidroxietyl, propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, difluoretil, trifluoretil, ciclopropil și ciclobutil.

Anumite exemple de realizare preferate cu formula (Φ) sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia au una, două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate, care pot apărea în combinație, în măsura în care sunt compatibile cu fiecare alta:

T reprezintă CR^{11a} , U reprezintă CR^{11b} , V reprezintă CR^{11c} și W reprezintă CR^{11d} , în care, cel puțin, unul din R^{11a} , R^{11b} , R^{11c} și R^{11d} reprezintă halogen, mai potrivit fiind fluor sau clor;

R^{11b} reprezintă halogen, de preferință fluor și fiecare R^{11a} , R^{11c} , și R^{11d} reprezintă hidrogen;

X reprezintă $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$, în care fiecare R^5 și R^6 reprezintă H; m este 0 și n este 0;

X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$, în care fiecare R^5 și R^6 reprezintă H; m este 0 și n este 0;

X reprezintă $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$, în care fiecare R^5 și R^6 reprezintă H, m este 0 și n este 0;

q este 1, și r este 1;

q este 0, și r este 1;

Y și Z fiecare reprezintă CH;

Y reprezintă N și Z reprezintă CH;

Q reprezintă O;

R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil;

R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil;

R^1 reprezintă metil;

A reprezintă C_6 - C_{12} aril sau inel de heteroaril cu 5-12 membri selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol;

A reprezintă C_6 - C_{12} aril sau inel de heteroaril cu 5-12 membri cu fenil, pirazol, imidazol, traizol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol;

A reprezintă C_6 - C_{12} aril sau inel de heteroaril cu 5-12 membri cu fenil, pirazol, traizol, izotiazol și izoxazol;

A reprezintă pirazol;

p este 0, 1 sau 2;

R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$;

R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil;

R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil;

unul din R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil;

R^5 și R^6 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil;

R^5 și R^6 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil;

fiecare din R^5 și R^6 reprezintă hidrogen;

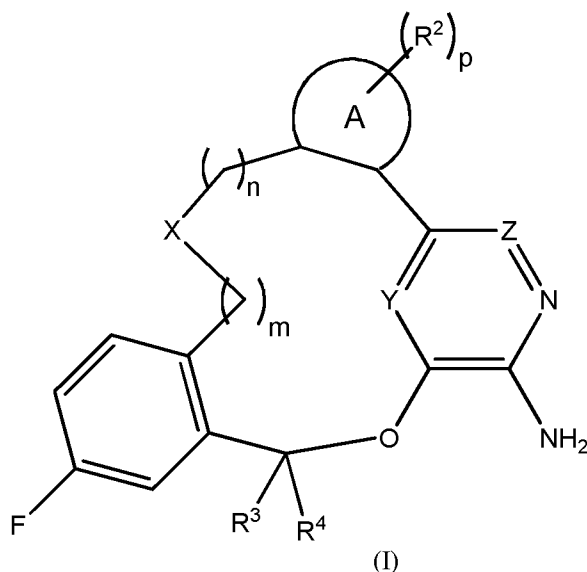
R^7 și R^8 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$ și

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil.

Exemplele de realizare descrise mai sus ca fiind potrivite pentru compușii cu formula (Φ), inclusiv combinațiile de realizări preferate, sunt, de asemenea, potrivite pentru compușii cu formulele (I) până la (XXX), în măsura în care sunt compatibile cu fiecare altul, așa cum este descris în continuare.

Grupele aromatice și heteroaromatice specifice descrise mai sus ca fiind potrivite pentru inelul A din formula Φ sunt, de asemenea, potrivite pentru inelul A din compușii cu formulele (I) până la (XXX), așa cum este descris în continuare.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (I)



in care:

X este selectat din grupa constand din: $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$ și $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$;

Y și Z fiecare independent reprezintă N sau CH, cu condiția că în cazul, în care Y reprezintă N, Z reprezintă CH și când Z reprezintă N, Y reprezintă CH;

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 și R^4 fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

m este 0, 1, 2 sau 3;

n este 0, 1, 2 sau 3;

5 p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

10 Intr-o realizare a acestui aspect Y reprezintă N. Într-o altă realizare a acestui aspect Z reprezintă N. Intr-un alt aspect al acestei realizări Y reprezintă CH și Z reprezintă CH.

Intr-o altă realizare a acestui aspect, X reprezintă $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$. Într-o altă asemenea realizare în cazul, în care X reprezintă $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r$, m este 0 și n este 3. Într-o altă asemenea realizare m este 1 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 1. În alte astfel de realizări m este 3 și n este 0. În în care alte astfel de realizări m este 3 și n este 3. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 1 și n este 1. În alte astfel de realizări, m este 0, n este 3, q este 0 și r este 0. În în care alte astfel de realizări m este 1, n este 2, q este 0 și r este 0. În alte astfel de realizări m este 2, n este 1, q este 0 și r este 0. În în care alte astfel de realizări m este 3, n este 0, q este 0 și r este 0.

20 Intr-o altă realizare a acestui aspect, X este selectat din grupa constând din: $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$ și $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$. Într-o asemenea realizare a acestui aspect X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$. Intr-un alt astfel de exemplu de realizare a acestui aspect X reprezintă $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$. Intr-un alt astfel de exemplu de realizare a acestui aspect X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$.

25 Intr-o altă realizare a acestui aspect, X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$. În unele astfel de aplicații concrete în cazul, în care X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r$, m este 0 și n este 3. În alte astfel de realizări m este 1 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 1. În alte astfel de realizări m este 3 și n este 0. În în care alte astfel de realizări m este 3 și n este 3. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 1 și n este 1. În alte astfel de realizări m este 0, n este 3, q este 0 și r este 0. În în care alte astfel de realizări m este 1, n este 2, q este 0 și r este 0. În alte astfel de realizări, m este 2, n este 1, q este 0 și r este 0. În în care alte astfel de realizări m este 3, n este 0, q este 0 și r este 0. În alte astfel de realizări m este 1, n este 1, q este 0 și r este 0.

30 Intr-o altă realizare a acestui aspect X reprezintă $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$. În unele astfel de aplicații concrete în cazul, în care X reprezintă $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r$, m este 0 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 0 și n este 1. În în care alte astfel de realizări m este 2 și n este 0. În alte astfel de realizări m este 2 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 0, n este 2, q este 0 și r este 0. În în care alte astfel de realizări m este 0, n este 1, q este 0 și r este 0. În alte astfel de realizări m este 2, n este 0, q este 0 și r este 0.

40 Intr-o altă realizare a acestui aspect X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$. În unele astfel de aplicații concrete în cazul, în care X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r$, m este 0 și n este 2. În alte astfel de realizări m este 0 și n este 1. În în care alte astfel de realizări m este 2 și n este 0. În alte astfel de realizări m este 0, n este 2, q este 0 și r este 0. În în care alte astfel de realizări m este 0, n este 1, q este 0 și r este 0. În alte astfel de realizări m este 2, n este 0, q este 0 și r este 0.

45 Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil.

50 Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil. În realizările specifice R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil. În asemenea realizări R^1 reprezintă hidrogen. În alte realizări R^1 reprezintă metil. În alte realizări R^1 reprezintă etil. În alte realizări R^1 reprezintă ciclopropil.

55 Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰.

Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din C_1-C_6 alchil, C_3-C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inele specifice menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ .

Intr-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1-C_6 alchil. În exemplele de realizare a acestui aspect R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare din R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul din R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

Anumite exemple de realizare preferate cu formula (I) sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia au una, două sau multe dintre următoarele caracteristici preferate, care pot apărea în combinație, în măsura în care sunt compatibile cu fiecare alta:

X reprezintă $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, în care fiecare din R^5 și R^6 reprezintă H; m este 0 și n este 0;

X reprezintă $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, în care fiecare din R^5 și R^6 reprezintă H; m este 0 și n este 0;

X reprezintă $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$, în care fiecare din R^5 și R^6 reprezintă H, m este 0 și n este 0;

q este 1, și r este 1;

q este 0, și r este 1;

Y și Z fiecare reprezintă CH;

Y reprezintă N și Z reprezintă CH;

R^1 este selectat din grupa constând din hidrogen, C_1-C_6 alchil, și C_3-C_6 cicloalchil;

R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil;

R^1 reprezintă metil;

A reprezintă C_6-C_{12} aril sau un inel heteroaril cu 5-12 membri selectat din grupa constând din fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol;

A reprezintă C_6-C_{12} aril sau un inel heteroaril cu 5-12 membri de fenil, pirazol, imidazol, traizol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol;

A reprezintă C_6-C_{12} aril sau un inel heteroaril cu 5-12 membri de fenil, pirazol, traizol, izotiazol și izoxazol;

A reprezintă pirazol;

p este 0, 1 sau 2;

R^2 este independent selectat din grupa constând din C_1-C_6 alchil, C_3-C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$;

R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din hidrogen și C_1-C_6 alchil;

R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil;

unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil;

R^5 și R^6 fiecare independent este selectat din grupa constând din hidrogen și C_1-C_6 alchil;

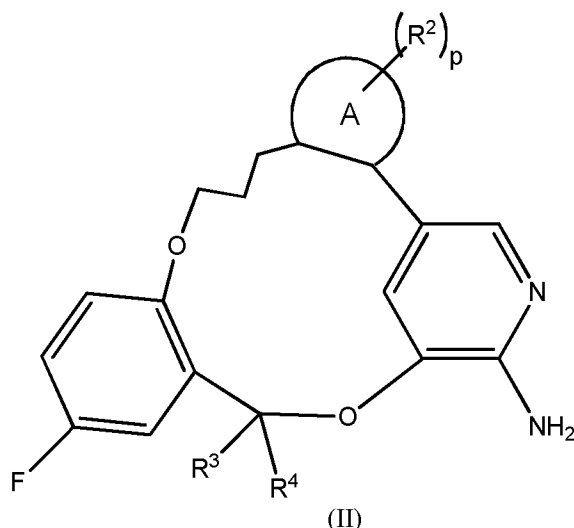
R^5 și R^6 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil;

fiecare dintre R^5 și R^6 reprezintă hidrogen;

R^7 și R^8 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1-C_6 alchil; în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1-C_6 alchil, și C_3-C_6 cicloalchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (II)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

5 fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și

10 -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³ și R⁴ fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care

25 fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

40 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-o realizare a acestui exemplu fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$.

Intr-un alt aspect al acestei realizări fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$.

Intr-o altă realizare a acestui aspect, R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din hidrogen și C_1 - C_6 alchil. În alte exemple de asemenea realizări R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

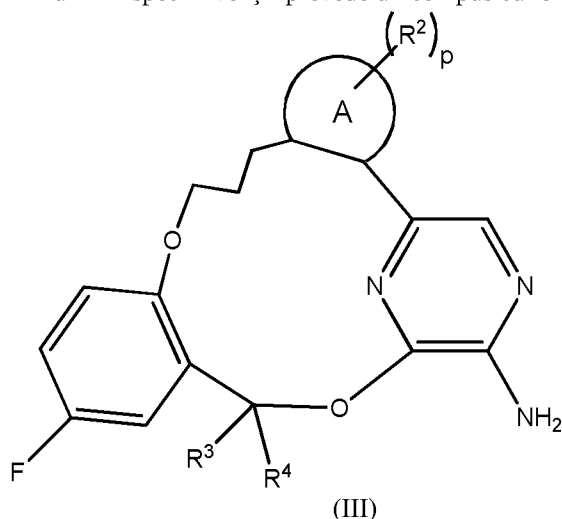
Intr-o altă realizare a acestui aspect, A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inelele specifice menționate anterior ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ .

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; și R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil. În alte astfel de realizări fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; și R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (III)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ și $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 și R^4 fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu

halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

5 fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ și $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; in care
10 fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

15 fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

20 fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

25 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-o realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$. In unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

35 Intr-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constand din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil. In unele exemplele de realizare R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul din R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

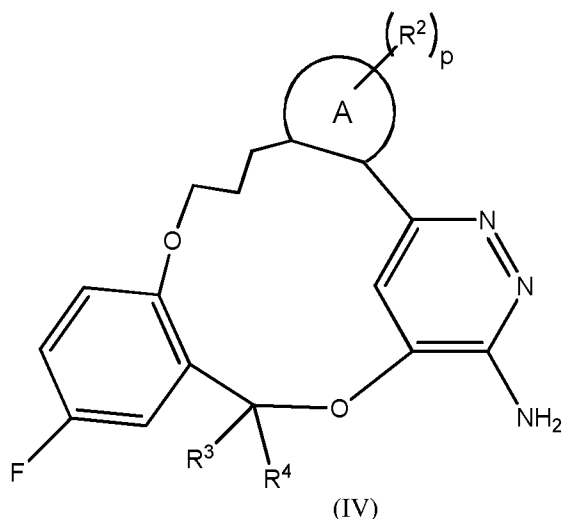
40 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constand din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constand din inele specifice menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ .

45 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

50 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; și R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (IV)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

5 fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(O)OR⁷, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și

10 -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³ și R⁴ fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri poate fi independent opțional substituit cu

25 halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

40 Într-o realizare a acestui aspect fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau

-C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R² este independent selectat din grupa constând din C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN. În unele astfel de aplicații concrete R³ și R⁴ fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C₁-C₆ alchil. În alte exemplele de realizare R³ și R⁴ fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare din R³ și R⁴ reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R³ și R⁴ reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol.

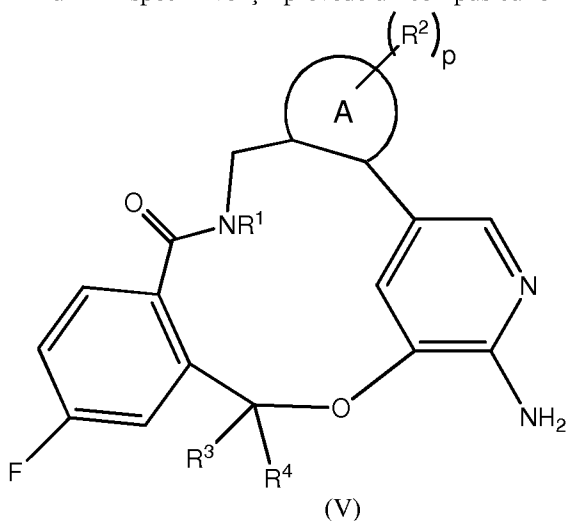
Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inele specific menționate ca fiind potrivite pentru compuși cu formula Φ.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R³ și R⁴ fiecare independent este selectat din grupa constând din hidrogen și C₁-C₆ alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; și R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; și R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (V)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ reprezintă selectat din grupa constând din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -N(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆

cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

5 R³ și R⁴ este fiecare independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

10 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care
15 fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

25 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

30 fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-o realizare a acestui aspect R¹ este selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, și C₃-C₆ cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect R¹ este selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, și C₃-C₆ cicloalchil.

40 Intr-o altă realizare a acestui aspect R¹ este selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, și C₃-C₆ cicloalchil. În realizările specifice R¹ reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil. În unele realizări R¹ reprezintă hidrogen. În alte realizări R¹ reprezintă metil. În alte realizări R¹ reprezintă etil. În alte realizări R¹ reprezintă ciclopropil.

45 Intr-o altă realizare a acestui aspect, fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect, R² este independent selectat din grupa constând din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN. În unele astfel de aplicații concrete R³ și R⁴ este
50 fiecare independent selectat din grupa constând din hidrogen și C₁-C₆ alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C₁-C₆ alchil. În unele exemplele de realizare R³ și R⁴ fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare din R³ și R⁴ reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R³ și R⁴ reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

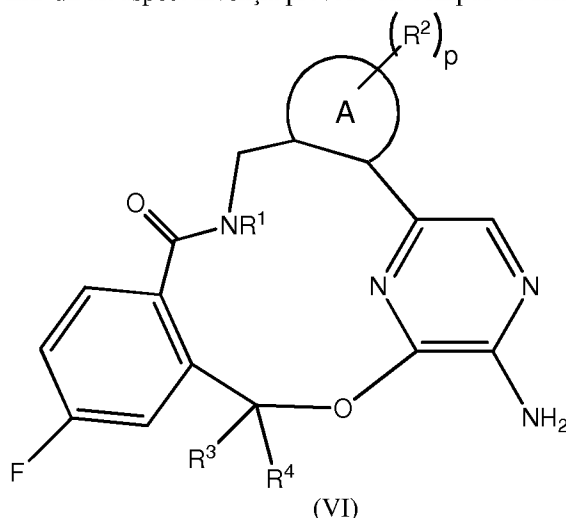
55 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inelele specifice menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_iR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$; și R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (VI)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-S(O)_iR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 și R^4 este fiecare independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

5 fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

10 fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

15 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-o realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil. În realizările specifice R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil. În unele realizări R^1 reprezintă hidrogen. În alte realizări R^1 reprezintă metil. În alte realizări R^1 reprezintă etil.

25 În alte realizări R^1 reprezintă ciclopropil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

35 Intr-o altă realizare a acestui aspect, R^3 și R^4 are fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil. În exemplele de realizare frecvente R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

40 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. Într-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

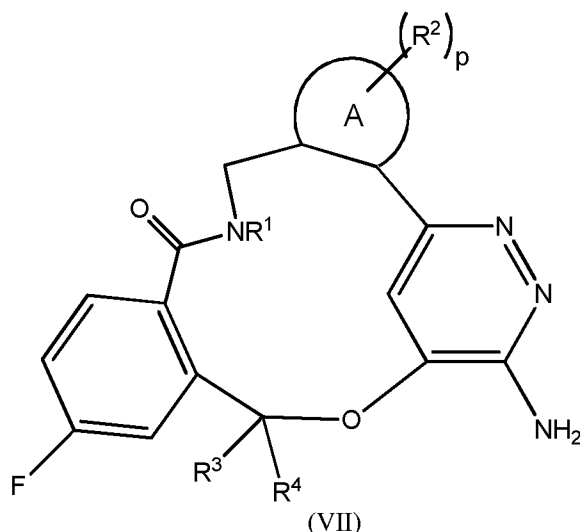
Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inele specifice menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ .

45 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

50 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

55 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; și R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (VII)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constand din halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_iR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ și R⁴ este fiecare independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-o realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil. În realizările specifice R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil. În unele realizări R^1 reprezintă hidrogen. În alte realizări R^1 reprezintă metil. În alte realizări R^1 reprezintă etil. În alte realizări R^1 reprezintă ciclopropil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil. În exemplele de realizare frecvente R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare din R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. Într-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constand din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inele specifice menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ .

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$ și $-\text{CN}$; și R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Anumite exemple de realizare preferate cu formulele (V), (V) și (VI) sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia au una, două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate, care pot apărea în combinație în măsura în care sunt compatibile cu fiecare altele:

R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil;

R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil;

R^1 reprezintă metil;

A reprezintă C_6 - C_{12} aril sau un inel heteroaril cu 5-12 membri selectat din grupa constand din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol;

A reprezintă C_6 - C_{12} aril sau un inel heteroaril cu 5-12 membri de fenil, pirazol, imidazol, traizol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol;

A reprezintă C_6 - C_{12} aril sau un inel heteroaril cu 5-12 membri de fenil, pirazol, traizol, izotiazol și izoxazol;

A reprezintă pirazol;

p este 0, 1 sau 2;

R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$;

R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil;

R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil;

5 unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil;

R^5 și R^6 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil;

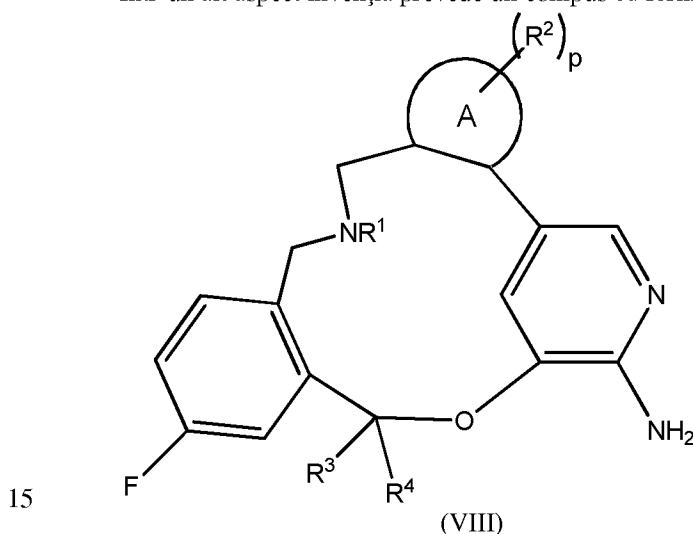
R^5 și R^6 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil;

fiecare dintre R^5 și R^6 reprezintă hidrogen;

10 R^7 și R^8 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (VIII)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

20 R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

25 fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

35 R^3 și R^4 fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

40 fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional

substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

5 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

10 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

15 fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

15 fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

15 fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-o realizare a acestui aspect R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, și C₃-C₆ cicloalchil.

25 Intr-o altă realizare a acestui aspect R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, și C₃-C₆ cicloalchil. În realizările specifice R¹ reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil. În unele realizări R¹ reprezintă hidrogen. În alte realizări R¹ reprezintă metil. În alte realizări R¹ reprezintă etil. În alte realizări R¹ reprezintă ciclopropil.

30 Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN. În unele astfel de aplicații concrete R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

35 Intr-o altă realizare a acestui aspect R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C₁-C₆ alchil. În alte exemple de realizare R³ și R⁴ fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare dintre R³ și R⁴ reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R³ și R⁴ reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

40 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. Într-o altă realizare a acestui aspect R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

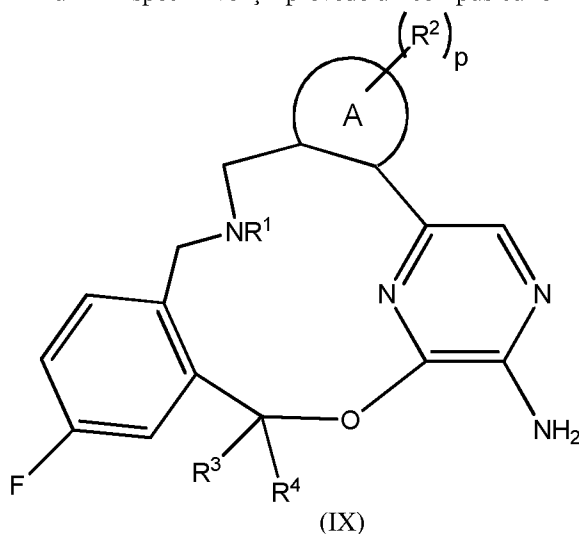
45 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constand din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constand din inelele specific menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ.

50 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect, A reprezintă un inel selectat din grupa constand din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

55 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constand din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: C₁-C₆ alchil, C₃-C₆ cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; și R³ și R⁴ este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C₁-C₆ alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (IX)



in care:

5 A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

10 fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_iR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³ și R⁴ este fiecare independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;
 fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și
 fiecare t este independent 0, 1 sau 2;
 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestui.

- 5 Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil.

- 10 Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil. In realizările specific R^1 reprezintă hidrogen, metil, etil sau ciclopropil. În unele realizări R^1 reprezintă hidrogen. În alte realizări R^1 reprezintă metil. În alte realizări R^1 reprezintă etil. În alte realizări R^1 reprezintă ciclopropil.

- 15 Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰. Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

- 25 Intr-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constand din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil. In unele exemple de realizare R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

- 30 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. Într-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constand din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

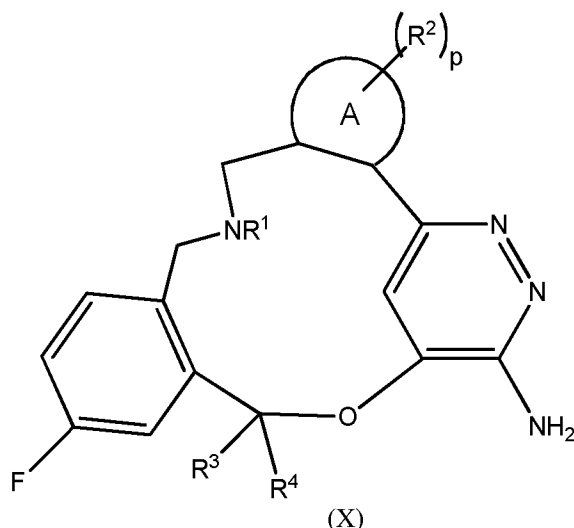
- Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inelele specifice menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ .

- 35 Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

- 40 Intr-o altă realizare a acestui aspect, A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 are fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

- Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷ și -CN, și R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (X)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_iR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ și R⁴ este fiecare independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestui.

Intr-o realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$. Intr-o altă realizare a acestui aspect R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, și C_3 - C_6 cicloalchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_rR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$. Intr-o altă realizare a acestui aspect fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constand din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil. In unele exemple de realizare R^3 și R^4 fiecare independent reprezintă hidrogen sau metil. În unele astfel de aplicații concrete fiecare dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen. În alte astfel de realizări unul dintre R^3 și R^4 reprezintă hidrogen și altul reprezintă metil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. Într-o altă realizare a acestui aspect R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

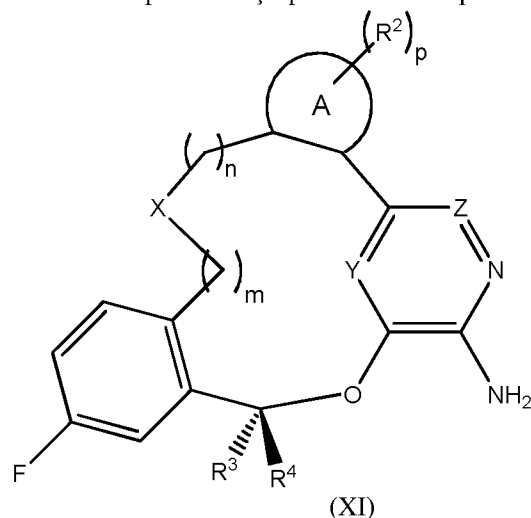
Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constand din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În exemplele de realizare specifice ale acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din inelele specific menționate ca fiind potrivite pentru compușii cu formula Φ .

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat dintre fenil, piridină, triazin, pirazol, imidazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol. În unele astfel de aplicații concrete R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-o altă realizare a acestui aspect A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, traizol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol; fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_rR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$; și R^3 și R^4 este fiecare independent selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XI)



in care:

X este selectat din grupa constand din: $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ și $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$;

Y și Z fiecare independent reprezintă N sau CH, cu condiția că în cazul, în care Y reprezintă N, Z reprezintă CH și când Z reprezintă N, Y reprezintă CH;

A reprezintă un inel selectat dintre C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R^3 reprezintă C_1-C_6 alchil sau C_3-C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil sau C_3-C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat din hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

m este 0, 1, 2 sau 3;

n este 0, 1, 2 sau 3;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

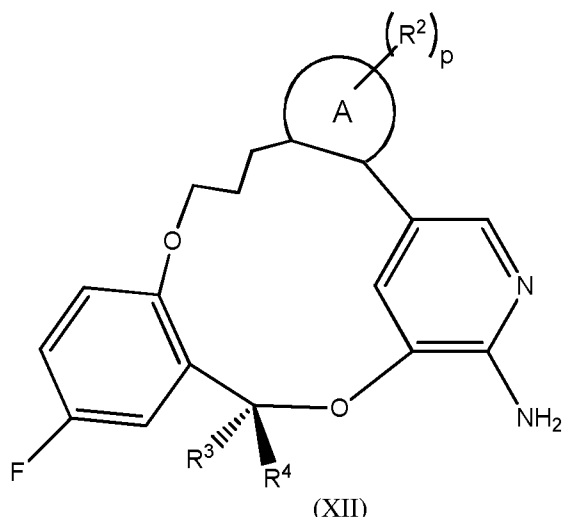
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestui.

Aceleași realizări descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (I) se aplică, de asemenea, pentru compușii cu formula (XI).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XII)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

5 fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -C(=NR⁷)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

25 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ are independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

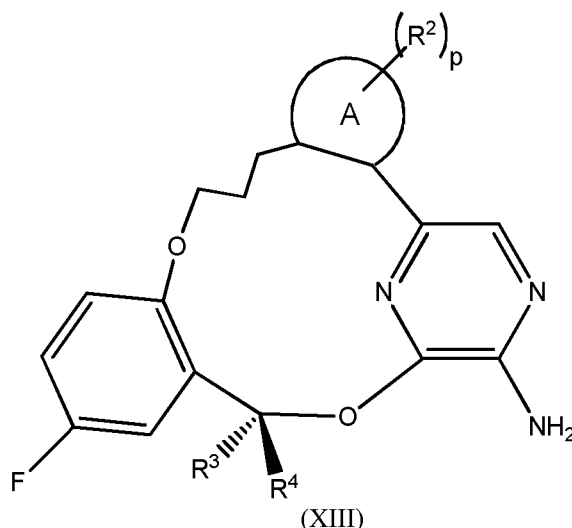
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

40 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (II) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XIII)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

5 fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -C(=NR⁷)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

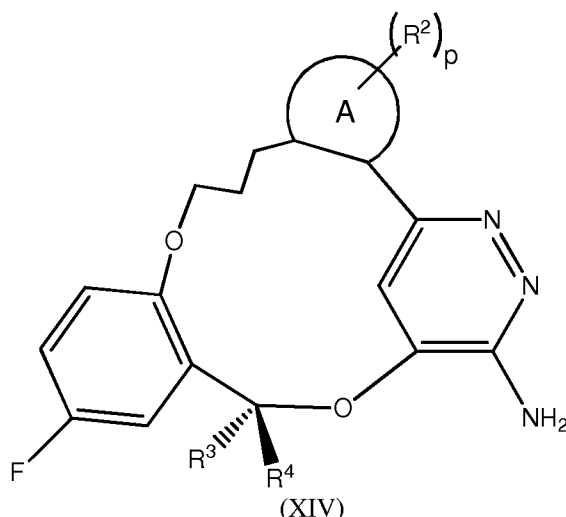
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent t0, 1 sau 2;

40 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (III) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XIII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XIV)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

5 fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și

10 -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care

25 fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiacre q este independent 0, 1, 2 sau 3;

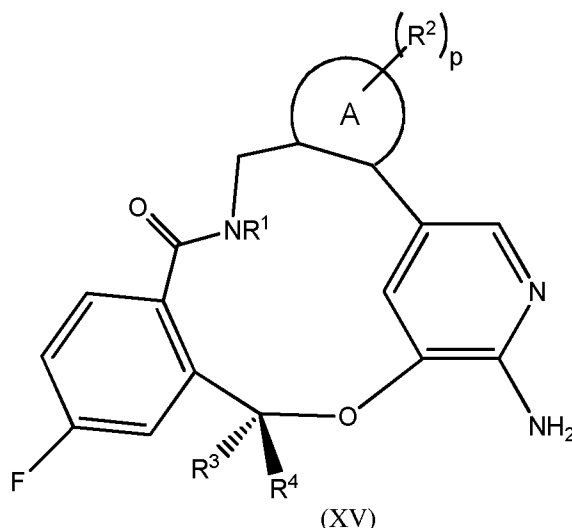
fiacre r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

40 fiacre t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrie aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (IV) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XIV).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XV)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_iR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

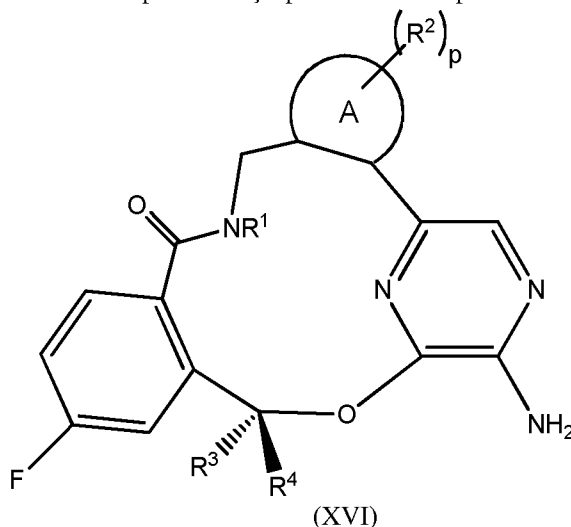
p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și
 fiecare t este independent 0, 1 sau 2;
 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (V) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XV).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XVI)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

5 p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

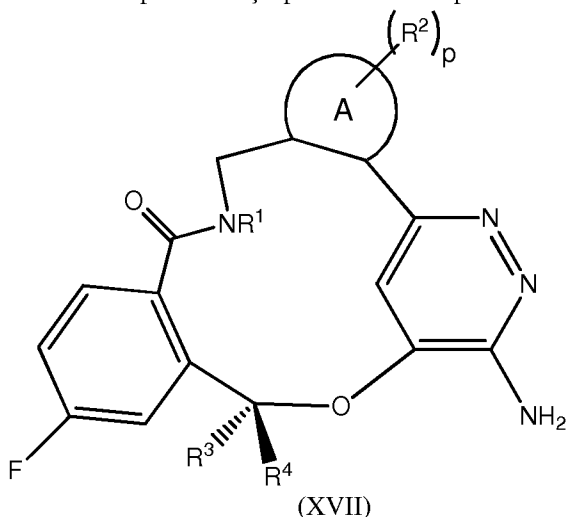
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

10 Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (VI) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XVI).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XVII)



15 in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, - NH_2 , - $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, - NO_2 , -CN, - OR^9 , - $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, - $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

20 fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, - $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, - NO_2 , - $(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, - $\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, - OR^7 , - $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, - $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, -CN, - $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, - $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, - $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, - $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, - $(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, - $(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, - $\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, - $\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, - $\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ și - $(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, - NH_2 , - $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, - NO_2 , - OR^9 , -CN, - $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, - $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

30 R^3 reprezintă C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, - NH_2 , - $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, - NO_2 , -CN, - OR^9 , - $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, - $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

35 fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, - NH_2 , - $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, - NO_2 , -CN, - OR^9 , - $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, - $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ și - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, - NH_2 , - $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, - NO_2 , -CN, - OR^9 , - $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

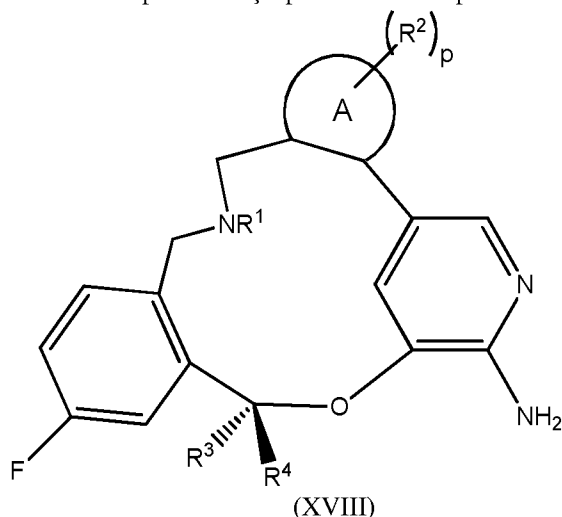
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (VII) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XVII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XVIII)



în care:

A reprezintă un inel selectat dintre $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 reprezintă selectat din grupa constând din: hidrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ și $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 reprezintă $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil sau $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil sau $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; in care

fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

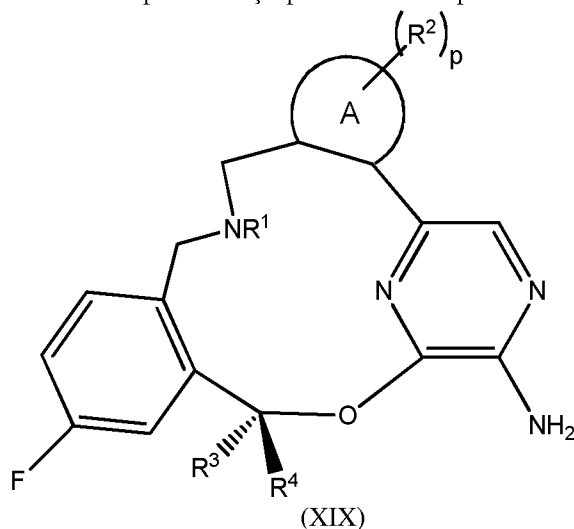
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (VIII) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XVIII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XIX)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-S(O)_iR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_iR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, -

OR^9 , $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 reprezintă C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

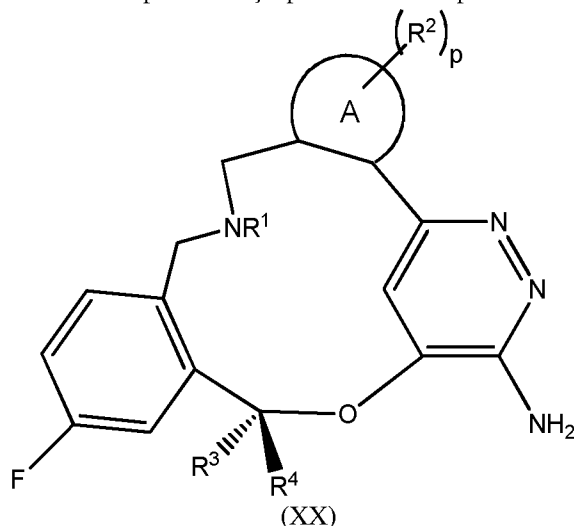
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (IX) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XIX).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XX)



în care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_2R^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri,

-S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

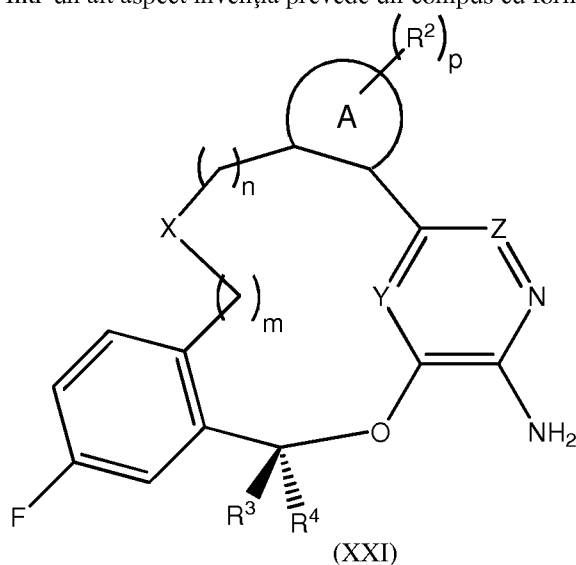
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Aceleași variante descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (X) sunt aplicabile, de asemenea, pentru compușii cu formula (XX).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXI)



în care:

X este selectat din grupa constând din: -(CR⁵R⁶)_qO(CR⁵R⁶)_r-, -(CR⁵R⁶)_qN(R¹)(CR⁵R⁶)_r-, -(CR⁵R⁶)_qC(O)N(R¹)(CR⁵R⁶)_r- și -(CR⁵R⁶)_qN(R¹)C(O)(CR⁵R⁶)_r-;

Y și Z fiecare independent reprezintă N sau CH, cu condiția că în cazul, în care Y reprezintă N, Z reprezintă CH și când Z reprezintă N, Y reprezintă CH;

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

10 fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(O)OR⁷, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și
15 -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

25 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care
30 fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

40 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

m este 0, 1, 2 sau 3;

n este 0, 1, 2 sau 3;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

45 fiecare q este independent t0, 1, 2 sau 3;

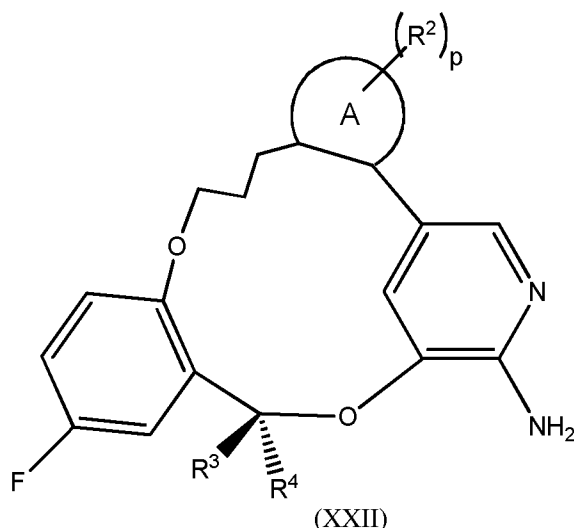
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

50 Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (I) și (XI) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XXI), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R³ și R⁴ în formula (XXI).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXII)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

5 fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și

10 -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care

25 fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fielcare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

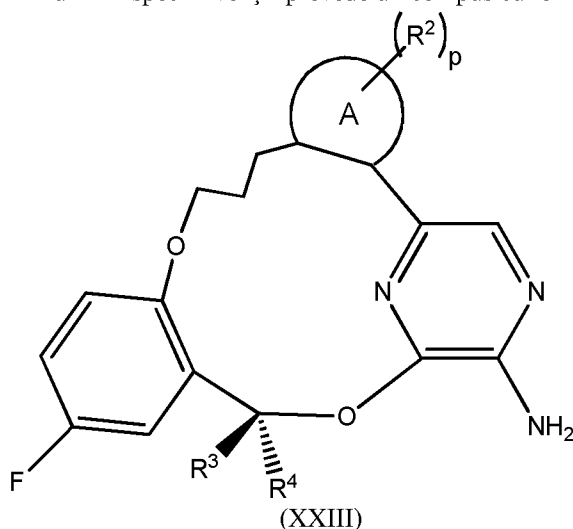
fielcare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

40 fielcare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (II) și (XII) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XXII), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R³ și R⁴ in formula (XXIII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXIII)



in care:

5 A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_rR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -C(=NR⁷)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_rR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

35 fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

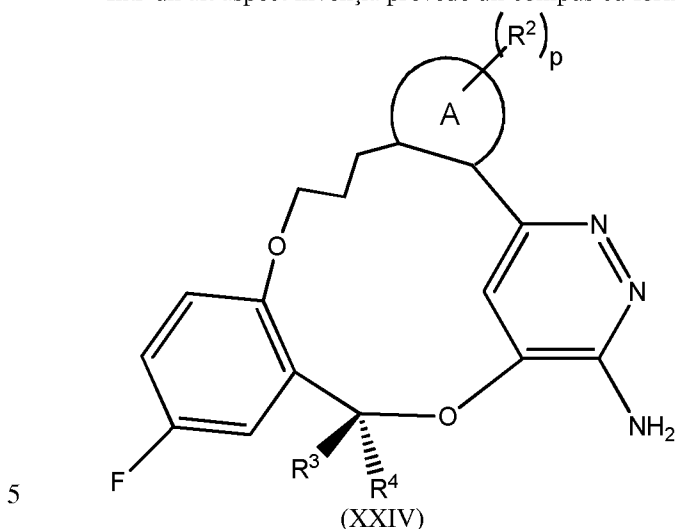
40 fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestui.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (III) și (XIII) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XXIII), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R^3 și R^4 în formula (XXIII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXIV)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

10 fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

20 R^3 reprezintă C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

25 fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

30 fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

40 fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

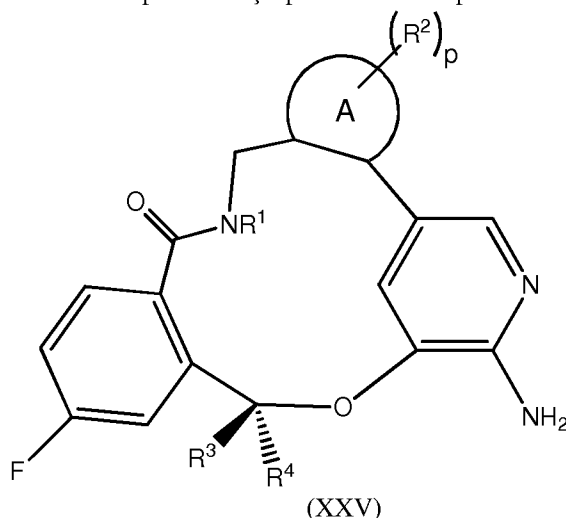
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (IV) și (XIV) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XXIV), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R^3 și R^4 în formula (XXIV).

5 Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXV)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

10 R^1 este selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_iR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -C(R⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -C(R⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -C(R⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -C(R⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

25 R^3 reprezintă C_1-C_6 alchil sau C_3-C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C_1-C_6 alchil sau C_3-C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

30 fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

40 fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

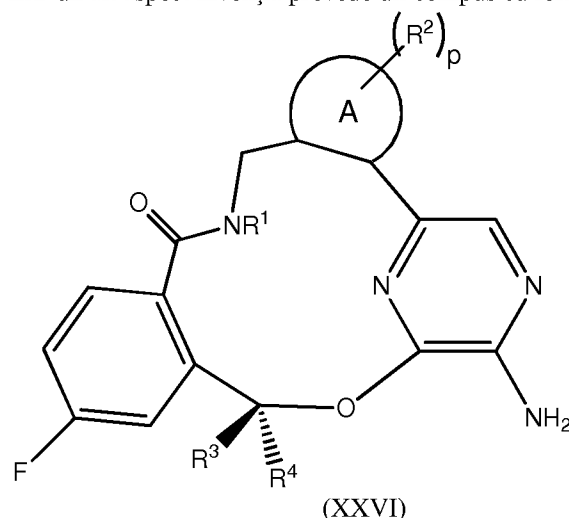
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (V) și (XV) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XV), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R^3 și R^4 în formula (XV).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXVI)



în care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ și $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 reprezintă C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ și $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat din hidrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

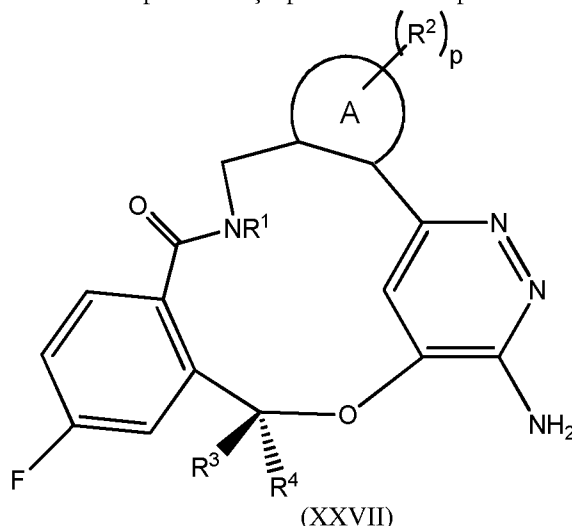
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (VI) și (XVI) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XIV), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R^3 și R^4 în formula (XVI).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXVII)



în care:

A reprezintă un inel selectat dintre $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ și $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchenil, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alchinil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 reprezintă $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil sau $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil sau $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ și $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; in care

fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

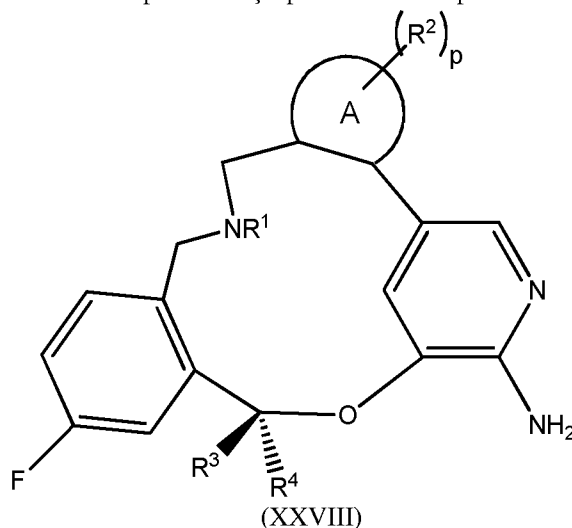
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (VII) și (XVII) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XVII), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R^3 și R^4 in formula (XVIII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXVIII)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 reprezintă selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{OR}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{R}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ și $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi

independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 reprezintă C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ și $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

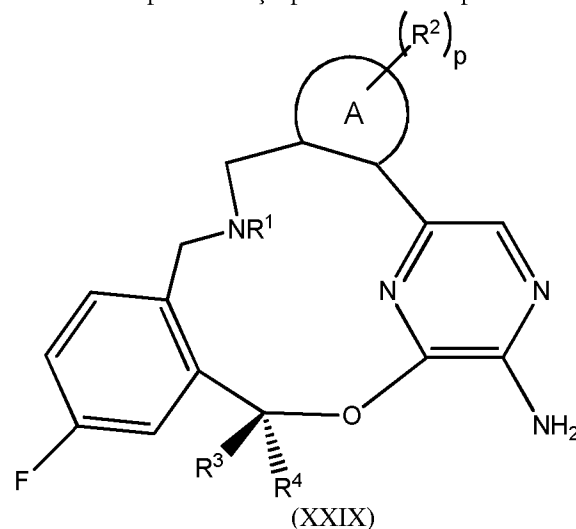
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (VIII) și (XVIII) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XVIII), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R^3 și R^4 în formula (XVIII).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXIX)



în care:

A reprezintă un inel selectat dintre C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ sau $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

fiecare R^2 este independent selectat din grupa constand din: halogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, $-NO_2$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-N(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)R^7$, $-O(CR^5R^6)_qR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-(CR^5R^6)_qC(O)OR^7$, $-(CR^5R^6)_qNR^7R^8$, $-C(=NR^7)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7S(O)_2R^8$ și $-(CR^5R^6)_qC(O)NR^7R^8$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^3 reprezintă C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil și R^4 reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil sau C_3 - C_6 cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^5 și R^6 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$; in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^9 și R^{10} este independent selectat dintre hidrogen, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

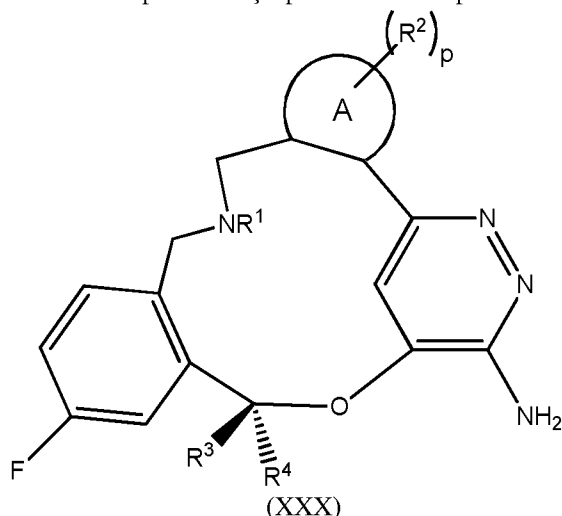
fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (IX) și (XIX) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XXIX), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R^3 și R^4 in formula (XXIX).

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu formula (XXX)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ reprezintă C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil și R⁴ reprezintă hidrogen, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil sau C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Exemplele de realizare descrise aici ca fiind relevante pentru compușii cu formula (X) și (XX) sunt, de asemenea, aplicabile pentru compușii cu formula (XXX), în măsura în care sunt compatibile cu definiția pentru R³ și R⁴ în formula (XXX).

Intr-o realizare invenția prevede unul sau mai mulți compuși selectați din grupa constând din: compușii din Exemplul 1 până la Exemplul 137 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Intr-o realizare invenția prevede un compus selectat dintre:

(5R)-8-amino-3-fluor-5,17-dimetil-13-(metilsulfonil)-16,17-dihidro-7,11-(meteno) dibenzo [g,l][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5H)-onă;

(10R)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitril;

(10R)-7-amino-12-fluor-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)izotiazol [4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;

7-amino-12-fluor-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitril;

- 8-amino-3-fluor-17-metil-13-(metilsulfonil)-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,l]
[1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5H)-onă;
7-amino-12-fluor-1,3,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]
benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă ;
- 5 8-amino-3-fluor-17-metil-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,l][1,4,10] oxadiazacicotetradecin-
18(5H)-onă;
8-amino-3-fluor-5,17-dimetil-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,l][1,4,10]-oxa
diazacicotetradecin-18(5H)-onă;
7-amino-16-etil-12-fluor-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h]
10 [2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
7-amino-16-ciclopropil-12-fluor-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol [4,3-h][2,5,11]
benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
7-amino-12-fluor-1,3,10,16-tetrametil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
15 7-amino-3-ciclopropil-12-fluor-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(meteno)pirazol [4,3-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
7-amino-3-ciclopropil-12-fluor-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol [4,3-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
7-amino-12-fluor-3-metoxi-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-
20 h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
7-amino-12-fluor-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
7-amino-10-etil-12-fluor-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol [4,3-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
25 7-amino-10-ciclopropil-12-fluor-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno) pirazol[4,3-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
(10R)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)pirazol[3,4-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
7-amino-12-fluor-1,3,10,16-tetrametil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h]
30 [2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
8-amino-13-fluor-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(azeno)pyrido[3,4-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-onă;
7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)
pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitril;
35 (11R)-8-amino-13-fluor-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)pyrido[3,4-
h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-onă;
(5R)-3-fluor-5,17-dimetil-13-(metilsulfonil)-5,16,17,18-tetrahidro-7,11-(meteno)
dibenzo[g,l][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-8-amină;
(10R)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-10,15,16,17-tetrahidro-2H-4,8-(meteno)pirazol[4,3-
40 h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitril;
12-fluor-3-metil-3,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-e][1,12,9]
benzodioxazacicotetradecin-7-amină;
12-fluor-3-metil-1,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazol[3,4-e][1,12,9]
benzodioxazacicotetradecin-7-amină;
45 7-amino-12-fluor-2,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazol[3,4-e][1,12,9]
benzodioxazacicotetradecin-3-carbonitril;
7-amino-12-fluor-16,17-dihidro-1H,10H-8,4-(meteno)pirazol[3,4-d][1,11,8]
benzodioxazacicotetradecin-3-carbonitril și
(10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-3-propil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]
50 triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onă;
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Intr-un alt aspect invenția prevede o compoziție farmaceutică care conține un compus cu una din
formulele prezentate sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător sau excipient farmaceutic
acceptabili. În unele realizări compoziția farmaceutică conține doi sau mai mulți purtători și/sau
55 excipienți farmaceutic acceptabili.

Intr-un alt aspect invenția prevede un compus cu una dintre formulele menționate sau o sare
farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru utilizare în calitate de medicament. În una din realizări
medicamentul este prevăzut pentru administrare în tratamentul proliferării celulare anormale la un
mamifer. În exemplele de realizare proliferarea celulară anormală reprezintă cancer. Într-o realizare

medicamentul este prevăzut pentru administrare în tratamentul proliferării celulare anormale mediate cu ALK la un mamifer. Într-o altă realizare medicamentul este prevăzut pentru administrare în tratamentul proliferării celulare anormale mediate cu o proteină de fuziune EML4-ALK la un mamifer. În unele astfel de aplicații concrete proteina de fuziune EML4-ALK poate avea cel puțin o mutație. Într-o realizare

mutația reprezintă L1196M. Într-o altă realizare mutația reprezintă C1156Y.

Invenția se referă, de asemenea, la metode terapeutice în care se prevede administrarea unui compus, conform invenției, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia, solitar sau în combinație cu un alt agent terapeutic sau cu un agent paliativ la un mamifer care necesită un asemenea tratament. Într-o

realizare preferată mamiferul reprezintă omul. În alte realizări mamiferul reprezintă un câine sau o pisică.

Într-un aspect invenția se referă la o metodă de tratament al proliferării celulare anormale la un mamifer, care prevede administrarea unei cantități terapeutic eficiente de compus, conform invenției, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Într-un alt aspect invenția prevede o metodă de tratament al proliferării celulare anormale la un mamifer, care prevede administrarea la un mamifer a unei cantități de compus, conform invenției, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în combinație cu o cantitate de agent antitumoral, în care cantitățile împreună sunt eficiente în tratarea proliferării celulare anormale menționate. În unele realizări agentul antitumoral este selectat din grupa constând din: inhibitori mitotici, agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice de intercalare, inhibitori ai factorului de creștere, radiație, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori ai răspunsului biologic, anticorpi, citotoxice, anti-hormoni, antiandrogeni.

Într-o realizare invenția se referă la o metodă de tratament al proliferării celulare anormale la un mamifer, care prevede administrarea la mamiferul menționat a unei cantități terapeutic eficiente de compus cu una din formulele menționate anterior sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În exemplele de realizare proliferarea celulară anormală reprezintă cancer. Într-o realizare proliferarea celulară anormală este mediată de ALK. Într-o realizare proliferarea celulară anormală este mediată cu o proteină de fuziune EML4-ALK la un mamifer. În unele astfel de aplicații concrete proteina de fuziune EML4-ALK poate avea cel puțin o mutație. Într-o realizare mutația reprezintă L1196M. Într-o altă realizare mutația reprezintă C1156Y.

Într-un alt aspect invenția se referă la o metodă de tratament al tulburărilor mediate cu ALK la un mamifer, care prevede administrarea la mamifer a unui compus, conform invenției, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate care este eficientă pentru tratarea tulburării menționate.

Compușii și sărurile prezentei invenții inhibă ALK de tip sălbatic și/sau anumite forme mutante de ALK, inclusiv proteine de fuziune EML 4-ALK, inclusiv proteine de fuziune EML4-ALK având cel puțin o mutație. Într-o realizare mutația reprezintă L1196M. Într-o altă realizare mutația reprezintă C1156Y.

Într-o realizare invenția se referă la o metodă de tratament al proliferării celulare anormale la un mamifer, care prevede administrarea la mamiferul menționat a unei cantități terapeutic eficiente de compus, conform invenției, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele astfel de aplicații concrete proliferarea celulară anormală reprezintă cancer. Într-o realizare proliferarea celulară anormală este mediată de ALK. Într-o realizare proliferarea celulară anormală este mediată cu o proteină de fuziune EML4-ALK. În unele astfel de aplicații concrete proteina de fuziune EML4-ALK poate avea cel puțin o mutație. Într-o realizare mutația reprezintă L1196M. Într-o altă realizare mutația reprezintă C1156Y.

Într-un alt aspect invenția prevede un compus cu una din formulele prezentate anterior sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru tratamentul proliferării celulare anormale la un mamifer. Într-un alt aspect invenția prevede utilizarea unui compus cu una din formulele menționate anterior sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia pentru tratamentul proliferării celulare anormale la un mamifer.

Într-un alt aspect, invenția se referă la utilizarea unui compus cu DINTRE unul formulele descrise aici, de, sau o sare a acestuia Farmaceutic acceptabile, pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul proliferării celulare anormale.

În alte exemple de realizare invenția prevede utilizarea unui compus cu una din formulele prezentate în această descriere sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul proliferării celulare anormale. În exemplele de realizare ale metodelor și utilizărilor în acest context, proliferarea celulară anormală reprezintă cancer. În unele realizări cancerul este selectat dintre cancer pulmonar, cancer osos, cancer pancreatic, cancer de piele, cancer al gâtului sau capului, melanom cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer de stomac, cancer de colon, cancer mamar, carcinom al trompelor uterine, carcinom de endometru, carcinom cervical, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, boala Hodgkin, cancer de esofag, cancer al intestinului subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroide, cancer al glandei paratiroide, cancer al glandei suprarenale, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer de penis, cancer de prostată, leucemie acută sau cronică, limfoame limfocitare, cancer al vezicii urinare, cancerul de rinichi

sau ureter, carcinom cu celule renale, carcinom de pelvis renal, neoplasme ale sistemului nervos central (SNC), limfom primar al SNC, tumori ale măduvei spinării, gliom cerebral a celulelor de tip stem, adenom de glandă pituitară și asocieri ale acestora.

Intr-o altă realizare cancer este selectat din grupa constând din: cancer pulmonar cu celule non-microcelulare (NSCLC), carcinom cu celule scuamoase, cancer de prostată refractar la hormon, carcinom papilar cu celule renale, adenocarcinom colorectal, neuroblastoame, limfom anaplastic cu celule mari (ALCL) și cancer gastric.

În unele realizări metodele, conform prezentei invenții, prevăd în continuare administrarea la un mamifer a unei cantități de un agent terapeutic anticanceros sau de un agent paliativ, cantitățile de care împreună sunt eficiente în tratarea proliferării celulare anormale menționate. În unele astfel de aplicații concrete unul sau mai mulți agenți terapeutici anticanceroși sunt selectați dintre agenți antitumorali, agenți antiangiogeneză, inhibitori ai semnalului de transducție și agenți antiproliferativi, cantitățile de care împreună sunt eficiente în tratarea proliferării celulare anormale menționate.

În alte realizări utilizările descrise prevăd utilizarea unui compus cu una dintre formulele, conform prezentei invenții, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia în combinație cu una sau mai multe substanțe selectate dintre agenți antitumorali, agenți antiangiogeneză, inhibitori ai semnalului de transducție și agenți antiproliferativi.

În unele realizări medicamentele, conform prezentei invenții, sunt adaptate pentru utilizare cu una sau mai multe substanțe selectate dintre agenți antitumorali, agenți antiangiogeneză, inhibitori ai semnalului de transducție și agenți antiproliferativi.

Fiecare din variantele de realizare ale compuşilor, conform prezentei invenții, poate fi combinată cu unul sau mai multe alte exemple de realizare a compuşilor prezentei invenții care este (sunt) compatibil(e) cu realizarea (realizările) cu care aceasta este (sunt) combinate. În plus, fiecare dintre exemplele de realizare care descriu invenția prevede în scopul său și sărurile farmaceutic acceptabile ale compuşilor, conform invenției. În consecință, expresia "sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia" se referă implicit în descriere la toți compuşii descriși aici.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1, care reprezintă:

fig. 1: analiza cu raze X a structurii cristalului din Exemplul 1 demonstrează stereochemia absolută a unei configurații (R) pentru compusul din Exemplul 1.

Prezenta invenție poate fi mai ușor înțeleasă prin referire la următoarea descriere detaliată a exemplelor de realizare preferate ale invenției și la exemplele incluse aici. Aceasta trebuie să se înțeleagă în sensul, că terminologia este utilizată aici numai în scopul de a descrie realizări specifice și nu se intenționează de a introduce oarecare restricții. Ceea ce trebuie înțeles, că în cazul, în care nu este definit în mod specific, terminologiei utilizate aici trebuie să i se acorde sensul său tradițional cunoscut în domeniul relevant.

Utilizarea termenilor "un", "o" în contextul descrierii invenției trebuie interpretată ca acoperind atât singularul, cât și pluralul, dacă nu este indicat altfel. De exemplu, "un" substituent include unul sau mai mulți substituenți.

"Alchil" se referă la un radical de hidrocarbură alifatică monovalentă saturată, inclusive la grupe cu catena liniară sau ramificată având un număr specificat de atomi de carbon. Substituenții alchil de obicei conțin 1 până la 20 atomi de carbon ("C₁-C₂₀ alchil"), de preferință 1 până la 12 atomi de carbon ("C₁-C₁₂ alchil"), mai potrivit fiind 1 până la 8 atomi de carbon ("C₁-C₈ alchil") sau de la 1 la 6 atomi de carbon ("C₁-C₆ alchil"), sau 1 până la 4 atomi de carbon ("C₁-C₄ alchil"). Exemplele de grupe alchil include: metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izo-butil, tert-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, n-hexil, n-heptil, n-octil, etc. Grupele alchil pot fi substituite sau nesubstituite. În particular, dacă nu este specificat altfel, grupele alchil pot fi substituite cu una sau mai multe grupe halogen până la numărul total de atomi de hidrogen prezent în fragmentul alchil. Astfel, C₁-C₄ alchil include grupe alchil halogenate, de exemplu, trifluormetil sau difluoretil (de exemplu, CF₃ și -CH₂CHF₂).

În acest context "C₁-C₆ alchil" desemnează o grupă cu catenă liniară sau ramificată conținând 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 atomi de carbon. Aceasta este valabil dacă poartă substituenți sau apar ca substituenți ai altor radicali, de exemplu în radicalii O-(C₁-C₆)alchil. Exemple potrivite de radicali C₁-C₆ alchil sunt: metil, etil, n-propil, izo-propil, n-butil, iso-butil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, sec-pentil, neopentil, n-hexil, sec-hexil, etc. Exemple potrivite de radicali O-(C₁-C₆)alchil sunt metoxi, etoxi, n-propiloxi, izo-propiloxi, n-butiloxi, izo-butiloxi, sec-butiloxi și tert-butiloxi, n-pentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, etc.

Grupele alchil menționate în prezentul context ca opțional substituite pot fi substituite cu una sau mai multe grupe de substituenți, care se selectează independent dacă nu se indică altfel. Numărul total de grupe de substituenți poate fie gal cu numărul total de atomi de hidrogen în fragmentul alchil, în măsura

în care astfel de substituție are sens chimic. Grupele alchil opțional substituite de obicei conțin de la 1 până la 6 substituenți opționali, uneori de la 1 la 5 substituenți opționali, de preferință de la 1 la 4 substituenți opționali sau mai preferabil de la 1 până la 3 substituenți opționali.

Grupele de substituenți opționali potrivite pentru alchil includ, nefiind exhaustive, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, halogen, =O (oxo), =S (tiono), =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^xR^y; în care fiecare R^x și R^y reprezintă independent H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ acil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N, la care sunt atașați, pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; fiecare R^x și R^y este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din: halogen, =O, =S, =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^x, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^x, -NO₂, -NR^x, -NR^xC(O)R^x, -NR^xC(O)NR^x, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^x, -NR^xSO₂NR^x, -OR^x, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^x; în care fiecare R^x și R^y reprezintă independent H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ acil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau C₅-C₁₂ heteroaril și în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cum este definit în continuare.

Grupele de substituenți tipici în alchil include: halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -O-C₆-C₁₂ aril, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri; în care fiecare R^x și R^y independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N, la care sunt atașați, pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți independent selectați din grupa constând din: halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ halogenalchil, C₁-C₆ hidroxiialchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil), și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În unele realizări alchil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți și de preferință cu 1 până la 3 substituenți, care este independent selectat din grupa constând din: halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -O-C₆-C₁₂ aril, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri; în care fiecare R^x și R^y independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N, la care sunt atașați, pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; și în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți independent selectați din grupa constând din: halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ halogenalchil, C₁-C₆ hidroxiialchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În alte realizări alchil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți și de preferință cu 1 până la 3 substituenți, care este din grupa constând din: halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR^xR^y, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; în care fiecare R^x și R^y independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N, la care sunt atașați, pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; și în care fiecare cicloalchil, heterocicil, aril sau heteroaril menționate este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți independent selectați din grupa constând din: halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ halogenalchil, C₁-C₆ hidroxiialchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În unele cazuri grupele alchil substituite pot fi numite în mod specific cu referire la grupa de substituent. De exemplu, "halogenalchil" se referă la o grupă alchil având numărul specificat de atomi de carbon, care este substituită cu unul sau mai mulți substituenți halogen și, de obicei, conțin 1-6 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 atomi de halogen (de exemplu, "C₁-C₆ halogenalchil"). Așa, grupa C₁-C₆ halogenalchil include trifluormetil (-CF₃) și difluormetil (-CF₂H).

În mod similar, "hidroxialchil" se referă la o grupă alchil având numărul specificat de atomi de carbon, care este substituită cu unul sau mai mulți substituenți hidroxi și, de obicei, conțin 1-6 atomi de carbon și 1, 2 sau 3 hidroxi (de exemplu, "C₁-C₆ hidroxiialchil"). Așa, C₁-C₆ hidroxiialchil include hidroximetil (-CH₂OH) și 2-hidroxietyl (-CH₂CH₂OH).

“Alcoxialchil” se referă la o grupă alchil având numărul specificat de atomi de carbon, care este substituită cu unul sau mai mulți substituenți alcoxi. Grupele alcoxialchil, de obicei, conțin 1-6 atomi de carbon în porțiunea alchil și este substituită cu 1, 2 sau 3 substituenți C₁-C₄ alchioxi. Astfel de grupe sunt uneori descrise aici ca C₁-C₄ alchioxi-C₁-C₆ alchil.

5 “Aminoalchil” se referă la o grupă alchil având numărul specificat de atomi de carbon, care este substituită cu una sau mai multe grupe amino substituite sau nesubstituite, asemenea grupe sunt definite în continuare. Grupele aminoalchil, de obicei, conțin 1-6 atomi de carbon în porțiunea alchil și este substituită cu 1, 2 sau 3 substituenți amino. Așa, grupa C₁-C₆ aminoalchil include, de exemplu, aminometil (-CH₂NH₂), *N,N*-dimetilamino-etil (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(*N*-ciclopropilamino)propil (-CH₂CH₂CH₂NH-^cPr) și *N*-pirolidiniletil (-CH₂CH₂-*N*-pirolidinil).

10 “Alchenil” se referă la o grupă alchil, cum este definită aici, constând din: cel puțin doi atomi de carbon la cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. De obicei, grupele alchenil au 2 până la 20 atomi de carbon (“C₂-C₂₀ alchenil”), de preferință 2 până la 12 atomi de carbon (“C₂-C₁₂ alchenil”), mai preferați fiind 2 până la 8 atomi de carbon (“C₂-C₈ alchenil”) sau 2 până la 6 atomi de carbon (“C₂-C₆ alchenil”), sau 2 până la 4 atomi de carbon (“C₂-C₄ alchenil”). Exemplele reprezentative includ, nefiind exhaustive, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-, 2- sau 3-butenil, etc. “C₂-C₆ alchenil” desemnează o grupă cu catenă liniară sau ramificată conținând 1 până la 6 atomi de carbon și cel puțin o legătură dublă între doi atomi de carbon hibridizați sp². Acest lucru este valabil în cazul în care acestea poartă substituenți sau apar ca substituenți ai altor radicali, de exemplu, în radicalii O-(C₁-C₆)alchenil. Exemple potrivite de radicali de C₁-C₆ alchil potriviți sunt: *n*-propenil, *izo*-propenil, *n*-butenil, *izo*-butenil, *n*-pentenil, *sec*-pentenil, *n*-hexenil, *sec*-hexenil, etc. Grupele alchenil mai pot fi nesubstituite sau substituite cu aceleași grupe, care sunt descrise aici ca fiind potrivite pentru alchil.

20 “Alchinil” se referă la o grupă alchil, având semnificația definită aici, constând din: cel puțin doi atomi de carbon și cel puțin o legătură triplă carbon-carbon. Grupele alchinil conțin 2 până la 20 atomi de carbon (“C₂-C₂₀ alchinil”), de preferință 2 până la 12 atomi de carbon (“C₂-C₁₂ alchinil”), mai preferați fiind 2 până la 8 atomi de carbon (“C₂-C₈ alchinil”) sau 2 până la 6 atomi de carbon (“C₂-C₆ alchinil”), sau 2 până la 4 atomi de carbon (“C₂-C₄ alchinil”). Exemplele reprezentative includ, dar nefiind exhaustive, etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-, 2- sau 3-butenil, etc. Grupele alchinil pot fi nesubstituite sau substituite cu aceleași grupe descrise aici ca fiind potrivite pentru alchil. “C₂-C₆ alchinil” denotă o grupă cu catenă liniară sau ramificată conținând 1 până la 6 atomi de carbon și cel puțin o legătură triplă între doi atomi de carbon sp hibridizați. Acest lucru este valabil în cazul în care acestea poartă substituenți sau apar ca substituenți ai altor radicali, de exemplu, în radicalii O-(C₁-C₆)alchinil. Exemple potrivite de radicali C₁-C₆ alchinil sunt propinil, butinil, pentinil, hexinil, etc.

30 “Alchilen” în prezentul context se referă la o grupa hidrocarbil bivalentă având numărul specificat de atomi de carbon, care pot lega alte două grupe împreună. Uneori se referă la -(CH₂)_{ne}, în care *n* este 1-8 și de preferință *n* este 1-4. Când se specifică, un alchilen poate fi, de asemenea, substituit cu alte grupe și mai poate include unul sau mai multe grade de nesaturare (de exemplu, un fragment alchenilen sau alchilen) sau inele. Valențele libere ale unui alchilen nu trebuie să fie la capetele opuse ale catenei. Așa, -CH(Me)- și -C(Me)₂- sunt de asemenea cuprinse în termenul “alchilen”, ca grupe ciclice, cum ar fi ciclopropan-1,1-diil, și grupe nesaturate, cum ar fi etilen(-CH=CH-) sau propilen(-CH₂-CH=CH-). Când o grupă alchilen este descrisă ca fiind opțional substituită, substituenții includ acei prezenți de obicei în grupele alchil, cum este descris în prezenta descriere.

45 “Heteroalchilen” se referă la o grupă alchilen, cum e descris anterior, în care unul sau mai mulți atomi de carbon neadiacenți în catena de alchilen se înlocuiesc cu -N(R)-, -O- sau -S(O)_q-, în care R reprezintă H sau C₁-C₄ alchil și *q* este 0-2. De exemplu, grupa -O-(CH₂)₁₋₄- reprezintă o grupă ‘C₂-C₅’-heteroalchilen, în care unul dintre atomii de carbon în porțiunea alchilen respectivă este înlocuită cu O.

50 “Alcoxi” se referă la o grupă -O-alchil monovalentă, în care porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon. Grupele alcoxi de obicei conțin 1 până la 8 atomi de carbon (“C₁-C₈ alcoxi”) sau 1 până la 6 atomi de carbon (“C₁-C₆ alcoxi”), sau 1 până la 4 atomi de carbon (“C₁-C₄ alcoxi”). De exemplu, C₁-C₄ alcoxi include -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, etc. La asemenea grupe se pot, de asemenea, referi metoxi, etoxi, izopropoxi, *terț*-butiloxi, etc. Grupele alcoxi pot fi nesubstituite sau substituite în porțiunea alchil cu așa grupe descrise în acest context ca fiind potrivite pentru alchil. În particular, grupele alcoxi pot fi substituite cu una sau mai multe grupe halogen la numărul total de atomi de hidrogen prezenți în porțiunea alchil. Așa, C₁-C₄ alcoxi include grupe alcoxi halogenate, de exemplu, trifluormetoxi și 2,2-difluoretoxi (de exemplu, -OCF₃ și -OCH₂CHF₂).

55 În mod similar, “thioalcoxi” se referă la o grupă -S-alchil monovalentă, în care porțiunea alchil are un număr specificat de atomi de carbon și poate fi opțional substituită cu grupe menționate în prezenta descriere ca fiind potrivite pentru alchil. De exemplu, C₁-C₄ thioalcoxi include -SCH₃ și -SCH₂CH₃.

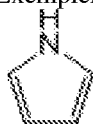
“Halogen” se referă la fluor, clor, brom și iod (F, Cl, Br, I). De preferință, halogen se referă la fluor sau clor (F sau Cl).

“Heteroaril ” sau “heteroaromatic” se referă la sisteme inelare monociclice sau biciclice sau policiclice fuzionate, având caracteristicile bine cunoscute de aromaticitate cu conținut de un număr specificat de atomi ciclici și include cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O și S ca membru al inelului într-un ciclu aromatic. Incluziunea unui heteroatom permite aromaticitatea inelelor cu 5 membri să fie asemănătoare unor inele cu 6-membri. De obicei, grupele heteroaril conțin 5 până la 20 atomi în inel (“heteroaril cu 5-20 membri”), de preferință 5 până la 14 atomi în inel (“heteroaril cu 5-14 membri”) și mai potriviți fiind 5 până la 12 atomi în inel (“heteroaril cu 5-12 membri”) sau 5 până la 6 atomi în inel (“heteroaril cu 5-6 membri”). Inelele heteroaril sunt atașate la baza moleculei printr-un atom din inel în inelul heteroaromatic, astfel fiind menținută aromaticitatea. Așa, inelele heteroaril cu 6-membri pot fi atașate la molecula de bază printr-un atom de C din inel, în timp ce inelele heteroaril cu 5 membri pot fi atașate la molecula de bază printr-un atom de C sau de N din inel.

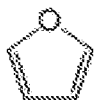
Grupele heteroaril poate fi nesubstituită sau substituită, așa cum este descris în continuare. În prezentul context “heteroaril cu 5-6 membri” se referă la o grupă monociclică cu 5 sau 6 atomi în inel, conținând unul, doi sau trei atomi în inel selectați dintre N, O, și S, restul atomilor din ciclu fiind C, și, în plus, având un sistem de electroni pi complet conjugat. Substituenții pe atomii adiacenți în inel heteroaril cu 5- sau 6-membri se pot combina pentru a forma un inel carbociclic cu 5 sau 6 membri fuzionat opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi oxo, C₁-C₆ alchil, hidroxil, amino și halogen sau un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri fuzionat conținând unul, doi sau trei heteroatomi în inel selectați dintre N, O și S(O)_p (în care p este 0, 1 sau 2) opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi oxo, C₁-C₆ alchil, hidroxil, amino și halogen. Un heteroaril farmaceutic acceptabil este unul care este suficient de stabil pentru a fi atașat la un compus, conform invenției, formulat într-o compoziție farmaceutică și administrat ulterior la un pacient care necesită aceasta.

Exemplele de inele heteroaril cu 5 membri conțin 1, 2 sau 3 heteroatomi independenți selectați dintre O, N și S și include: pirolil, tienil, furanil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, triazolil, tetrazolil, oxadiazolil și tiadiazolil. Inelele heteroaril cu 6 membri preferate conțin 1 sau 2 atomi de azot. Exemplele de heteroaril cu 6 membri include: piridil, piridazinil, pirimidinil și pirazinil. Exemplele de inele heteroaril fuzionate include: benzofuran, benzotiofen, indol, benzimidazol, indazol, chinolină, izochinolină, purină, triazin, naftiridină și carbazol.

Exemple de grupe heteroaril monociclice tipice includ, nefiind exhaustive:



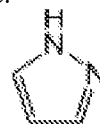
pirol
(pirolil)



furan
(furanil)



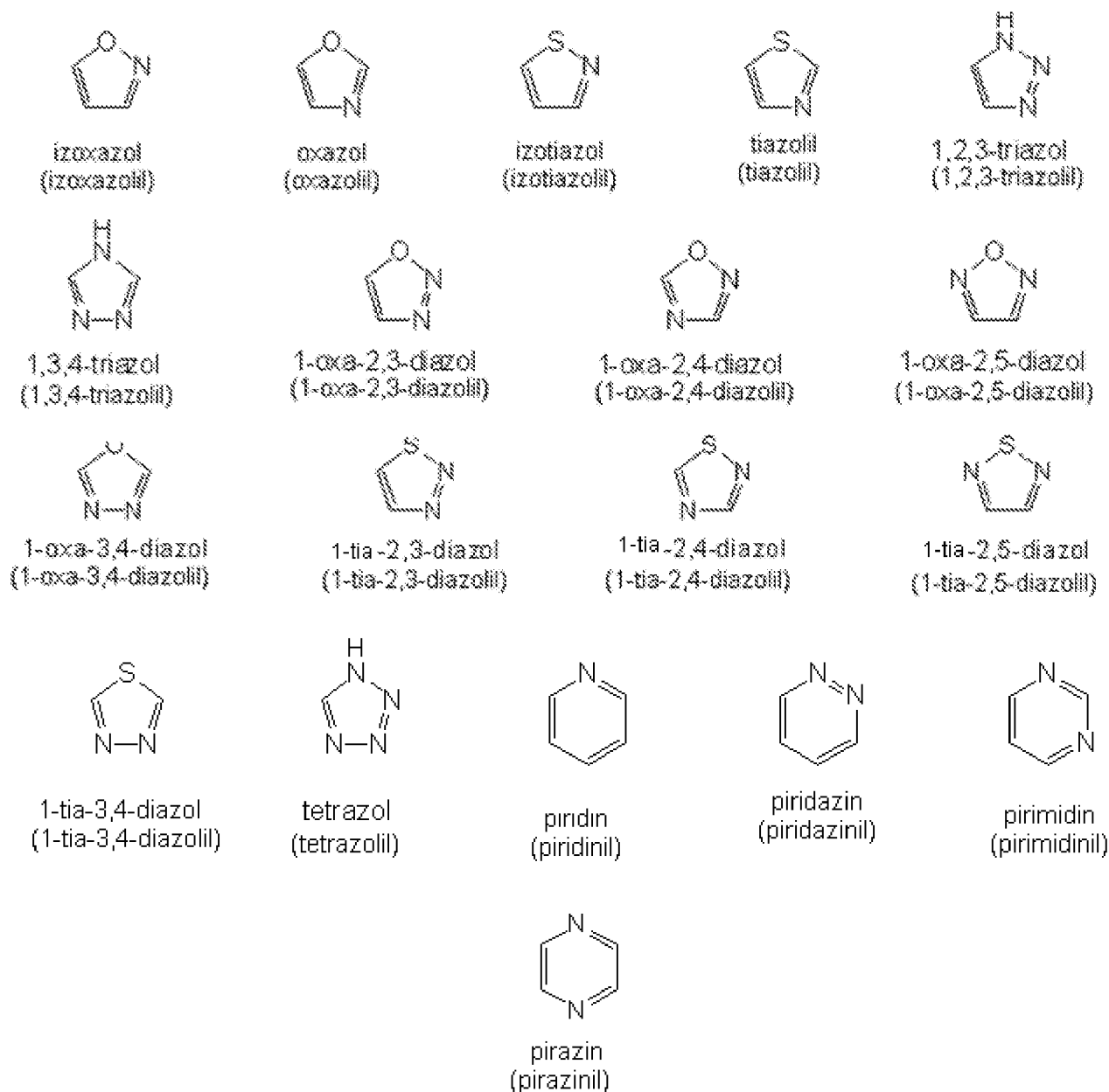
tiofen
(tiofenil)



păirazol
(pirazolil)

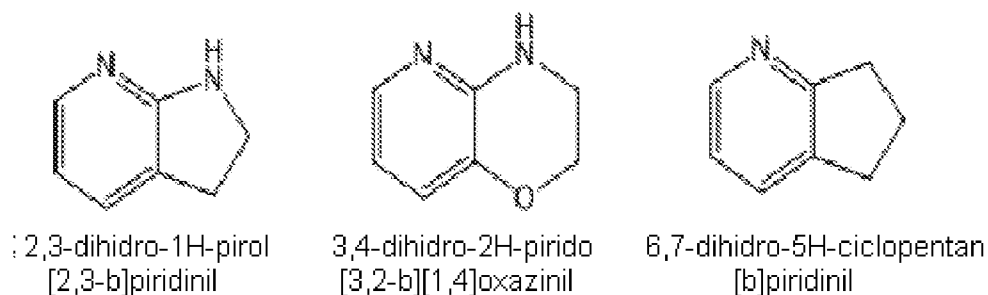


imidazol
(imidazolil)

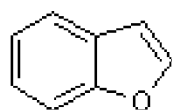


Exemplele de grupe heteroaril cu 6 membri cu atomi adiacenți în inel, formând un inel heterociclic sau un inel carbociclic fuzionat includ, nefiind exhaustive:

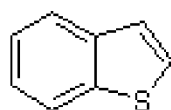
5



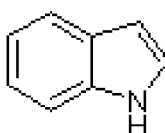
Exemplele ilustrative de grupe de heteroaril ciclice fuzionate includ, nefiind exhaustive:



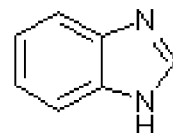
benzofuran
(benzofuranil)



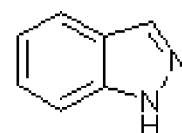
benzothiophen
(benzothiophenil)



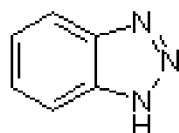
indol
(indolil)



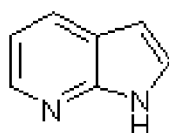
benzimidazol
(benzimidazolil)



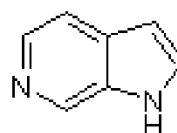
indazol
(indazolil)



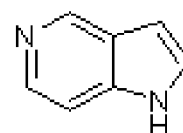
benzotriazol
(benzotriazolil)



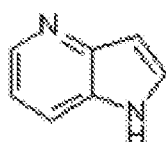
pirol[2,3]piridin
(pirol[2,3]piridinil)



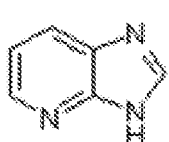
pirol[2,3-c]piridin
(pirol[2,3-c]piridinil)



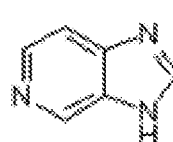
pirol[3,2-c]piridin
(pirol[3,2-c]piridinil)



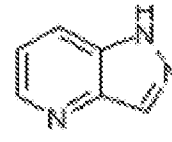
pirol[3,2-b]piridin
(pirol[3,2-b]piridinil)



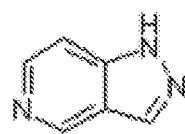
imidazol[4,5-b]piridin
(imidazol[4,5-b]piridinil)



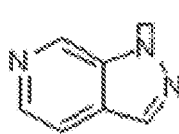
imidazol[4,5-c]piridin
(imidazol[4,5-c]piridinil)



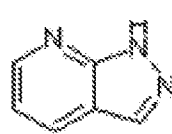
pirazol[4,3-d]piridin
(pirazol[4,3-d]piridinil)



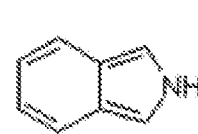
pirazol[4,3-c]piridin
(pirazol[4,3-c]piridinil)



pirazol[3,4-c]piridin
(pirazol[3,4-c]piridinil)



pirazol[3,4-b]piridin
(pirazol[3,4-b]piridinil)



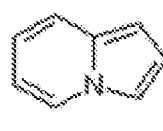
isoindol
(izoindolil)



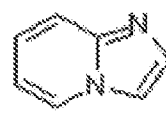
indazol
(indazolil)



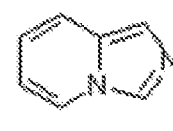
purin
(purinil)



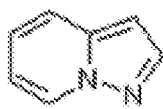
indolizin
(indolinil)



imidazo[1,2-a]piridin
(imidazol[1,2-a]piridinil)



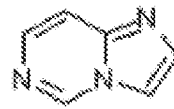
imidazo[1,5-a]pirimidin
(imidazol[1,5-a]pirimidinil)



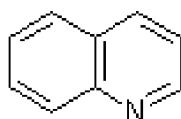
pirazol[1,5-a]piridin
(pirazol[1,5-a]piridinil)



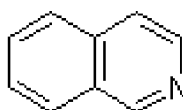
pirol[1,2-b]piridazin
(pirol[1,2-b]piridazinil)



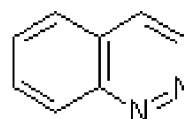
imidazo[1,2-c]pirimidin
(imidazo[1,2-c]pirimidinil)



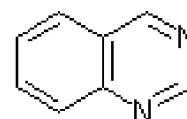
chinolin
(chinolinil)



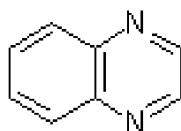
izochinolin
(izochinolinil)



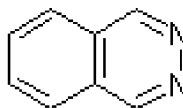
cinolin
(cinolinil)



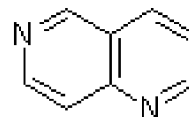
chinazolin
(azachinazolinil)



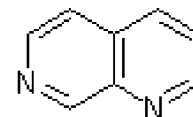
chinoxalin
(chinoxalinil)



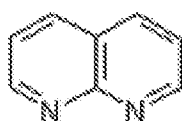
ftalazin
(ftalazinil)



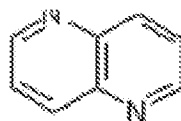
1,6-naftaridin
(1,6-naftaridinil)



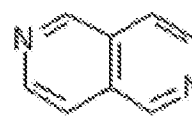
1,7-naftaridin
(1,7-naftaridinil)



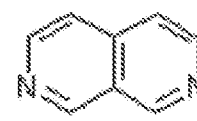
1,8-naftaridin
(1,8-naftaridinil)



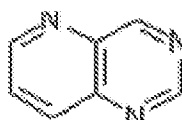
1,5-naftaridin
(1,5-naftaridinil)



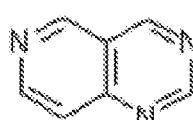
2,6-naftaridin
(2,6-naftaridinil)



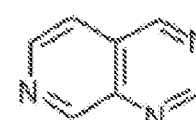
2,7-naftaridin
(2,7-naftaridinil)



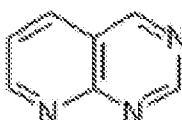
pirido[3,2-d]pirimidin
(pirido[3,2-d]pirimidinil)



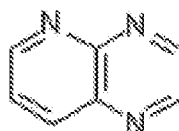
pirido[4,3-d]pirimidin
(pirido[4,3-d]pirimidinil)



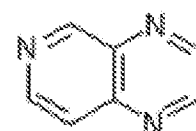
pirido[3,4-d]pirimidin
(pirido[3,4-d]pirimidinil)



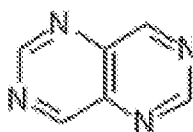
pirido[2,3-d]pirimidin
(pirido[2,3-d]pirimidinil)



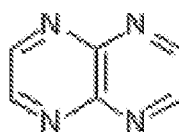
pirido[2,3-b]pirazin
(pirido[2,3-b]pirazinil)



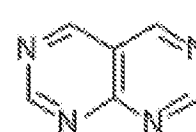
pirido[3,4-b]pirazin
(pirido[3,4-b]pirazinil)



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



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



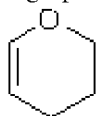
pirimido[4,5-d]pirimidin
(pirimido[4,5-d]pirimidinil)

- Termenii "heteroaliciil", "heterocicil" sau "heterociclic" pot fi utilizați interschimbabil aici pentru a se referi la un sistem ciclic nearomatic, saturat sau parțial nesaturat conținând un număr specificat de atomi în inel, incluzând cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O și S ca un membru în inel, în care inelul heterociclic este conectat la molecula de bază printr-un atom în inel, care poate fi C sau N. Inelele heteroaliciil pot fi fuzionate cu unul sau mai multe alte inele heteroaliciil sau carbociclice, care pot fi inele fuzionate saturate, parțial nesaturate sau aromatice. De preferință, inelele heteroaliciil conțin 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre N, O și S ca membri în inel și mai preferabil fiind 1 până la 2 heteroatomi în inel, cu condiția ca aceste inele heteroaliciil nu conțin doi atomi de oxigen adiacenți.

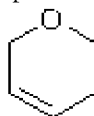
Grupele heteroaliciilil pot fi nesubstituie sau substituie cu grupe menționate în acest context ca fiind potrivite pentru alchil, aril sau heteroaril. În plus, atomii de N în inel pot fi opțional substituiți cu grupe potrivite pentru o amină, de exemplu, alchil, acil, carbamoi, substituenți sulfonil, etc., și atomii de S din inel pot fi opțional substituiți cu una sau două grupe oxo (de exemplu, $S(O)_p$, în care p este 0, 1 sau 2).

- 5 Grupele preferate heteroaliciilil include grupe heteroaliciilil cu 3-12 membri cu semnificațiile prezentate anterior. În prezentul context “heteroaliciilil cu 3-12 membri” se referă la o grupă monociclică sau biciclică conținând 3 până la 12 atomi în inel, în care unul, doi, trei sau patru atomi în inel sunt heteroatomi selectați dintre N, O și $S(O)_p$ (în care p este 0, 1, 2) restul atomilor din ciclu fiind C. Inelul poate conține, de asemenea, una sau mai multe legături duble. Cu toate acestea, inelul nu are un sistem de electroni pi complet conjugat. Substituenții la doi atomi de carbon în inel se pot combina pentru a forma un inel cu punte cu 5-6 membri care este fie carbociclic sau heteroaliciilil conținând unul, doi sau trei heteroatomi în inel selectați dintre N, O și $S(O)_p$ (în care p este 0, 1 sau 2). Grupa heteroaliciilil este opțional substituită cu oxo, hidroxil, amino, C_1C_6 -alchil, etc.
- 10

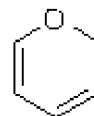
Exemplele de grupe heteroaliciilil parțial nesaturate potrivite includ, nefiind exhaustive:



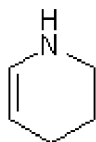
3,4-dihidro-2H-piran
(3,4-dihidro-2H-piranil)



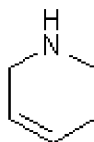
5,6-dihidro-2H-piran
(5,6-dihidro-2H-piranil)



2H-piran
(2H-piranil)



1,2,3,4-tetrahidropiridin
(1,2,3,4-tetrahidropiridinil)



1,2,5,6-tetrahidropiridin
(1,2,5,6-tetrahidropiridinil)

15

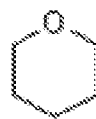
Exemplele de grupe heteroaliciilil saturate potrivite includ, nefiind exhaustive:



tetrahidrotiofen
(tetrahidrotiofenil)



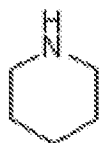
pirolidin
(pirolidini)



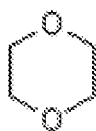
tetrahidropiran
(tetrahidropirani)



tetrahidrotiopiran
(tetrahidrotiopirani)



piperidin
(piperidini)



1,4-dioxan
(1,4-dioxani)



1,4-oxatian
(1,4-oxatiani)



morfolin
(morfolini)



1,4-ditian
(1,4-ditiani)



oxiran
(oxirani)



tiran
(tiarani)



aziridin
(azeridini)



oxetan
(oxetani)



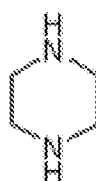
titan
(tiatani)



azetidin
(azetidini)



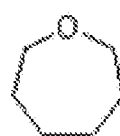
tetrahidrofuran
(tetrahidrofurani)



piperazin
(piperazini)



1,4-azatian
(1,4-azatiani)



oxepan
(oxepani)



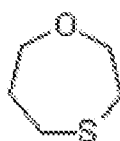
tiepan
(tiepani)



azepan
(azepani)



1,4-dioxepan
(1,4-dioxepani)



1,4-oxatiepan
(1,4-oxatiepani)



1,4-oxaazepan
(1,4-oxaazepani)



1,4-ditiepan
(1,4-ditiepani)



1,4-tieazepan
(1,4-tieazepani)



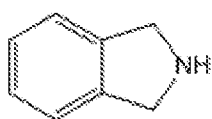
1,4-diazepan
(1,4-diazepani)

În unele exemple de realizare grupele heteroalichilicil conțin 3-12 membri în inel, inclusiv ambii heteroatomi de carbon și fără carbon, fiind preferați 4-6 membri în inel. În anumite variante preferate, grupele substituente care conțin grupe heteroalichilicil cu 3-12 membri sunt selectate dintre inele de azetidină, pirolidină, piperidină, piperazină, morfolină și tiomorfolină, fiecare din care poate fi substituit

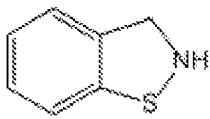
opțional în măsura în care astfel de substituție are sens chimic. Se înțelege, că nu mai mult de doi atomi de N, O sau S sunt conectați, de obicei, secvențial, cu excepția cazului în care o grupă oxo este atașată la N sau S pentru a forma o grupă nitro sau sulfonil, sau în cazul unor cicluri heteroaromatice, cum ar fi triazină, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol, etc.

Termenul "heterociclicilalchil" poate fi folosit pentru a descrie o grupă heterociclică de dimensiune specificată, care este conectată la molecula de bază printr-un linker alchilen de lungime specificată. De obicei, astfel de grupe conțin un heterociclu cu 3-12 membri opțional substituit atașat la molecula de bază printr-un linker alchilen C₁-C₄. În cazul în care se specifică, astfel de grupe pot fi opțional substituite la porțiunea alchilen cu aceleași grupe, care sunt descrise aici ca fiind potrivite pentru grupele alchil și pe porțiunea heterociclică cu grupele descrise ca fiind potrivite pentru inele heterociclice.

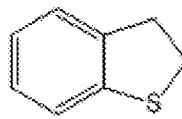
Așa cum este utilizat în acest context, "arii C₆-C₁₂" se referă la grupe monociclice cu tot-carbon sau policiclice cu inel fuzionat cu 6 până la 12 atomi de carbon având un sistem de electroni pi complet conjugat. Exemplele de grupe aril sunt fenil și naftalenil. Grupa aril poate fi substituită sau nesubstituită. Substituenții atomilor de carbon adiacenți în inel în C₆-C₁₂ aril se pot combina pentru a forma un inel carbociclic cu 5 sau 6 membri, opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi oxo, C₁-C₆ alchil, hidroxil, amino și halogen, sau un inel heterociclic cu 5 sau 6 membri conținând unul, doi sau trei heteroatomi în ciclu selectați dintre N, O și S(O)_p (în care p este 0, 1 sau 2), eventual substituit cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi oxo, C₁-C₆ alchil, hidroxil, amino și halogen. Exemplele, fără limitare, de grupe aril includ fenil, bifenil, naftil, antracenil, fenantrenil, indanil, indenil și tetrahidronaftil. Grupa aril poate fi nesubstituită sau substituită, așa cum este descris în continuare. Exemplele suplimentare de C₆-C₁₀ aril având doi atomi de carbon în ciclu, care formează un inel heterociclic sau carbociclic condensat includ, nefiind exhaustive:



izoindolinil

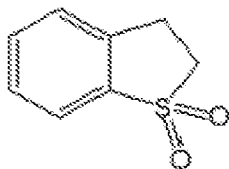
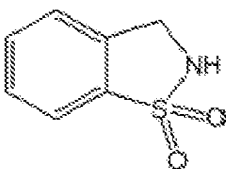
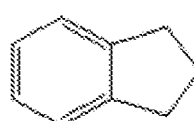


2,3-dihidrobenczo[d]izotiazolil



2,3-dihidrobenczo[b]tiofenil

..

2,3-dihidrobenczo
[b]tiofen-1,1-dioxid2,3-dihidrobenczo
[d]izotiazol 1,1-dioxid

2,3.dihidro-1H-indenil

Fragmentele aril, heteroaril și heteroalichilicil, descrise aici ca fiind opțional substituite, pot fi substituite cu una sau mai multe grupe substituente, care sunt selectate în mod independent dacă nu se indică altfel. Numărul total de grupe substituente poate fi egal cu numărul total de atomi de hidrogen în fragmentele aril, heteroaril sau heterociclicil, în măsura în care o astfel de substituție are sens chimic și în cazul inelelor aril și pentru heteroaril este menținută aromaticitatea. Grupele aril, heteroaril sau heterociclicil opțional substituite, de obicei, conțin de la 1 la 5 substituenți opționali, uneori 1 până la 4 substituenți opționali, de preferință 1 până la 3 substituenți opționali, sau mai preferabil de la 1 la 2 substituenți opționali.

Un "arilen", în contextul prezentei descrieri, se referă la un radical bivalent derivat de la o hidrocarbură aromatică prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la fiecare dintre doi atomi de carbon ai nucleului. În exemplele de realizări frecvente inelul arilen este un arilen 1,2-disubstituit sau 1,3-disubstituit. Inelul aril într-un fragment de arilen poate fi opțional substituit în pozițiile de valență liberă cu grupe potrivite pentru un inel aril, în măsura în care astfel de substituție este indicată. De preferință, inelul este un inel C₆-C₁₂ aril, de exemplu un fragment 1,2-fenilen sau 1,3-fenilen.

În mod similar, "heteroarilen", așa cum este utilizat în prezenta descriere, se referă la un radical bivalent derivat de la un inel heteroaromatic prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la fiecare dintre doi atomi de carbon sau de azot ai nucleului. În exemplele de realizări frecvente inelul heteroarilen este

heteroarilen 1,2-disubstituit sau 1,3-disubstituit. Inelul heteroaril al fragmentului heteroarilen este opțional substituit cu grupe potrivite pentru un inel heteroaril, în măsura în care o astfel de substituție este indicată. De preferință, inelul heteroarilen este un inel heteroarilen cu 5-12 membri, de preferință un inel heteroarilen cu 5-6 membri, fiecare dintre aceștia putând fi opțional substituit.

- 5 Grupele opțional substituente potrivite pentru inele aril, heteroaril și heteroalichilicil includ, nefiind exhaustive: C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri și halogen, =O, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^xR^y; în care fiecare R^x și R^y independent reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ acil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N, la care sunt atașați, pentru a forma un heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare conținând în mod opțional 1, 2 sau 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre O, N și S; fiecare R^x și R^y este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți independent selectați din grupa constând din: halogen, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' și -OC(O)NR'₂, în care fiecare R' independent reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ acil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri; și fiecare C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit în modul definit în continuare.

- În variantele de realizare tipice substituția opțională pe inelele aril, heteroaril și heteroalichilice include unul sau mai mulți substituenți, preferabili fiind 1 până la 3 substituenți, independent selectați din grupa constând din: halogen, C₁-C₈ alchil, -OH, C₁-C₈ alcoxi, -CN, =O, -C(O)R^x, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^y, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, -O-(C₃-C₈ cicloalchil), -O-(heterocicil cu 3-12 membri), -O-(C₆-C₁₂ aril) și -O-(heteroaril cu 5-12 membri); în care fiecare R^x și R^y independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil, sau R^x și R^y pot fi luați împreună cu atomul de N, la care sunt atașați, pentru a forma un inel heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S; și în care fiecare C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, -O-(C₃-C₈ cicloalchil), -O-(heterocicil cu 3-12 membri), -O-(C₆-C₁₂ aril) și -O-(heteroaril cu 5-12 membri) menționat este un substituent opțional sau este parte a R^x sau R^y este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți independent selectați din grupa constând din: halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ halogenalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil), -N(C₁-C₄ alchil)₂ și N-pirolidinil.

- "Cicloalchil" se referă la un sistem carbociclic nearomatic, saturat sau parțial nesaturat conținând un număr specificat de atomi de carbon, care mai poate fi un sistem monociclic, biciclic sau policiclic cu punte sau fuzionat, care este conectat la molecula de bază prin atomul de carbon al inelului cicloalchil. De obicei, grupele cicloalchil, conform invenției, conțin 3 până la 12 atomi de carbon ("C₃-C₁₂ cicloalchil"), de preferință 3 până la 8 atomi de carbon ("C₃-C₈ cicloalchil"). Exemplele reprezentative includ, de exemplu, ciclopropan, ciclobutan, ciclopentan, ciclopenten, ciclohexan, ciclohexen, ciclohexadien, cicloheptan, cicloheptatrien, adamantan, etc. Grupele cicloalchil pot fi nesubstituite sau substituite cu aceleași grupe, care sunt descrise în prezenta descriere ca fiind potrivite pentru alchil. În acest context "C₃-C₆ cicloalchil" se referă la o grupă policiclică cu inel monociclic sau fuzionat cu toți atomii de carbon, conținând 3 până la atomi de 6 carbon.

- "Cicloalchilalchil" poate fi utilizat pentru a descrie un inel cicloalchil, de obicei, un C₃-C₈ cicloalchil, care este conectat la molecula de bază printr-un linker alchilen, de obicei, C₁-C₄ alchilen. Grupele cicloalchilalchil sunt descrise prin numărul total de atomi de carbon în inelul carbociclic și linker, și conțin de obicei 4-12 atomi de carbon ("C₄-C₁₂ cicloalchilalchil"). Astfel, o grupă ciclopropilmetil reprezintă o grupă C₄-cicloalchilalchil și ciclohexilmetil reprezintă C₈-cicloalchilalchil. Grupele cicloalchilalchil pot fi nesubstituite sau substituite pe porțiunile cicloalchil și/sau alchilen prin aceleași grupe, care sunt descrise ca fiind potrivite pentru grupele alchil.

- O grupă "arilalchil" se referă la o grupă aril așa cum este descris aici, care este legată de molecula de bază printr-o alchenă sau un linker similar. Grupele arilalchil sunt descrise prin numărul total de atomi de carbon în inel și linker. Astfel, o grupă benzii este o grupă C₇-arilalchil și o fenilmetil este un C₈-arilalchil. De obicei, grupele arilalchil conțin 7-16 atomi de carbon ("C₇-C₁₆ arilalchil"), în care porțiunea aril

conține 6-12 atomi de carbon și porțiunea alchilen conține 1-4 atomi de carbon. Astfel de grupe pot fi, de asemenea, reprezentate ca -C₁-C₄ alchilene-C₆-C₁₂ aril.

"Heteroarilalchil" se referă la o grupă heteroaril așa cum este descris mai sus, care este atașat la molecula de bază printr-un linker alchilen, și diferă de "arilalchil", în care cel puțin un atom de inel al fragmentului aromatic este un heteroatom selectat dintre N, O și S. Grupele heteroarilalchil sunt uneori descrise aici în funcție de numărul total de atomi diferiți de hidrogen (de exemplu, atomi de C, N, S și O) în inel și linker combinate, cu excepția grupelor substituente. Astfel, de exemplu, piridinilmetil poate fi menționat ca un "C7"-heteroarilalchil. De obicei, grupele heteroarilalchil nesubstituite conțin 6-20 atomi diferiți de hidrogen (inclusive, atomi de C, N, S și O), în care porțiunea heteroaril conține, de obicei, 5-12 atomi și porțiunea alchilen conține de obicei 1-4 atomi de carbon. Astfel de grupe pot fi, de asemenea, reprezentate ca -C₁-C₄ alchilen-heteroaril cu 5-12 membri.

În mod similar, "arilalcoxi" și "heteroarilalcoxi" se referă la grupele aril și heteroaril, atașate la molecula de bază printr-un linker heteroalchilen (de exemplu, -O-alchilen-), în care grupele sunt descrise în funcție de numărul total de atomi diferiți de hidrogen (de exemplu, atomi de C, N, S și O) în inel și linker combinat. Astfel, grupele -O-CH₂-fenil și -O-CH₂-piridinil sunt menționate ca grupe C₈-arilalcoxi și C₈-heteroaril alcoxi, respectiv.

În cazul în care o grupă arilalchil, arilalcoxi, heteroarilalchil sau heteroarilalcoxi este descrisă ca opțional substituită, substituenții pot fi fie pe porțiunea de legătură bivalentă sau pe porțiunea aril sau heteroaril al grupeii. Substituenții opțional prezenți pe porțiunea alchilen sau heteroalchilen sunt identici cu cei descriși mai sus pentru grupele alchil sau alcoxi, în general, în timp ce substituenții opțional prezenți pe grupele aril sau heteroaril sunt aceași cu cei descriși mai sus pentru grupele aril sau heteroaril, în general.

"Hidroxi" se referă la o grupă -OH.

"Aciloxi" se referă la o grupă monovalentă -OC(O)alchil, în care porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon (de obicei, C₁-C₈, de preferință C₁-C₆ sau C₁-C₄) și poate fi opțional substituită cu grupe potrivite pentru alchil. Așa, C₁-C₄ aciloxi include un substituent -OC(O)C₁-C₄ alchil, de exemplu, -OC(O)CH₃.

"Acilamino" se referă la o grupă monovalentă, -NHC(O)alchil sau -NRC(O)alchil, în care porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon (de obicei, C₁-C₈, de preferință C₁-C₆ sau C₁-C₄) și poate fi opțional substituită cu grupe potrivite pentru alchil. Așa, C₁-C₄ acilamino include un substituent -NHC(O)C₁-C₄ alchil, de exemplu, -NHC(O)CH₃.

"Arioxi" sau "heteroarioxi" se referă la -O-aril sau -O-heteroaril opțional substituit, în fiecare caz aril și heteroaril au semnificațiile definite în continuare.

"Ariamino" sau "heteroariamino" se referă la -NH-aril, -NR-aril, -NH-heteroaril sau -NR-heteroaril opțional substituit, în fiecare caz aril și heteroaril au semnificațiile definite în continuare și R reprezintă un substituent potrivit pentru o amină, de exemplu, o grupă alchil, acil, carbamoil sau sulfonil, etc.

"Ciano" se referă la grupa -C≡N.

"Amino nesubstituită" se referă la o grupă -NH₂. În cazul, în care amino este descrisă ca fiind substituită sau opțional substituită, termenul include grupele de formă -NR^xR^y, în care fiecare sau R^x și R^y independent reprezintă H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicilil, acil, tioacil, aril, heteroaril, cicloalchilalchil, aril alchil sau heteroaril alchil, în fiecare caz având numărul specificat de atomi și opțional substituită, conform prezentei invenții. De exemplu, "alchilamino" se referă la o grupă -NR^xR^y, în care unul dintre R^x și R^y reprezintă un fragment alchil și altul reprezintă H, și "dialchilamino" se referă la -NR^xR^y în care ambii R^x și R^y reprezintă fragmente de alchil, în care fragmentele alchil au un număr specificat de atomi de carbon (de exemplu, -NH-C₁-C₄ alchil sau -N(C₁-C₄ alchil)₂). De obicei, substituenții alchil pe amine conțin 1 până la 8 atomi de carbon, de preferință 1 până la 6 atomi de carbon sau mai preferabili fiind 1 până la 4 atomi de carbon. Termenul, de asemenea, include forme în care R^x și R^y se iau împreună cu atomul de N, la care sunt atașați, pentru a forma un inel heterocicilil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare din care poate fi înseși opțional substituit cum este descris în această invenție pentru inelele heterocicilil sau heteroaril, care pot conține 1 până la 3 heteroatomi adiționali selectați dintre N, O și S ca membri ai inelului, cu condiția ca aceste inele nu conțin doi atomi de oxigen adiacenți.

"Opțional" sau "în mod opțional" înseamnă că evenimentul sau circumstanța, descrise ulterior, pot, dar nu trebuie să aibă loc, și descrierea include cazuri în care are loc și cazuri în care evenimentul sau circumstanța nu se produce.

Termenii "opțional substituit" și "substituit sau nesubstituit" se pot folosi alternativ pentru a indica că grupa particulară descrisă poate să nu aibă substituenți diferiți de hidrogen (de exemplu, nesubstituită) sau grupa poate avea unul sau mai mulți substituenți diferiți de hidrogen (de exemplu, substituită). Dacă nu se

specifică altfel, numărul total de substituenți care pot fi prezenți este egal cu numărul de atomi de H prezenți în forma nesubstituită a grupei descrise, în măsura în care o astfel de substituție are sens chimic. În cazul, în care un substituent opțional este atașat printr-o legătură dublă, cum ar fi un substituent oxo (=O), grupa poate ocupa două valențe disponibile, astfel încât numărul total de alți substituenți, care pot fi incluși, se reduce cu două. În cazul, în care substituenții opționali sunt selectați în mod independent dintr-o listă de alternative, grupele selectate pot fi aceleași sau diferite.

"Compoziția farmaceutică" se referă la un amestec de unul sau mai mulți compuși, conform invenției, sau de o sare farmaceutic acceptabilă salt, solvat, hidrat sau un promedicament al acestora în calitate de ingredient activ și, cel puțin, un purtător sau excipient farmaceutic acceptabilei Scopul unei compoziții farmaceutice este de a facilita administrarea compusului la un mamifer.

Intr-un aspect, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care conține un compus cu una din formulele descrise aici, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil. În unele realizări compoziția farmaceutică conține doi sau mai mulți purtători și/sau excipienți farmaceutic acceptabili.

În unele realizări compoziția farmaceutică mai conține adițional cel puțin un agent terapeutic anticancer sau un agent paliativ. În unele astfel de aplicații concrete cel puțin un agent medicinal sau farmaceutic adițional reprezintă un agent anticancer, cum este descris în continuare. În unele astfel de aplicații concrete combinația prevede un aditiv, cu un efect mai mult decât aditiv sau sinergic anticancer. În unele astfel de variante de realizare agentul terapeutic adițional anticancer este selectat din grupa constând din agenți antitumorali, agenți antiangiogeneză, inhibitori ai semnalului de transducție și agenți antiproliferativi.

Intr-un aspect invenția se referă la o metodă de tratament al proliferării celulare anormale la un mamifer cuprinzând administrarea la acest mamifer a unei cantități terapeutic eficiente de un compus, conform invenției, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-un alt aspect invenția se referă la o metodă de tratament al proliferării celulare anormale la un mamifer cuprinzând administrarea la mamifer a unei cantități de un compus al invenției sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în combinație cu o cantitate de agent antitumoral, ale căror cantități împreună sunt eficiente în tratarea proliferării celulare anormale menționate. În unele realizări agentul antitumoral este selectat din grupa constând din inhibitori mitotici, agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice de intercalare, inhibitori ai factorului de creștere, iradiere, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori de răspuns biologic, anticorpi, citotoxice, antihormoni și antiandrogeni.

În exemplele de realizare frecvente ale metodelor, conform prezentei invenții, proliferarea celulară anormală reprezintă cancerul. În unele aspecte metodele prevăzute manifestă unul sau mai multe din următoarele efecte: (1) inhibarea proliferării celulelor canceroase; (2) inhibarea invazivității celulelor canceroase; (3) inducerea apoptozei celulelor canceroase; (4) inhibarea metastazei celulelor canceroase sau (5) inhibarea angiogenezei.

Intr-un alt aspect invenția se referă la o metodă de tratament al unei tulburări mediate de ALK sau de o proteină de fuziune EML4-ALK la un mamifer, care prevede administrarea la un mamifer a unui compus, conform prezentei invenții, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia într-o cantitate care este eficientă pentru tratarea tulburării menționate. În unele astfel de exemple de realizare proteina de fuziune EML4-ALK are cel puțin o mutație.

Termenul "mamifer", în prezentul context, se referă la o ființă umană om sau la un animal neuman, clasificat ca fiind un mamifer. În particular, termenul mamiferul include ființe umane, animale domestice și de fermă, de cercetare, din grădina zoologică, de sport și animale de companie, cum ar fi animale de gospodărie și alte animale domestice, inclusiv, nefiind exhaustive, bovine, ovine, dihorni, porci, cai, iepuri, capre, câini, pisici, etc. În realizări frecvente mamiferul este omul. În unele exemple de realizare termenul "subiect" poate fi utilizat pentru a se referi la un om. În alte variante de realizare mamiferul este un câine sau o pisică.

Proteinele de fuziune ALK de interes deosebit pentru prezenta invenție reprezintă formele mutante ale EML4-ALK. De interes special sunt compușii capabili să inhibe mutantul L1196M al proteinei de fuziune EML4-ALK și mutantul C1156Y al proteinei de fuziune EML4-ALK.

Compușii, compozițiile și metodele, conform prezentei invenții, sunt utile pentru tratamentul cancerelor, inclusiv, nefiind exhaustive, cancerelor sistemului circulator, ale tractului respirator, sistemului gastrointestinal, ale tractului uro-genital, ale ficatului, oaselor, sistemului nervos, sistemului de reproducere, sistemului hematologic, cavității bucale, pielii, glandelor suprarenale și ale altor țesuturi, inclusiv ale țesutului conjunctiv și țesuturilor moi, retroperitoneului și peritoneului, ochilor, melanomului intraocular și anexelor, toracelui, capului sau/și gâtului, regiunii anale, glandei tiroide, glandei paratiroide, glandei suprarenale și ale altor glande endocrine și structurilor conexe, neoplasmului malign secundar și

nespecific al ganglionilor limfatici, neoplasmului malign secundar al sistemelor respirator și digestiv și tumorilor maligne secundare de alte localizări.

În special, exemplele de cancer, conform prezentei invenții, includ cancerul selectat dintre cancer pulmonar, de preferință carcinom pulmonar non-microcelular (NSCLC), limfom, de preferință limfom anaplastic cu celule mari, neuroblastom sau cancer de țesuturi moi, cum ar fi tumora miofibroblastică inflamatoare.

În cazul, în care nu se indică altceva, toate referințele de aici la compușii, conform prezentei invenții, includ referințe la săruri, solvați, hidrați și complexe ale acestora și la solvații, hidrații și complexii sărurilor acestora, incluzând forme polimorfe, stereozomeri și versiuni marcate izotopic ale acestora.

Compușii, conform invenției, pot exista sub formă de săruri farmaceutic acceptabile, cum ar fi, de exemplu, sărurile de adiție acidă și sărurile de adiție bazică ale compușilor cu una din formulele menționate. Așa cum este utilizat în prezentul context, termenul "sare farmaceutic acceptabilă" se referă la acele săruri care mențin eficiența biologică și proprietățile compusului inițial. Expresia "sare (săruri) farmaceutic acceptabilă(e)" în prezentul context, dacă nu se indică altfel, include săruri ale grupelor acide sau baze care pot fi prezente în compușii cu formulele, conform prezentei invenții descrise aici.

De exemplu, compușii, conform prezentei invenții, care au o natură bazică sunt capabili să formeze o largă varietate de săruri cu diferiți acizi anorganici și organici. Deși astfel de săruri trebuie să fie farmaceutic acceptabile pentru administrare la mamifere, deseori în practică este dezirabilă în primul rând izolarea compusului prezentei invenții din amestecul de reacție ca o sare farmaceutic inacceptabilă și apoi pur și simplu conversia acesteia din urmă într-un compus liber de bază prin tratarea cu un reactiv alcalin și conversia ulterioară a bazei libere într-o sare farmaceutic acceptabilă de adiție acidă. Sărurile de adiție acidă ale compușilor bazici ai prezentei invenții pot fi preparate prin tratarea compusului bazic cu o cantitate echivalentă semnificativă acid mineral sau organic selectat într-un mediu de solvent apos sau într-un solvent organic potrivit, cum ar fi metanol sau etanol. După evaporarea solventului se obține sarea solidă dezirabilă. Sarea acidă dezirabilă poate fi, de asemenea, precipitată dintr-o soluție de bază liberă într-un solvent organic prin adiția unui acid mineral sau organic potrivit în soluție.

Acizii pot fi utilizați pentru prepararea sărurilor de adiție acidă farmaceutic acceptabile ale unor astfel de compuși bazici de tipul celor care formează săruri netoxice de adiție acidă, de exemplu, săruri conținând anioni farmaceutic acceptabili, cum ar fi sărurile clorhidrat, bromhidrat, iodhidrat, azotat, sulfat, bisulfat, fosfat, fosfat acid, izonicotinat, acetat, lactat, salicilat, citrat, citrat de acid, tartrat, pantotenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, zaharat, formiat, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat și pamoat [de exemplu, 1,1'-metilen-bis (2-hidroxi-3-naftoat)].

Exemple de săruri includ, nefiind exhaustive, acetat, acrilat, benzensulfonat, benzoat (cum ar fi clorbenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, hidroxibenzoat și metoxibenzoat), bicarbonat, bisulfat, bisulfid, bitartrat, borat, bromură, butin-1,4-dioat, edetat de calciu, camsilat, carbonat, clorură, caproat, caprilat, clavulanat, citrat, decanoat, diclorhidrat, dihidrogenfosfat, edetat, edislat, estolat, esilat, etilsuccinat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glicolat, glicolilarsanilat, heptanoat, hexin-1,6-dioat, hexilrezorcinat, hidrabamin, bromhidrat, clorhidrat, Γ -hidroxibutirat, iodură, izobutirat, izotionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesilat, metafosfat, metan-sulfonat, metilsulfat, monohidrogenfosfat, mucat, napsilat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, nitrat, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, fenilacetați, fenilbutirat, fenilpropionat, ftalat, fosfat/difosfat, poligalacturonat, propansulfonat, propionat, propiolat, pirofosfat, pirosulfat, salicilat, stearat, subacetat, suberat, succinat, sulfat, sulfonat, sulfit, tanat, tartrat, teoclat, tosilat, trietiodod și valerat.

Exemplele ilustrative de săruri potrivite includ săruri organice derivate din aminoacizi, cum ar fi glicina și arginina, de amoniu primare, secundare și amine terțiare, amine ciclice, cum ar fi piperidina, morfolina și piperazina, și săruri neorganice derivate de la sodiu, calciu, potasiu, magneziu, mangan, fier, cupru, zinc, aluminiu și litiu.

Compușii, conform invenției, care includ un fragment bazic, cum ar fi o grupă amino, pot forma săruri farmaceutic acceptabile cu diverși aminoacizi, adițional la acizii menționați anterior.

Acei compuși, conform prezentei invenții, care au natură acidă sunt capabili să formeze săruri bazice cu diverși cationi farmacologic acceptabili. Exemplele de astfel de săruri includ săruri de metale sau de metale alcalino-pământoase și, în particular, sărurile de sodiu și sărurile de potasiu. Aceste săruri sunt preparate prin metode convenționale. Bazele chimice, care sunt utilizate ca reactivi pentru prepararea sărurilor bazice farmaceutic acceptabile ale acestei invenții, sunt acele care formează săruri bazice netoxice cu compușii acizi, conform prezentei invenții. Aceste săruri pot fi preparate prin orice metodă adecvată, de exemplu, prin tratarea acidului liber cu o bază anorganică sau organică, cum ar fi o amină (primară, secundară sau terțiară), un hidroxid de metal alcalino-pământos sau hidroxid de metal alcalin,

etc. Aceste săruri pot fi preparate prin tratarea compușilor acizi corespunzători cu o soluție apoasă conținând cationi farmacologic acceptabili dezirabili și apoi evaporarea soluției formate până la starea de uscat, de preferință sub o presiune redusă. În mod alternativ, ele pot fi, de asemenea, preparate prin amestecarea soluțiilor de alcani inferiori ale compușilor acizi și alcoxidului de metal alcalin dezirabil și apoi evaporarea soluției formate până la starea de uscat prin aceeași modalitate menționată. În ambele cazuri cantitățile stoichiometrice de reactivi se folosesc, de preferință, în scopul de a asigura finalizarea reacției și randamente maxime de produs final dezirabil.

Bazele chimice care pot fi utilizate ca reactivi pentru prepararea sărurilor bazice farmaceutic acceptabile ale compușilor, conform invenției, care au o natură acidă sunt cele care formează săruri bazice netoxice cu asemenea compuși. Asemenea săruri bazice netoxice includ, nefiind exhaustive, sărurile derivate din cationi farmacologic acceptabili, cum ar fi cationii de un metal alcalin (de exemplu, potasiu și sodiu) și cationii de metale alcalino-pământoase (de exemplu, calciu și magneziu), săruri de amoniu sau săruri de adiție de amine hidrosolubile, cum ar fi N-metilglucamină (meglumină) și alcanolamoniu inferior și alte săruri bazice ale aminelor organice farmaceutic acceptabile.

Hemisărurile de acizi și baze pot fi formate de asemenea, de exemplu, pentru săruri de hemisulfat și hemicalciu.

O privire generală cu privire la sărurilor potrivite este prezentată în "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" [16].

Sărurile din prezenta invenție se prepară prin metode cunoscute de specialiștii în domeniu. O sare farmaceutic acceptabilă a compușilor, conform prezentei invenții, poate fi preparată cu ușurință prin amestecarea împreună a soluțiilor de compus și acidul sau baza dezirabilă, după cum este cazul. Sarea se poate precipita din soluție și apoi se poate colecta prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare din sare poate varia de la complet ionizat până la aproape neionizat.

Specialiștii în domeniu vor înțelege că compușii, conform invenției, sub formă de bază liberă cu o funcționalitate de bază pot fi transformați în săruri de adiție acidă prin tratare cu un exces stoichiometric de acid corespunzător. Sărurile de adiție acidă ale compușilor, conform prezentei invenții, pot fi reconvertite în bază liberă corespunzătoare prin tratarea cu un exces stoichiometric de o bază potrivită, cum ar fi carbonatul de potasiu sau hidroxidul de sodiu, de obicei, în prezența unui solvent apos și la o temperatură între aproximativ 0°C și 100°C. Forma de bază liberă poate fi izolată prin metode convenționale, cum ar fi extracția cu un solvent organic. În plus, sărurile de adiție acidă ale compușilor, conform invenției, pot fi interschimbate, profitând de solubilitățile diferite ale sărurilor, volatilitățile sau aciditățile diferite ale acizilor, sau prin tratarea cu o rășină schimbătoare de ioni încărcată respectiv. De exemplu, schimbul poate fi afectat de reacția unei sări a compușilor, conform invenției, cu un exces stoichiometric nesemnificativ de un acid cu pK sub nivelul componentei acide a sării de pornire. Această conversie se efectuează, de regulă, la o temperatură între aproximativ 0°C și punctul de fierbere al solventului utilizat ca mediu pentru procedură. Schimburi similare sunt posibile cu sărurile de adiție bazice, de regulă, prin intermedierea formei de bază liberă.

Sărurile farmaceutic acceptabile ale compușilor invenției pot fi preparate prin una sau mai multe dintre următoarele metode:

- (i) prin reacția compusului, conform invenției, cu acidul sau baza dezirabilă;
- (ii) prin eliminarea unei grupe protectoare acide sau bazice labile dintr-un precursor al compusului, conform invenției, sau prin deschiderea inelului unui precursor ciclic adecvat, de exemplu, a lactonei sau lactamului, utilizând acidul sau baza dezirabilă sau
- (iii) prin conversia unei sări a compusului, conform invenției, în alta prin reacția cu un acid sau o bază potrivită sau cu o coloană potrivită cu schimb de ioni.

Toate cele trei reacții sunt de obicei realizate în soluție. Sarea formată se poate precipita și apoi colecta prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare în sarea obținută poate varia de la complet ionizată la aproape neionizată.

Compușii, conform prezentei invenții, pot exista atât în forme nesolvate, cât și solvate. Când solventul sau apa sunt strâns legate, complexul va avea o stoechiometrie independentă de umiditate bine definită. În cazul, în care, totuși, solventul sau apa sunt legate slab, ca la solvații de canal și compușii higroscopici, conținutul de apă/solvenți va depinde de umiditate și condițiile de uscare. În astfel de cazuri, absența stoichiometriei va fi normă. Termenul 'solvat' este utilizat în acest context pentru a descrie un complex molecular cuprinzând compusul invenției și una sau mai multe molecule de solvent farmaceutic acceptabile, de exemplu, etanol. Termenul 'hidrat' este folosit atunci, când solventul este apa. Solvații farmaceutic acceptabili, conform invenției, includ hidrați și solvați în care solventul de cristalizare poate fi substituit izotopic, de exemplu, D_2O , d_6 -acetonă, d_6 -DMSO.

În domeniul de aplicare al invenției, de asemenea, sunt incluși complecșii, cum ar fi clatrații, complecșii de incluziune medicament-gază în care, spre deosebire de solvații menționați anterior,

medicamentul și gazda sunt prezente în cantități stoechiometrice sau nestoechiometrice. Sunt incluse, de asemenea, complexe de medicament conținând două sau mai multe componente organice și/sau anorganice, care pot fi în cantități stoichiometrice sau nestoechiometrice. Complexele rezultate pot fi ionizate, parțial ionizate, sau neionizate. Un sumar al unor astfel de complexe este prezentat în J. Pharm. Sci. [Haleblian, *J. Pharm. Sci.*, 1975, **64** (8):1269-1288]

În continuare toate referințele la compușii, conform invenției, includ referințe la sărurile, solvații și complexe ale acestora și la solvații și complexe ale sărurilor acestora.

Compușii, conform invenției, includ compuși ai invenției definiți anterior, inclusiv toate formele polimorfe și structurile cristaline ale acestora, promedicamentele și izomerii acestora (inclusiv izomerii optici, geometrice și tautomerici), având semnificația definită în continuare, și compușii marcați izotopic, conform prezentei invenții.

Invenția se referă și la promedicamentele compușilor cu formulele prezentate în acest context. Astfel, anumiți derivați ai compușilor, conform invenției, pot avea activitate farmacologică nesemnificativă sau ea poate lipsi atunci când este administrat la un pacient, fie convertit în compuși, conform invenției, de exemplu, prin scindare hidrolitică. Astfel de derivați se referă la "promedicamente". Informații suplimentare despre utilizarea promedicamentelor pot fi găsite în "Prodrugs as Novel Delivery Systems și "Bioreversible Carriers in Drug Design". ["Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)].

Promedicamentele, conform prezentei invenții, pot fi, de exemplu, produse prin înlocuirea funcționalităților potrivite prezente în compușii invenției cu anumite fragmente cunoscute persoanelor de specialitate din domeniu ca "pro-fragmente" ["Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985)].

Unele exemple nerestrictive de promedicamente, conform prezentei invenții, includ:

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

(ii) în cazurile, în care compusul conține o funcționalitate de alcool (-OH), un eter al acestuia, de exemplu, înlocuirea hidrogenului cu (C₁-C₆)alcanoiloximetil și

(iii) în cazurile, în care compusul conține o funcționalitate amino primară sau secundară (-NH₂ sau -NHR în care R ≠ H), o amidă a acestuia, de exemplu, înlocuirea unui sau a ambilor atomi de hidrogen cu un grup corespunzător labil metabolic, cum ar fi amidă, carbamat, uree, fosfonat, sulfonat, etc.

Alte exemple de grupe de înlocuire, în conformitate cu exemplele anterioare, și alte exemplele de tipuri de promedicamente pot fi găsite în referințele menționate anterior.

În final, anumiți compuși, conform prezentei invenții, pot acționa ei înșiși ca promedicamente ai altor compuși ai invenției.

De asemenea în domeniul de aplicare al prezentei invenții sunt incluși metaboliții compușilor, conform invenției, adică, compușii formați in vivo la administrarea medicamentului. Câteva exemple de metaboliți, conform invenției, includ

(i) în cazurile, în care compusul invenției conține o grupă metil, un derivat hidroximetil al acestuia (-CH₃ → -CH₂OH);

(ii) în cazurile, în care compusul invenției conține o grupă alcoxi, un derivat hidroxi al acestuia (-OR → -OH);

(iii) în cazurile, în care compusul invenției conține o grupă amino terțiară, un derivat amino secundar al acestuia (-NR¹R² → -NHR¹ sau -NHR²);

(iv) în cazurile, în care compusul, conform invenției, conține o grupă amino secundară, un derivat primar al acestuia (-NHR¹ → -NH₂);

(v) în cazurile, în care compusul, conform invenției, conține un fragment fenil, un derivat fenol al acestuia (-Ph → -PhOH); și

(vi) în cazurile, în care compusul, conform invenției, conține o grupă amidă, un derivat de acid carboxilic al acestuia (-CONH₂ → COOH).

Compușii cu formulele prezentate aici pot avea atomi de carbon asimetrici. Legăturile carbon-carbon ale compușilor, conform invenției, pot fi descrise aici folosind o linie continuă (—), o figură cuneiformă aldină (▴) sau o figură cuneiformă hașurată (▤). Utilizarea unei linii continue pentru a descrie legăturile atomilor de carbon asimetrici se face pentru a indica toți stereoizomerii posibili (de exemplu enantiomerii specifici, amestecurile racemice, etc.) în care atomul de carbon este inclus. Utilizarea fie a unei figuri cuneiforme albine, sau hașurate pentru a descrie legăturile atomilor de carbon asimetrici se face pentru a indica că numai stereoizomerul arătat trebuie inclus. Este posibil ca compușii,

conform prezentei invenții, să conțină mai mult de un atom de carbon asimetric. În asemenea compuși utilizarea unei linii continue pentru a descrie legăturile atomilor de carbon asimetrici se face pentru a indica că toți stereoisomerii posibili trebuie să fie incluși. De exemplu, dacă nu se specifică altfel, se intenționează ca compușii, conform invenției, să poată exista ca enantiomeri și diastereomeri sau ca racemați și amestecuri ale acestora. Utilizarea unei linii continue pentru a descrie legăturile unui sau a mai multor atomi de carbon asimetrici într-un compus al invenției și utilizarea unei figuri cuneiforme aldine sau hașurate pentru a descrie legăturile altor atomi de carbon asimetrici în același compus se face pentru a indica prezența unui amestec de diastereomeri.

Compușii, conform invenției, conținând unul sau mai mulți atomi de carbon asimetrici, pot exista ca doi sau mai mulți stereoisomeri, cum ar fi racemați, enantiomeri sau diastereomeri. Stereoizomerii compușilor cu formulele, prezentate în această descriere, pot cuprinde cis și trans izomeri, izomeri optici, cum ar fi (R) și (S) enantiomeri, diastereomeri, izomeri geometrici, izomeri de rotație, atropizomeri, izomeri conformaționali și tautomeri ai compușilor prezentei invenții, inclusiv ai compușilor care prezintă mai mult de un tip de izomerism și amestecurile acestora (cum ar fi racemați și perechi diastereomere). De asemenea, sunt incluse sărurile de adădire acide sau bazice în care contraionul este optic activ, de exemplu, d-lactat sau L-lizină, sau racemic, de exemplu, dl-tartrat sau dl-arginină.

În cazul, în care orice racemat se cristalizează, sunt posibile cristale de două tipuri diferite. Primul tip este compusul racemic (racemat veritabil), menționat anterior, în care se produce o formă omogenă de cristal conținând ambii enantiomeri în cantități echimolare. Al doilea tip este amestecul racemic sau conglomeratul, în care două forme de cristal sunt produse în cantități echimolare, fiecare cuprinzând un singur enantiomer.

Compușii, conform invenției, pot prezenta fenomenul de tautomerie și izomerie structurală. De exemplu, compușii pot exista în câteva forme tautomere, incluzând forma enol și imină, forma ceto și enamina și izomeri geometrici și amestecuri ale acestora. Toate aceste forme tautomere sunt incluse în caracteristicile compușilor, conform invenției. Tautomerii există ca amestecuri ale unui set tautomer în soluție. În formă solidă, de obicei, predomină un tautomer. Chiar dacă este descris un tautomer, prezența invenției include toți tautomerii compușilor cu formulele menționate.

În plus, unii dintre compușii prezentei invenții pot forma atropizomeri (de exemplu, biarili substituiți). Atropizomerii reprezintă stereoisomeri conformaționali, care se produc când rotația în jurul unei singure legături în moleculă este împiedicată, sau este foarte încetinită ca rezultat al interacțiunilor sterice cu alte părți ale moleculei și substituenții de la ambele capete ale legăturii simple sunt asimetrici. Interconversia atropizomerilor este suficient de lentă pentru a permite separarea și izolarea în condiții predeterminate. Bariera de energie la o racemizare termică poate fi determinată printr-o împiedicare sterică la rotirea liberă a unei sau a mai multor legături formând o axă chirală.

În cazul, în care un compus al invenției conține o grupă alchenil sau alchenilen, sunt posibili izomeri cis/trans (sau Z/E) geometrici. Izomerii cis/trans pot fi separați prin tehnici convenționale bine cunoscute specialiștilor în domeniu, de exemplu, prin cromatografie și cristalizare fracționată.

Tehnici convenționale de preparare/izolare a enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor pur optic potrivit sau separarea racematului (sau racematului unei sări sau derivat) utilizând, de exemplu, cromatografia chirală a lichidelor de performanță înaltă (HPLC).

În mod alternativ, racematul (sau un precursor racemic) poate reacționa cu un compus optic activ potrivit, de exemplu, un alcool, sau, în cazul în care compusul conține un fragment acid sau bazic, cu un acid sau o bază, cum ar fi acidul tartric sau 1-feniletilamina. Amestecul diastereomeric format poate fi separat prin cromatografie și/sau cristalizare fracționată și unul sau ambii diastereoisomeri converțiți în enantiomerul pur corespunzător (i) prin modalități bine cunoscute unui specialist în domeniu.

Compușii chirali, conform prezentei invenții, (și precursorii chirali ai acestora) pot fi obținuți în formă îmbogățită enantiomeric utilizând cromatografia, de obicei HPLC, pe o rășină asimetrică cu o fază mobilă constând dintr-o hidrocarbură, de obicei heptan sau hexan, conținând de la 0 la 50% izopropanol, în general de la 2 la 20% și de la 0 la 5% de o alchilamină, de obicei 0,1% dietilamină. Concentrarea eluatului rezultă cu un amestec îmbogățit.

Conglomeratele stereoisomerice pot fi separate prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu ["Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994)].

"Enantiomeric pur", în prezentul context, desemnează un compus care este prezent ca enantiomer solitar și care este descris în termeni de exces enantiomeric (ee). De preferință, în cazul, în care compusul este prezent ca un enantiomer, enantiomerul este prezent într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 80%, mai preferabil, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 90% și mai preferat, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 95%, mai preferat, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 98%, cel mai preferabil, într-un exces enantiomeric mai mare sau egal cu aproximativ 99%. În mod similar, "diastereomeric pur", în prezentul context,

descrie un compus care este prezent ca diastereoizomer și care este descris în termeni de exces diastereomeric (de). De preferință, în cazul în care compusul este prezent ca diastereomer, diastereomerul este prezent într-un exces diastereomeric mai mare de sau egal cu aproximativ 80%, mai preferabil, într-un exces diastereomeric mai mare de sau egal cu aproximativ 90% și mai preferat, într-un exces diastereomeric mai mare de sau egal cu aproximativ 95%, mai preferat, într-un exces diastereomeric mai mare de sau egal cu aproximativ 98%, cel mai preferabil, într-un exces diastereomeric mai mare de sau egal cu aproximativ 99%.

Prezenta invenție include, de asemenea, compuși marcați izotopic, care sunt identici cu cei menționați cu una din formulele prevăzute, în afară de faptul, că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă, de obicei, găsite în natură.

Compușii marcați izotopic, conform invenției, pot fi preparați în general prin tehnici convenționale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procedee analoge celor descrise aici, folosind un reactiv marcat izotopic adecvat în locul reactivului nemarcat angajat altfel.

Exemplele de izotopi, care pot fi încorporați în compușii invenției, includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor și clor, cum ar fi, dar nefiind exhaustivi, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F și ^{36}Cl . Anumiți compuși marcați izotopic, conform invenției, de exemplu acei în care sunt încorporați izotopi radioactivi, cum ar fi ^3H și ^{14}C , sunt utili în testele de distribuire a medicamentelor și/sau a substratului tisular. Izotopii tritiați, adică ^3H și carbon-14, adică ^{14}C , sunt preferați în particular pentru facilitarea preparării și detectabilității lor. În plus, substituirea cu izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu, adică ^2H , poate prezenta anumite avantaje terapeutice rezultând dintr-o mai mare stabilitate metabolică, de exemplu creșterea in vivo a perioadei de înjumătățire sau cerințele reduse de dozare și, prin urmare, pot fi preferați în anumite circumstanțe. Compușii marcați izotopic, conform invenției, pot fi preparați în general prin metodele dezvăluite în Scheme și/sau în Exemplele și Preparările prezentate în continuare, prin substituirea cu un reactiv marcat izotopic a unui reactiv care nu este marcat izotopic. Solvații farmaceutic acceptabili, conform prezentei invenții, includ acei în care solventul de cristalizare poate fi substituit izotopic, de exemplu D_2O , d_6 -acetonă, d_6 -DMSO.

Compușii, conform invenției, pentru uz farmaceutic pot fi administrați ca produse cristaline sau amorfă, sau amestecuri de acestea. Acestea pot fi obținute, de exemplu, ca tampoane solide, pulberi sau pelicule prin așa metode, cum ar fi precipitarea, cristalizarea, liofilizarea, uscarea prin pulverizare sau uscarea prin evaporare. Uscarea cu microunde sau cu frecvențe radio poate fi utilizată în acest scop.

Metode și aplicări terapeutice

Invenția prevede în continuare metode și aplicări terapeutice cuprinzând administrarea compușilor, conform invenției, sau a sărurilor farmaceutic acceptabile ale acestora, solitar sau în combinație cu alți agenți terapeutici sau agenți paliativi.

Intr-un aspect, invenția se referă la o metodă de tratament a proliferării celulare anormale la un mamifer cuprinzând administrarea la mamifer a unei cantități terapeutice eficiente de un compus al invenției sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul proliferării celulare anormale la un mamifer cuprinzând administrarea la mamifer a unei cantități de un compus al invenției sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în combinație cu o cantitate de agent antitumoral, ale căror cantități împreună sunt eficiente în tratarea proliferării celulare anormale menționate. În unele astfel de aplicații concrete agentul antitumoral este selectat din grupul constând din: inhibitori mitotici, agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice de intercalare, inhibitori ai factorului de creștere, radiații, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori ai răspunsului biologic, anticorpi, citotoxice, antihormoni și antiandrogeni.

Compușii, conform prezentei invenții, includ compușii cu oricare din formulele prezentate în descriere, inclusiv cu formula (Φ) și (I)-(XXX) sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

Intr-un alt aspect invenția prevede o metodă de tratament al proliferării celulare anormale la un mamifer, cuprinzând administrarea la mamifer unei cantități de compus, conform invenției sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, care este eficientă în tratamentul proliferării celulare anormale.

Intr-un alt aspect invenția prevede o metodă de inhibare a proliferării celulare anormale la un mamifer, cuprinzând administrarea la un mamifer a compusului, conform invenției, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate eficientă pentru inhibarea proliferării celulare anormale.

Intr-un alt aspect invenția prevede o metodă de inhibare a invazivității celulelor canceroase la un mamifer, cuprinzând administrarea la un mamifer a compusului, conform invenției, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate eficientă pentru inhibarea invazivității celulare.

Intr-un alt aspect invenția prevede o metodă de inducere a apoptozei în celulele canceroase la un mamifer, cuprinzând administrarea la un mamifer a compusului, conform invenției, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate eficientă pentru inducerea apoptozei.

Intr-un aspect următor invenția prevede o metodă de inducere a apoptozei la un mamifer, cuprinzând administrarea la un mamifer a unei cantități terapeutic eficiente de compus cu una din formulele, menționate în prezenta descriere, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În exemplele de realizare frecvente ale metodelor, conform prezentei invenții, proliferarea celulară anormală reprezintă cancer, în care cancerul menționat este selectat din grupul constând din: cancer cu celule bazale, cancer de meduloblastom, cancer hepatic, rhabdomyosarcom, cancer pulmonar, cancer osos, cancer pancreatic, cancer de piele, cancer la cap sau gat, melanom cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer stomacal, cancer de colon, cancer mamar, cancer uterin, carcinom al trompelor uterine, carcinom de endometru, carcinom de col uterin, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, boala Hodgkin, cancer de esofag, cancer al intestinului subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroide, cancer al glandei paratiroide, cancer al glandei suprarenale, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer de penis, cancer de prostată, leucemie cronică sau acută, limfoame limfocitare, cancer al vezicii urinare, cancer de rinichi sau ureter, carcinom cu celule renale, carcinom al pelvisului renal, neoplasme ale sistemului nervos central (SNC), limfom primar CNS, tumori ale măduvei spinării, gliom cerebral de celule stem, adenom pituitar sau o combinație de unul sau mai multe cancere menționate.

Compușii, conform invenției, sărurile lor farmaceutic acceptabile și/sau formele sau compozițiile derivate din acestea, sunt compuși farmaceutic activi valoroși, potriviți pentru terapia a numeroase tulburări în care receptorul ALK și/sau proteină de fuziune ALK, de exemplu, EML4-ALK, sunt implicate sau în care inhibarea activității ALK poate induce beneficii, în special, în cancer.

Un alt aspect al invenției se referă la un compus, conform prezentei invenții, sau la săruri farmaceutic acceptabile, forme sau compoziții derivate ale acestora pentru utilizare în calitate de medicament și, în particular, pentru utilizare în tratamentul bolilor în care inhibarea activității ALK și/sau proteinei de fuziune ALK, de exemplu, EML4-ALK, poate induce beneficii, cum ar fi în cancer.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor, conform invenției, sau a sărurilor farmaceutic acceptabile, formelor sau compozițiilor derivate ale acestora pentru producerea unui medicament având o activitate de inhibare a ALK pentru tratamentul bolilor și/sau al stărilor mediate de ALK, în special a bolilor și/sau stărilor menționate.

Compușii, conform invenției, sărurile lor farmaceutic acceptabile și/sau formele sau compozițiile derivate ale acestora, sunt compuși farmaceutic activi valoroși, potriviți pentru tratamentul durerii, incluzând durerea acută; durerea cronică; durerile nevropate; durerea inflamatoare (inclusiv, de exemplu durerile în osteoartrită, durerile în artrita reumatoidă); durerea viscerală; durerea nociceptivă, inclusiv durerile post-chirurgicale și tipurile de dureri mixte care implică viscerele, tractul gastro-intestinal, structurile craniene, sistemul musculo-scheletal, coloana vertebrală, sistemul urogenital, sistemul cardiovascular și sistemul nervos central, inclusiv durerile în cancer, durerile de spate și orofaciale.

Un alt aspect al prezentei invenții se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor, conform invenției, sau a sărurilor farmaceutic acceptabile, a formelor sau compozițiilor derivate ale acestora pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul bolilor și/sau stărilor menționate.

Drept consecință, prezenta invenție prevede o metodă de tratare a unui mamifer, inclusiv a unei ființe umane, cu o cantitate terapeutic eficientă de un compus al invenției, sau de o sare farmaceutic acceptabilă, de formă sau compoziție farmaceutică derivată a acestora. Mai precis, prezenta invenție se referă la o metodă de tratament al cancerelor mediate de ALK la un mamifer, inclusiv la o ființă umană, în special al cancerelor menționate anterior, care prevede administrarea la respectivul mamifer a unei cantități terapeutic eficiente de un compus, conform prezentei invenții, de săruri farmaceutic acceptabile și/sau de forme sau compoziții farmaceutice derivate ale acestora.

O altă formă de realizare a prezentei invenții, de un interes special, se referă la o metodă de tratament al cancerului pulmonar la un om, care necesită un astfel de tratament, cuprinzând administrarea la omul menționat a unei cantități de un compus, conform prezentei invenții, în combinație cu unul sau mai mulți (de preferință unu până la trei) agenți anticancer selectați din grupul constând din: capecitabină, bevacizumab, gemcitabină, docetaxel, paclitaxel, premetrexed disodic, erlotinib, gefitinib, vinorelbina, irinotecan, etoposid, vinblastină și carboplatină, în care cantitățile de agent activ împreună cu cantitățile de combinație de agenți anticancer sunt eficiente în tratamentul cancerului pulmonar.

De preferință, compușii, conform invenției, sunt inhibitori selectivi ai ALK. De preferință, compușii prezentei invenții sunt inhibitori selectivi ai mutantului L1196M al EML4-ALK. De preferință, compușii prezentei invenții sunt inhibitori selectivi ai mutantului C1156Y al EML4-ALK.

Termenul "cantitate terapeutic eficientă", în prezentul context, se referă la acea cantitate de compus administrat, care va ameliora într-o anumită măsură, unul sau mai multe dintre simptomele tulburării care este tratată. Ceea ce ține de tratamentul cancerului, o cantitate terapeutic eficientă se referă la acea cantitate care are efectul de (1) reducere a dimensiunii tumorii, (2) inhibare (adică, încetinire într-o

anumită măsură, de preferință stopare) a metastazelor tumorale, (3) inhibare într-o anumită măsură (adică, de încetinire într-o anumită măsură, de preferință de stopare) a creșterii tumorii sau a invazivității tumorii și/sau (4) ameliorare într-o anumită măsură (sau, de preferință, de eliminare) a unui sau a mai multor semne sau simptome asociate cu cancerul.

Termenul "tratare", în contextul prezentei invenții, dacă nu se indică altfel, înseamnă inversarea, facilitarea, inhibarea evoluției sau prevenirea tulburării sau afecțiunii pentru care se aplică un astfel de termen, sau unui sau mai multor simptome ale unei asemenea tulburări sau afecțiuni. Termenul "tratament", în contextul prezentei invenții, dacă nu se indică altfel, se referă la actul de tratare cu semnificația pentru noțiunea de "tratare" definită anterior. Termenul "tratare" include, de asemenea, tratamentul adjuvant și neo-adjuvant al unui mamifer.

Termenii "proliferare celulară anormală" și "tulburare hiperproliferativă" în prezenta descriere sunt utilizați interschimbabil.

"Proliferare celulară anormală", așa cum se utilizează în prezenta descriere, dacă nu se indică altfel, se referă la o proliferare celulară produsă independent de mecanismele normale de reglementare (de exemplu, pierderea inhibiției de contact). Proliferarea celulară anormală poate fi benignă (necanceroasă) sau malignă (canceroasă). Aceasta include proliferarea anormală a: (1) celulelor tumorale (tumorii) care proliferază prin exprimarea ALK sau a proteinei de fuziune ALK, de exemplu, EML4-ALK; (2) celulelor benigne și maligne în alte boli proliferative, în care se produce ALK sau o proteină de fuziune ALK; (3) în orice tumori care proliferază prin ALK aberantă sau activarea proteinei de fuziune ALK și a (4) celulelor benigne și maligne în alte boli proliferative, induse de ALK aberantă sau prin activarea proteinei de fuziune ALK.

În prezentul context termenul "cancer" se referă la orice creștere malignă și/sau invazivă sau la tumori cauzate de o proliferare celulară anormală, inclusiv la tumori solide, denumite după tipul de celule care le formează, la cancer de sânge, de măduvă osoasă sau de sistem limfatic. Exemplele de tumori solide includ, nefiind exhaustive, sarcoame și carcinoame. Exemplele de cancer de sânge includ, nefiind exhaustive, leucemii, limfoame și mielom. Termenul "cancer" include, nefiind exhaustiv, cancerul primar care provine dintr-un loc specific în organism, cancerul metastatic care se extinde de la locul în care a început în alte părți ale corpului, recurența cancerului primar original după remisiune și un al doilea cancer primar, care este un nou cancer primar la o persoană cu un istoric de cancer anterior de tip diferit de ultimul.

Compușii, conform invenției, inhibă ALK și, astfel, toți sunt adaptați pentru utilizare terapeutică ca agenți antiproliferativi (de exemplu, cancer) sau agenți antitumorali (de exemplu, efectul împotriva tumorilor solide) la mamifere, în special la om. În particular, compușii, conform invenției, sunt utili în prevenirea și tratamentul unei varietăți de tulburări hiperproliferative umane, incluzând atât creșterea malignă, cât și benignă de celule anormale.

Compușii, compozițiile și metodele, conform prezentei invenții, sunt utile pentru tratamentul cancerelor, inclusiv, nefiind exhaustive, al cancerelor:

sistemului circulator, de exemplu, ale inimii (cum ar fi sarcomul [angiosarcomul, fibrosarcomul, rabdomiosarcomul, liposarcomul], mixomul, rabdomiomul, fibromul, lipomul și teratomul), ale mediastinului și pleurei, și ale altor organe intratoracice, tumorilor vasculare și tumorilor asociate țesutului vascular;

căilor respiratorii, de exemplu, ale cavității nazale și urechii medii, sinusurilor, laringelui, traheii, bronhiilor și plămânilor, cum ar fi cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC), cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC), carcinomul bronhogenic (cu celule scuamoase, cu celule mici nediferențiate, cu celule mari nediferențiate, adenocarcinomul), carcinomul alveolar (bronchiolar), adenomul bronșic, sarcomul, limfomul, hamartomul condromatos, mezoteliomul;

sistemului gastro-intestinal, de exemplu, ale esofagului (cum ar fi carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinomul, leiomiosarcomul, limfomul), stomacului (carcinomul, limfomul, leiomiosarcomul), pancreasului (adenocarcinomul ductal, insulinomul, glucagonomul, gastrinomul, tumorile carcinoide, vipomul), intestinului subțire (adenocarcinomul, limfomul, tumorile carcinoide, sarcomul Kaposi, leiomiomul, hemangiomul, lipomul, neurofibromul, fibromul), intestinului gros (adenocarcinomul, adenomul tubular, adenomul vilos, hamartomul, leiomiomul);

tractului uro-genital, de exemplu, ale rinichilor (cum ar fi adenocarcinomul, tumora Wilm [nefroblastom], limfomul, leucemia), vezicii urinare și/sau uretrei (carcinomul cu celule scuamoase,

carcinomul cu celule de tranziție, adenocarcinomul), prostatei (adenocarcinomul, sarcomul), testiculelor (seminomul, teratomul, carcinomul embrionar, teratocarcinomul, coriocarcinomul, sarcomul, carcinomul cu celule interstițiale, fibromul, fibroadenomul, tumorile adenomatoide, lipomul);

ficatului, de exemplu, hepatomul (carcinomul hepatocelular), colangiocarcinomul, hepatoblastomul, angiosarcomul, adenomul hepatocelular, hemangiomul, tumorile endocrine pancreatice (cum ar fi feocromocitomul, insulinomul, tumoră cu peptidă intestinală vasoactivă, tumoră cu celule insulare și glucagonomul);

oaselor, de exemplu, sarcomul osteogenic (osteosarcomul), fibrosarcomul, histiocitomul, condrosarcomul, sarcomul Ewing, limfomul malign (sarcomul celular reticular) mielomul multiplu, cordonul cu celule gigante tumorale maligne, osteocronfomul (exostoze osteocartilaginoase), condromul benign, condroblastomul, condromixofibromul, osteomul osteoid și tumorile cu celule gigante;

sistemului nervos, de exemplu, neoplasme ale sistemului nervos central (SNC), limfomul primar SNC, cancerul craniului (osteomul, hemangiomul, granulomul, xantomul, osteitis deformans), meningelui (meningiomul, meningiosarcomul, gliomatosi), cancerul cerebral (astrocitomul, meduloblastomul, gliomul, ependimomul, germinomul [pinealomul], glioblastomul multiform, oligodendrogliomul, neurinomul, retinoblastomul, tumorile congenitale), neurofibromul măduvei spinării, meningiomul, gliomul, sarcomul);

sistemului de reproducere, de exemplu, ginecologice, uterine (carcinomul endometrial), de col uterin (carcinomul de col uterin, displazia pre-tumorală de col uterin), ovariene (carcinomul ovarian [chistadenocarcinomul seros, chistadenocarcinomul mucinos, carcinoame neclasificate], tumorile cu celule tecale granuloase, tumorile cu celule Sertoli-Leydig, disgerminomul, teratomul malign), de vulvă (carcinomul cu celule scuamoase, carcinomul intraepitelial, adenocarcinomul, fibrosarcomul, melanomul), de vagin (carcinomul cu celule clare, carcinomul cu celule scuamoase, sarcomul botrioid (rabdiosarcomul embrionar), ale trompelor uterine (carcinomul) și ale altor localizări asociate cu organele genitale feminine; placentei, penisului, prostatei, testiculelor și ale altor localizări asociate cu organele genitale masculine;

sistemului hematologic, de exemplu, ale sângelui (leucemia mieloidă [cronică și acută], leucemia limfoblastică acută, leucemia limfocitară cronică, bolile mieloproliferative, mielomul multiplu, sindromul mielodisplazic), boala Hodgkin, limfomul non-Hodgkin [limfomul malign];

cavității bucale, de exemplu, ale buzelor, limbii, gingiilor, părții inferioare a cavității bucale, palatului și ale altor părți ale cavității bucale, ale glandei parotide și ale altor părți ale glandelor salivare, amigdalelor, orofaringelui, nazofaringelui, sinusurilor piriforme, hipofaringelui și altor localizări pe buza, în cavitatea bucală și faringe;

pielii, de exemplu, melanomul malign, melanomul cutanat, carcinomul cu celule bazale, carcinomul cu celule scuamoase, sarcomul Kaposi, nevi pigmentari displazici, lipomul, angiomul, dermatofibromul și cheloidele;

glandelor suprarenale: neuroblastomul și

altor țesuturi, inclusiv țesutului conjunctiv și țesuturilor moi, retroperitoneului și peritoneului, ochilor, melanomului intraocular și anexelor, toracelui, capului sau/și gâtului, regiunii anale, glandei tiroide, paratiroide, glandei suprarenale și ale altor glande endocrine și structuri conexe, neoplasmele maligne secundare și nespecifice ale ganglionilor limfatici, neoplasmul malign secundar ale căilor respiratorii și digestive și tumorile maligne secundare de alte localizări.

Mai specific, exemplele de cancer, când este utilizat în contextul prezentei invenții, includ cancerul selectat dintre cancerul pulmonar (NSCLC și SCLC), cancerul la cap sau gât, cancerul ovarian, cancerul de colon, cancerul rectal, cancerul regiunii anale, cancerul stomacal, cancerul mamar, cancerul de rinichi sau ureter, carcinomul cu celule renale, carcinomul de pelvis renal, neoplasmele sistemului nervos central (SNC), limfomul primar CNS, limfomul non-Hodgkins, tumorile măduvei spinării sau o asociere de unul sau mai multe cancere precedente.

Mai exact, exemplele de cancer, când este utilizat în contextul prezentei invenții, includ cancerul selectat dintre cancerul pulmonar (NSCLC și SCLC), cancerul mamar, cancerul ovarian, cancerul de colon, cancerul rectal, cancerul regiunii anale sau o asociere de unul sau mai multe cancere precedente.

Intr-un exemplu de realizare a prezentei invenții condițiile necanceroase includ astfel de stări hiperplastice, cum ar fi hiperplazia benignă a pielii (de exemplu, psoriazis) și hiperplazia benignă a prostatei (de exemplu, HBP).

Intr-un alt aspect invenția se referă la o metodă de inhibare a proliferării celulare, care prevede contactarea cu un compus, conform invenției, sau cu o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia într-o cantitate eficientă pentru inhibarea proliferării celulare.

Intr-un alt aspect invenția se referă la o metodă de inducere a apoptozei celulelor, care prevede contactarea celulelor cu un compus, conform prezentei invenții, într-o cantitate eficientă pentru inducerea apoptozei celulelor.

"Contactarea" se referă la aducerea unui compus sau unei sări farmaceutic acceptabile, conform prezentei invenții, și a unei celule care exprimă ALK împreună în așa mod, încât compusul să poată afecta activitatea ALK fie direct, fie indirect. Contactarea se poate realiza in vitro (de exemplu, într-un mediu artificial cum ar fi, de exemplu, nefiind exhaustiv, într-un mediu de cultură sau tub de testare) sau in vivo (de exemplu, într-un organism viu cum ar fi, nefiind exhaustiv, un șoarece, șobolan sau iepure.)

În unele aspecte, celulele reprezintă o linie de celule, cum ar fi o linie de celule de cancer. În alte aspecte, celulele reprezintă un țesut sau o tumoră, și țesutul sau tumora poate fi la un mamifer, inclusiv la om.

Forme de dozare și regimuri

Administrarea compușilor, conform invenției, poate fi realizată prin orice metodă care permite livrarea compușilor la locul de acțiune. Aceste metode includ căi orale, căi intraduodenale, injectare parenterală (inclusiv intravenoasă, subcutanată, intramusculară, intravasculară sau infuzie), topică și rectală.

Regimurile de dozare pot fi ajustate pentru a asigura un răspuns dezirabil optim. De exemplu, poate fi administrat un singur bolus, cateva doze divizate pot fi administrate în timp sau doza poate fi redusă sau crescută proporțional, după cum este indicat de exigențele situației terapeutice. Este deosebit de avantajos să se formuleze compoziții parenterale sub formă de doză unitară pentru facilitarea administrării și uniformitatea dozării. Formele de doze unitare, în prezentul context, se referă la unități fizice discrete potrivite ca doze unitare pentru tratarea mamiferelor; fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de compus active, calculată pentru a produce un efect terapeutic dezirabil, în asociere cu un purtător farmaceutic necesar. Specificația pentru formele de unități de dozare, conform invenției, este dictată de și direct dependentă de (a) caracteristicile unice ale agentului chimioterapeutic și efectul terapeutic sau profilactic special care trebuie atins, și (b) limitările inerente în domeniul compoundului unui asemenea compus activ pentru tratamentul sensibilității la indivizi.

Astfel, un specialist în domeniu va aprecia, în baza unei dezvăluiri prevăzute în continuare, că regimul de dozare și doza este ajustată în conformitate cu metode bine cunoscute în arta terapeutică. Adică, doza maximă tolerabilă poate fi ușor stabilită, și cantitatea eficientă oferind un beneficiu terapeutic detectabil la un pacient, poate fi de asemenea determinată, la fel ca și cerințele temporale pentru administrarea fiecărui agent, pentru a oferi un beneficiu terapeutic detectabil pentru pacient. Astfel, anumite regimuri de dozare și de administrare sunt exemplificate aici, aceste exemple, însă, în nici un mod nu limitează regimurile de dozare și administrare, care pot fi furnizate la un pacient în practica prezentei invenții.

Este de remarcat faptul, că valorile dozelor pot varia în funcție de tipul și severitatea stării care urmează a fi ameliorată, și poate include doze unice sau multiple. Se va înțelege, că pentru orice mamifer particular regimurile de dozare specifice trebuie ajustate în timp, conform necesităților individuale și judecății profesionale a persoanei care administrează sau supraveghează administrarea compozițiilor, și că intervalele de dozare stabilite aici sunt în calitate de exemple și nu intenționează să limiteze scopul sau practica compoziției, conform invenției. De exemplu, dozele pot fi ajustate pe baza parametrilor farmacocinetici sau farmacodinamici, care pot include efecte clinice, cum ar fi efectele toxice și/sau indicatorii de laborator. Astfel, prezenta invenție prevede mărirea dozei individual, aceasta fiind determinată de către specialiștii în domeniu. Determinarea dozei și regimurilor adecvate de administrare a agentului chimioterapeutic sunt bine cunoscute din stadiul anterior relevant și se consideră că vor fi înțelese de un specialist în domeniu din prezenta descriere.

Cantitatea de compus, conform prezentei invenții, administrată va depinde de mamiferul care este tratat, severitatea tulburării sau afecțiunii, rata de administrare, distribuția compusului și discreția medicului, care prescrie medicamentul. Cu toate acestea, o doză eficientă se află în intervalul de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 100 mg per kg de greutate corporală pe zi, de preferință aproximativ 1 până la aproximativ 35 mg/kg/zi în doze unice sau divizate. Pentru un om cu masa corporal de 70 kg, aceasta s-ar ridica de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 7 g/zi, de preferință, aproximativ 0,1 până la aproximativ 2,5 g/zi. În unele cazuri, nivelurile de dozare sub limita inferioară a intervalului menționat anterior pot fi mai mult decât adecvate, în timp ce în alte cazuri pot fi folosite doze mai mari fără a cauza nici un efect secundar nociv, cu condiția ca astfel de doze mai mari să fie, în primul rând, divizate în mai multe doze mici pentru administrare pe parcursul zilei.

Formulări și căi de administrare

Așa cum este utilizat aici, un "purtător farmaceutic acceptabil" se referă la un purtător sau diluant care nu provoacă iritație semnificativă unui organism și nu abrogă activitatea biologică și proprietățile compusului administrat.

Purtătorul farmaceutic acceptabil poate cuprinde orice purtător sau excipient farmaceutic convențional. Alegerea purtătorului și/sau excipientului va depinde într-o mare măsură de așa factori, cum ar fi modul particular de administrare, efectul excipientului asupra solubilității și stabilității și natura formei de dozare.

Purtătorii farmaceutici potriviți includ diluanți inerti sau umpluturi, apă și diferiți solvenți organici (cum ar fi hidrați și solvați). Compozițiile farmaceutice pot, dacă este dezirabil, conține ingrediente adiționale, cum ar fi aromatizanți, lianți, excipienți, etc. Astfel, pentru administrare orală tabletele conțin diferiți excipienți, cum ar fi acidul citric poate fi folosit împreună cu diferiți dezintegranti, cum ar fi amidonul, acidul alginic și anumiți silicați complecși și cu lianți, cum ar fi zaharoza, gelatina și acacia. Exemplele de excipienți includ, nefiind exhaustive, carbonat de calciu, fosfat de calciu, diferite zaharuri și tipuri de amidon, derivați de celuloză, gelatină, uleiuri vegetale și polietilen glicoli. În plus, agenții de lubrifiere, cum ar fi stearatul de magneziu, laurilsulfatul de sodiu și talcul sunt adesea utilizați în scopuri de tabletare. Compozițiile solide de tip similar pot fi, de asemenea, utilizate în capsule gelatinoase moi și tari umplute. Exemplele nelimitative de materiale, astfel, includ lactoză sau lactobioză și polietilenă macromoleculară. În cazul, în care suspensiile apoase sau elixirurile sunt dezirabile pentru administrare orală, compusul activ din acestea poate fi combinat cu diferiți edulcoranți sau aromatizatori, materii colorante sau coloranți și, dacă este dezirabil, agenți de emulsionare sau agenți de suspendare împreună cu diluanți, cum ar fi apă, etanol, propilenglicol, glicerină sau combinații ale acestora.

Compoziția farmaceutică poate fi, de exemplu, într-o formă adecvată pentru administrare orală sub formă de tabletă, capsulă, pilulă, pulbere, formulări cu eliberare lentă, soluție suspensie, pentru injectare parenterală în formă de o soluție, suspensie sau emulsie sterilă, pentru administrare topică în formă de unguent sau crema sau pentru administrare rectală în formă de supozitor.

Formele de administrare parenterală includ soluții sau suspensii de compuși activi în soluții apoase sterile, de exemplu, propilen glicol apos sau soluții de dextroză. Astfel de forme de dozare pot fi tamponate adecvat, dacă se dorește.

Compoziția farmaceutică poate fi sub formă de doze unitare potrivite pentru o singură administrare a unor doze precise.

Compozițiile farmaceutice potrivite pentru administrarea compușilor, conform prezentei invenții, și metodele de preparare a acestora vor fi evidente pentru specialiștii în domeniu. Astfel de compoziții și metode de preparare a acestora sunt publicate, de exemplu, în "Remingtons Pharmaceutical Sciences". [Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)].

Compușii, conform invenției, pot fi administrați pe cale orală. Administrarea orală poate implica înghițirea, astfel, încât compusul intră în tractul gastrointestinal, sau poate fi folosită administrarea bucală sau sublinguală prin care compusul intră în fluxul sanguin direct din cavitatea bucală.

Formulările potrivite pentru administrare orală includ formulări solide, cum ar fi tablete, capsule conținând particule, lichide, sau pulberi, pastile (inclusiv umplute cu lichid), gume, multi- și nano-particule, geluri, soluție solidă, lipozomi, pelicule (inclusiv muco- adezive), ovule, aerosoli și formulări lichide.

Formulările lichide includ suspensii, soluții, siropuri și elixiruri. Astfel de formulări pot fi utilizate ca agenți de umplere în capsule moi sau tari și cuprind, de obicei, un purtător, de exemplu, apă, etanol, polietilen glicol, propilen glicol, metilceluloză sau un ulei potrivit și unul sau mai mulți agenți de emulsionare și/sau agenți de suspendare. Formulările lichide pot fi preparate, de asemenea, prin reconstituirea unui preparat solid, de exemplu, dintr-un pliculeț.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi, de asemenea, utilizați în forme cu dizolvare rapidă, forme de dozare cu dezintegrare rapidă așa, cum este descris în literatura de specialitate [Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001)].

Pentru formele de dozare în tabletă, în funcție de doză, medicamentul poate constitui de la 1% din greutate până la 80% din greutatea formei de dozare, de obicei de la 5% din greutate până la 60% din greutatea formei de dozare. Adițional la medicament, tabletele în general conțin un dezintegrant. Exemplele de agenți de dezintegrare includ amidon glicolat de sodiu, carboximetil celuloză de sodiu, carboximetil celuloza de calciu, croscarmeloză de sodiu, crospovidonă, polivinilpirolidonă, metilceluloză, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză substituită cu un alchil inferior, amidon, amidon pregelatinizat și alginat de sodiu. În general, dezintegrantul se va conține de la 1% din greutate până la 25% din greutate, de preferință de la 5% din greutate până la 20% din greutatea formei de dozare.

Lianții sunt, în general, utilizați pentru a conferi calități coezive unei formulări de tabletă. Lianții potriviți includ celuloză microcristalină, gelatină, zaharuri, polietilen glicol, gume naturale și sintetice, polivinilpirolidonă, amidon pregelatinizat, hidroxipropil celuloză și hidroxipropil metilceluloză. Tabletele pot conține, de asemenea, diluanți, cum ar fi lactoză (monohidrat, monohidrat uscat prin pulverizare,

anhidru, etc.), manitol, xilitol, dextroză, zaharoză, sorbitol, celuloză microcristalină, amidon și dihidrat fosfat dibazic de calciu.

Tabletele opțional pot include, de asemenea, agenți tensioactivi, cum ar fi laurii sulfat de sodiu și polisorbato 80, și agenți de glisare, cum ar fi dioxid de siliciu și talc. În cazul, în care sunt prezenți, agenții tensioactivi se conțin, de obicei, în cantități de la 0,2% din greutate până la 5% din greutatea tabletei și agenții de glisare, de obicei, - de la 0,2% din greutate până la 1% din greutatea tabletei.

Tabletele în general conțin, de asemenea, lubrifianți, cum ar fi stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de zinc, stearil fumarat de sodiu și amestecuri de stearat de magneziu cu laurii sulfat de sodiu. Lubrifianții în general sunt prezenți în cantități de la 0,25% din greutate până la 10% din greutate, de preferință de la 0,5% din greutate până la 3% din greutatea tabletei.

Alte ingrediente convenționale includ antioxidanți, coloranți, agenți de aromatizare, conservanți și agenți de mascare a gustului.

Exemplele de tablete conțin până la circa 80% din greutate de medicament, de la circa 10% din greutate până la circa 90% din greutate de liant, de la aproximativ 0% din greutate până la aproximativ 85% din greutate de diluant, de la aproximativ 2% din greutate până la circa 10% din greutate de agent de dezintegrare și de la aproximativ 0,25% din greutate până la circa 10% din greutate de lubrifiant.

Amestecurile de tablete pot fi comprimate direct sau cu un rulou pentru a forma tablete. Amestecurile de tablete sau porții de amestecuri pot fi alternativ granulate umede, uscate sau în topitură, congelate în topitură sau extrudate înainte de tabletare. Formularea finală poate cuprinde unul sau mai multe straturi și poate fi acoperită sau neacoperită, sau încapsulată.

Formularea tabletelor este detaliat discutată "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" ["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)].

Formulările solide pentru administrare orală pot fi formulate pentru a fi cu eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, ținută și programată.

Sunt cunoscute formulări cu eliberare modificată potrivite [US 6106864]. Detalii cu privire la alte tehnologii de eliberare adecvate, cum ar fi dispersii cu energie înaltă și particule acoperite și osmotice, de asemenea, sunt publicate [Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)]. Mai este descrisă o utilizare a gumei de mestecat pentru a realiza o eliberare controlată a medicamentului [WO 00/35298].

Administrarea parenterală

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi administrați, de asemenea, direct în fluxul sanguin, în mușchi sau într-un organ intern. Modalitățile potrivite de administrare parenterală includ administrarea intravenoasă, intraarterială, intraperitoneală, intratecală, intraventriculară, intrauretrală, intrasternală, intracraniană, intramusculară și subcutanată. Dispozitivele adecvate pentru administrare parenterală includ: injectoare cu ac (inclusiv micro ac), injectoare fără ac și tehnici de infuzie.

Formulările parenterale sunt, de obicei, soluții apoase, care pot conține excipienți, cum ar fi săruri, carbohidrați și agenți de tamponare (de preferință până la un pH de la 3 până la 9), dar, pentru unele aplicații, ele pot fi formulate mai adecvat ca o soluție neapoasă sterilă sau ca o formă uscată pentru uz împreună cu un vehicul potrivit, cum ar fi, apă sterilă aprotogenă.

Prepararea formulărilor parenterale în condiții sterile, de exemplu, prin liofilizare, poate fi ușor realizată folosind tehnici farmaceutice standard bine cunoscute specialiștilor în domeniu.

Solubilitatea compușilor, prezentei invenții, utilizați în prepararea soluțiilor parenterale poate fi ridicată prin utilizarea tehnicilor de formulare adecvate, cum ar fi incorporarea de agenți de ameliorare a solubilității.

Formulările pentru administrare parenterală pot fi formulate pentru a fi cu eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, ținută și programată. Astfel, compușii, conform prezentei invenții, pot fi formulați sub formă de preparate solide, semi-solide sau lichide tixotropice pentru administrare ca un depozit implantat asigurând o eliberare modificată a compusului activ. Exemplele de astfel de formulări includ stenturi acoperite cu medicament și microsfele PGLA.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi administrați, de asemenea, topic pe piele sau mucoase, adică dermal sau transdermal. Formulările tipice pentru acest scop includ geluri, hidrogeluri, loțiuni, soluții, creme, unguente, pulberi pulverizate, pansamente, spume, pelicule, plasturi dermali, discuri subțiri, implanturi, bureți, fibre, bandaje și microemulsii. Pot fi de asemenea utilizați lipozomii. Purtătorii tipici include: alcool, apă, ulei mineral, vaselină lichidă, vaselină albă, glicerină, polietilen glicol și propilen glicol. Pot fi integrați amelioratori de penetrare. [J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)] Alte modalități de administrare topică includ: administrarea prin electroporare,

ionoforeză, fonoforeză, sonoforeză, injectare cu micro ac sau fără ac (de exemplu, Powderject™, Bioject™, etc).

Formulările pentru administrare topică pot fi cu eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ: eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, țintită și programată.

5 Compușii, conform invenției, pot fi administrați, de asemenea, intranazal sau prin inhalare, de obicei sub forma de pulberi uscate (fie solitar, ca un amestec, de exemplu, într-un amestec uscat cu lactoză, sau ca o particulă cu componente mixte, de exemplu, amestecate cu fosfolipide, cum ar fi fosfatidilcolina) cu un inhalator de pulbere uscată sau cu un pulverizator cu aerosoli dintr-un container sub presiune, pompă, spray, atomizor (de preferință, un atomizor utilizând electrohidrodinamica pentru a produce o ceață fină),
10 sau nebulizator cu sau fără utilizarea unui propulsor adecvat, cum ar fi 1,1,1,2-tetrafluoretan sau 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Pentru utilizare intranazală pulberea poate conține un agent bioadeziv, de exemplu, chitozan sau ciclodextrină.

Containerul sub presiune, pompa, sprayul, atomizorul sau nebulizatorul conțin o soluție sau o suspensie de compus (compuși), conform prezentei invenții, conțin, de exemplu, etanol, etanol apos sau
15 un agent alternativ adecvat pentru dispersarea, solubilizarea sau eliberarea extinsă a compusului activ, un propulsor (propulsorii) ca solvent și un agent tensioactiv opțional, cum ar fi trioleat de sorbitan, acid oleic sau un acid oligolactic.

Înainte de utilizare într-o formulare de pulbere uscată sau suspensie, produsul medicamentos este micronizat până la o dimensiune potrivită pentru administrare prin inhalare (de obicei, mai puțin de 5
20 microni). Aceasta se poate realiza prin orice metodă de mărunțire adecvată, cum ar fi măcinarea cu jet spiral, în pat fluidizat cu jet de frezare, prelucrarea supercritică a lichidelor pentru a forma nanoparticule, omogenizare de înaltă presiune sau uscare prin pulverizare.

Capsulele (realizate, de exemplu, din gelatină sau HPMC), blisterele și cartușele pentru utilizare într-un inhalator sau insuflator pot fi formulate cu un conținut de un amestec de pulbere de compus, conform
25 prezentei invenții, o bază de pulbere adecvată, cum ar fi lactoză sau amidon, și modificator performant, cum ar fi l-leucină, manitol sau stearat de magneziu. Lactoza poate fi anhidră sau sub formă de monohidrat, preferată fiind ultima. Alți excipienți potriviți includ: dextran, glucoză, maltoză, sorbitol, xilitol, fructoză, sucroză și trehaloză.

O formulare de soluție potrivită pentru utilizare într-un atomizor, utilizand electrohidrodinamica, pentru a produce o ceață fină poate conține de la 1 μg la 20 μg de compus, conform invenției, pentru o
30 acționare, volumul de acționare variind de la 1 μl la 100 μl. O formulare tipică conține un compus, conform prezentei invenții, propilen glicol, apă sterilă, etanol și clorură de sodiu. Solvenții alternativi, care pot fi utilizați în loc de propilen glicol, includ glicerol și polietilen glicol.

Arome adecvate, cum ar fi mentol și levomentol, sau edulcoranți, cum ar fi zaharina sau zaharina de
35 sodiu, pot fi adăugate în acele formulări ale invenției pentru inhalare/ administrare intranazală.

Formulările pentru inhalare/administrare intranazală pot fi cu eliberare imediată și/sau modificată utilizand, de exemplu, poli (acid DL-lactic-coglicolic (PGLA)). Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, țintită și programată.

În cazul inhalatoarelor cu pulbere uscată și aerosoli, unitatea de dozare este determinată cu o supapă
40 care livrează o cantitate măsurată. Unitățile, conform prezentei invenții, sunt de obicei aranjate pentru a administra o doză măsurată sau "puf" cu conținut de o cantitate dezirabilă de compus, conform invenției. Doza zilnică totală poate fi administrată într-o singură doză sau, mai uzual, ca doze divizate pe tot parcursul zilei.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi administrați rectal sau vaginal, de exemplu, sub forma de
45 un supozitor, supozitor vaginal sau în clismă. Untul de cacao este o bază tradițională pentru supozitoare, dar pot fi utilizate diferite alternative, după caz.

Formulările pentru administrare rectală/vaginală pot fi cu eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, țintită și programată.

50 Compușii, conform invenției, pot fi administrați, de asemenea, direct în ochi sau ureche, de obicei, sub formă de picături de o suspensie micronizată sau soluție salină izotonică, cu pH ajustat, sterilă. Alte formulări adecvate pentru administrare oculară și în auriculară includ unguente, implanturi biodegradabile (de exemplu, bureți cu geluri absorbabile, collagen) și nebiodegradabile (de exemplu, silicon), discuri subțiri, lentile și sisteme de particule sau veziculare, cum ar fi niozomi sau lipozomi. Un polimer, cum ar
55 fi acidul poliactic reticulat, polivinilalcoolul, acidul hialuronic, un polimer celulozic, de exemplu, hidroxipropilmetilceluloza, hidroxietilceluloza sau metil celuloză, sau un polimer heteropolizaharidă, de exemplu, gumă gelan, poate fi incorporat împreună cu un conservant, cum ar fi clorura de benalconiu. Asemenea formulări pot fi administrate, de asemenea, prin ionoforeză.

Formulările pentru administrare ocular/auriculară pot fi cu eliberare imediată și/sau modificată. Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, țintită sau programată.

5 Alte tehnologii

Compușii, conform invenției, pot fi combinați cu entități macromoleculare solubile, cum ar fi ciclodextrina și derivații potriviți ai acestora sau polimeri cu conținut de polietilen glicol, pentru a îmbunătăți solubilitatea lor, viteza de dizolvare, mascarea gustului, biodisponibilitatea și/sau stabilitatea pentru utilizare în oricare dintre modalitățile de administrare menționate anterior.

10 Complexele medicament-ciclodextrină, de exemplu, au fost determinate ca fiind, în general, utile pentru majoritatea formelor de dozare și căilor de administrare. Se pot utiliza atât complexe de incluziune, cât și de neincluziune. Drept alternativă la complexarea directă cu medicamentul, ciclodextrină poate fi utilizată ca un aditiv auxiliar, adică ca un purtător, diluant sau solubilizator. Cele mai utilizate de obicei în aceste scopuri sunt alfa, beta și gama-ciclodextrinele [WO 91/11172, WO 94/02518, WO 98/55148].

15 Dozare

Cantitatea de compus activ administrată va depinde de mamiferul, care este tratat, severitatea tulburării sau afecțiunii, rata de administrare, distribuția compusului și discreția medicului, care prescrie medicamentul. Cu toate acestea, o doză eficientă este, de obicei, în intervalul de la aproximativ 0,001 până la aproximativ 100 mg per kg de greutate corporală pe zi, de preferință de la aproximativ 0,01 până la aproximativ 35 mg/kg/zi, în doze unice sau divizate. Pentru un om cu masa corporală de 70 kg, aceasta ar crește de la aproximativ 0,07 până la aproximativ 7000 mg/zi, de preferință, aproximativ 0,7 până la aproximativ 2500 mg/zi. În unele cazuri, nivelurile de dozare sub limita inferioară a intervalului menționat anterior pot fi mai mult decât adecvate, în timp ce în alte cazuri pot fi folosite doze mai mari fără a cauza nici un efect secundar nociv, astfel de doze mai mari, de obicei, sunt divizate în mai multe doze mai mici pentru administrare pe parcursul zilei. Doza zilnică totală poate fi administrată în doze unice sau divizate și se poate, la discreția medicului, afla în afara domeniului tipic menționat aici. Aceste doze se bazează pe un subiect uman mediu având o greutate de aproximativ 65 kg până la 70 kg. Medicul va fi capabil să determine simplu dozele pentru subiecții a căror greutate depășește acest domeniu, cum ar fi copiii și persoanele în vârstă.

30 În măsura, în care este dezirabilă administrarea unei combinații de compuși activi, de exemplu, în scopul tratării unei afecțiuni sau stări particulare, în domeniul de aplicare al prezentei invenții este ca două sau mai multe compoziții farmaceutice, cel puțin una dintre care conține un compus, conform prezentei invenții, să poată fi combinate convenabil sub formă de un set adecvat pentru coadministrarea compozițiilor. Astfel setul, conform invenției, conține două sau mai multe compoziții farmaceutice separat, cel puțin una dintre care conține un compus al invenției și mijloace pentru fixarea separată a compozițiilor menționate, cum ar fi un container, flacoane cu diviziuni sau pachete cu folie divizate. Un exemplu de asemenea seturi este ambalajul blister familiar utilizat pentru ambalarea tabletelor, capsulelor, etc.

40 Setul, conform invenției, este deosebit de potrivit pentru administrarea diferitor forme de dozare, de exemplu, oral și parenteral, pentru administrarea separată a compozițiilor la diferite intervale de dozare, sau pentru titrarea compozițiilor separat una față de alta. Pentru a asista complianță, setul, de obicei, mai conține instrucțiuni de administrare și poate fi prevăzut cu un ajutor de memorie.

Terapia de combinație

45 În prezentul context termenul "terapia de combinație" se referă la administrarea unui compus, conform prezentei invenții, împreună cu un cel puțin un agent farmaceutic suplimentar sau medicinal (de exemplu, un agent anticancer), fie secvențial, fie simultan.

Cum s-a menționat anterior, compușii prezentei invenții pot fi utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți anticancer, menționați anterior. Când se utilizează o terapie combinată, unul sau mai mulți agenți anticancer pot fi administrați secvențial sau simultan cu compusul, conform prezentei invenții. Într-o realizare, agentul anticancer adițional este administrat la un mamifer (de exemplu, la un om) înainte de administrarea compusului, conform invenției. Într-o altă variantă de realizare, agentul anticancer adițional este administrat la un mamifer după administrarea compusului, conform prezentei invenții. Într-o altă variantă de realizare, agentul anticancer adițional este administrat la un mamifer (de exemplu, la un om), simultan cu administrarea compusului, conform prezenta invenție.

Invenția se referă și la o compoziție farmaceutică pentru tratamentul proliferării celulare anormale la un mamifer, inclusiv la un om, care cuprinde o cantitate de un compus al invenției, cum este definit anterior (inclusiv de hidrați, solvați și de forme polimorfe ale compusului menționat sau de săruri farmaceutic acceptabile ale acestora), în combinație cu unul sau mai mulți (de preferință, de la unul până

la trei) agenți anticancer selectați din grupa constând din: agenți antiangiogeneză și inhibitori de transducție a semnalului, și un purtător farmaceutic acceptabil, în care cantitățile de agent activ și de agenți anticancer, atunci când sunt luate ca un întreg, sunt terapeutic eficiente pentru tratarea proliferării celulare anormale menționate.

Intr-un exemplu de realizare a prezentei invenții agentul anticancer utilizat în combinație cu un compus, conform prezentei invenții, și în compozițiile farmaceutice ale invenției este un agent antiangiogeneză (de exemplu, un agent care stopează dezvoltarea de noi vase de sânge în tumori). Exemplele de agenți antiangiogeneză includ, de exemplu, inhibitori de VEGF, inhibitori VEGFR, inhibitori TIE-2, inhibitori ai PDGFR, inhibitori de angiopoietină, inhibitori de PKC β , COX-2 (ciclooxygenază II), integrine (alfa-v/beta-3), MMP -2 (matrice-metaloproteinază 2) și de MMP-9 (matrice-metaloproteinază 9).

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

Agenții antiangiogeneză suplimentari includ vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasodium (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovasta™ (AE 941), tetratiomolibdata (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352) și CP-868596 (Pfizer).

Alți agenți antiangiogeneză includ enzastaurin (LY 317615), midostaurină (CGP 41251), perifosin (KRX 0401), teprenon (Selbex™) și UCN 01 (Kyowa Hakko).

Alte exemple de agenți antiangiogeneză, care pot fi utilizați în combinație cu un compus, conform prezentei invenții, și compozițiile farmaceutice ale invenției, includ celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), Lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC 58125 (Pharmacia) și etoricoxib (Arcoxia™).

Alți agenți antiangiogeneză include: exisulind (Aptosyn™), salsalat (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofen (Motrin™), ketoprofen (Orudis™), nabumetonă (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxen (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indometacin (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac (Lodine™), ketorolac (Toradol™) și oxaprozin (Daypro™).

Alți agenți antiangiogeneză include: ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inciclinid (Metastat™) și PCK 3145 (Procyon).

Alți agenți antiangiogeneză include: acitretin (Neotigason™), plitidepsin (aplidina™), cilengtad (EMD 121974), combretastatin A4 (CA4P), fenretinid (4 HPR), halofuginonă (Tempostat™), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275,291), catumaxomab (Removab™), lenalidomidă (Revlimid™), scualamină (EVIZON™), talidomidă (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) și acidul zoledronic (Zometa™).

Intr-un alt aspect agentul anticancer este un inhibitor de transducție a semnalului (de exemplu, inhibarea modalităților prin care moleculele reglatoare administrează procesele fundamentale de creștere, diferențiere și supraviețuire celulară comunicate în interiorul celulei). Inhibitorii de transducție a semnalului includ molecule mici, anticorpi și molecule antisens. Inhibitorii de transducție a semnalului includ, de exemplu, inhibitorii kinazei (de exemplu, inhibitori ai tirozin kinazei sau inhibitori ai serin/treoninkinazei) și inhibitori ai ciclului celular. În special, inhibitorii de transducție a semnalului includ, de exemplu, inhibitori ai farnesil protein transferazei, inhibitori ai EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan Erb, inhibitori ai IGF1R, inhibitori ai MEK, c-Kit, FLT-3, K-Ras, inhibitori ai PI3 kinazei, inhibitori ai JAK, inhibitori ai STAT, inhibitori ai Raf kinazei, inhibitori ai Akt, inhibitori ai mTOR, inhibitori ai p70s6 kinazei, inhibitori ai căii de semnalizare Wnt și inhibitorii așa numitei kinaze multi-țintă.

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

Exemplele adiționale de inhibitori de transducție a semnalului, care se pot utiliza în combinație cu un compus și o compoziție farmaceutică, conform prezentei invenții, includ BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) și Cervene™ (TP 38).

Alte exemple de inhibitor de transducție a semnalului include: PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tykerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosin (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuveng™), NeuVax™ (vaccin contra cancer E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP 724,714 (Pfizer),

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

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

Adițional, alți inhibitori ai semnalului de transducție includ: XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University) și GI-4000 (GlobeImmune).

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

Prezența invenției se referă la utilizarea compușilor, conform invenției, împreună cu agenți antineoplazici clasici. Antineoplazicele clasice includ, nefiind exhaustive, modulatori hormonal, cum ar fi agoniști hormonal, antihotmonali, androgeni, antagoniști ai androgenilor și agenți terapeutici antiestrogen, inhibitori ai histon deacetilazei (HDAC), agenți de inhibare a genei sau agenți de activare a genei, ribonucleaze, proteosomice, inhibitori ai topoizomerasei I, derivații de camptotecină, inhibitori ai topoizomerasei II, agenți de alchilare, antimetaboliți, inhibitori ai poli(ADP-ribozei) polimerazei-1 (PARP-1), inhibitori ai microtubulinei, antibiotice, inhibitori ai axului derivate din plante, compuși coordonatori de platină, agenți de geno-terapie, oligonucleotide antisens, agenți de țintire vasculară (VTAs) și statine.

Exemplele de agenți antineoplazici clasici utilizați în terapia combinată cu un compus, conform prezentei invenții, opțional cu unul sau mai mulți agenți includ, nefiind exhaustive, glucocorticoizi, cum ar fi dexametazonă, prednizon, prednizolon, metilprednizolon, hidroclortizon și progestine, cum ar fi medroxiprogesteron, acetat de megestrol (Megace), mifepriston (RU-486), modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM, cum ar fi tamoxifen, raloxifen, lasofoxifen, afimoxifen, arzoxifen, bazedoxifen, fispemifen, ormeloxifen, ospemifen, tesmilifen, toremifen, trilostan și CHF 4227 (Cheisi)), agenți de scădere a densității proteinelor receptoare selective estrogenice (SERD, cum ar fi fulvestrant), exemestan (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestan, fadrozol, letrozol (Femara), agoniști ai hormonului eliberator de gonadotropine (GnRH; de asemenea numit în mod obișnuit ca hormon eliberator de hormon luteinizant [LHRH]), cum ar fi buserelin (Suprefact), goserelin (Zoladex), leuprorelin (Lupron) și triptorelin (TRELSTAR), abarelix (Plenaxis), bicalutamidă (Casodex), ciproteron, flutamidă (Eulexin), megestrol, nilutamidă (Nilandron) și osateron, dutasterid, epristerid, finasterid, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelin, leuprorelin, triptorelin, bicalutamidă, tamoxifen, exemestan, anastrozol, fadrozol, formestan, letrozol și combinații ale acestora.

Alte exemple de agenți antineoplazici clasici utilizați în combinație cu compușii, conform prezentei invenții, includ, nefiind exhaustive, suberolanilide ale acidului hidroxamic (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipectidă (FR901228 sau FK228), G2M-777, MS-275, pivaloioximetil butirat și PXD-101; ONCONASE (rarnipinase), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecină, belotecan, BN-80915 (Roche), camptotecină, diflomotecan, edotecarin, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hidroxicamptotecină, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, SuperGen), SN-38, topotecan, camptotecină, 10-hidroxicamptotecină, 9-aminocamptotecină, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubicină, adriamicină, amonafid, amrubicină, anamicină, daunorubicină, doxorubicină, elsamitrucină, epirubicină, etoposid, idarubicină, galarubicină, hidroxicarbamid, nemorubicină, novantron (mitoxantron), pirarubicină, pixantron, procarbazine, rebeccamicină, sobuzoxan, tafluposid, valrubicină, Zinecard (dexrazoxan), N-oxid de nitrogen mustard, ciclofosfamidă, AMD-473, altretamină, AP-5280, apazichionă, brostalicină, bendamustin, busulfan, carbochionă, carmustină, clorambucil, dacarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamidă, ifosfamidă, KW-2170, lomustin, mafosfamidă, mecloretamină, melfalan, mitobronitol, mitolactol, mitomicină C, mitoxatron, mimustin, ranimustin, temozolomidă, tiotepa și compuși alchilanți coordonatori de platină, cum ar fi cisplatin, Paraplatin (carboplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, Eloxatin (oxaliplatin, Sanofi), streptozocină, satraplatin și combinații ale acestora.

Invenția se referă, de asemenea, la utilizarea compușilor, conform prezentei invenții, împreună cu dihidrofolat reductază (cum ar fi metotrexat și NeuTrexin (glucuronat trimetresat)), antagoniști ai purinei (cum ar fi 6-mercaptapurin ribosid, mercaptopurina, 6-tioguanină, cladribin, clofarabin (Clolar)), fludarabin, nelarabin și raltitrexed), antagoniști ai pirimidinei (cum ar fi 5-fluorouracil (5-FU), Alimta (premetrexed disodiu, LY231514, MTA), capecitabină (Xeloda)), citozin arabinozid, Gemzar™ (gemcitabină, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel sau Uforal și inclusiv TS-1 combinație de tegafur, gimestat și otostat), doxifluridin, carmofur, citarabin (inclusiv ocfosfat, fosfat stearat cu eliberare lentă și forme lipozomale), enocitabină, 5-azacitidină (Vidaza), decitabină și etinilcicidină) și alți antimetaboliți, cum ar fi eflornitin, hidroxiuree, leucovorin, nolatrexed (Thymitaq), Triapin, trimetrexat, acidul N-(5-[N-(3,4-

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

Alte exemple de agenți citotoxici antineoplazici clasici utilizați în terapie combinată cu un compus, conform prezentei invenții, opțional cu unul sau mai mulți agenți includ, nefiind exhaustive, Abraxan (Abraxis BioScience, Inc), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunin (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicină D, bleomicină, mitomicină C, neocarzinostatină (stimalamer), vinblastină, vincristină, vindesin, vinorelbin (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (inclusiv Taxoprexin un conjugat DHA/paclitaxel), cisplatin, carboplatin, nedaplatin, oxaliplatin (Eloxatin), Satraplatin, Camptosar, capecitabină (Xeloda), oxaliplatin (Eloxatin), Taxoter alitretinoin, Canfosfamidă (TELCYTA™), DMXAA (Antisoma), acidul ibandronic, L-asparaginază, pegaspargază (Oncaspar™), Efaproxiral (EFAPROXYN™ - radioterapie)), bexaroten (Targretin™), Tesmilifen (DPPE - sporește eficacitatea citotoxicelelor)), Theratope™ (Biomira), tretinoin (Vesanoïd™), tirapazamină (Trizaone™), motexafin gadoliniu (Xcytrin™) Cotara™ (mAb) și NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamat-paclitaxel (Xyotax™) și combinații ale acestora.

Alte exemple de medicamente antineoplazice clasice utilizate în terapie combinată cu un compus, conform prezentei invenții, opțional cu unul sau mai mulți agenți includ, nefiind exhaustive, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, un compus care exprima TNFalfa în răspuns la radioterapie), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatin A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, tzt-1027, atorvastatină (Lipitor, Pfizer Inc), Provastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc), Simvastatin (Zocor, Merck Inc), Fluvastatin (Lescol, Novartis), Cerivastatină (Baycol, Bayer), Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niacin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib și combinații ale acestora.

O altă formă de realizare a prezentei invenții, de interes special, se referă la o metodă de tratament al cancerului mamar la o ființă umană, care necesită un astfel de tratament, cuprinzând administrarea la omul menționat a unei cantități de un compus, conform prezentei invenții, în combinație cu unul sau mai mulți (de preferință, de la unul până la trei) agenți anticancer selectați din grupa constând din: trastuzumab, tamoxifen, docetaxel, paclitaxel, capecitabină, gemcitabină, vinorelbină, exemestan, letrozol și anastrozol.

Intr-un aspect prezenta invenție se referă la o metodă de tratare a cancerului colorectal la un mamifer, cum ar fi o ființă umană, care necesită un astfel de tratament, prin administrarea unei cantități de un compus, conform prezentei invenții, în combinație cu unul sau mai mulți (de preferință, de la unul până la trei) agenți anti-cancer. Exemplele de anumiți agenți anticancer includ acei utilizați preponderent în chimioterapia adjuvantă, cum ar fi FOLFOX, o combinație de 5-fluorouracil (5-FU) sau capecitabină (Xeloda), leucovorin și oxaliplatin (Eloxatin). Alte exemple de anumiți agenți anticancer includ acei utilizați în mod obișnuit în chimioterapia bolii metastatice, cum ar fi FOLFOX sau FOLFOX în asociere cu bevacizumab (Avastin) și FOLFIRI, o combinație de 5-FU sau capecitabină, leucovorin și irinotecan (Camptosar). Alte exemple include: 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (coFactor), aplidină (plitidepsin, Aplidin), Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacilulu Calmette Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO- 145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansin, capecitabină (Xeloda), cetuximab (Erbix), clofarabin (Clofarex), CMD-193, combretastatin, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabin (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarin, EMD-273066, enzastaurin (LY-317615), epotilon B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), fiavopiridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilon, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregrin), mitomicină, MK-0457 (VX-680), MIL-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatin (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta) , PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, lipozomi SN-38, stibogluconat de sodiu (SSG) , sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetratiomolibdat, talomidă, TLK-286 (Telcyta), topotecan (Hycamtin), trabectedin (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1 și ZYC300, în care cantitatea de agent activ împreună cu cantitățile de agenți anticancer asociați sunt eficiente în tratarea cancerului colorectal.

O altă realizare a prezentei invenții, de interes special, se referă la o metodă de tratament al carcinomului cu celule renale la un om, care necesită un astfel de tratament, cuprinzând administrarea la omul menționat a unei cantități de un compus al invenției în combinație cu unul sau mai mulți (de preferință, de la unul până la trei) agenți anti-cancer selectați din grupa constând din: axitinib (AG 13736), capecitabină (Xeloda), interferon alfa, interleucină-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabină

(Gemzar), talidomidă, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, lapatinib și Gleevec, în care cantitatea de agent activ împreună cu cantitățile de agenți anticancer asociați este eficientă în tratarea carcinomului cu celule renale.

O altă realizare a prezentei invenții, de interes special, se referă la o metodă de tratament al melanomului la un om, care necesită un astfel de tratament, cuprinzând administrarea la omul menționat a unei cantități de un compus al invenției în combinație cu unul sau mai mulți (de preferință, de la unul până la trei) agenți anticancer selectați din grupa constând din: interferon alfa, interleucină-2, temozolomidă (Temodar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, Dacarbazin (DTIC), carmustină (de asemenea, cunoscut sub denumirea de BCNU), Cisplatin, vinblastină, tamoxifen, PD-325901, axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), talidomidă, sorafenib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Iressa, lapatinib și Gleevec, în care cantitățile de agent activ împreună cu cantitățile de agenți anticancer asociați sunt eficiente în tratamentul melanomului.

O altă realizare a prezentei invenții, de interes special, se referă la o metodă de tratament al cancerului pulmonar la un om, care necesită un astfel de tratament, cuprinzând administrarea la omul menționat a unei cantități de un compus al invenției în combinație cu unul sau mai mulți (de preferință, de la unul până la trei) agenți anticancer selectați din grupa constând din: capecitabină (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), gemcitabină (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetrexed disodiu (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbina, Irinotecan, Etoposid, Vinblastină, sunitinib (Sutent™) și Paraplatin (carboplatin), în care cantitatea de agent activ împreună cu cantitățile de agenți anticancer asociați este eficientă în tratarea cancerului pulmonar.

Conform unui alt exemplu de realizare a prezentei invenții, compușii prezentei invenții sau sărurile farmaceutice acceptabile, formele derivate sau compozițiile acestora pot fi utilizate și ca o combinație cu unul sau mai mulți agenți terapeutici pentru a fi co-administrate la un pacient pentru a obține unele rezultate finale terapeutice deosebit de dezirabile, cum ar fi tratamentul bolilor, cancerului sistemului nervos central și cancerului. Al doilea și alți agenți terapeutici suplimentari pot fi, de asemenea, un compus cu formula (1) sau o sare farmaceutică acceptabilă, forme derivate sau compoziții ale acestora, sau pot fi selectați din clase diferite de agenți terapeutici.

Așa cum sunt utilizați în prezenta invenție, termenii "coadministrare", "coadministrat" și "în combinație cu", referindu-se la compușii, conform invenției, și la unul sau mai mulți alți agenți terapeutici, se intenționează să însemne, și să se refere la și includ următoarele:

i. administrarea simultană a unei asemenea combinații de compus (compuși), conform invenției, și de un agent (agenți) terapeutic(i) la un pacient, care necesită un astfel de tratament, atunci când asemenea componente sunt formulate împreună într-o singură formă de dozare, care eliberează componentele menționate semnificativ concomitent la pacientul menționat ,

ii. administrarea semnificativ simultană a unei asemenea combinații de compus (compuși), conform invenției, și de un agent (agenți) terapeutic(i) la un pacient, care necesită un asemenea tratament, atunci când asemenea componente sunt formulate separat una de cealaltă în forme de dozare separate, care sunt luate substanțial concomitent de pacientul menționat, componentele menționate fiind eliberate semnificativ în același timp la pacientul menționat,

iii. administrarea secvențială a unei asemenea combinații de compus (compuși), conform invenției, și de un agent (agenți) terapeutic(i) la un pacient, care necesită un asemenea tratament, atunci când asemenea componente sunt formulate separat una de cealaltă în forme de dozare separate, care sunt luate substanțial consecutiv de pacientul menționat la intervale de timp semnificative între fiecare administrare, în consecință componentele menționate fiind eliberate semnificativ în perioade diferite de timp la pacientul menționat și

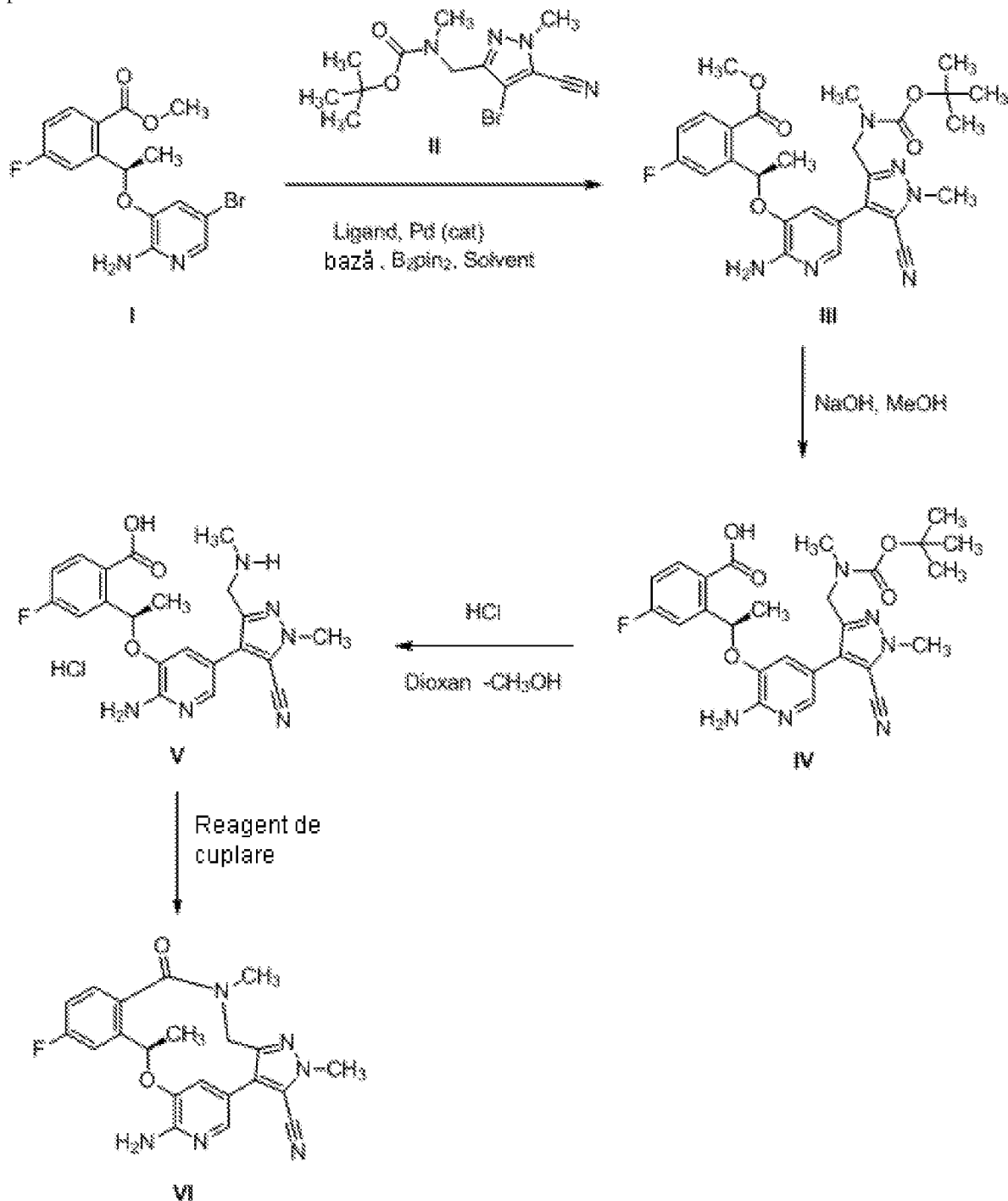
iv. administrarea secvențială a unei asemenea combinații de compus (compuși), conform invenției, și de un agent (agenți) terapeutic(i) la un pacient, care necesită un asemenea tratament, atunci când asemenea componente sunt formulate împreună într-o singură formă de dozare, care eliberează componentele menționate într-o manieră controlată, acționând ca fiind administrate simultan, consecutiv și/sau suprapuse în aceleași și/sau intervale diferite de timp la pacientul menționat,

în care fiecare parte poate fi administrată fie pe căi identice, sau diferite.

Compușii, conform prezentei invenții, pot fi preparați printr-o varietate de metode de sinteză, cum este descris în continuare. Un specialist în domeniu va înțelege, că următoarele metode generale de sinteză sunt reprezentative și nu intenționează a fi limitative.

Metoda A

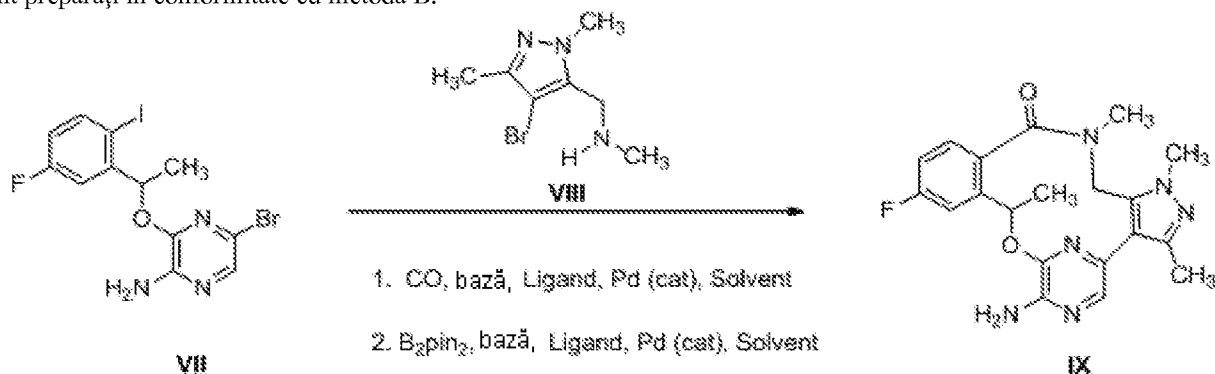
- 5 Într-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală reprezentată prin compusul VI se prepară conform metodei A.



- 10 Halogenura de aril (I) poate fi cuplată cu halogenură de aril (II) utilizând condițiile de cuplare Suzuki, în care in situ acidul boric generat reacționează cu halogenura de aril, se obține compusul (III). Grupa ester a compusului (III) poate fi hidrolizată cu o bază potrivită, cum ar fi hidroxid de sodiu, pentru a furniza compusul (IV), și grupa protectoare BOC poate fi eliminată cu HCl sau TFA pentru a obține compusul (V). În final, formarea lactamului poate fi realizată utilizând un agent de cuplare potrivit, cum ar fi HATU, pentru a se obține compusul (VI).

Metoda B

Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (IX), sunt preparați în conformitate cu metoda B.



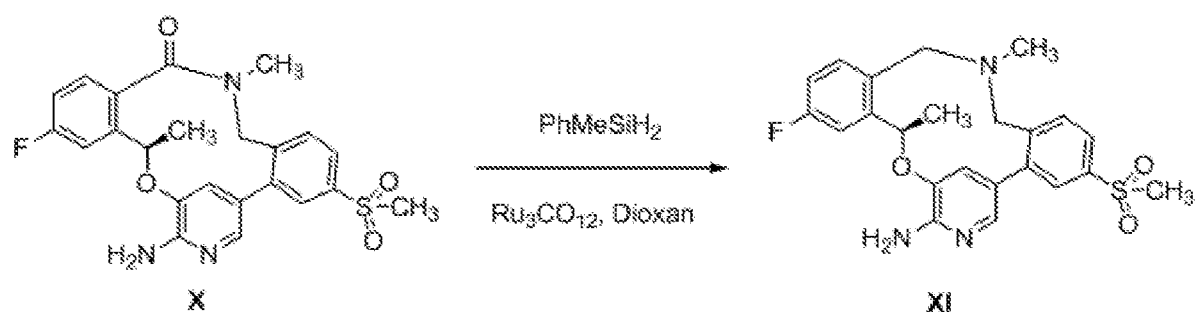
5

În prima etapă a unei reacții în două etape, carboamidarea regioselectivă a dihalogenurii de aril (VII) poate fi realizată cu amina (VIII) în prezența monoxidului de carbon și a unui catalizator de paladiu adecvat și unei baze. În a doua etapă cuplarea Suzuki a amidei brute poate fi realizată folosind esterul pinacol diboric și catalizatorul de paladiu potrivit și o bază pentru a obține macrociclul (IX).

10

Metoda C

Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (XI), sunt preparați în conformitate cu metoda C.

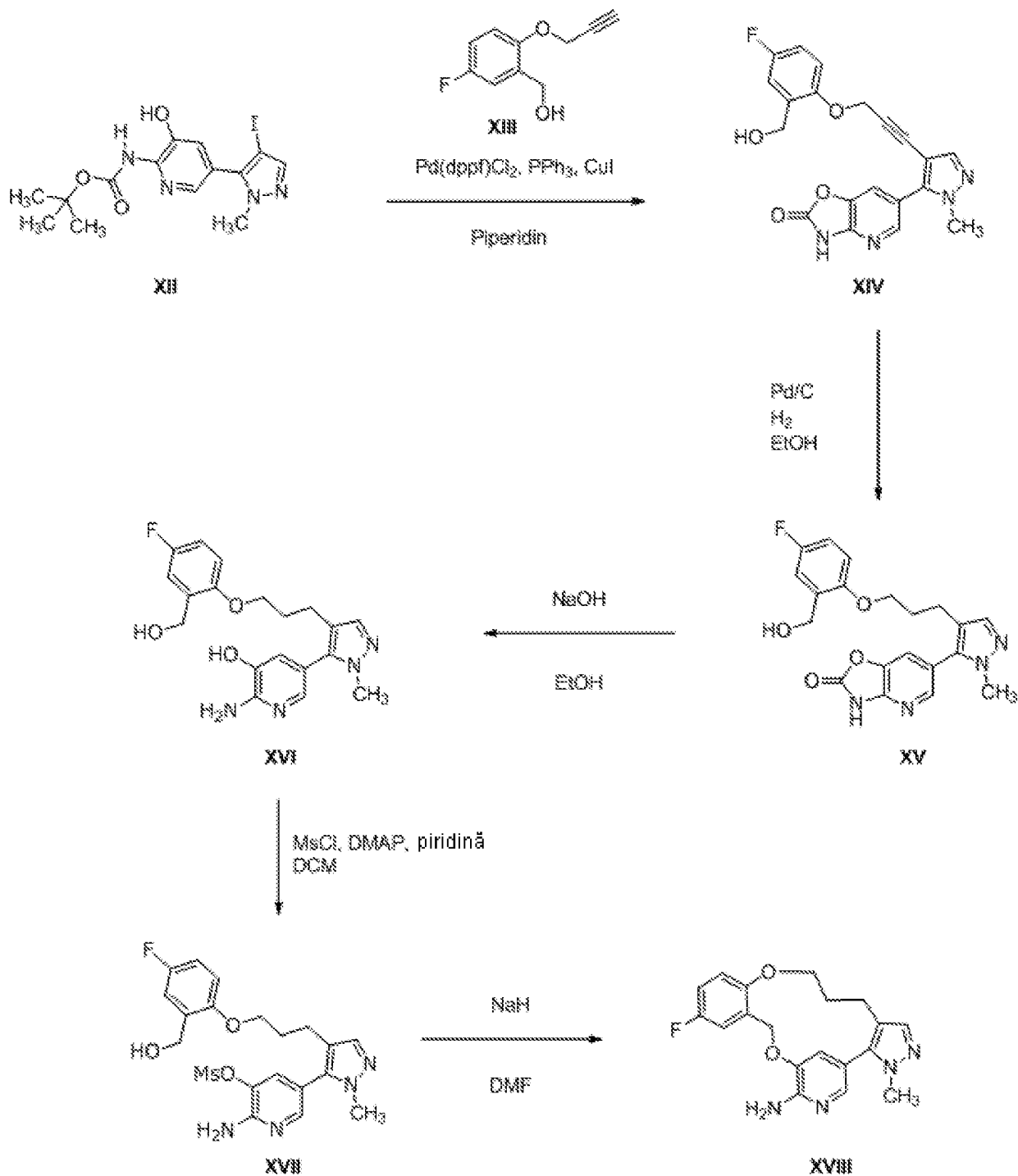


15

Amida (X) este redusă cu un agent de reducere potrivit, cum ar fi PhMeSiH₂, în prezența unui catalizator de ruteniu pentru a obține compusul (XI).

Metoda D

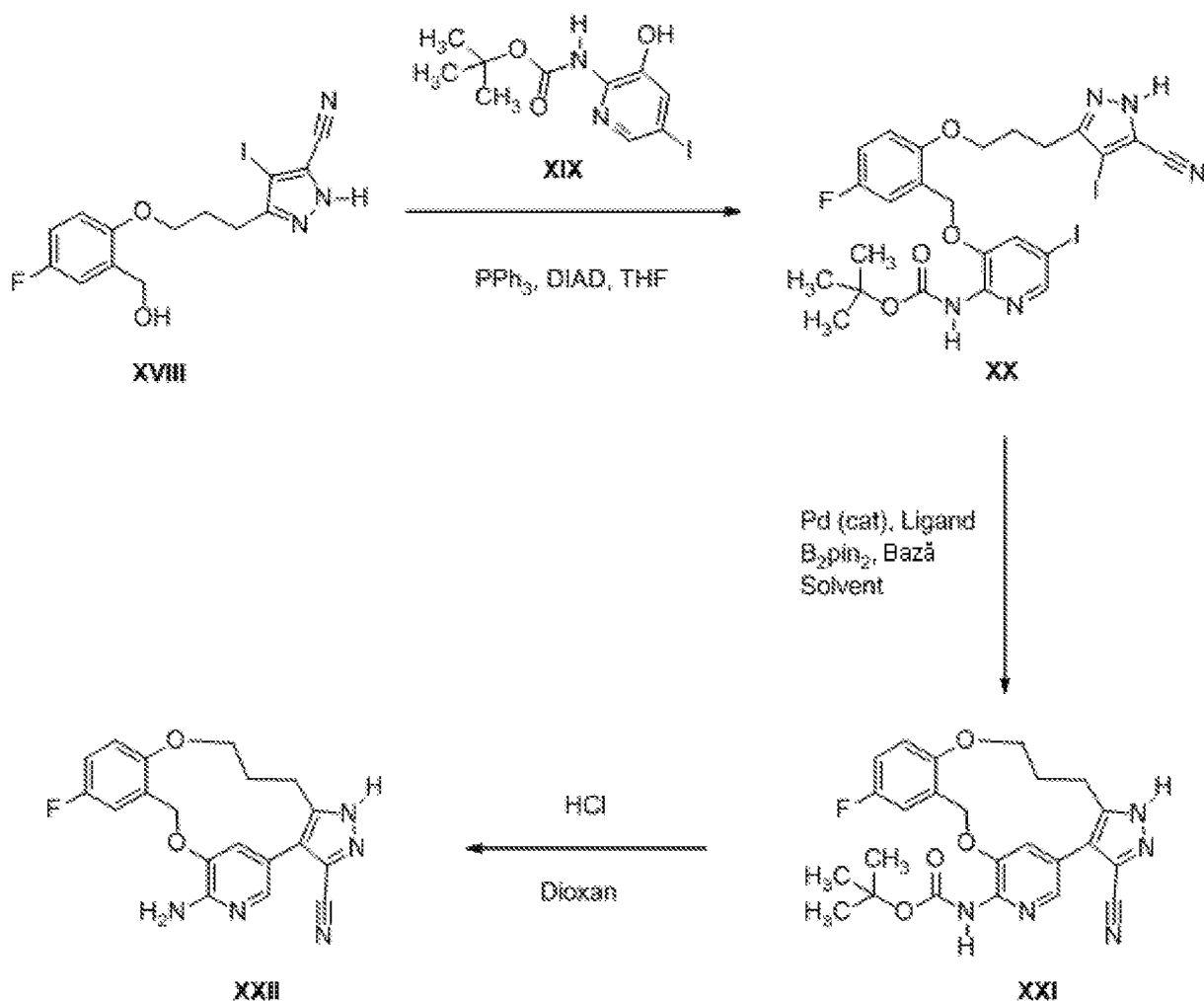
Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (XII), sunt preparați în conformitate cu metoda D.



Cuplajul incruciat Sonagashira între halogenura de aril (XII) și alchin (XIII) s-a realizat în prezența catalizatorilor de paladiu și de cupru corespunzători și a unei baze pentru a obține compusul (XIV). Alchinul (XIV) poate fi redus într-o atmosferă de hidrogen în prezența catalizatorului de paladiu potrivit pentru a furniza compusul (XV). Compusul (XV) poate fi deprotejat folosind o bază adecvată, cum ar fi hidroxid de sodiu, pentru a obține compusul (XVI). Grupa hidroxil a compusului (XVI) poate fi convertită într-un agent reactiv, urmată de o deplasare intramoleculară cu fenoxid până la macrociulul generat (XVIII). Astfel, compusul (XVI) poate fi tratat cu clorură de mesil în prezența unei baze pentru a obține compusul (XVII). Adăția unei baze corespunzătoare, cum ar fi hidrura de sodiu, la compusul (XVII) furnizează macrociulul (XVIII).

Metoda E

Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (XXI), sunt preparați în conformitate cu metoda E.



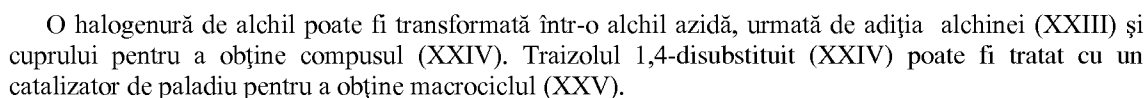
5

Fenolul (XIX) poate fi cuplat cu compusul (XVIII), utilizând condițiile Mitsunobu, pentru a obține compusul (XX). În a doua etapă, cuplarea intramoleculară Suzuki a compusului (XX) poate fi realizată utilizând esterul pinacol diboric și catalizatorul de paladiu potrivit și o bază pentru a furniza macrociclul (XXI). Grupa protectoare BOC a compusului (XXI) poate fi eliminată cu HCl pentru a se obține compusul (XXII).

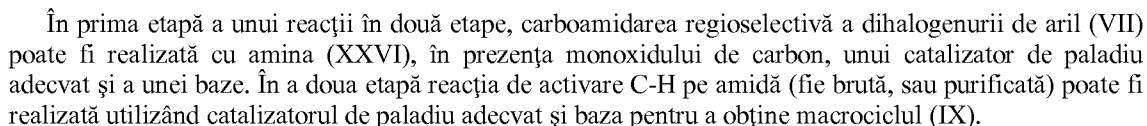
Metoda F

Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (XXV), sunt preparați în conformitate cu metoda F.

15

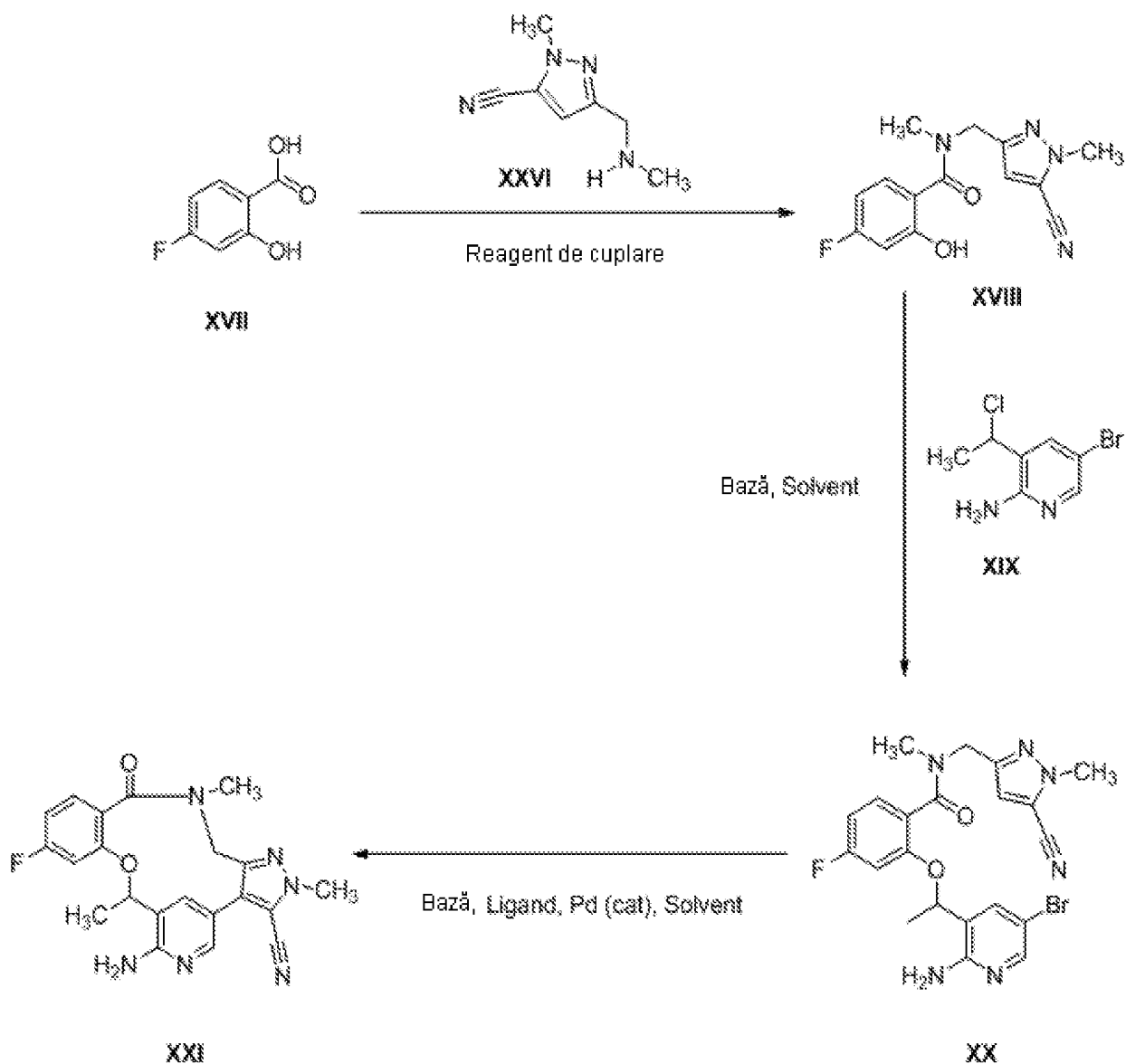


Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (IX), sunt preparați în conformitate cu metoda G.



Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (XXI), sunt preparați în conformitate cu metoda H.

88

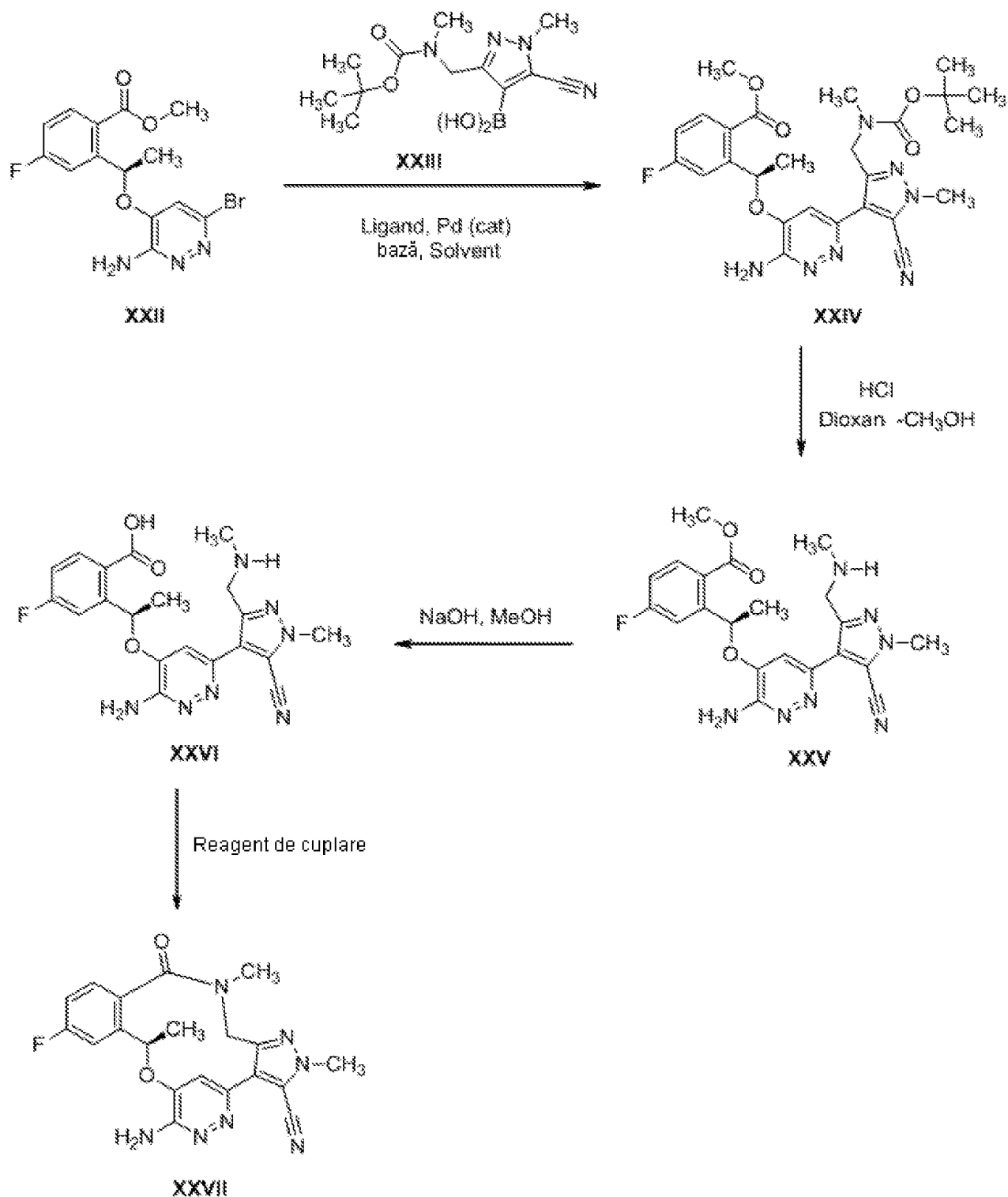


În prima dintr-o secvență în trei etape, formarea legăturii de amidă a acidului (**XVII**) și aminei (**XVI**) poate fi realizată utilizând un agent de cuplare adecvat, cum ar fi HATU, pentru a obține compusul (**XVIII**). Substituirea nucleofilă a (**XVIII**) cu compusul (**XIX**) pentru a obține compusul (**XX**) poate avea loc în prezența unei baze adecvate, cum ar fi carbonatul de potasiu. În etapa finală, reacția de activare C-H în amida (**XX**) poate fi realizată utilizând catalizatorul de paladiu adecvat și o bază pentru a furniza macrociclul (**XXI**).

Metoda I

Într-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (**XXVII**), sunt preparați în conformitate cu metoda I.

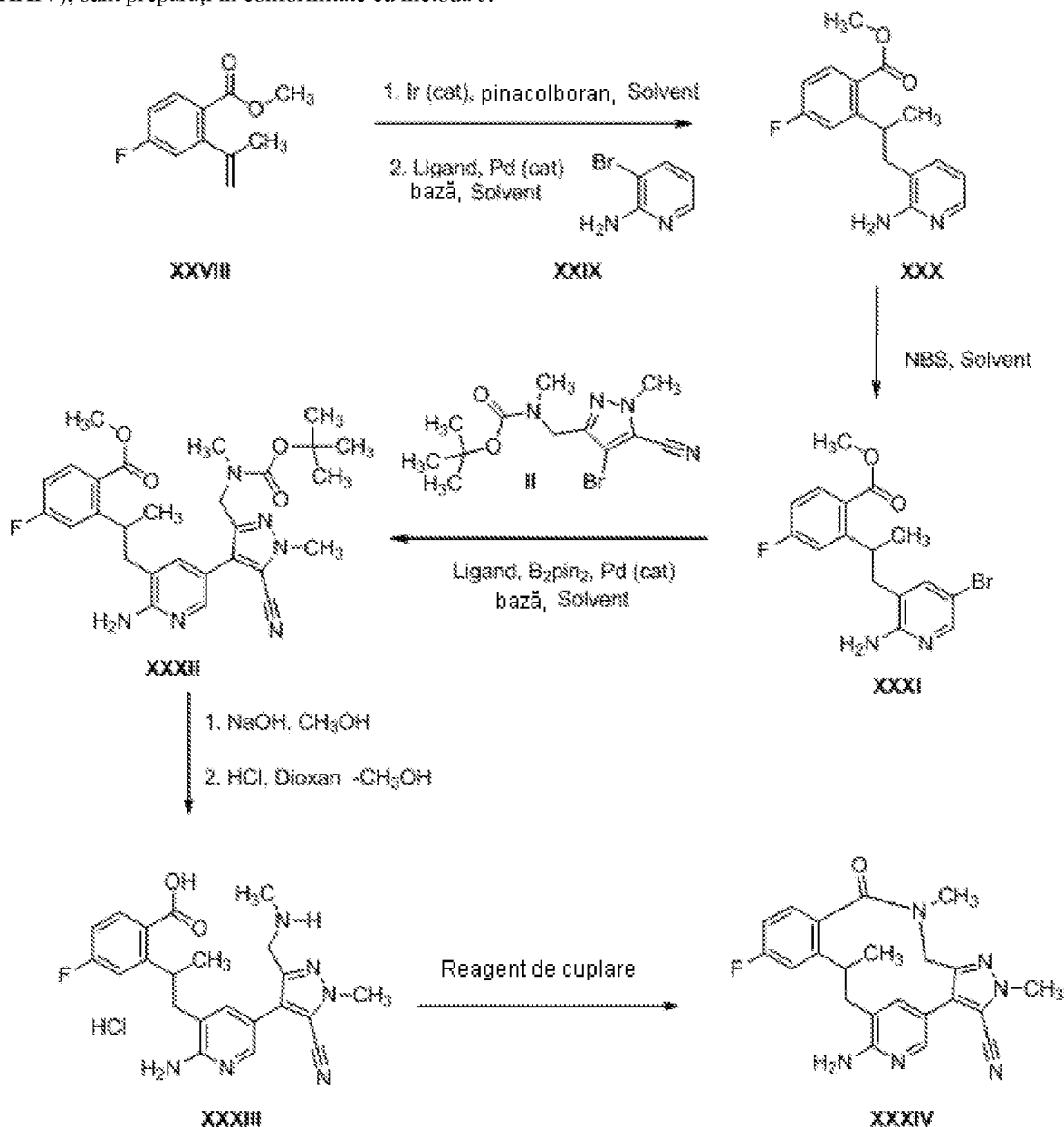
89



Halogenura de aril (XXII) poate fi cuplată cu acidul boric (XXIII) utilizând condițiile de cuplare Suzuki pentru a forma compusul (XXIV). Grupa protectoare BOC poate eliminată folosind HCl sau TFA pentru a produce compusul (XXV), și grupa esterică a compusului (XXV) poate fi hidrolizată cu o bază corespunzătoare, cum ar fi hidroxid de sodiu, pentru a obține compusul (XXVI). În final, formarea lactamului poate fi obținută prin utilizarea unui agent de cuplare adecvat, cum ar fi HATU, pentru a se obține compusul (XXVII).

Metoda J

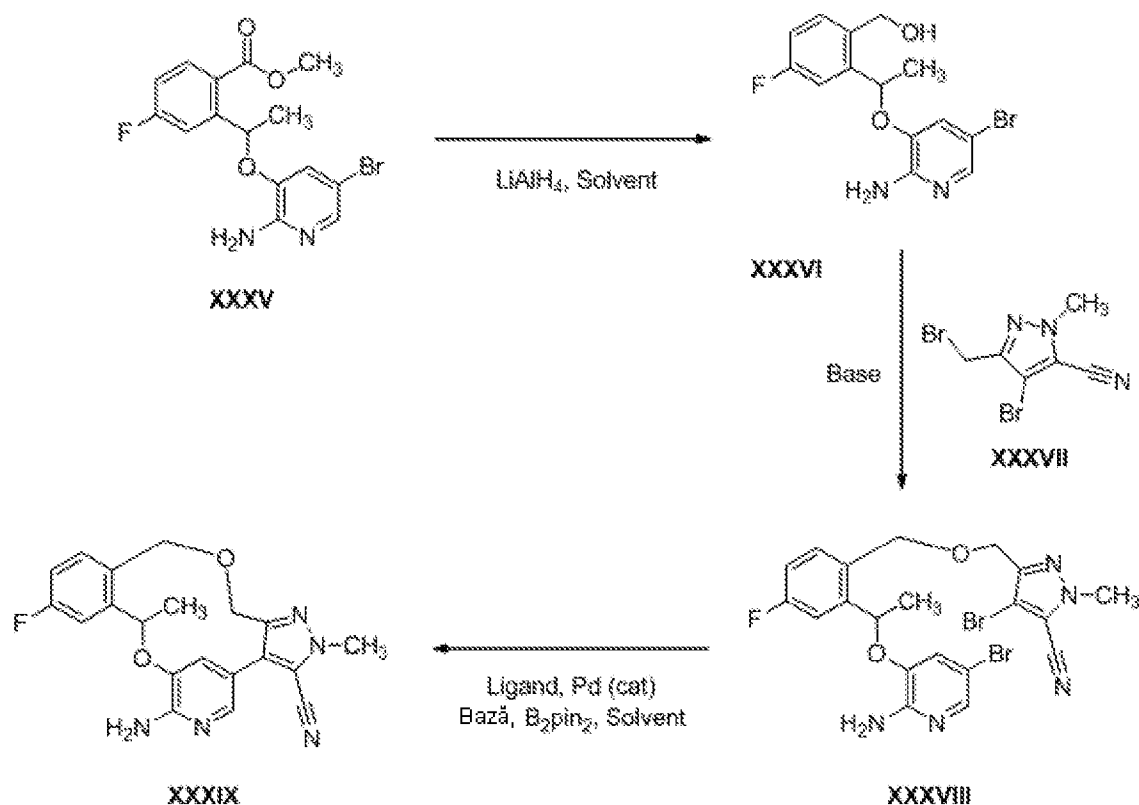
Intr-un proces de sinteză generală, compuși cu structura generală, reprezentată prin compusul (XXXIV), sunt preparați în conformitate cu metoda J.



- 5 Hidroborarea regioselectivă a alchenei (XXVIII) poate fi realizată utilizând pinacol bor și un catalizator adecvat. Speciile de bor formate pot fi cuplate direct la o halogenură de aril (XXIX) utilizând condițiile de cuplare Suzuki pentru a da compusul (XXX). Halogenarea regioselectivă a compusului (XXX) poate fi realizată folosind un reactiv, cum ar fi NBS, pentru a da compusul (XXXI). Halogenura de aril (XXXI) poate fi cuplată cu halogenura de aril (II) utilizând condițiile de cuplare Suzuki, în care in situ acidul boric generat reacționează cu halogenura de aril pentru a da compusul (XXXII). Grupa esterică a compusului (XXXII) poate fi hidrolizată cu o bază corespunzătoare, cum ar fi hidroxidul de sodiu, și apoi, fără purificare, grupa protectoare BOC poate fi eliminată cu HCl sau TFA pentru a produce compusul (XXXIII). În final, formarea lactamului poate fi obținută prin utilizarea unui agent de cuplare adecvat, cum ar fi HATU, pentru a se obține compusul (XXXIV).

15 **Metoda K**

Intr-un proces de sinteză generală, compuși cu structura generală, reprezentată prin compusul (XXXIX), sunt preparați în conformitate cu metoda K.



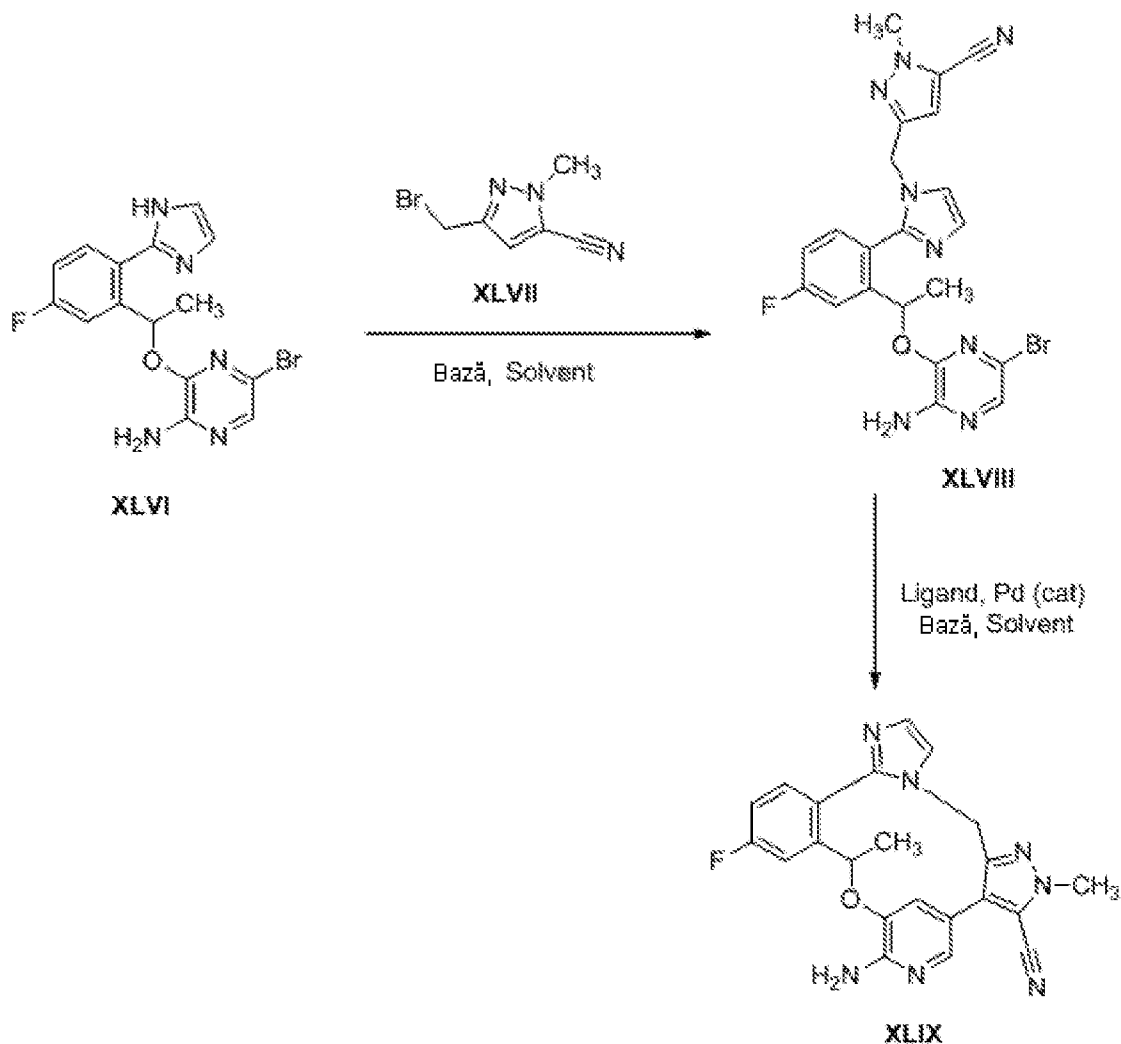
Reducerea esterului (XXXV) cu alcoolul (XXXVI) poate fi realizată cu un agent de reducere, cum ar fi LAH. Formarea legăturii eterice între alcoolul (XXXVI) și halogenura de arii (XXXVII) poate fi mediată cu o bază, cum ar fi NaH. Dihalogenura de aril (XXXVIII) poate fi cuplată în mod intramolecular folosind condițiile de cuplare Suzuki, în care in situ acidul boric generat la o halogenură reacționează cu altă halogenură din moleculă pentru a obține compusul (XXXIX).

Metoda L

Intr-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (XLV), sunt preparați în conformitate cu metoda L.



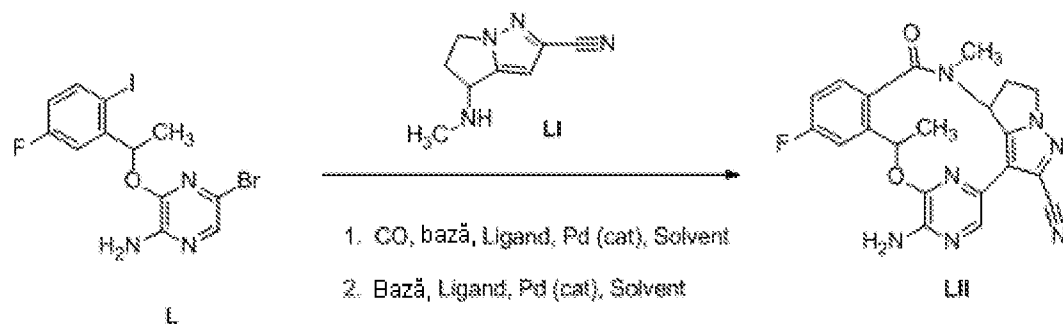
5



Imidazolul simetric (XLVI) poate fi alchilat cu halogenura benzilică (XLVII) în prezența unei baze adecvate, cum ar fi K_2CO_3 . În etapa finală, o reacție de activare C-H în amida (XLVIII) poate fi realizată utilizând catalizatorul de paladiu adecvat și o baza pentru a obține macrociul (XLIX).

5 Metoda N

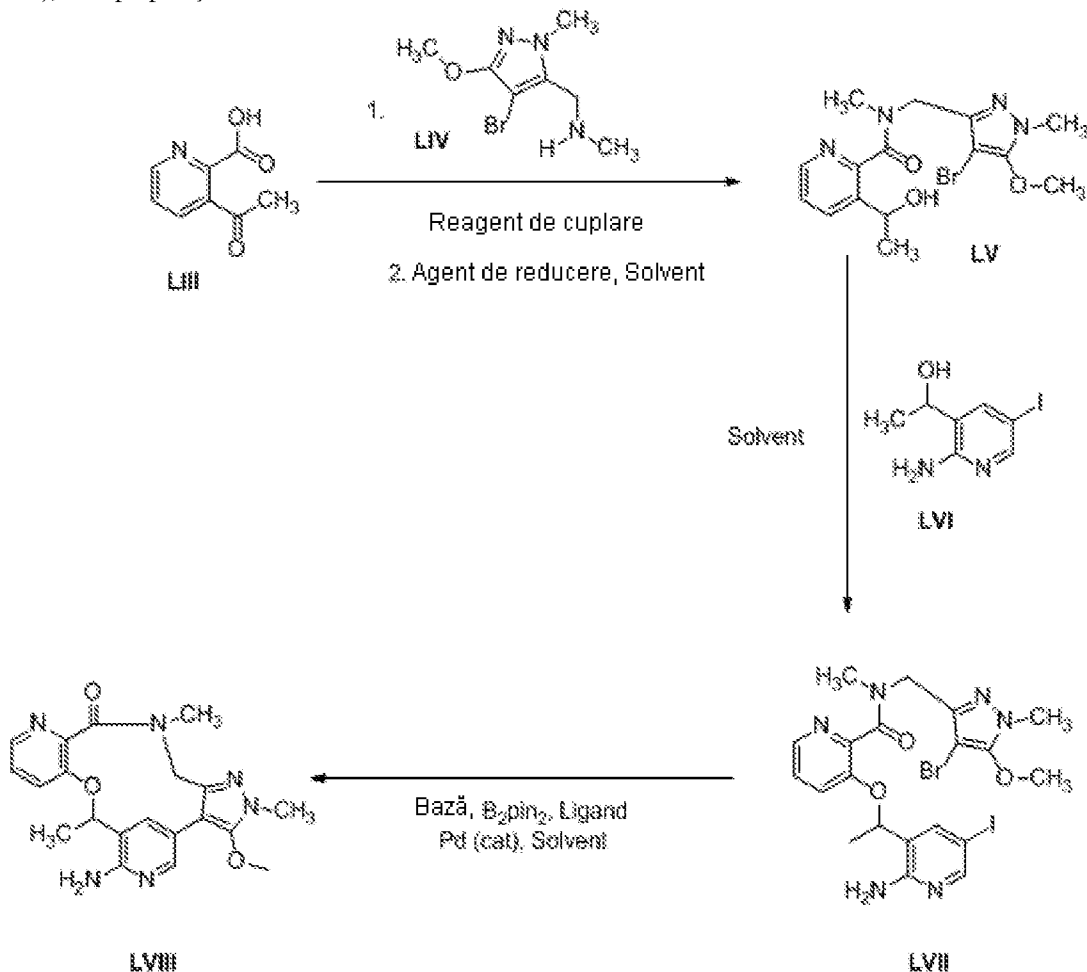
Într-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (LII), sunt preparați în conformitate cu metoda N.



În prima etapă a unui reacții în două etape, carboamidarea regioselectivă a dihalogenurii de aril (L) poate fi realizată cu o amină biciclică (LI) în prezența monoxidului de carbon, unui catalizator de paladiu adecvat și unei baze. În a doua etapă, o reacție de activare C-H pe amida (fie brută, sau purificată) poate fi realizată utilizând un catalizator de paladiu adecvat și o bază pentru a furniza macrociul (LII).

Metoda O

Într-un proces de sinteză generală, compușii cu structura generală, reprezentată prin compusul (LVIII), sunt preparați în conformitate cu metoda N.



5

Formarea legăturii amide între acidul (LIII) și amina (LIV) poate fi realizată utilizând un agent de cuplare adecvat, cum ar fi HATU. Reducerea ulterioară a funcționalității acetofenone la alcoolul (LV) poate fi realizată folosind un reactiv, cum ar fi $NaBH_4$. Formarea legăturii eterice între (LV) și alcoolul (LVI) poate fi realizată utilizând metodologia, cum ar fi o reacția Mitsunobu pentru a se obține compusul (LVII). Dihalogenura de aril (LVII) poate fi cuplată în mod intramolecular folosind condițiile de cuplare Suzuki, în care acidul boric generat in situ, generat la o halogenură, reacționează cu altă halogenură din moleculă pentru a obține compusul (LVIII).

10

Pentru unele dintre etapele procesului descris de preparare a compușilor, conform prezentei invenții, poate fi necesară protejarea funcțiilor potențial reactive, care nu se dorește să se producă, și scindarea grupelor protectoare în consecință. În acest caz, poate fi utilizat orice radical protector compatibil. În particular, metodele de protejare și deprotejare sunt descrise în literatura de specialitate [T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981), P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994)].

15

Toate reacțiile de mai sus și preparatele de noi materiale de inițiere, utilizate în metodele precedente, sunt reactivi convenționali și potriviți și condițiile de reacție pentru performanța sau prepararea acestora, precum și procedurile de izolare a produselor dezirabile sunt bine cunoscute persoanelor cu experiență în domeniu cu referire la sursele de literatură precedente și la exemplele și preparatele din prezenta descriere. Compușii, conform prezentei invenții, precum și compușii intermediari pentru prepararea acestora, pot fi purificați prin diferite metode bine cunoscute, cum ar fi, de exemplu, cristalizarea sau cromatografia.

25

Exemple

Preparările și exemplele, care urmează, ilustrează prezenta invenție, dar nu limitează invenția. Toate materialele inițiale sunt comercial disponibile sau sunt descrise în literatura de specialitate. Toate temperaturile sunt exprimate în °C. Flash cromatografia pe coloană s-a realizat folosind silicagel 60 Merck (9385). Cromatografia în strat subțire (TLC) a fost efectuată pe plăci silicagel 60 Merck (5729). "R_f" reprezintă distanța parcursă de un compus împărțită la distanța parcursă de frontul de solvent pe o placă TLC. Punctele de topire au fost determinate utilizând aparate Gallenkamp MPD350 și necorectate. RMN a fost realizată utilizând un spectrometru Varian-Unity Inova 400 MHz sau Varian Mercury 400 MHz. Spectroscopia de masă a fost realizată utilizând un spectrometru de masă cu un singur electrospray cuadrupol Finnigan Navigator sau un spectrometru de masă Finnigan AQA APCI.

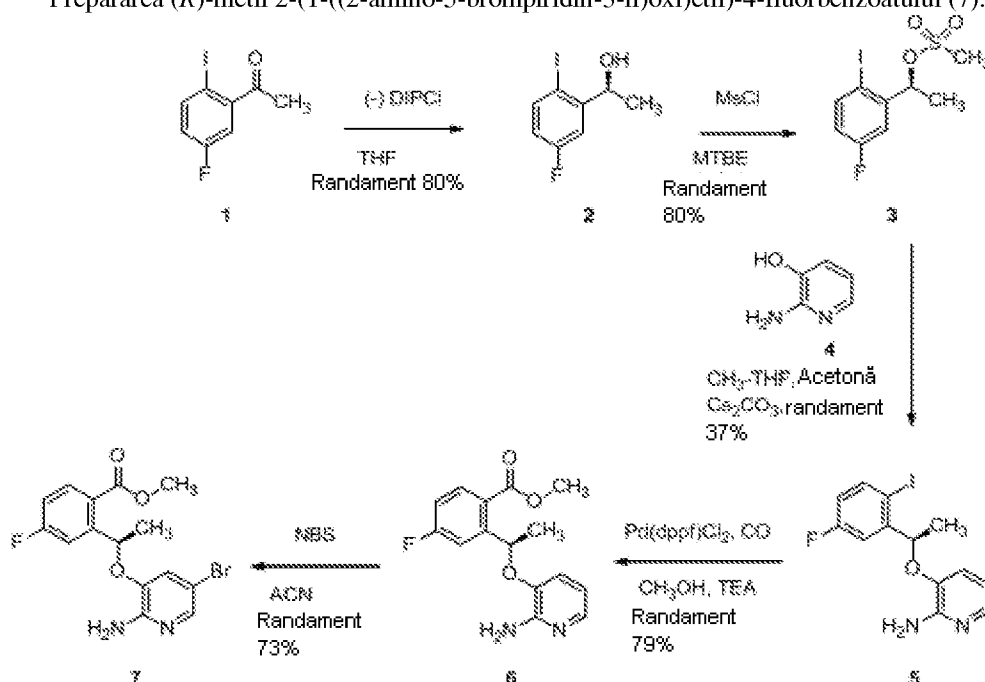
În cazul, în care se afirmă că compușii au fost preparați în modul descris pentru o preparare sau un exemplu precedent, specialistul va aprecia că timpul de reacție, numărul de echivalenți de reactivi și temperaturile de reacție pot fi modificate pentru fiecare reacție specifică, și că poate fi totuși necesar sau dezirabil de a utiliza diferite acțiuni sau condiții de colectare sau de purificare.

Invenția este ilustrată prin exemplele nelimitative, prezentate în continuare, în care sunt utilizate următoarele abrevieri și definiții:

"Et" înseamnă etil, "Ac" înseamnă acetyl, "Me" înseamnă metil, "Ph" înseamnă fenil, "Boc", "BOC", "t-Boc" sau "t-BOC" înseamnă terț-butoxicarbonil, "EtOAc" înseamnă acetat de etil, "TEA", "NEt₃" sau "Et₃N" înseamnă trietilamină, "THF" înseamnă tetrahidrofuran, "MeTHF" înseamnă metiltetrahidrofuran, "MeOH" înseamnă metanol, "DMSO" înseamnă dimetilsulfoxid, "CDCl₃" înseamnă clorofom deuterat, "TBME" sau "MTBE" înseamnă metil t-butyl eter, "DMF" înseamnă dimetilformamidă, "DMAP" înseamnă 4-dimetilaminopiridină, "dppf" înseamnă difenilfosfino ferocen, "DME" înseamnă dimetil eter etilen glicol, "TLC" înseamnă cromatografie în strat subțire, "SFC" înseamnă cromatografia de fluide în stare supercritică, "h", "hr" sau "hrs" înseamnă ore, "min." înseamnă minute, "DCM" sau "CH₂Cl₂" înseamnă clorură de metilen, "Et₂O" înseamnă eter dietilic, "LC-MS" sau "LCMS" înseamnă spectrometrie de masă-cromatografie lichidelor, "MS" înseamnă spectrometrie de masă, "rt" sau "RT" înseamnă temperatura camerei, "NBS" înseamnă N-bromsuccinimidă, "MeCN" sau "CH₃CN" înseamnă acetonitril, "soluție salină saturată" înseamnă clorură de sodiu apoasă saturată, "HATU" înseamnă 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluor-fosfat, "APCI" înseamnă ionizare chimică la presiune atmosferică, "CD₃OD" înseamnă metanol deuterat, "(CD₃)₂SO" înseamnă dimetilsulfoxid deuterat, "δ" înseamnă deplasarea chimică, "d" înseamnă dublet, "DAD" înseamnă detector cu grup de diode, "g" înseamnă grame, "ESCI" înseamnă ionizare chimică electrospray, "HPLC" înseamnă cromatografia lichidelor de înaltă performanță, "LRMS" înseamnă spectru de masă cu rezoluție joasă, "M" înseamnă molar, "m" înseamnă multiplu, "mg" înseamnă miligrame, "MHz" înseamnă mega hertzi, "ml" înseamnă mililitri, "μl" înseamnă microlitri, "mmol" înseamnă milimoli, "mol" înseamnă moli, "RMN" înseamnă rezonanță magnetică nucleară, "q" înseamnă cvartet, "Rt" înseamnă timp de retenție, "s" înseamnă singlet, "t" înseamnă triplet, "TFA" înseamnă acid trifluoracetic, "SFC" înseamnă cromatografie de fluide în stare supercritică, "MeMgBr" înseamnă bromură de metil magneziu, "DMSO-d₆" înseamnă dimetilsulfoxid deuterat, "DIBAL" sau "DIBAL-H" înseamnă hidrură de diizobutilaluminu, "CH₃I" înseamnă iodură de metil, "ppm" înseamnă părți per milion, "mCPBA" înseamnă acid meta-clorperoxibenzoic, "DIPCl" înseamnă β-clordiizopinocampfenilbor (DIP-Chloride®), "N₂" înseamnă azot gazos, "MeI" înseamnă iodură de metil, "NBS" înseamnă N-bromsuccinimidă, "NIS" înseamnă N-iodsuccinimidă, "DIAD" înseamnă diizopropil azodicarboxilat, "DCE" înseamnă 1,2 dicloretan, "HOBt" înseamnă hidroxibenzotriazol, "EDCI" înseamnă 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă, "CDI" înseamnă 1,1'-carbonildiimidazol, "DMS" înseamnă dimetil sulfură, "DIEA", "DIPEA" sau "baza Hunig" înseamnă N,N-diizopropiletilamină, "MsCl" înseamnă clorură de metansulfonil, "AIBN" înseamnă azobisisobutironitril, "cataCXium" înseamnă di(1-adamantil)-n-butilfosfină, "HATU" înseamnă 2(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorfosfat, "AgOTf" înseamnă sare de argint a acidului trifluormetansulfonic, "TFAA" înseamnă acid trifluoracetic, "cartuș SCX" înseamnă cartuș pentru coloană de schimb de cationi puternic și "DMAc" înseamnă dimetilacetamidă.

Prepararea compușilor intermediari sintetici

Prepararea (R)-metil 2-(1-((2-amino-5-brompiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorbenzoatului (7).



Etapa 1:

O soluție de (-)-DIPCl (57,1 g, 178 mmol) în THF (100 ml) se răcește de la -20 până la -30°C. O soluție de compus 1 (31,3 g, 119 mmol) în THF (100 ml) se adaugă apoi prin picurare printr-o pânză (adiție timp de 30 min). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. După 2 ore amestecul de reacție se răcește până la -30°C și se adaugă o altă porție de (-)-DIPCl (38,0 g, 119 mmol). După 30 min amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și după 1 h solventii se elimină sub vid și reziduul se redizolvă în MTBE (200 ml). La amestecul de reacție sub o baie de gheață se adaugă printr-o pânză o soluție de dietanolamină (31 g, 296 mmol) în etanol/ THF (15 ml / 30 ml). Se observă formarea unui precipitat de culoare albă. Suspensia se încălzește în reflux timp de 2 ore apoi se răcește până la temperatura camerei, se filtrează și lichidele inițiale se concentrează în vid. Reziduul se suspendează în heptan/ EtOAc (7: 3, 200 ml) și se filtrează repetat. Această procedură se repetă până când nu se mai observă substanțe solide după concentrarea lichidelor. Uleiul galben din final se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: ciclohexan/ EtOAc- 99:1 până la 96:4). Uleiul incolor se purifică suplimentar prin recristalizare din heptan pentru a obține alcool compusului 2 (25 g, randament 80%, puritate 99% și 96% ee) sub formă de cristale albe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.74 (ddd, 1 H), 4.99 - 5.04 (m, 1 H), 2.01 (d, 1 H), 1.44 (d, 3 H). LCMS-ES: Ionizare lipsește. Purity 99%. GC Chirală (coloana CP-Chirasil-DexnCB): 96% ee; Rt (minor) 17.7 minute și Rt (major) 19.4 minute.

Etapa 2:

O soluție de compus 2 (22 g, 83 mmol) în MTBE (350 ml) se răcește sub o baie cu gheață și se adaugă prin picurare trietilamină (23 ml, 166 mmol) urmată de clorură de mesil (9,6 ml, 124 mmol). Amestecul de reacție apoi se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de 3 ore. Amestecul de reacție se filtrează și substanțele solide se spală cu acetat de etil. Lichidele inițiale se concentrează în vid pentru a da compusul 3 (35 g, randament 80%) ca un ulei galben pal. Acest material este preluat în etapa următoare fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 7.73 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.74 (ddd, 1 H), 4.99 - 5.04 (m, 1 H), 2.01 (d, 1 H), 1.44 (d, 3 H). LCMS-ES: Ionizarea lipsește, Purity 99%. GC Chirală (coloana CP-Chirasil-DexnCB): 96% ee; Rt (minor) 17.7 minute și Rt (major) 19.4 minute.

Etapa 3:

O suspensie de Cs₂CO₃ (65 g, 201 mmol), compus 4 (13,3 g, 121 mmol) în CH₃-THF (600 ml) și acetonă (300 ml) se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, apoi se încălzește la 40°C înainte de adăugarea prin picurare a unei soluții de compus 3 (34,4 g, 80 mmol) în CH₃-THF (300 ml) printr-o pânză de

adiție. Amestecul rezultat se lasă sub agitare la 75-80°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție apoi se filtrează prin celite cu MTBE, solvenții se elimină în vid și reziduul format se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eluant ciclohexan/acetat de etil (9:1 până la 1:1), se obține compusul 5 (14,3 g, 39% randament, 90% ee) sub formă de o substanță solidă albă. Substanțele solide apoi se recrystalizează din heptan/acetat de etil, se obține compusul 5 (10,8 g, 37% randament, 95% ee).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.75 (ddd, 1 H), 6.44 - 6.51 (m, 2 H), 5.34 - 5.39 (m, 1 H), 4.73 (br s, 2 H), 1.61 (d, 3 H). LCMS-ES *m/z* 359 [M+H]⁺. HPLC (Chiralpak IC 4.6 x 250 mm): 95% ee; Rt (minor) 10.4 minute; Rt (major) 14.7 minute; eluant: Heptan 80%/IPA 20% cu 0.2% DEA, 0.7 ml/min.

Etapa 4:

Compusul 5 (20 g, 57 mmol) se dizolvă în metanol (300 ml) și se tratează succesiv cu trietilamină (15,4 ml, 113 mmol) și PdCl₂ (dppf) (4,1 g, 5,7 mmol). Acest amestec se încălzește la 100°C timp de 16 ore sub o atmosferă de monoxid de carbon 100 psi. LCMS indică consumarea materiei prime. Amestecul de reacție se filtrează printr-un strat de celite, și filtratul se evaporă până la un ulei brun. Produsul brut se purifică prin flash cromatografia pe silicagel, eluant 50% până la 75% acetat de etil în ciclohexan, obținându-se produsul pur ca o substanță solidă 6 (13,0 g, randament 79%) cărămizie.

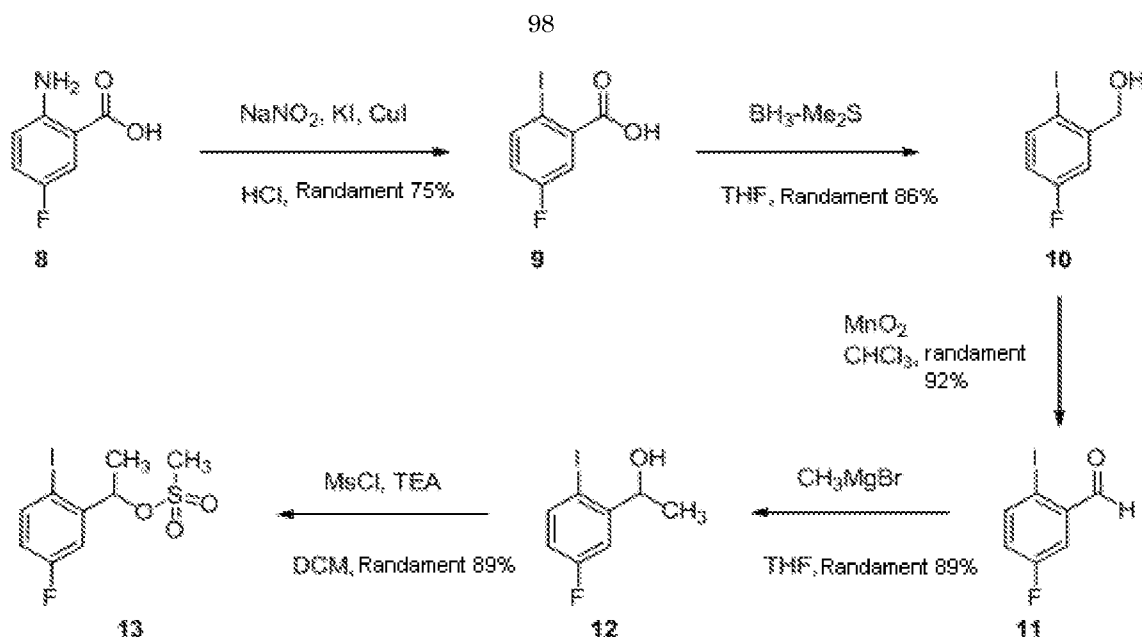
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (d, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.75 (br s, 2 H), 6.32 (q, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 6.61 (dd, 1 H), 7.00 (ddd, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H). LCMS ES *m/z* 291 pentru [M+H]⁺.

Etapa 5:

Compusul 6 (13,0 g, 45 mmol) se dizolvă în acetonitril (195 ml) și se răcește până la <10°C într-o baie de apă cu gheață. La amestecul de reacție răcit sub formă de soluție în acetonitril (195 ml) se adaugă prin picurare NBS (7,9 g, 45 mmol) cu supravegherea temperaturii interne pentru a se asigura că nu depășește 10°C. După terminarea adăugării, amestecul se agită timp de 15 minute. TLC (1:1 ciclohexan/acetat de etil) arată consumarea materiei prime. Amestecul de reacție se evaporă, iar reziduul se redizolvă în acetat de etil (400 ml) și se spală cu soluție apoasă de NaOH 2M (2 x 300 ml) și soluție 10% de tiosulfat de sodiu apos (300 ml). Extractele organice se usucă deasupra MgSO₄ și se evaporă până la un ulei roșu (17,6 g). Produsul brut se purifică pe gel de silice, eluant 10% până la 50% acetat de etil în ciclohexan, se obține compusul 7 (12,0 g, randament 73%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (d, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.74 - 4.81 (br s, 2 H), 6.33 (q, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 7.03 (ddd, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H). LCMS ES *m/z* 369/371 [M+H]⁺. Pe o coloană Chiralpak AD-H (4.6 x 100 mm, 5 micron) se eludează cu 10% MeOH (0.1% DEA) în CO₂ at 120 bar. Un debit al fluxului de 5,0 ml/min rezultă cu izomerul minor la Rt 0.6 minute și izomerul major la Rt 0.8 minute (99% ee). Rotație optică: [α]_D²⁰ = -92.4 deg (c=1.5, MeOH).

Prepararea 1-(5-fluor-2-iodfenil)etil metansulfonatului (11).



Etapa 1:

La o soluție de compus 8 (25 g, 0,162 mol) în soluție de 2 N HCl (350 ml) se adaugă prin picurare o soluție de nitrit de sodiu (11,2 g, 0,16 mol) în H₂O (150 ml), menținând temperatura între 0 -5°C. După terminarea adăugării, amestecul se agită la 0~ 5°C timp de 90 minute. Apoi amestecul se adaugă în picături la o soluție de iodură de potasiu (53 g, 0,32 mol) și iodură de cupru(I) (15,2 g, 0,081 mol) în H₂O (150 ml), temperatura fiind menținută la ~ 5°C . După ce aditia este completa, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 h, după care TLC (EtOAc) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează și turta de filtrare se usucă. Reziduul se diluează cu MTBE (500 ml), se conduce în reflux timp de 20 minute și se filtrează. Filtratul se concentrează pentru a se obține compusul 9 ca o substanță solidă (30 g, randament 75%) de culoare galbenă.

¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.04 - 8.00 (m, 1 H), 7.59 - 7.56 (m, 1 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H).

Etapa 2:

La o soluție de compus 9 (67 g, 0,26 moli) în THF anhidru (500 ml) se adaugă în picături o soluție de BH₃·SMe₂ (50,9 ml, 0,51 mol, 1,0 M) în THF uscat (150 ml) la 0°C sub N₂. După completarea aditiei, amestecul se agită la 0°C timp de 30 min și apoi se conduce în reflux timp de 2 ore. TLC (eter de petrol:acetat de etil 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul se stinge cu o soluție saturată de NH₄Cl apoasă (300 ml). Se elimină substanțele volatile în vid și reziduul se extrage cu acetat de etil (200 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (200 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe silicagel, eludând cu eter de petrol:acetat de etil (50/1 până la 25/1) și rezultă compusul 10 ca o substanță solidă (55 g, randament 86%) de culoare albă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 - 7.66 (m, 1 H), 7.20 - 7.17 (m, 1 H), 6.72 - 6.67 (m, 1 H), 4.57 (d, 2 H), 1.98 (t, 1 H).

Etapa 3:

La un amestec de compus 10 (55 g, 221 mmol) în CHCl₃ (500 ml) se adaugă MnO₂ (115 g, 1,33 moli) și amestecul se conduce în reflux timp de 18 ore. TLC (eter de petrol: acetat de etil = 10:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează, iar filtratul se concentrează pentru a obține compusul 11 sub forma de o substanță solidă (50 g, randament 97%) de culoare galbenă.

Etapa 4:

La o soluție de compus 11 (50 g, 200 mmol) în THF anhidru (500 ml) se adaugă CH₃MgBr (200 ml, 600 mmol, 3 M în dietil eter) în picături la -60°C sub N₂. După finalizarea aditiei amestecul se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de încă 2 ore. TLC (eter de petrol:acetat de etil 10:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se stinge cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (300 ml) și se extrage cu

acetat de etil (200 ml x 3). Extractele organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (200 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se obține compusul 12 sub forma de o substanță solidă de culoare galbenă (50 g, randament 95%).

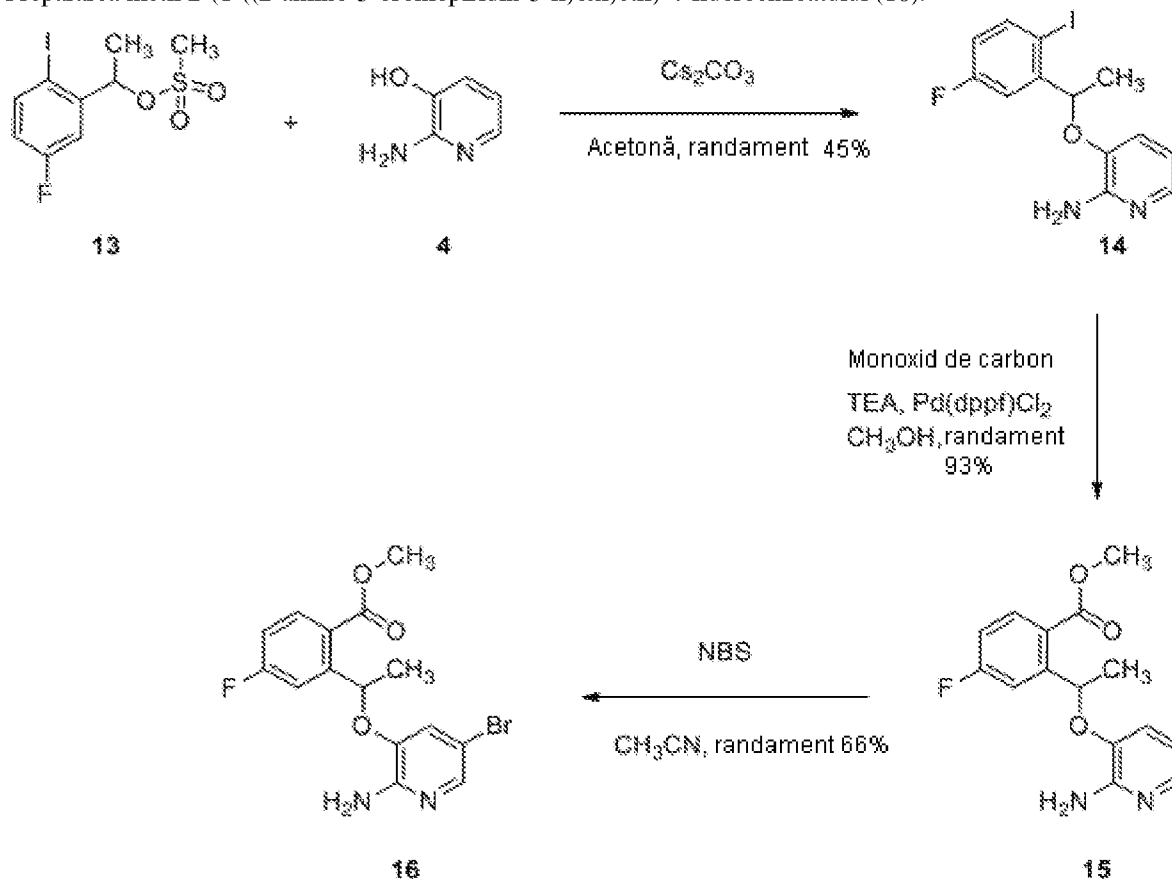
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.64 (m, 1 H), 7.27 - 7.24 (m, 1 H), 6.71 - 6.65 (m, 1 H), 4.96 - 4.94 (m, 1 H), 1.38 (d, 3 H).

Etapa 5:

La o soluție de compus 12 (57 g, 0,213 mol) și TEA (38,5 ml, 0,277 mol) în DCM uscat (1 l) se adaugă prin picurare MsCl (35,7 g, 0,213 mol) cu temperatura menținută la 0°C . După finalizarea adărierii, amestecul de reacție se agită la această temperatură timp de 30 min și apoi amestecul se lasă să se încălzească și se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil 10:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se spală succesiv cu HCl 1 N (200 ml x 3), o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (200 ml x 3) și o soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se obține compusul 13 sub formă de un ulei de culoare galbenă (65 g, randament 89%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (1 H, dd), 7.24 (1 H, dd), 6.82 (1 H, td), 5.88 (1 H, q), 2.92 (3 H, s), 1.64 (3 H, d).

Prepararea metil 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorbenzoatului (16).



Etapa 1:

La o suspensie agitată de compus 13 (57 g, 0,16 mol) și compus 4 (18,1 g, 0,16 mol) în acetonă (1 l) se adaugă CS_2CO_3 (70 g, 0,21 mol) în porții la temperatura camerei. După finalizarea adărierii amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 15 minute și apoi se agită la 45°C timp de 18 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează în vid pentru a se obține un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel eludand cu eter de petrol/acetat de etil (10:1 până la 3:1), se obține compusul 14 ca un o substanță solidă brună (47 g, randament 65%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 - 7.69 (m, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.71 - 6.68 (m, 1 H), 6.44 - 6.37 (m, 2 H), 5.32 - 5.27 (m, 1 H), 4.68 (br s, 2 H), 1.54 (d, 3 H).

Etapa 2:

Metoda descrisă în etapa 4 pentru compusul 6 se utilizează pentru prepararea compusului 15 (35.5 g, randament 93%).

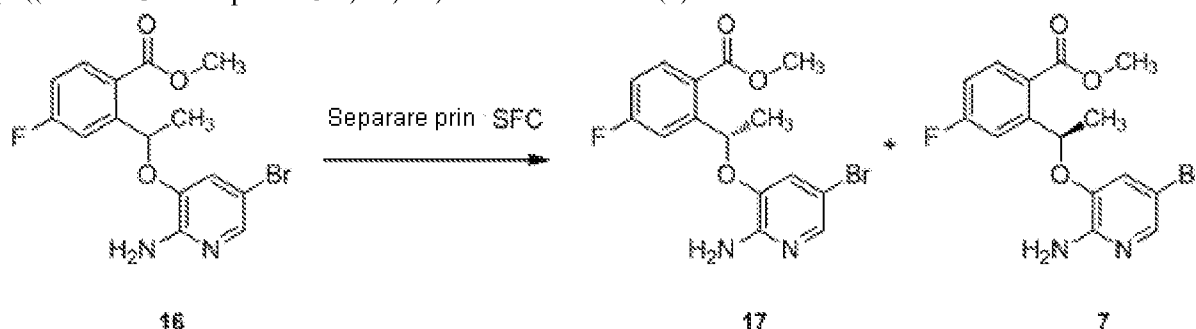
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (1 H, dd), 7.61 (1 H, d), 7.10 (1 H, dd), 6.75 (1 H, td), 6.51 - 6.44 (2 H, m), 5.36 (1 H, q), 4.75 (2 H, br s), 1.61 (3 H, d).

Etapa 3

Metoda descrisă în etapa 5 pentru compusul 7 se utilizează pentru prepararea compusului 16 (29 g, randament 66%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (1 H, dd), 7.67 (1 H, d), 7.25 (1 H, dd), 7.03 (1 H, td), 6.75 (1 H, d), 6.33 (1 H, q), 4.76 (2 H, br s), 3.96 (3 H, s), 1.65 (3 H, d). LCMS m/z 181 (fragment de stirenă pentru scindare la legătura eterului).

Prepararea (*S*)-metil 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorbenzoatului (17) și (*R*)-metil 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorbenzoatului (7).

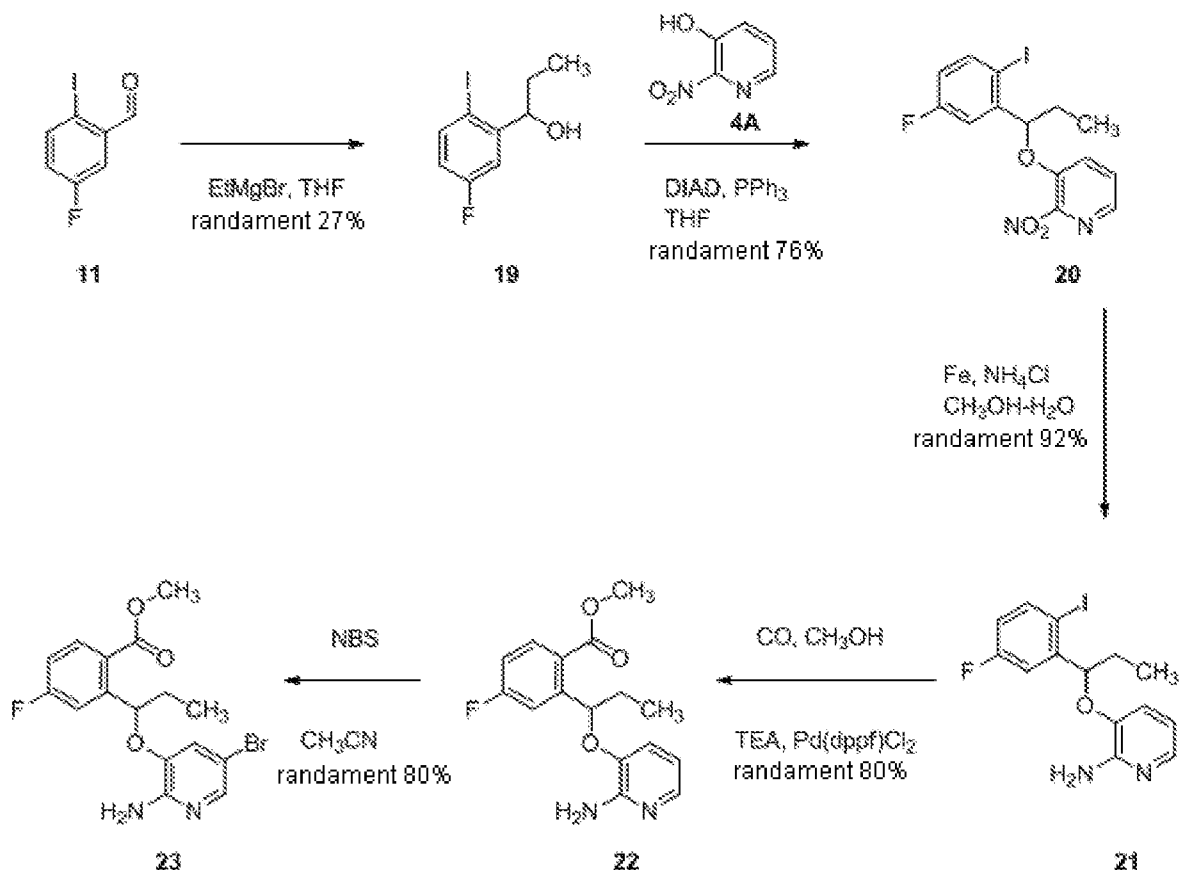


Compusul 16 (24 g) a fost separat prin SFC cu obținerea compusului 17 (Picul 1) (10,6 g, randament 88%) și compusului 7 (Picul 2) (10,2 g, randament 85%) sub formă de substanțe solide galbene. Pe coloană Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm ID, dimensiunea particulelor 5 micron), eludare cu 5% până la 40% etanol (0,05% DEA) în CO_2 la un debit de 2,3 ml/min se remarcă Picul 1, timp de retenție 4,1 minute și Picul 2, timp de retenție 5,8 minute.

Compusul 17 (Picul 1): 99 % ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 6.99 - 6.94 (m, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.28 - 6.24 (dd, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.58 (d, 3 H). LCMS m/z 369/371 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]_D^{25} = +108.0$ deg ($c=0.5$, MeOH).

Compusul 7 (Picul 2): 100% ee. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 6.99 - 6.95 (m, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.24 (dd, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.58 (d, 3 H). LCMS m/z 369/371 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]_D^{25} = -100.0$ deg ($c=0.5$, MeOH).

Prepararea metil 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)propil)-4-fluorbenzoatului (23).



Etapa 1:

La o soluție de compus 11 (40 g, 0,16 moli) în THF uscat (400 ml) se adaugă prin picurare EtMgBr (320 ml, 1 M în THF) la 0°C . După aditie, amestecul rezultat se agită la această temperatură timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 10:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se stinge cu NH_4Cl saturat (200 ml) la 0°C și amestecul se extrage cu acetat de etil (300 ml x 2). Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (500 ml x 2), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează. Reziduul se purifică prin Biotage (eter de petrol/acetat de etil 20:1 până la 10:1), se obține compusul 19 sub formă de un ulei de culoare galben deschis (12 g, randament 27%).

Etapa 2:

La o soluție de compus 19 (11 g, 0,039 mol), de compus 4A (5,5 g, 0,039 mol) și PPh_3 (14 g, 0,055 mol) în THF anhidru (200 ml) se adaugă prin picurare DIAD (11 g, 0,055 mol) la 0°C . După aditie, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil 10:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid și reziduul se purifică prin cromatografie în coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil 10:1 până la 3:1), se obține compusul 20 sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă (12 g, randament 76%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, 1 H), 7.83 - 7.81 (m, 1 H), 7.47 - 7.42 (m, 1 H), 7.22 - 7.19 (m, 1 H), 7.09 - 7.07 (m, 1 H), 6.85 - 6.82 (m, 1 H), 5.36 - 5.32 (m, 1 H), 1.88 - 1.85 (m, 1 H), 1.09 (t, 3 H).

Etapa 3:

O suspensie de compus 20 (12 g, 0,029 mol) și Fe (10 g, 0,18 mol) în metanol (100 ml) și o soluție apoasă saturată de NH_4Cl (100 ml) se agită la 80°C timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează în vid pentru a da o soluție apoasă, care se extrage cu acetat de etil (150 ml x 2). Straturile organice reunite se spală cu o

soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se obține compusul 21 ca o substanță solidă de culoare cafeniu pală (10 g, randament 92%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 - 7.93 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.59 - 6.57 (m, 1 H), 6.41 - 6.40 (m, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 5.24 (t, 1 H), 1.96 - 1.85 (m, 2 H), 1.08 (t, 3 H).

Etapa 4:

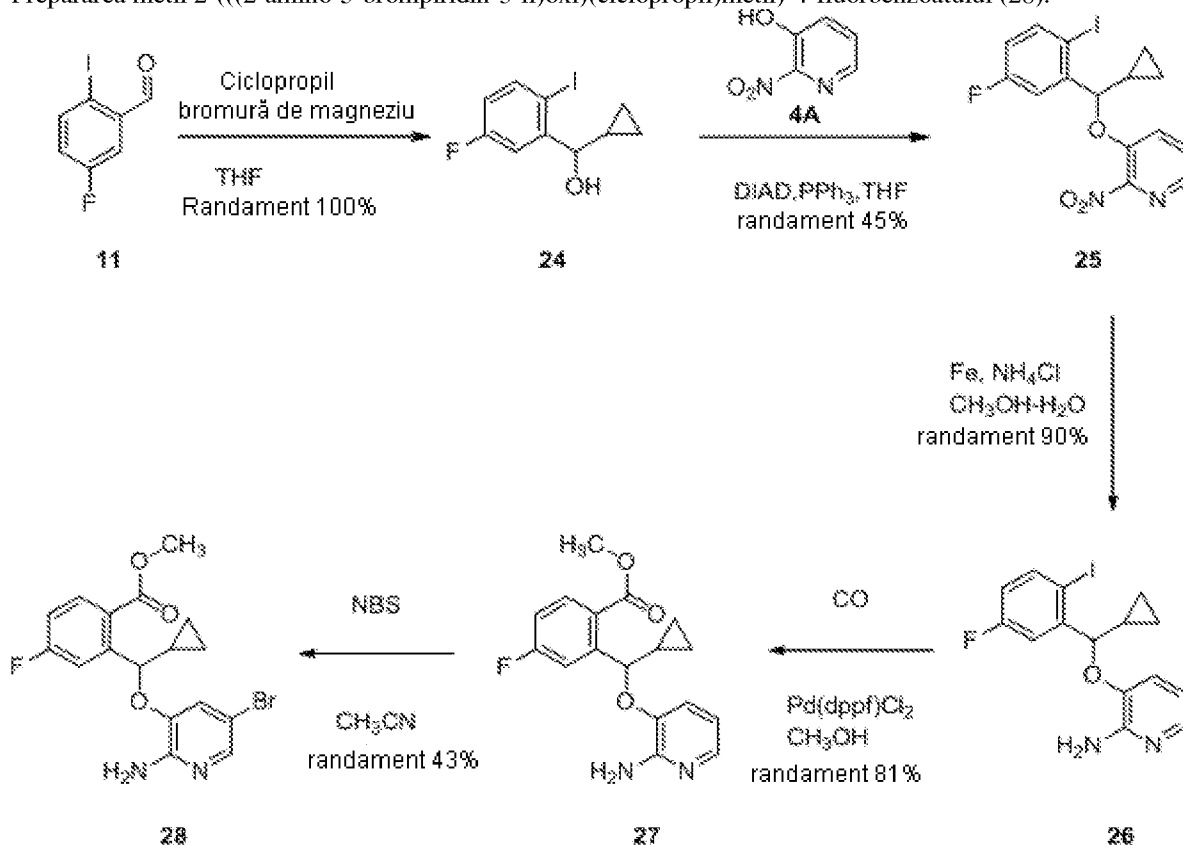
Un amestec de compus 21 (10 g, 0,027 mol), Pd(dppf)Cl_2 (2,6 g, 0,0027 mol) și TEA (10 ml, 0,08 mol) în metanol (250 ml) se ermetizează sub CO (2 MPa) la 100°C timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează în vid, se formează un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil de la 5:1 până la 2:1), se obține compusul 22 ca o substanță solidă galben pală (6,5 g, randament 80%).

Etapa 5:

La o soluție agitată de compus 22 (6,5 g, 0,02 mol) în CH_3CN (50 ml) se adaugă în picături o soluție de NBS (3,8 g, 0,02 mol) în CH_3CN (40 ml) la 0°C timp de o perioadă de 30 minute. După adăugarea amestecului de reacție se agită la această temperatură timp de 30 minute. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se diluează cu acetat de etil (200 ml), se spală cu o soluție saturată de NaHCO_3 (100 ml), o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Reziduu se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (10:1 până la 3:1), se obține compusul 23 ca o substanță solidă galbenă pală (5,8 g, randament 76%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 - 7.98 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.96 - 6.94 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.09 - 6.06 (m, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 1.88 - 1.82 (m, 2 H), 1.02 - 0.96 (m, 3 H). LCMS m/z 383/385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea metil 2-(((2-amino-5-brompiridin-3-il)oxi)(ciclopropil)metil)-4-fluorbenzoatului (28).



Etapa 1:

Metoda descrisă în etapa 2 pentru compusul 23 se utilizează pentru prepararea compusului 24 sub formă de un ulei de culoare galben pală (29 g, randament 100%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dt, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 6.68 (dt, 1 H), 4.45 (d, 1 H), 4.10 - 4.00 (m, 1 H), 1.97 (s, 1 H), 1.20 - 1.11 (m, 1 H), 0.56 - 0.36 (m, 4 H).

Etapa 2:

5 Metoda descrisă în etapa 2 pentru compusul **23** se utilizează pentru prepararea compusului **25** sub formă de o substanță solidă galbenă (18 g, randament 44%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.32 - 7.29 (m, 1 H), 7.16 - 7.07 (m, 2 H), 6.76 - 6.68 (m, 1 H), 5.22 (d, 1 H), 1.38 - 1.19 (m, 1 H), 0.71 - 0.56 (m, 4 H).

10 Etapa 3:

Metoda descrisă în etapa 3 pentru compusul **23** se utilizează pentru prepararea compusului **26** sub formă de o substanță solidă cafeniu pală (15 g, randament 90%).

Etapa 4:

15 Metoda descrisă în etapa 4 pentru compusul **23** se utilizează pentru prepararea compusului **27** sub formă de o substanță solidă galbenă (10 g, randament 81%).

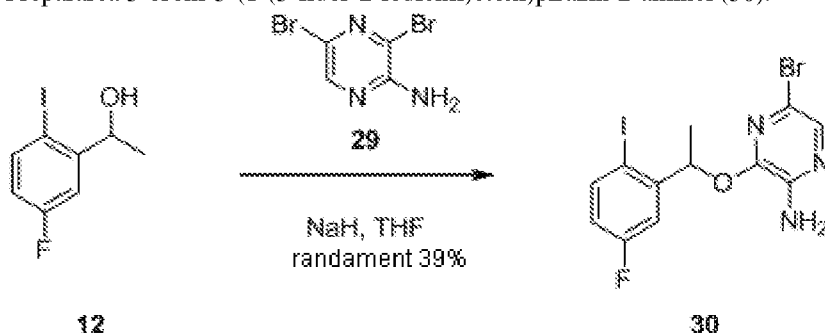
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (q, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 1 H), 6.74 - 6.72 (m, 1 H), 6.44 - 6.40 (m, 1 H), 6.04 (d, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 1.35 - 1.28 (m, 1 H), 0.62 - 0.52 (m, 4 H).

20 Etapa 5:

Metoda descrisă în etapa 5 pentru compusul **23** se utilizează pentru prepararea compusului **28** sub formă de o substanță solidă galben pală (5,3 g, randament 43%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 - 7.98 (m, 1 H), 7.49 - 7.45 (m, 2 H), 7.16 - 7.11 (m, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 5.90 (q, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 1.42 - 1.41 (m, 1 H), 0.69 - 0.68 (m, 1 H), 0.56 - 0.49 (m, 3 H). LCMS m/z 395/397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

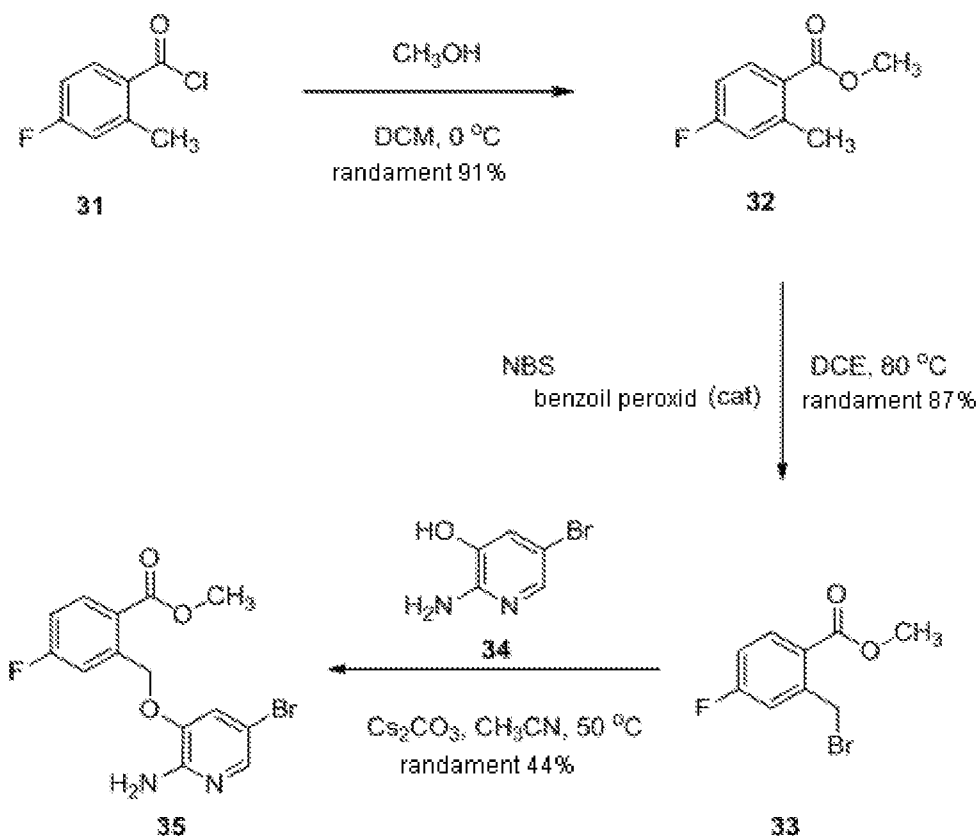
Prepararea 5-brom-3-(1-(5-fluor-2-iodfenil)etoksi)pirazin-2-aminei (30).



30 La o soluție de compus 12 (17,8 g, 67,9 mmol) în THF anhidru (350 ml) se adaugă NaH (2,7 g, 67,9 mmol, 60% în ulei) la 0°C într-o atmosferă de azot. Amestecul se agită timp de încă 30 minute. O soluție de compus 29 (17,1 g, 67,9 mmol) în THF anhidru (150 ml) se adaugă la amestecul de mai sus la 0°C și amestecul se conduce în reflux timp de 18 ore. LCMS indică consumul a 90% de alcool inițial. Se elimină substanțele volatile la o presiune redusă și reziduul se diluează cu un amestec de H_2O (100 ml) și EtOAc (100 ml). Amestecul se filtrează, stratul organic se elimină și stratul apos se extrage suplimentar cu acetat de etil (100 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a da un reziduu, care se purifică pe coloană cu silicagel eludând cu eter de petrol:acetat de etil (30/1 până la 20/1), se obține compusul 30 sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă (11,5 g, randament 39%).

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 - 7.73 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 6.10 (q, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 4.81 (br s, 2 H), 1.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H). LCMS m/z 438/440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea metil 2-(((2-amino-5-brompiridin-3-il)oxi)metil)-4-fluorbenzoatului (35).



Etapa 1:

La o soluție răcită cu gheață de compus 31 (24,3 g, 141 mmol) în DCM (300 ml) se adaugă metanol, în picături, timp de 20 minute (100 ml). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Reacția se concentrează în vid, reziduul se dizolvă în DCM (200 ml) și apoi se spală cu bicarbonat de sodiu apos saturat (150 ml). Substanțele organice apoi se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează în vid, se obține compusul 32 ca un ulei incolor (19,5 g, randament 91%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (1 H, m), 6.95 - 6.85 (2 H, m), 3.90 (3 H, s), 2.60 (3 H, s).
LCMS ES fără ionizare.

Etapa 2:

La o soluție de compus 32 (6,3 g, 41,4 mmol) în DCE (100 ml) se adaugă NBS (8,1 g, 46 mmol) urmată de o cantitate catalitică de peroxid de benzoyl (200 mg, 0,82 mmol). Amestecul de reacție apoi se încălzește la 80°C timp de 8 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și precipitatul solid se elimină prin filtrare și se spală cu MTBE . Filtratul se concentrează în vid și reziduul se împarte între 2N NaOH (150 ml) și MTBE (150 ml). Stratul organic se separă, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează, se obține compusul 33 (8,9 g, randament 87%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (1 H, m), 7.20 (1 H, m), 7.10 (1 H, m), 4.90 (2 H, s), 3.95 (3 H, s).

Etapa 3:

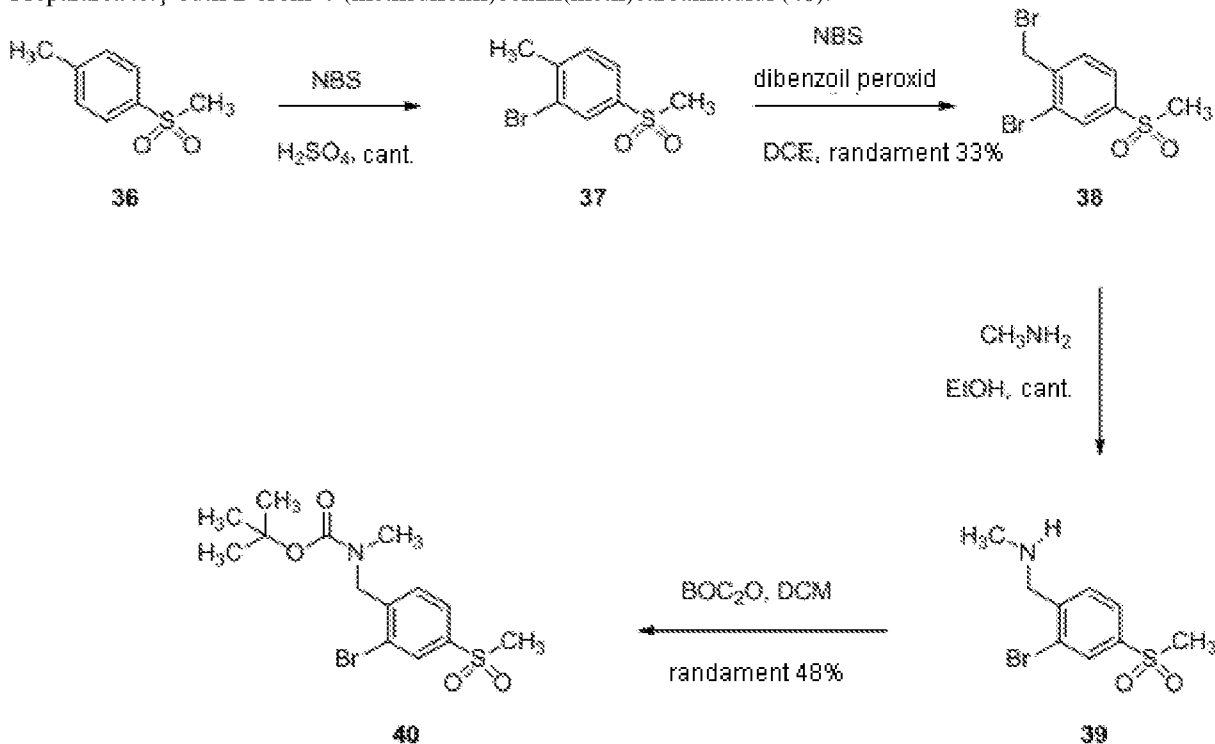
La compusul 33 (15,0 g, 61 mmol) în acetonitril (150 ml) la temperatura camerei se adaugă compusul 34 (10,9 g, 58 mmol) urmat de carbonat de cesiu (23 g, 69 mmol). Amestecul apoi se încălzește la 50°C timp de 5 ore înainte de răcire până la temperatura camerei. Amestecul apoi se concentrează în vid pentru a elimina ~ 80% de acetonitril înainte de distribuirea reziduului între apă (400 ml) și acetat de etil (400 ml). Cele două straturi se separă și stratul apos se extrage repetat cu acetat de etil (400 ml). Amestecul organic se concentrează în vid, se formează o substanță solidă cafeniu închisă. (Rețineți, că stratul apos în continuare devine foarte întunecat și conținutul de substanțe solide insolubile – randamentul poate fi compromis de lipsa de solubilitate a produsului în solvenți organici). Reziduul solid apoi se suspendează în MTBE (300 ml) timp de 20 minute și compusul 35 se colectează ca o substanță solidă gri închisă (11,5 g, randament 52%). Acest produs apoi se purifică în continuare prin cromatografie pe coloană cu silicagel

cu eluare cu acetat de etil și ciclohexan (33% acetat de etil până la EtOAc pur), se obține compusul 35 (9,5 g, randament 44%) sub forma o substanță solidă aproape albă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (1 H, m), 7.75 (1 H, s), 7.35 (1 H, m), 7.10 (1 H, m), 7.05 (1 H, s), 5.50 (2 H, s), 4.75 (1 H, br s), 3.90 (3 H, s). LCMS ES m/z 355/357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Prepararea *tert*-butil 2-brom-4-(metilsulfonil)benzil(metil)carbamatului (40).



Etapa 1:

La un amestec agitat de NBS (12,0 g, 68 mmol) și de compus 36 (10,0 g, 58 mmol) se adaugă acid sulfuric concentrat (50 ml). Soluția devine inițial verde, după care persistă o culoare galben pală. Soluția se agită timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul se toarnă cu precauție peste gheață (400 ml) și apoi se extrage cu acetat de etil (500 ml). Stratul organic se spală cu 2 M hidroxid de sodiu apos (2 x 300 ml), apoi se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă, se obține compusul 37 sub formă de o substanță solidă albă (14,7 g, randament cantitativ).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 7.43 (d, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.10 (d, 1 H).

Etapa 2:

Compusul 37 (10,0 g, 40 mmol) se dizolvă în 1,2-diclorețan (250 ml), după care se adaugă NBS (7,1 g, 40 mmol) și dibenzoyl peroxid (970 mg, 4,0 mmol) în porții mici. După agitare la 85°C timp de 2 ore, TLC (8:2 ciclohexan/acetat de etil) indică aproape consumul materiei prime și apariția unui punct minor pentru materialul dibromurat. Amestecul se lasă să se răcească, se diluează până la 500 ml cu diclormetan și se spală cu apă (2 x 250 ml). Stratul organic se usucă pe MgSO_4 și se evaporă până la un ulei galben. Uleiul vâscos se răcește într-o baie de gheață, se formează o substanță solidă. Triturarea substanței solide cu dietil eter, se obține compusul 38 (4,4 g, 33% randament).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 7.66 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 8.15 (d, 1 H). LCMS ES fără ionizare evidentă a compusului 11.

Etapa 3:

Compusul 38 (4,3 g, 13 mmol) se dizolvă în soluție de metilamină (33% soluție în etanol, 100 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. TLC (acetat de etil) și LCMS indică consumul materiei prime și Picul maxim pentru produs. Amestecul se evaporă până la compusul 39 sub formă de o substanță solidă albă (3,7 g, randament cantitativ).

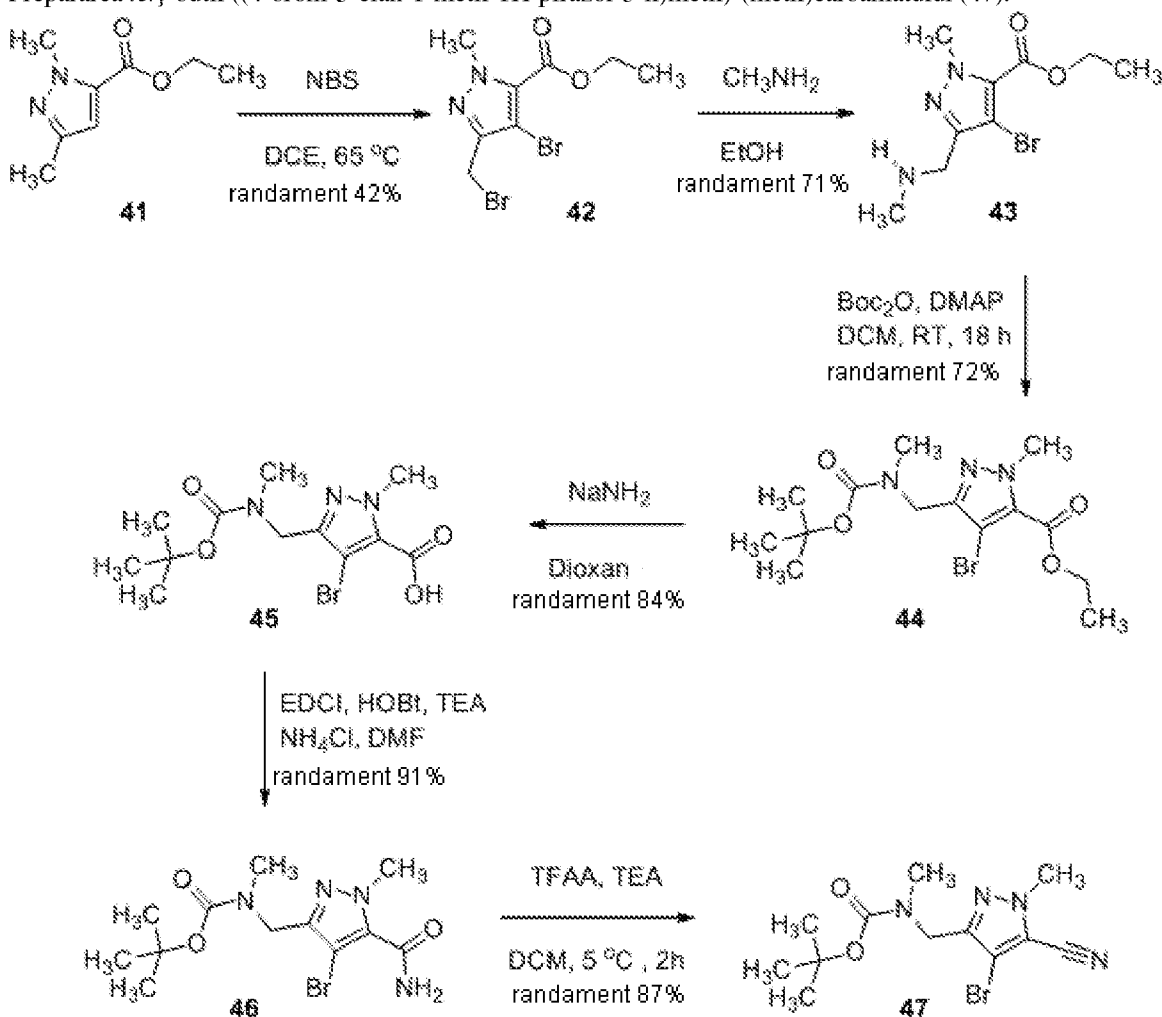
^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 2.49 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 8.16 (d, 1 H). LCMS m/z 278/280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

Compusul 39 (3,7 g, 13 mmol) se dizolvă în diclormetan (40 ml) și amestecul se răcește până la 0°C. Se adaugă în picături o soluție de di(terț-butil) dicarbonat (3,5 g, 16 mmol) în diclormetan (35 ml). Se îndepărtează baia de gheață și amestecul se agită timp de 18 ore la temperatura camerei. LCMS și TLC (1:1 ciclohexan/acetat de etil) indică consumul compusului 12, astfel încât reacția se diluează până la 150 ml cu diclormetan și se spală cu apă (2 x 100 ml). Extractele organice se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă până la un ulei galben pal. Produsul brut se purifică pe gel de silice, eludare cu un gradient de 10% până la 20% acetat de etil în ciclohexan, se obține compusul 40 (2,4 g, randament 48%).

¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 1.36 - 1.52 (br, 9 H, t-Bu rotameri), 2.95 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 7.40 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.15 (d, 1 H). LCMS ES *m/z* 378/380 [M+H]⁺.

Prepararea terț-butil ((4-brom-5-cian-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-(metil)carbamatului (47).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru compusul 40 se utilizează pentru prepararea compusului 42 (4.1 g, randament 42%). TLC (EtOAc/Ciclohexan; 1:10; KMnO₄): R_f~0.3.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (s, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H). LCMS ES *m/z* 324/326/328 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru compusul 40 se utilizează pentru prepararea compusului 43 (1.8 g, randament 71%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.39 (q, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 2.62 (d, 3 H), 1.41 (t, 3 H). LCMS ES m/z 276/278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapă 3:

- 5 Metoda descrisă în Etapa 4 pentru compusul **40** se utilizează pentru prepararea compusului **44** (1.8 g, randament 72%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.48 - 4.44 (m, 2 H), 4.41 (q, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 2.82 - 2.79 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.41 (t, 3 H). LCMS ES m/z 376/378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ și 276/278 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$.

Etapă 4:

- 10 Compusul **44** (4 g, 11 mmol) se dizolvă în dioxan (43 ml). Într-o porție se adaugă amida de sodiu (1 g, 27 mmol). Amestecul de reacție se agită la 100°C timp de 24 ore. După aceasta solventul se elimină sub presiune redusă, se formează o substanță solidă albă. Materialul se suspendează în acetat de etil (100 ml) și se spală cu soluție de acid citric 5% (100 ml). Faza organică se separă și se spală cu apă (100 ml), se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se elimină solventul în vid, se obține compusul **45** sub formă de gumă de culoare galbenă (3,1 g, randament 84%).

15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.27 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H). LCMS ES m/z 348/350 $[\text{M}+\text{H}]^+$ și 248/250 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$.

Etapă 5:

- 20 Compusul **45** (3 g, 8,6 mmol) se dizolvă în DMF (43 ml, 0,2 M). Se adaugă apoi HOBt (1,2 g, 8,6 mmol), urmat de clorură de amoniu (0,9 g, 17,2 mmol). Apoi se adaugă EDCI (2,5 g, 13 mmol), urmată de TEA (2,4 ml, 17 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei. După 18 ore solventul se elimină sub presiune redusă cu formare de un ulei galben (8,0 g). Reziduul se dizolvă în acetat de etil (75 ml). Faza organică se spală cu NaHCO_3 (soluție sat., 70 ml) și apoi cu o soluție salină saturată (100 ml). Straturile organice combinate se usucă pe MgSO_4 și solventul se elimină în vid pentru a obține compusul **46** sub formă de ulei de culoare galben închisă (2,7 g, randament 91%). Acest material se utilizează direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

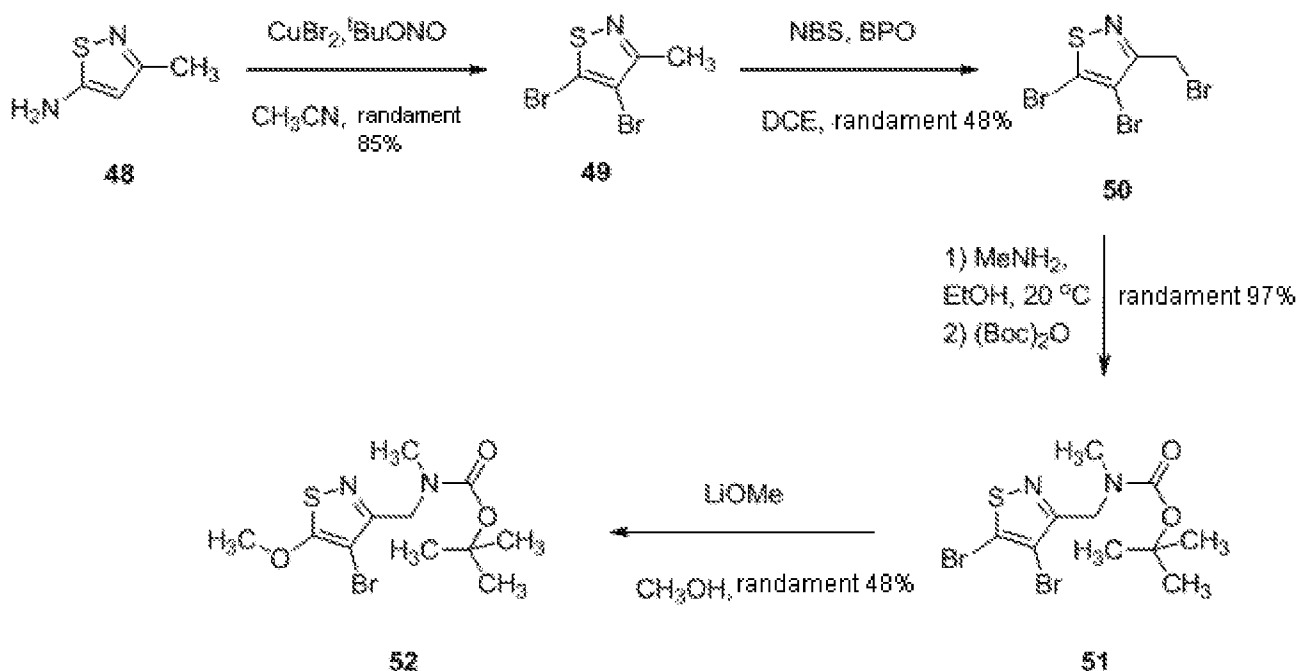
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (br s, 1 H), 5.95 (br s, 1 H), 4.49 (br s, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 2.81 (br s, 3 H), 1.47 (s, 9 H). LCMS ES m/z 347/349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ și 247/249 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$.

Etapă 6:

- 30 Compusul **46** (2,7 g, 7,9 mmol) se dizolvă în DCM (80 ml, 0,1 M). Apoi se adaugă TEA (3,3 ml, 23,8 mmol) și amestecul de reacție se răcește până la -5°C. Se adaugă prin picurare anhidridă trifluoracetică (2,2 ml, 15,8 mmol) în DCM (15 ml) timp de 30 min. După adăugare, amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 1 oră. După aceasta solvenții se elimină sub o presiune redusă, se obține un ulei galben închis. Acest reziduu se diluează în DCM (100 ml), se spală cu 5% acid citric, NaHCO_3 sat. și o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și solvenții se elimină în vid, rezultă un ulei galben închis (2,6 g). Produsul brut se purifică prin cromatografie cu fază inversă, se obține compusul **47** sub formă de ulei de culoare galbenă (2,3 g, 87% randament).

- 40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.46 (br s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.83 (br s, 3 H), 1.47 (s, 9 H). LCMS ES m/z 331/329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ și 229/231 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$ ca ion de bază.

Prepararea *terț*-butil ((4-brom-5-metoxiisotiazol-3-il)metil)(metil)carbamatului (52).



Etapa 1:

5 Nitrit de terț-butil (47,4 g, 0,46 mol) se adaugă lent la un amestec agitat de CuBr_2 (103 g, 0,46 moli) și CH_3CN (900 ml) la 0°C timp de 2 minute. După agitare timp de 5 minute, sarea de HCl a compusului 48 (35 g, 0,23 mol) se adaugă în porțiuni sub formă de o substanță solidă timp de peste 20 minute. În timpul adității se observă o ușoară reacție exotermă de 10°C , care, însă, diminuează rapid la aditia completă a compusului 48. După aditia completă a compusului 48, reacția se agită cu încălzire lentă până la temperatura camerei timp de 20 minute. Se adaugă lent HCl (aq, 1 M, 2,5 l) cu agitare (o oarecare

10 spumare și eliminare de NO_2 gazos). Amestecul se extrage în eter dietilic (2 x 800 ml). Substanțele organice combinate se spală cu HCl (aq, 1 M, 2 x 1 L), apoi cu o soluție salină saturată (1 l), se usucă pe Na_2SO_4 și solventul se elimină sub presiune redusă, se obține compusul 49 ca o substanță solidă galben/portocaliu (45 g, randament 76%). TLC: $R_f = 0,75$ (10% EtOAc în heptan).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (s, 3 H). LCMS ES ionizare nu se detectează.

15

Etapa 2:

Un amestec de compus 49 (45 g, 175 mmol), NBS (47 g, 265 mmol) și di-benzoil peroxid (70% în H_2O , 9,7 g, 40 mmol) în DCE (400 ml) se agită în reflux timp de 12 ore. TLC (10% DCM în heptan) indică aproximativ 50% de materie primă ($R_f = 0,50$) și 50% de produs ($R_f = 0,55$). Se adaugă o porție suplimentară de NBS (10 g, 56 mmol) și amestecul de reacția se agită în reflux timp de 6 ore. După răcire amestecul se filtrează pentru eliminarea succinimidei și filtratul se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 5% acetat de etil în heptan, se formează 50 g de un amestec inseparabil constând din material 49 și produs 50 și dibromometil ca produs secundar într-un raport de aproximativ 1:2,7:1, respectiv. Compusul 50 se obțin cu un randament de 48%.

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,77 (s, 1 H, corespunde produsului secundar - dibromometil); 4,59 (s, 2H, corespunde compusul 31); 2,55 (s, 3H, corespunde materialul inițial 30). LCMS ES ionizare lipsește.

Etapa 3:

30 O soluție de amestec obținut în etapa 2 (50 g, calculat pentru a conține 28 g, 83 mmol de compus pur 31) în THF (20 ml) se adaugă lent la o soluție de CH_3NH_2 (33% în etanol, 200 ml, 2,1 mol) diluată suplimentar cu EtOH (200 ml) la 0°C timp de 10 minute. După aditia completă amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 25 de minute. Amestecul de reacție se concentrează sub vid până la un volum de aproximativ 300 ml. Se adaugă etanol (150 ml) și amestecul se concentrează repetat până la un volum de aproximativ 300 ml. Soluția rezultată se răcește până la 0°C și în porții se adaugă $(\text{BOC})_2\text{O}$ (33 g, 150 mmol) timp de 5 minute (eliminarea CO_2). După aditia completă amestecul se agită la 20°C peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează în vid și reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe

35

silicagel, eludare cu 10% acetat de etil în heptan, se obține compusul 51 sub formă de o substanță solidă de culoare crem (32 g, randament 97%). TLC ($R_f = 0,30$, 10% acetat de etil în heptan).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 - 4.60 (m, 2 H), 2.90 - 2.99 (m, 3 H), 1.35 - 1.55 (m, 9 H). LCMS ES m/z 287 ES $[\text{M-Boc}]^+$.

5

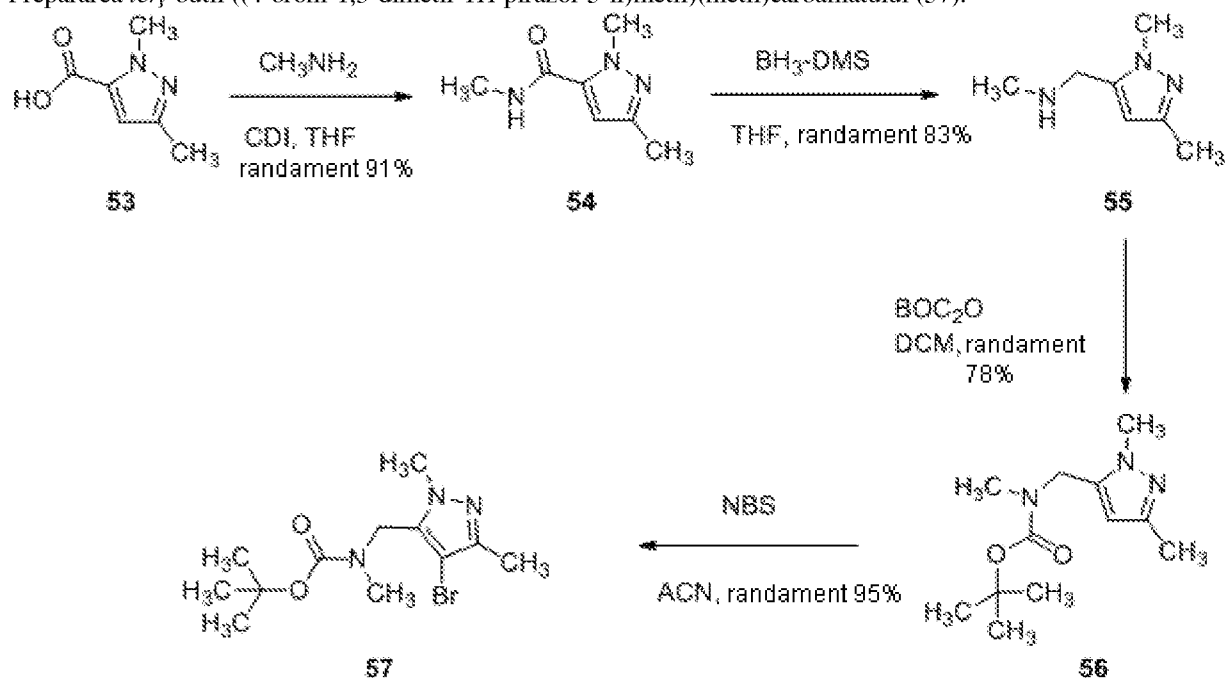
Etapă 4:

Litiu (40 mg, 5,7 mmol) se adaugă cu precauție la metanol (6 ml) cu agitare într-un flacon de reacție prevăzut cu un condensator de reflux. După dizolvarea litiului, într-o porție se adaugă compusul 51 (350 mg, 0,91 mmol) dizolvat în metanol (2 ml) și soluția rezultată se agită la 60°C timp de 20 ore. TLC (10% EtOAc în heptan) indică un punct major nou ($R_f = 0,20$), împreună cu aproximativ 20% compus 51 ($R_f = 0,30$) și urme de alte două produse ($R_f = 0,25$ și inițiale). După răcire, amestecul de reacție (care conține acum o suspensie) se adaugă în apă (30 ml) și amestecul se extrage în EtOAc (20 ml). Stratul organic se separă, se spală cu o soluție salină saturată (20 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 10% acetat de etil în heptan, se obține compusul 52 ca un ulei galben pal (150 mg, 48% randament). CSS: $R_f = 0,20$ (10% acetat de etil în heptan).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.40 - 4.55 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.85 - 2.95 (m, 3 H), 1.40 - 1.50 (m, 9 H). LCMS ES m/z 237/239 $[\text{M} - \text{Boc}]^+$.

20

Prepararea *tert*-butil ((4-brom-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)(metil)carbamatului (57).



Etapă 1:

CDI (2,8 g, 17 mmol) se adaugă la o suspensie de compus 53 (2,0 g, 14 mmol) în THF (25 ml) la 20°C. Amestecul apoi se încălzește până la 50°C cu agitare timp de 30 minute (eliminarea de gaz). Amestecul apoi se răcește până la -10°C într-o porție se adaugă MeNH_2 (2 M în THF , 20 ml, 40,0 mmol). Baia de gheață se elimină și reacția se agită la temperatura camerei timp de 60 minute. Amestecul se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 100% acetat de etil, se obține compusul 54 (2,0 g, randament 91%) sub formă de un ulei limpede.

TLC: $R_f = 0.60$ (100% EtOAc). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (s, 3 H), 2.93 (d, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 6.00 (br s, 1 H), 6.12 (s, 1 H). LCMS ES m/z 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapă 2:

$\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (8,0 g, 105 mmol) se adaugă lent la o soluție de compus 54 (2,0 g, 13,0 mmol) în THF la -5°C. După finalizarea adității amestecul se agită la 50°C timp de 3 ore, înainte de răcire și agitare la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se răcește apoi până la 0°C și se adaugă lent 6 M HCl (30 ml) (se produce spumare). După aditia completă, amestecul se agită la 70°C timp de 30 minute, înainte de răcire până la 0°C și se alcalinizează cu NaOH (30% soluție apoasă) la un pH 13 (hârtie de

pH). Amestecul se concentrează sub presiune redusă pentru a elimina THF și apoi se extrage în DCM (5 x 40 ml). Straturile organice combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă, se obține compusul 55 (1,5 g, randament 83%).

TLC: $R_f = 0.20$ (98% EtOAc și 2% 7 M NH_3 în MeOH).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 5.91 (s, 1 H).

Etapa 3:

La o soluție de compus 55 (1,5 g, 10,7 mmol) în DCM (30 ml) se adaugă $(\text{BOC})_2\text{O}$ (3,27 g, 15 mmol). Amestecul se agită peste noapte, se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu 30-50% acetat de etil în ciclohexan, se obține compusul 56 (2,0 g, randament 78%) ca un ulei incolor.

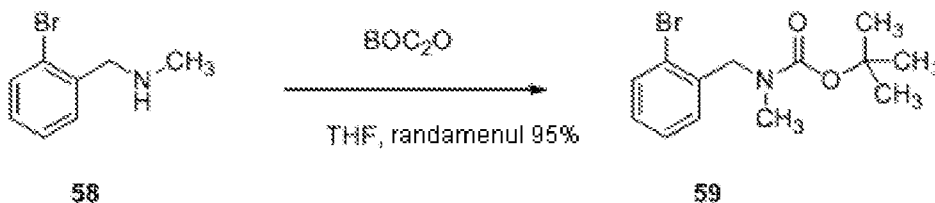
TLC: $R_f = 0.50$ (1:1 EtOAc/ciclohexan). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9 H), 2.20 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 5.94 (s, 1 H).

Etapa 4:

Compusul 56 (2,1 g, 8,8 mmol) se dizolvă în acetonitril (31 ml), se adaugă bicarbonat de sodiu (0,88 g, 10 mmol) și amestecul se răcește până la 0°C . Se adaugă NBS (1,6 g, 9,2 mmol) și amestecul de reacție se agită timp de 1 oră la $\sim 5^\circ\text{C}$. LCMS indică consumul de compus 56. Amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei, se filtrează și se concentrează sub vid pentru a da un ulei galben. Se adaugă MTBE, se observă o substanță solidă albă, care se filtrează. Lichidele inițiale se concentrează și se adaugă repetat MTBE. Substanța solidă albă format se filtrează și soluțiile inițiale se spală cu o soluție apoasă diluată de tiosulfat de sodiu, apă apoi cu o soluție salină saturată. Soluția se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid, se obține compusul 57 sub formă de o substanță solidă (2,7 g, randament 95%) de culoare albă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H). LCMS ES m/z 318/320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

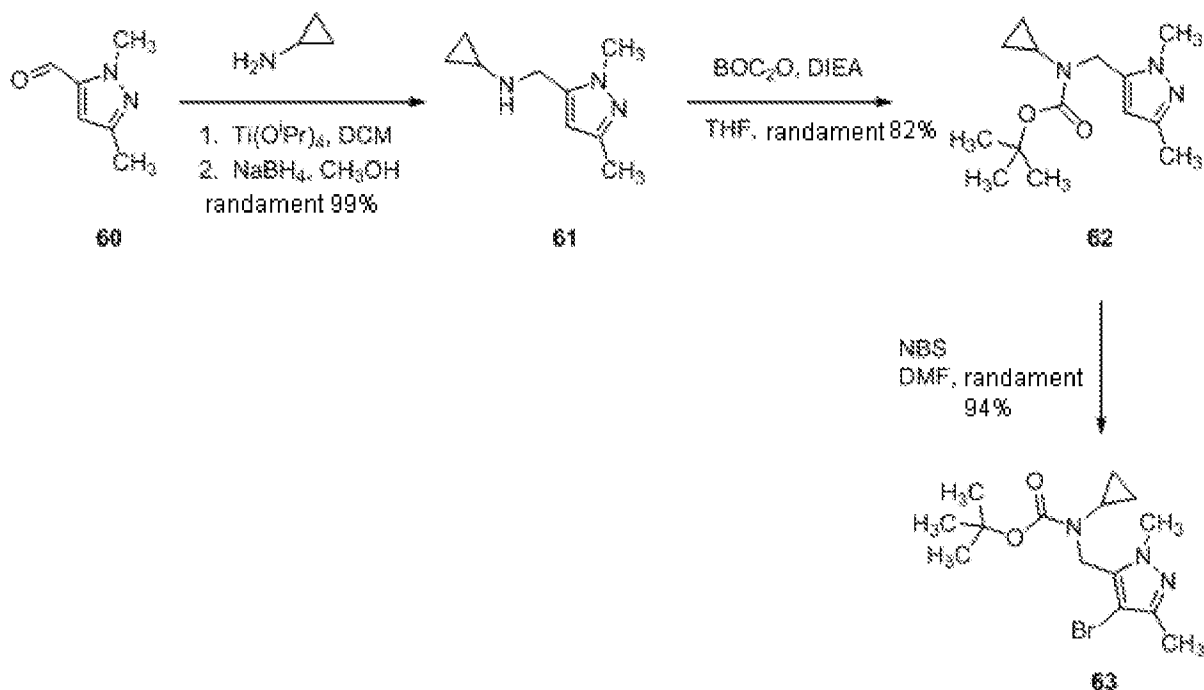
Prepararea *terț*-butil 2-brombenzil(metil)carbamatului (59).



O soluție de compus 58 (2,0 g, 10,0 mmol) și Boc_2O (2,29 g, 10,5 mmol) în THF (40 ml) se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul apoi se concentrează sub vid. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 10% acetat de etil în heptan, se obține compusul 59 sub formă de ulei incolor (2,8 g, 95% randament).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 4.53 (br d, 2 H), 2.87 (br s, 3 H), 1.46 (br d, 9 H).

Prepararea *terț*-butil ((4-brom-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-(ciclopropil)carbamatului (63).



Etapa 1:

La o soluție de compus **60** (1.00 g, 8.06 mmol) în DCM (80 ml) se adaugă ciclopropil amină (0.850 ml, 12 mmol) apoi $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (4.7 ml, 16 mmol). Soluția se agită peste noapte la temperatura camerei, apoi se adaugă MeOH (20 ml), urmată de NaBH_4 (610 mg, 16 mmol) în porții (eliminare de gaz). Reacția se stinge cu NaHCO_3 saturat, se formează o substanță solidă albă. Amestecul se filtrează prin celite, apoi lichidul inițial se extrage cu EtOAc (2x). Substanțele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează, se obține compusul **61** (1,38 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.88 (s, 1 H), 3.68 - 3.66 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.57 (br. s., 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.06 - 2.01 (m, 1 H), 0.40 - 0.30 (m, 2 H), 0.25 - 0.18 (m, 2 H).

Etapa 2:

O soluție de compus **61** (1,33 g, 8,06 mmol), DIEA (2,81 ml, 16,1 mmol) și Boc_2O (2,64 g, 12,1 ml) în THF (27 ml) se agită la temperatura camerei timp de 2 zile. Soluția se concentrează și se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-50%), se obține compusul **62** (1,75 g, randament 82% pentru 2 etape).

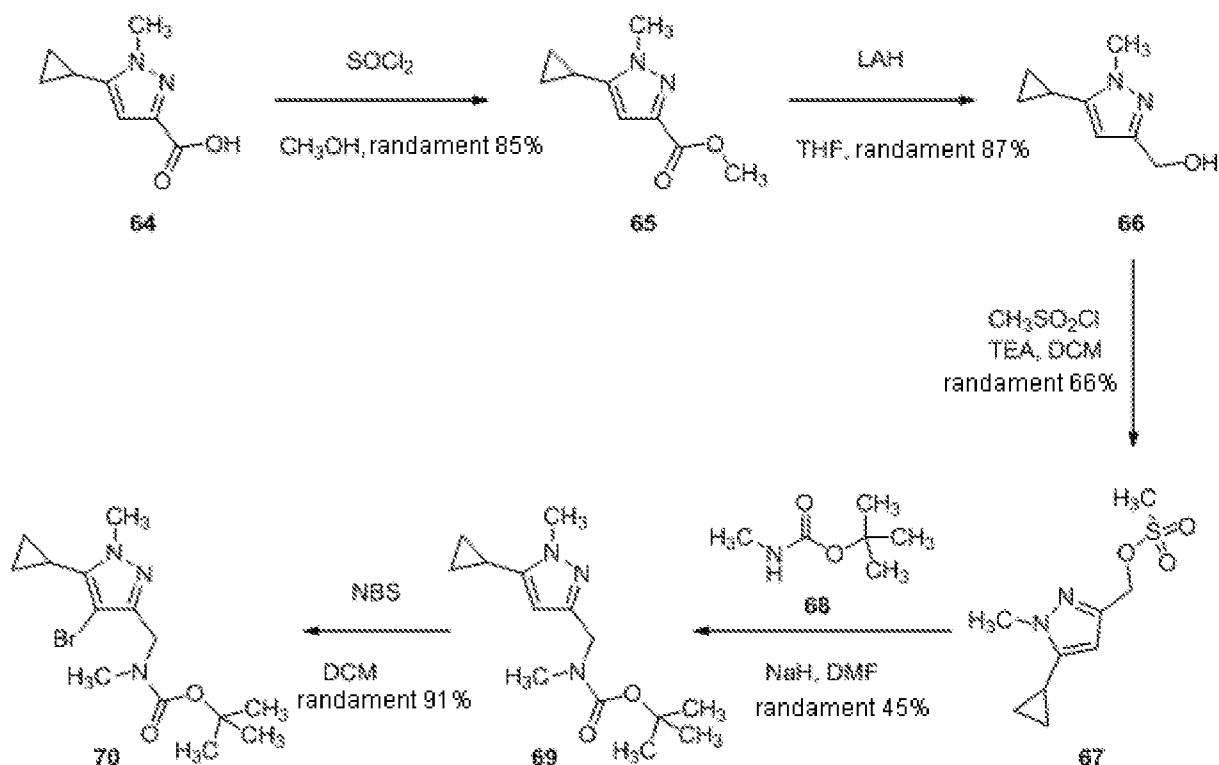
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.85 (s, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 2.36 (br s, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 0.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 0.61 (br s, 2 H).

Etapa 3:

La o soluție de compus **62** (1,75 g, 6,60 mmol) în DMF (44 ml) se adaugă NBS (1,2 g, 6,6 mmol). După 1 oră, soluția se diluează cu acetat de etil, se spală cu 50% Na_2CO_3 saturat (2x) și o soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se concentrează, se obține compusul **63** sub formă de o gumă de culoare galbenă (2,14 g, randament 94%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.45 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.23 - 2.14 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 0.70 - 0.52 (m, 4 H).

Prepararea *terț*-butil ((4-brom-5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-(metil)carbamatului (70).



Etapa 1:

La o soluție de compus 64 (2,9 g, 17,4 mmol) în metanol uscat (100 ml) se adaugă în picături SOCl_2 (20 ml) la 0°C . După adăugare, soluția de reacție se agită la temperatura camerei timp de 48 ore. TLC (diclormetan/metanol 10/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid cu formare de un reziduu, care se dizolvă cu acetat de etil (200 ml). Stratul organic se spală cu soluție saturată de NaHCO_3 (100 ml x 3), o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se obține compusul 65 sub formă de ulei galben (2,7 g, randament 85%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (s, 1 H), 4.19 (s, 3 H), 4.12 (s, 3 H), 1.99 - 1.92 (m, 1 H), 1.27 - 1.23 (m, 2 H), 0.94 - 0.91 (m, 2 H).

Etapa 2:

La un amestec de LiAlH_4 (0,85 g, 22,5 mmol) în THF uscat (40 ml) se adaugă prin picurare compusul 65 (2,7 g, 15 mmol) în THF (10 ml) la $-10 \sim 0^\circ\text{C}$. După adăugare amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil 1/1) indică finalizarea reacției. Reacția se stinge cu 20% NaOH apos (4 ml). Amestecul se filtrează și filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (3/1), se obține compusul 66 ca o substanță solidă (2,3 g, randament 87%) de culoare albă.

Etapa 3:

La o soluție de compus 66 (2,5 g, 16,4 mmol) și Et_3N (2,48 g, 24,6 mmol) în DCM uscat (100 ml) se adaugă prin picurare MsCl (2,13 g, 18,1 mmol) la 0°C . După adăugare amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se spală cu apă (100 ml x 3), o soluție saturată de NaHCO_3 (100 ml x 3), o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se obține compusul 67 sub formă de ulei roșu (2,5 g, randament 66%).

Etapa 4:

La o soluție de compus 68 (2,8 g, 21,3 mmol) în DMF uscat (40 ml) se adaugă NaH (60% în ulei, 0,96 g, 121 mmol) la 0°C în porții mici. După adăugare amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Compusul 67 (2,5 g, 10,8 mmol) în DMF (10 ml) apoi se adaugă prin picurare anion la 0°C . Amestecul rezultat se agită apoi la temperatura camerei peste noapte. Nici un compusul 67 nu s-a detectat

prin TLC (eter de petrol/acetat de etil 3/1). Amestecul de reacție se toarnă în apă cu gheață (100 ml). Amestecul se extrage cu acetat de etil (50 ml x 3). Extractele organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (3/1), se obține compusul 69 sub formă de o substanță solidă (1,3 g, randament 45%) de culoare aproape albă.

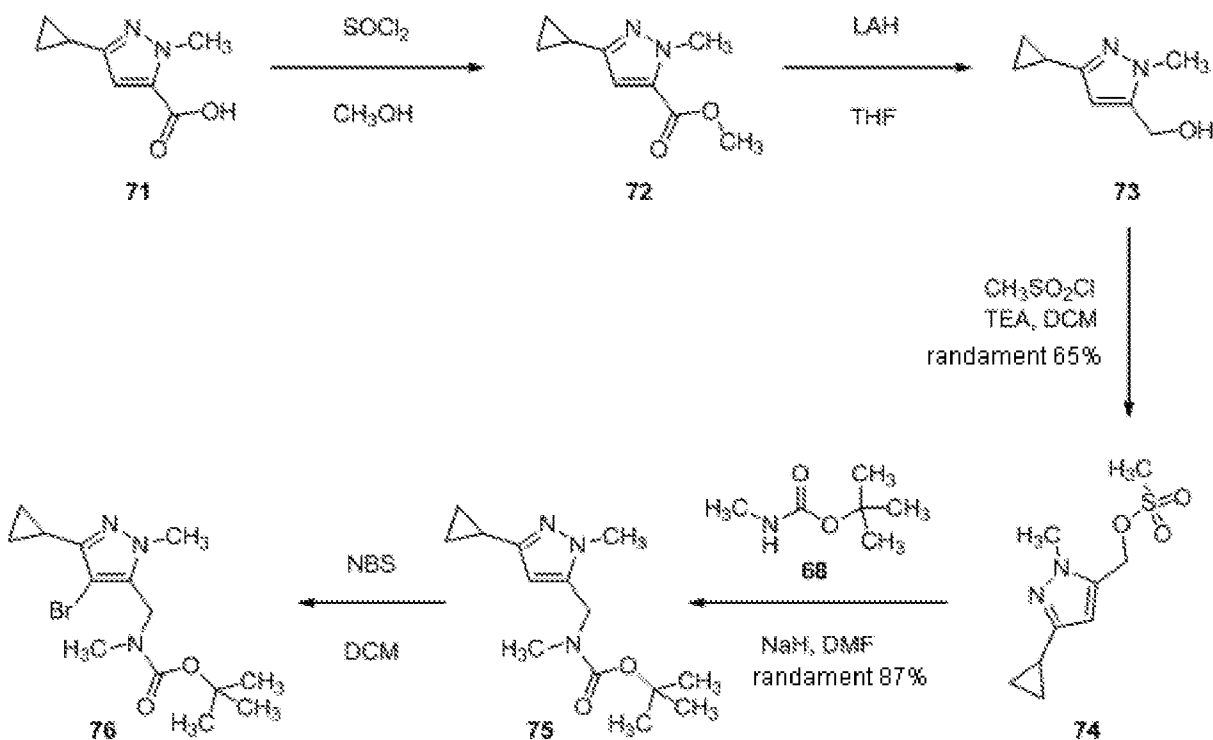
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.32 (d, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 1.62 - 1.54 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 0.96-0.94 (m, 2 H), 0.64 - 0.63 (m, 2 H).

Etapa 5:

La o soluție de compus 69 (1,2 g, 4,14 mmol) în DCM (50 ml) se adaugă treptat NBS (0,77 g, 4,35 mmol) la 0°C. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Nici un compus 69 nu s-a detectat prin TLC (eter de petrol/acetat de etil 3/1). Amestecul de reacție se spală cu o soluție saturată de NaHCO_3 (50 ml x 3), o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (4/1), se obține compusul 70 ca un ulei galben pal (1,3 g, randament 91%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 - 4.33 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 1.62 - 1.54 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 0.96 - 0.94 (m, 2 H), 0.80 - 0.78 (m, 2 H).

Prepararea *tert*-butil ((4-brom-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)(metil)carbamatului (76).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru compusul 70 se utilizează pentru prepararea compusului 72.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 1.83 - 1.81 (m, 1 H), 0.87 - 0.83 (m, 2 H), 0.65 - 0.62 (m, 2 H).

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru compusul 70 se utilizează pentru prepararea compusului 73.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 - 5.77 (d, 1 H), 4.53 (s, 3 H), 3.74 - 3.71 (t, 3 H), 1.83 - 1.77 (m, 3 H), 1.60 (s, 1 H), 0.84 - 0.80 (m, 2 H), 0.61 - 0.57 (m, 2 H).

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **74**. (1.7 g, randament 65%).

Etapa 4:

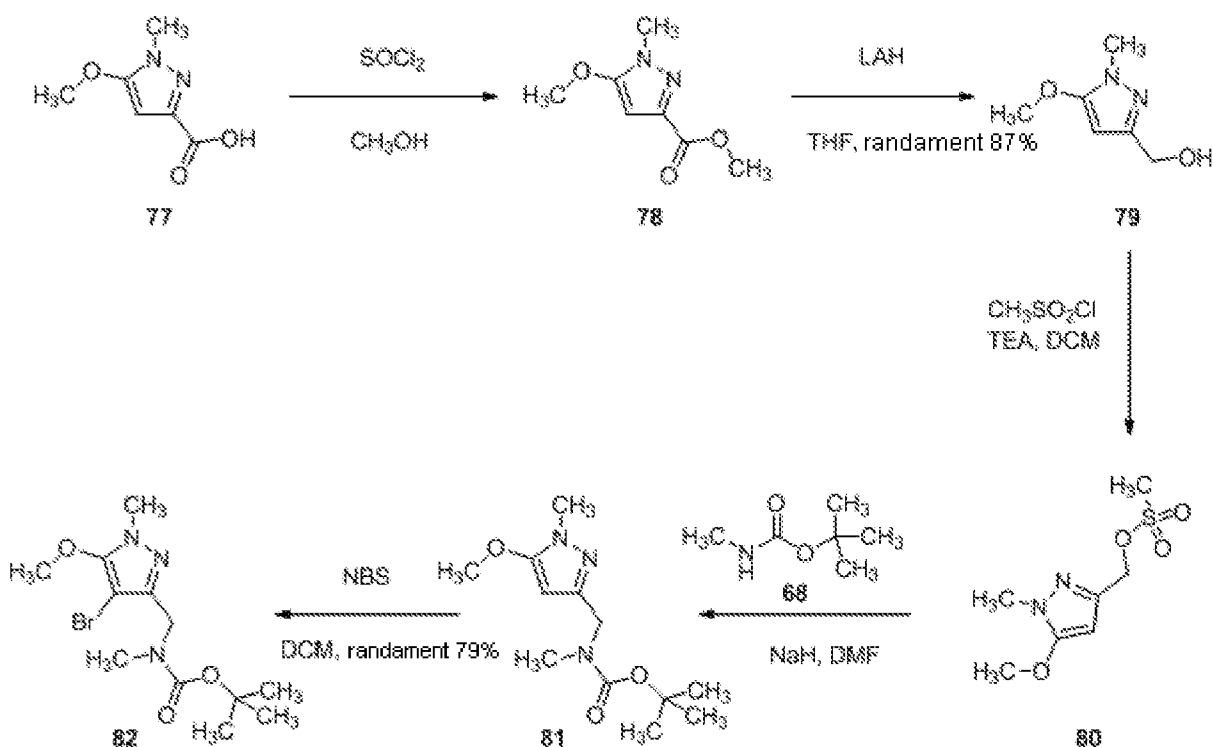
Metoda descrisă în Etapa 4 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **75**. (1.6 g, randament 87%).

Etapa 5:

Metoda descrisă în Etapa 5 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **76**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.43 (s, 2 H), 4.06 - 4.04 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.77 - 1.76 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 0.83 - 0.79 (m, 4 H).

Prepararea *terț*-butil ((4-brom-5-metoksi-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)(metil)carbamatului (**82**).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **78**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (s, 1 H), 3.94 - 3.92 (m, 6 H), 3.75 - 3.72 (m, 3 H).

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **79**. (0.6 g, randament 87%).

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **80**.

Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **81**.

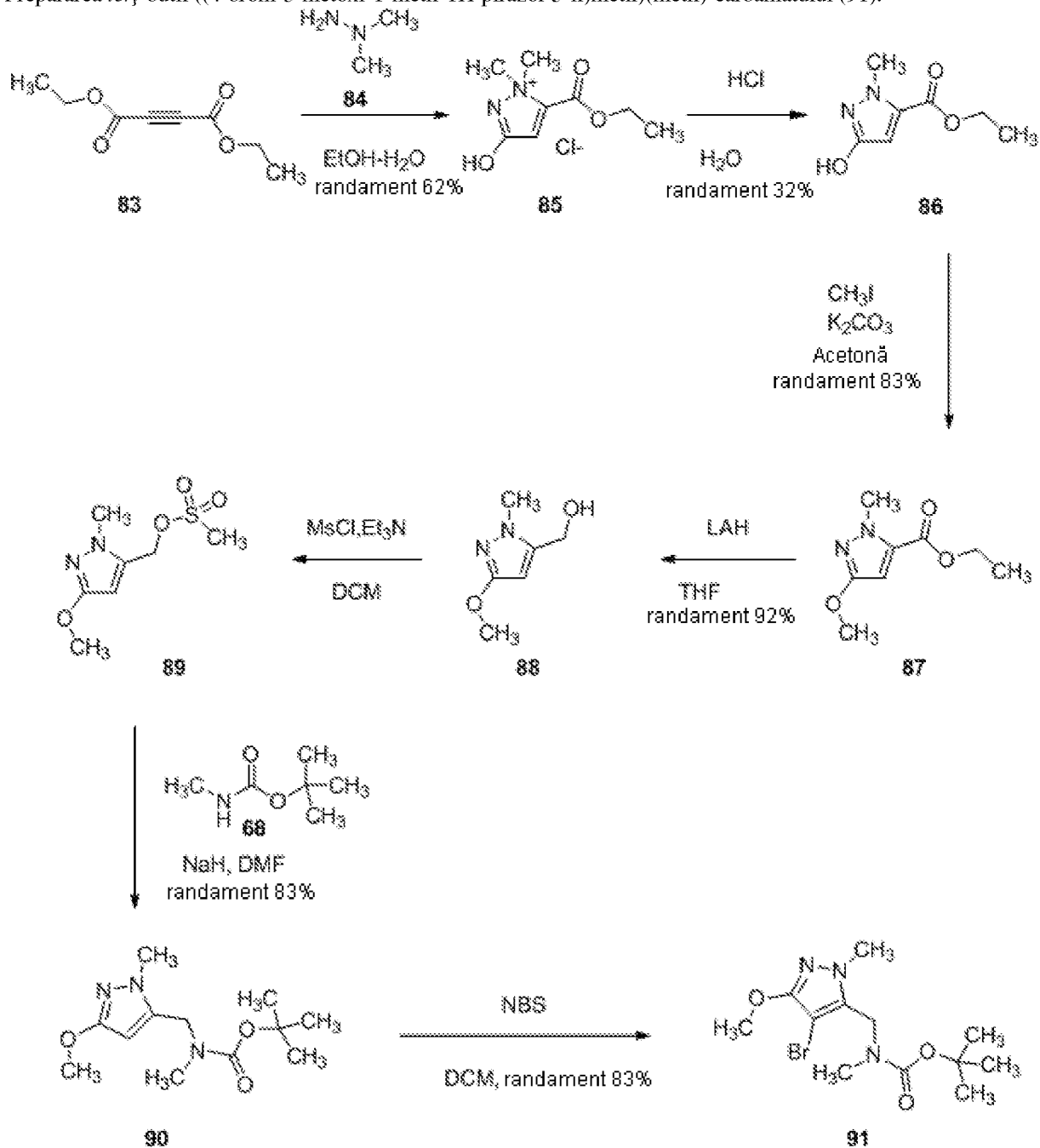
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.47 (s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H).

Etapa 5:

Metoda descrisă în Etapa 5 pentru compusul **70** se utilizează pentru prepararea compusului **82**. (3.9 g,

randament 79%). LCMS m/z 333 $[M+H]^+$.

Prepararea *terț*-butil ((4-brom-3-metoksi-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)(metil)-carbamatului (91).



5 Etapa 1:

La un amestec de compus 83 (10,7 ml, 0,067 mol) în 1:1 $EtOH/H_2O$ (120 ml) se adaugă lent la $0^\circ C$ o soluție de compus 84 (7,72 g, 0,08 moli) și $NaOH$ (3,2 g, 0,08 mol) în 1:1 $EtOH/H_2O$ (40 ml). Soluția se agită la $0^\circ C$ timp de 30 min și se încălzește până la temperatura camerei timp de peste 1 oră. Amestecul se concentrează și reziduul se distribuie între apă (100 ml) și $EtOAc$ (100 ml). Stratul apos se concentrează, se obține compusul 85 sub formă de un ulei brun (7,6 g, randament 62%).

Etapa 2:

Un amestec de compus 85 (7,6 g, 41 mmol) în HCl 1N (75 ml) se agită la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul se extrage cu DCM (50 ml), stratul apos se concentrează cu formare de un reziduu.

Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil 6:1), se obține compusul 86 sub formă de o substanță solidă albă (2,2 g, randament 32%).

Etapă 3:

Un amestec de compus 86 (1,6 g, 9,1 mmol), K₂CO₃ (3,7 g, 27,5 mmol) și iodură de metil (6,5 g, 46 mmol) se încălzește în reflux timp de 3 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 6:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează și filtratul se concentrează pentru a da un reziduu. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (20:1), se obține compusul 87 ca un ulei galben (1,4 g, randament 83%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 1.36 (t, 3 H).

Etapă 4:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru compusul 70 se utilizează pentru prepararea compusului 88. (1.0 g, randament 92%). (1.0 g, 92% randament).

Etapă 5:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru compusul 70 se utilizează pentru prepararea compusului 89.

Etapă 6:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru compusul 70 se utilizează pentru prepararea compusului 90. (1.5 g, randament 83%).

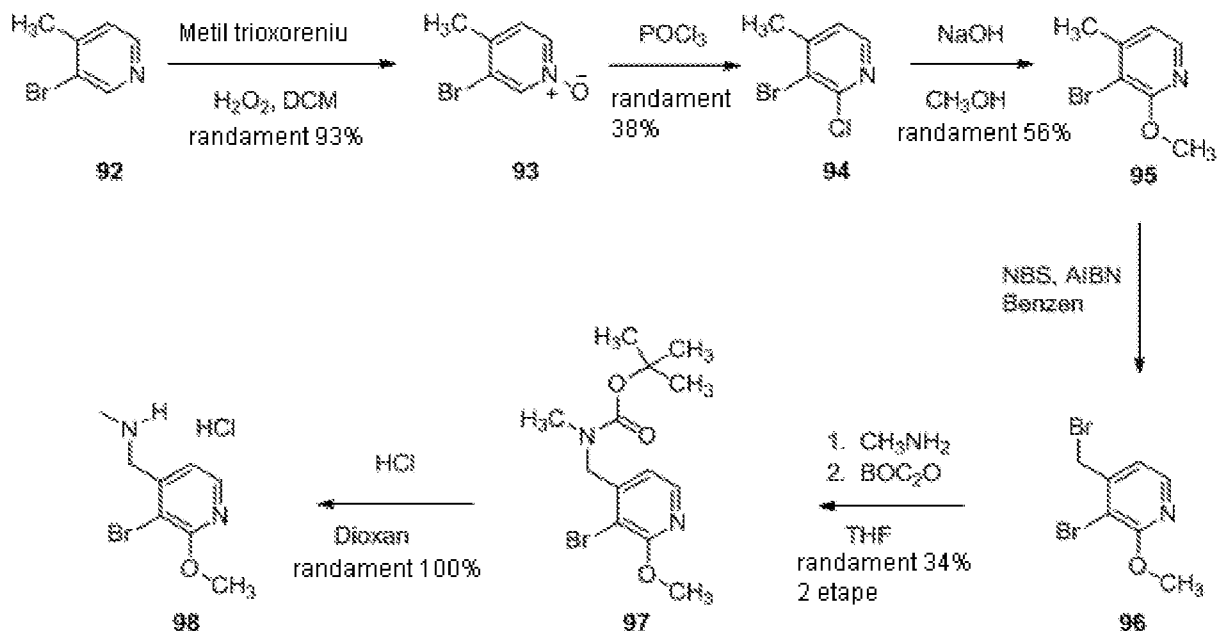
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (s, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H).

Etapă 7:

Metoda descrisă în Etapa 5 pentru compusul 70 se utilizează pentru prepararea compusului 91. (1.3 g, randamentul 83%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.47 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 1.32 (s, 9 H). LCMS *m/z* 335 [M+H]⁺.

Prepararea 1-(3-brom-2-metoxipiridin-4-il)-N-metilmetanaminei (98)



Etapă 1:

La o soluție de compus 92 (5,0 g, 29 mmol) în DCM (15 ml) se adaugă metil trioxoreniu (73 mg, 0,29 mmol), urmat de H₂O₂ (50% în apă, 3,6 ml, 58 mmol). Amestecul bifazic galben se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se diluează cu apă și se extrage cu DCM (2x). Extractele

organice reunite se spală cu o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează, se obține compusul 93 sub formă de o substanță solidă de culoare albă (5,1 g, randament 93%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (s, 1 H), 8.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 2.35 - 2.27 (m, 3 H).

5

Etapa 2:

Compusul 93 (4,0 g, 21 mmol) se adaugă în porții la POCl_3 pur (14 ml) la 0°C , rezultând o pastă. Baia de gheață se elimină și amestecul de reacție se încălzește la 70°C peste noapte. POCl_3 în mare parte se elimină în vid. Gheață se adaugă lent la reziduu, urmată de aditia cu precauție a 1 N Na_2CO_3 . După finalizarea eliminării CO_2 soluția se extrage cu acetat de etil (3x). Extractele organice reunite se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu heptani/ EtOAc (0-20%), se obține compusul 94 sub formă de o substanță solidă de culoare albă (1,65 g, randament 38%).

10

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 2.48 - 2.38 (m, 3 H).

15

Etapa 3:

Intr-un tub închis etanș se adaugă NaOMe (25% în MeOH , 3,1 ml, 13 mmol) la o soluție de compus 94 (1,8 g, 8,7 mmol) în MeOH (17 ml). Amestecul de reacție se încălzește la 75°C timp de 3 zile. Amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei, se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție saturată de NH_4Cl și o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu heptani/ EtOAc (0-15%), se obține compusul 95 sub formă de ulei limpede (991 mg, 56% randament).

20

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

25

Etapa 4:

La o soluție de compus 95 (990 mg, 4,9 mmol) în benzen (33 ml) se adaugă NBS (870 mg, 4,9 mmol), urmată de AIBN (40 mg, 0,25 mmol). Amestecul se plasează într-o baie de ulei cu o temperatură de 80°C . Peste șase ore reacția se diluează cu acetat de etil, se spală cu 1 M Na_2CO_3 și cu o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, eludand cu heptani/ EtOAc (0-10%), se obține compusul 96 sub forma de un ulei (669 mg, 70% puritate prin RMN).

30

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H).

35

Etapa 5:

La o soluție de compus 96 (665 mg, 70% puritate) în THF (12 ml) se adaugă metilamină (2 M în THF, 3,5 ml, 6,9 mmol). Peste 2 ore se adaugă Boc_2O (1,5 g, 6,9 mmol). Peste alte 2 ore amestecul de reacție se diluează cu EtOAc , se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, eludând cu heptani/ EtOAc (0-20%), se obține compusul 97 sub formă de rășină transparentă (552 mg, 34% în 2 etape).

40

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 6.71 (br s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 1.56 - 1.16 (m, 9 H).

45

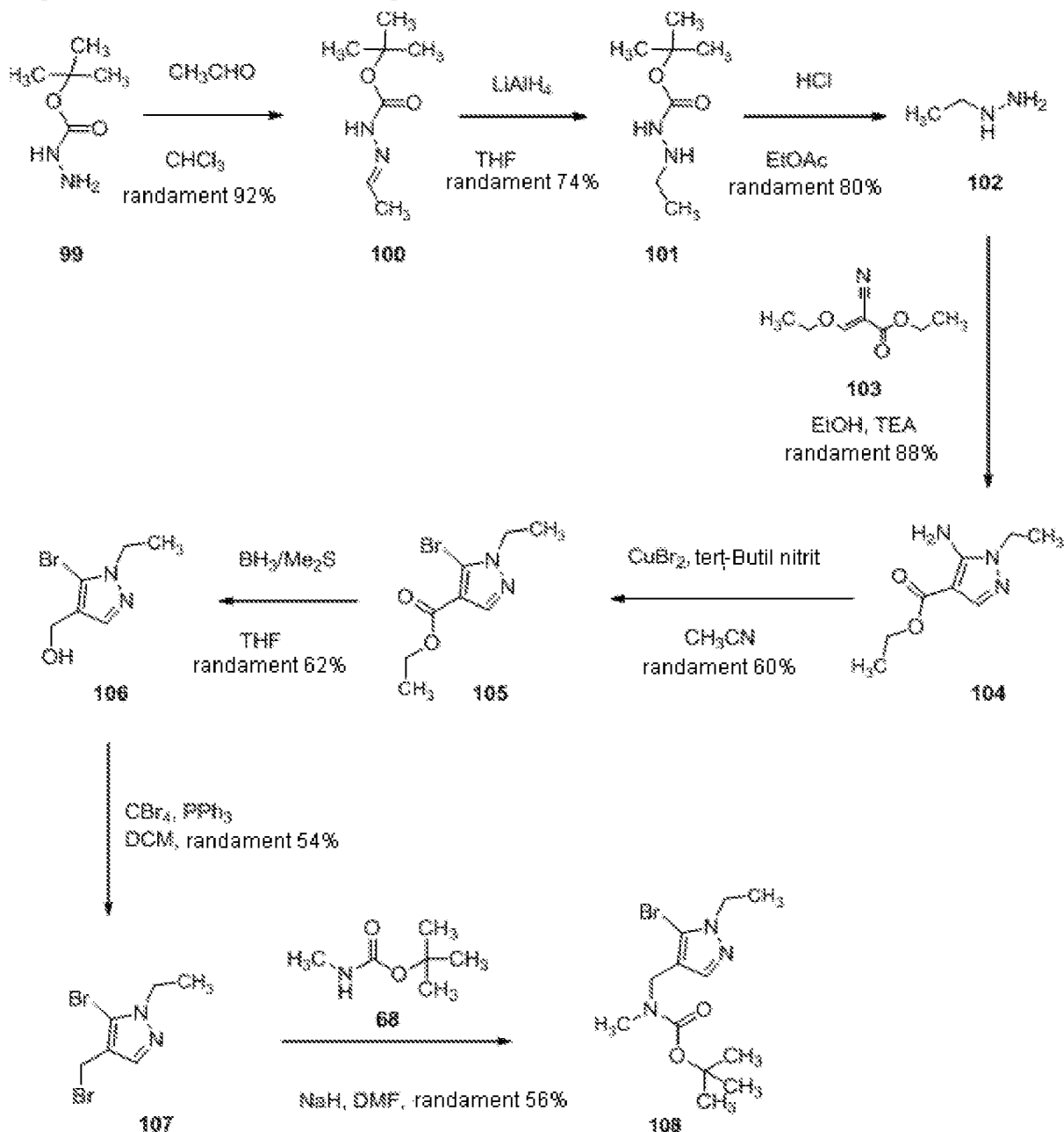
Etapa 6:

La o soluție răcită (0°C) de compus 97 (530 mg, 1,6 mmol) în DCM (8,0 ml) se adaugă HCl (4 N în dioxan, 8 ml). Baia de gheață se elimină și se formează un precipitat de culoare albă. Reacția fiind completă prin LCMS, amestecul se concentrează, se obține compusul 98 sub formă de o substanță solidă albă (cantitativ).

50

55

Prepararea *terț*-butil ((5-brom-1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamatului (108).



5 Etapa 1

La o soluție agitată de compus 99 (145 g, 1,1 mol) în CHCl_3 (1,4 L) se adaugă prin picurare MeCHO (40% în apă, 500 g, 4,5 mol) la temperatura camerei. După adăugare reacția se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează sub vid cu obținerea compusului 100 sub formă de un ulei de culoare galben deschisă (160 g, randament 92%).

10 Etapa 2:

La o suspensie agitată de LiAlH_4 (22,5 g, 0,505 mol) în THF uscat (1 l) se adaugă prin picurare o soluție de compus 100 (80 g, 0,505 mol) la -10°C . După adăugare amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se stinge cu NH_4Cl saturat (100 ml) sub 0°C , se toarnă acetat de etil (500 ml) în amestecul de reacție menționat și se agită timp de 10 minute. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul

se spală cu o soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 , se concentrează în vid, se formează un reziduu, care la purificare prin cromatografie pe coloană (eter de petrol/acetat de etil 20/1~10/1 pe silicagel), rezultă cu compusul 101 ca un ulei incolor (60 g, randament 74%).

5 Etapa 3:

La o soluție agitată de compus 101 (60 g, 0,375 mol) în acetat de etil (100 ml) se adaugă prin picurare 4 N HCl în acetat de etil (200 ml) la 0°C. După adăugare amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 10 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează, filtratul se colectează și se usucă sub presiune redusă, se obține compusul 102 sub forma de o substanță solidă de culoare albă (40 g, randament 80%).

Etapa 4:

Un amestec de compus 102 (40 g, 0,3 mol), compus 103 (56 g, 0,33 mol) și TEA (105 ml, 0,76 mol) în EtOH (500 ml) se conduce în reflux timp de 24 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid, se formează un reziduu, care se diluează cu acetat de etil (500 ml). Soluția se spală cu o soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se obține un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (10/1~3/1), se obține compusul 104 sub formă de o substanță solidă albă (48 g, randament 88%).

Etapa 5:

La o soluție agitată de terț-butil nitrit (35 ml, 0,31 mol) și CuBr_2 (56,3 g, 0,252 mol) în CH_3CN (1 l) se adaugă prin picurare o soluție de compus 104 (38 g, 0,21 moli) la 0°C. După adiție amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se toarnă în 6 N HCl apos (400 ml) și se extrage cu DCM (200 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (20/1 ~ 1/1), se obține compusul 105 sub formă de ulei de culoare galben deschisă (35 g, randament 60%).

Etapa 6:

La o soluție agitată de compus 105 (20 g, 81 mmol) în THF uscat (200 ml) se adaugă în picături $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ (1 N, 81 ml, 0,81 mol) la 0°C. După adiție amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi se conduce în reflux timp de 4 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se stinge cu o soluție saturată de NH_4Cl apoasă (100 ml) la 0°C. Amestecul se filtrează și filtratul se extrage cu acetat de etil (100 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (50 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (6/1 ~ 3/1), se obține compusul 106 sub formă de un ulei de culoare galben deschisă (10 g, randament 62%).

Etapa 7:

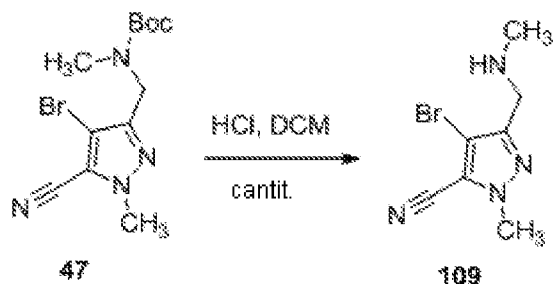
La o soluție agitată de compus 106 (10 g, 48,8 mmol) și PPh_3 (15,4 g, 58,5 mmol) în DCM uscat (200 ml) se adaugă în picături o soluție de CBr_4 (19,3 g, 58,8 mmol) în DCM la 0°C. După adiție amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid cu formarea unui reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/acetat de etil (50/1 ~ 10/1), se obține compusul 107 ca o substanță solidă albă (7,0 g, randament 54%).

Etapa 8:

Metoda descrisă în etapa 4 pentru compusul 70 se utilizează pentru prepararea compusului 108 sub formă de un ulei incolor (4,8 g, randament 56%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1 H), 4.28 - 4.25 (m, 2 H), 4.23 (d, 2 H), 2.83 (s, 3 H), 1.50 (s, 9 H), 1.44 - 1.38 (m, 3 H). LCMS m/z 318/320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

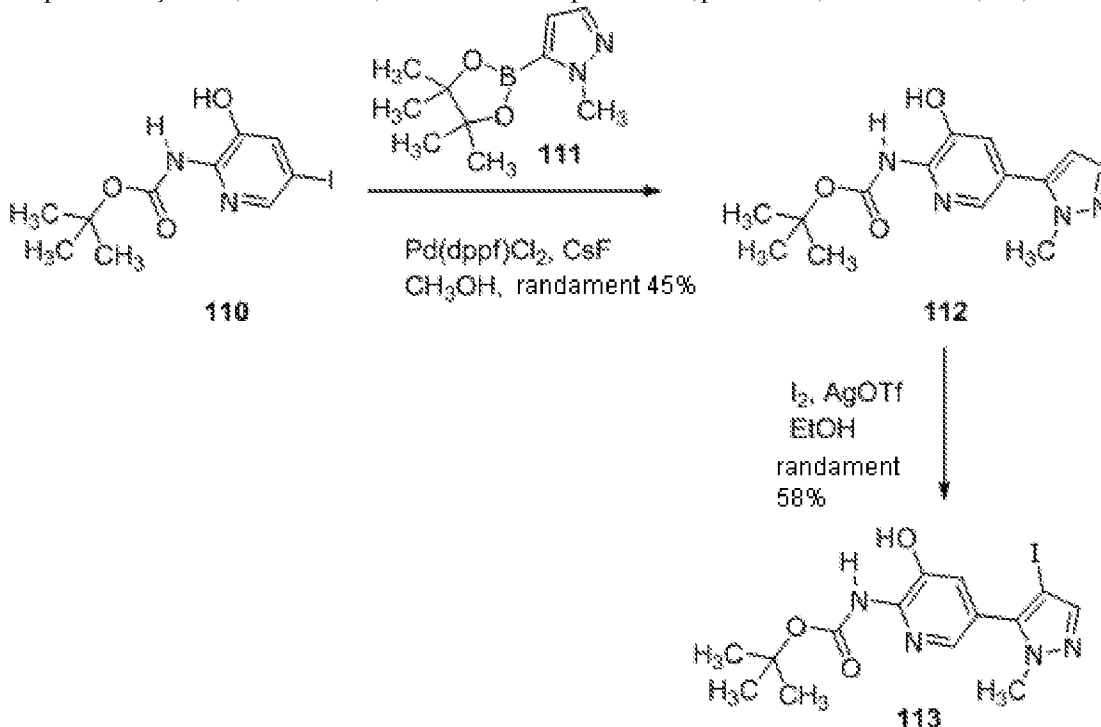
Prepararea 4-brom-1-metil-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-carbonitrilului (109)



La 0°C la o soluție de compus 47 (1,0 g, 3,0 mmol) în DCM (15 ml) se adaugă 4 N HCl în dioxan (3,8 ml, 15 mmol). Se lasă sub agitare la temperatura camerei timp de 3 ore, apoi se concentrează sub vid, se obține compusul 109 (810 mg, cantitativ) sub formă de substanță solidă albă.

5

Prepararea *terț*-butil (3-hidroxi-5-(4-iod-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)carbamatului (113).



Etapa 1:

La un amestec de compus 110 și compus 111 în MeOH se adaugă 2 M CsF în apă. Amestecul se barbotează cu azot timp de 5 minute, apoi se adaugă PdCl₂dppf 1:1 cu CH₂Cl₂. Amestecul de reacție se încălzește la 60°C peste noapte, apoi se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-75%). Frațiile cu conținut de produs dezirabil se concentrează și produsul se elimină folosind DCM/Et₂O, se obține compusul 112 (960 mg, randament 45%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ □ 1.46 (s, 9 H) 3.85 (s, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 10.12 (s, 1 H).

Etapa 2:

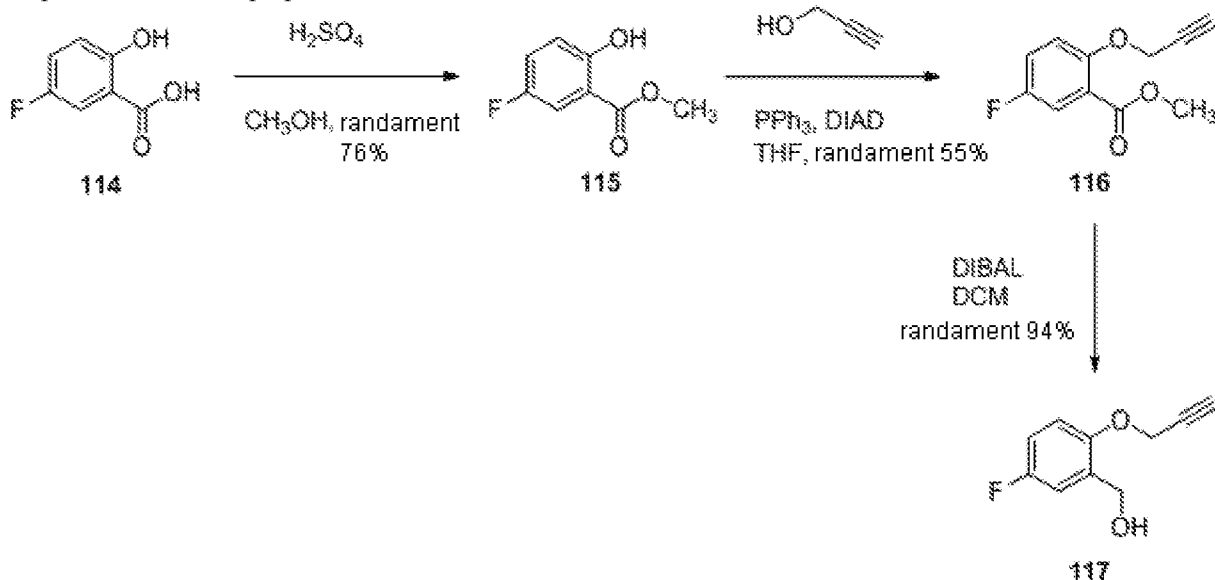
La un amestec de compus 112 (960 mg, 3,3 mmol) și AgOTf (850 mg, 3,3 mmol) în EtOH (30 ml) se adaugă o soluție de I₂ (0,25 M în EtOH, 13 ml, 3,31 mmol). După 1 oră se adaugă suplimentar AgOTf (425 mg, 1,66 mmol) și I₂ (0,25 M în EtOH, 6,6 ml, 1,66 mmol). Concomitent LCMS indică finalizarea reacției, amestecul se filtrează și lichidul inițial se diluează cu acetat de etil, se spală cu 1 N Na₂CO₃, Na₂S₂O₃ saturat/apă și o soluție salină saturată. Straturile apoase combinate se neutralizează cu 4 N HCl și se extrage cu DCM (2x). Extractele organice combinate se usucă (MgSO₄), se filtrează și se

concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie cu silicagel, eludare cu heptani/EtOAc (0-100%), se obține compusul 113 sub formă de o substanță solidă crem (800 mg, randament 58%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.47 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 7.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 10.28 (br s, 1 H).

5

Prepararea (5-fluor-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanolului (117).



Etapa 1:

La o soluție de compus 114 (2,5 g, 16 mmol) în metanol (32 ml) se adaugă acid sulfuric (2,0 ml, 21 mmol). Soluția se încălzește în reflux peste noapte, se răcește până la temperatura camerei și se concentrează. Reziduul se dizolvă în acetat de etil, se spală cu NaHCO_3 saturat (3x), o soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se concentrează pentru a da compusul 115 sub formă de o substanță solidă crem (2,1 g, randament 76%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.89 (s, 3 H), 7.01 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1 H), 7.40 (td, $J = 8.6, 3.2$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 10.28 (s, 1H).

Etapa 2:

La o soluție de compus 115 (2,1 g, 12 mmol), alcool propargilic (830 μl , 14 mmol) și trifenilfosfină (4,8 g, 18 mmol) în THF (31 ml) se adaugă TEA (1,7 ml, 12 mmol), urmată de DIAD (3,7 ml, 18 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte și se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-30%), se obține compusul 116 sub formă de o substanță solidă aciformă (1,4 g, randament 55%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.51 - 3.64 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 7.25 (dd, $J = 9.1, 4.3$ Hz, 1 H), 7.38 - 7.55 (m, 2 H).

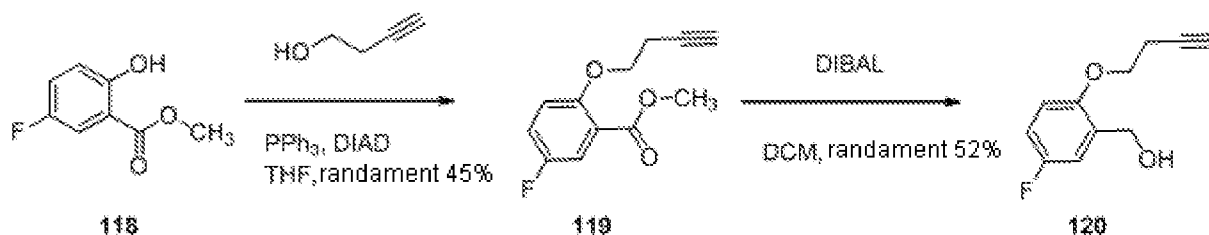
Etapa 3:

La o soluție răcită (-78°C) de compus 116 (1,4 g, 6,7 mmol) în DCM (34 ml) se adaugă DIBAL (1 M în hexan, 18,5 ml, 18,5 mmol) în picături printr-o pompă cu piston cu ~ 1 ml/min. Reacția se stinge cu MeOH (10 ml) la -78°C . Baia de gheață uscată se elimină, se adaugă apoi o soluție saturată de tartrat de sodiu și potasiu (40 ml) și amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil (50 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi se diluează cu acetat de etil, se spală cu o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează, se obține compusul 117 sub forma unui ulei limpede (1,1 g, 94% randament).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.55 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 2 H), 5.20 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.03 (dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H).

Prepararea (2-(but-3-in-1-iloxi)-5-fluorfenil)metanolului (120).

122



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru compusul **117** se utilizează pentru prepararea compusului **119** (13 g, randament 45%).

5

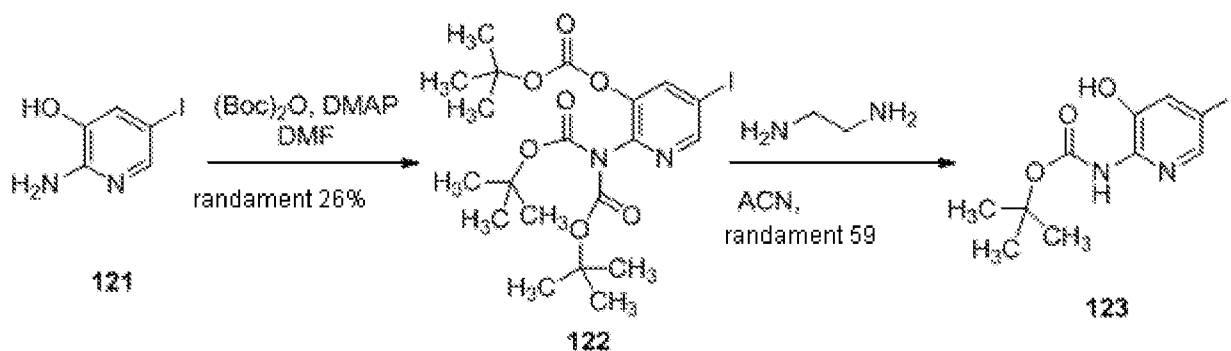
Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru compusul **117** se utilizează pentru prepararea compusului **120** (13 g, randament 52%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.20 - 7.17 (m, 1 H), 7.05 - 6.96 (m, 2 H), 5.20 (t, 1 H), 4.54 (t, 2 H), 4.08 (t, 2 H), 2.90 (t, 1 H), 2.66 - 2.62 (m, 2 H). LCMS *m/z* 176 [M - OH]⁺.

10

Prepararea terț-butil esterului acidului (3-hidroxi-5-iod-piridin-2-il)-carbamic (123)



Etapa 1:

Un amestec de 2-amino-5-iodpiridin-3-ol, compusul **121** (623 mg, 2,64 mmol), 4-dimetilaminopiridină (64,5 mg, 0,528 mmol) și di-terț-butil (1,73 g, 7,92 mmol) în DMF (7,5 ml) se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție apoasă saturată de bicarbonat (2x), cu o soluție salină saturată, se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează și se concentrează până la uscat. Reziduul se purifică prin flash cromatografie (cartuș 40 g ISCO) cu un gradient până la 0-35% acetat de etil/heptan ca eluant, se obține compusul **122** (372 mg, 26,3%) sub formă de rășină.

20

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.62 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 1.48 (2, 9H), 1.39 (s, 18 H)

Etapa 2:

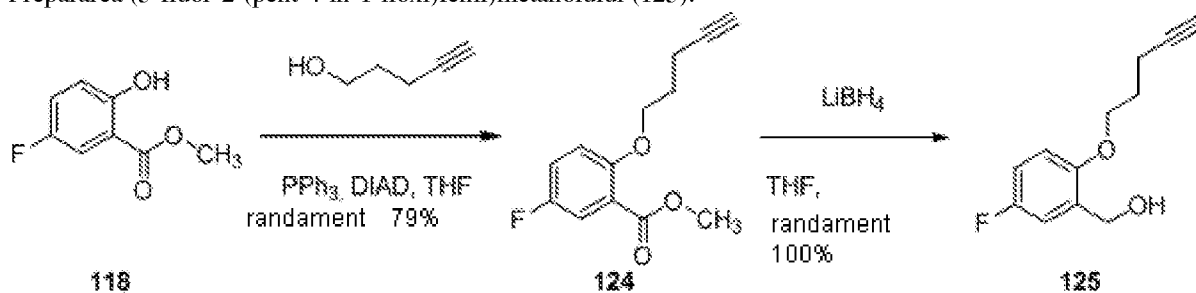
Un amestec de compus **122** (106 mg, 0,98 mmol) și N, N-dietilendiamină (30,6 μl, 0,218 mmol) în acetonitril (1 ml) se agită la temperatura camerei timp de 5 ore. Materia primă se detecta prin LCMS. Se mai adaugă N, N-dietilendiamină (28 μl, 0,198 mmol). După agitare la temperatura camerei pentru încă 1 oră, LCMS indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează până la sec și reziduul se purifică prin flash cromatografie folosind un gradient de 0-50% diclormetan/heptan ca eluant, se obține compusul **123** sub formă de o substanță solidă albă cu randament de 59%.

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.29 (br. s., 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.00 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H).

35

Prepararea (5-fluor-2-(pent-4-in-1-iloxi)fenil)metanolului (125).



Etape 1:

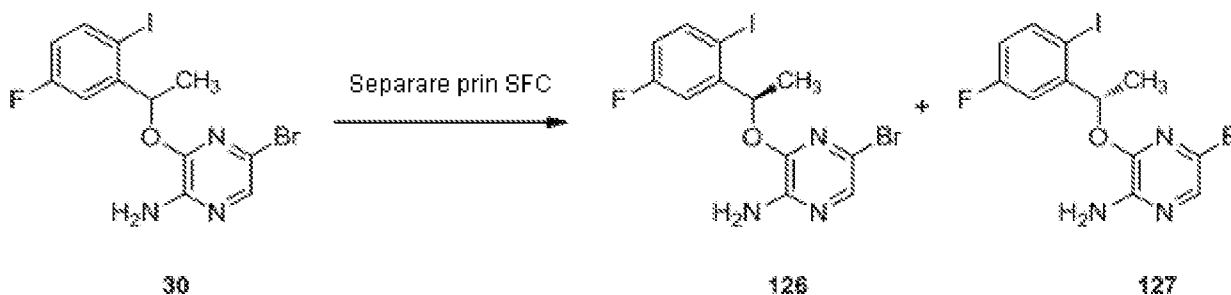
Metoda descrisă în etapa 2 pentru compusul 117 se utilizează pentru a prepara compusul 124 (10,0 g, randament 79%).

Etape 2:

La o soluție de compus 124 (9,0 g, 38,1 mmol) în THF uscat (180 ml) se adaugă în porții LiBH_4 (2,1 g, 95,2 mmol) la 0°C într-o atmosferă de azot. După adăugare, amestecul se agită la 50°C timp de 5 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 6:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se răcește la 0°C și se adaugă în picături apă (50 ml). Stratul apos se extrage cu acetat de etil (150 ml x 2). Extractele organice reunite se spală cu soluție salină saturată (150 ml x 2), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează cu formarea unui reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 15:1), se obține compusul 125 ca un ulei galben (9,0 g, randament 100%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 - 7.19 (m, 1 H), 7.08 - 6.98 (m, 2 H), 5.23 (t, 1 H), 4.55 (t, 2 H), 4.08 (t, 2 H), 2.88 (t, 1 H), 2.40 - 2.38 (m, 2 H), 1.97 - 1.91 (m, 2 H). LCMS m/z 191 $[\text{M} - \text{OH}]^+$.

Separarea prin SFC a 5-brom-3-[1-(5-fluor-2-iodfenil)etoxi]pirazin-2-aminei (30) în 5-brom-3-[(1R)-1-(5-fluor-2-iodfenil)etoxi]pirazin-2-amină (126) și 5-brom-3-[(1S)-1-(5-fluor-2-iodfenil)etoxi]pirazin-2-amină (127)

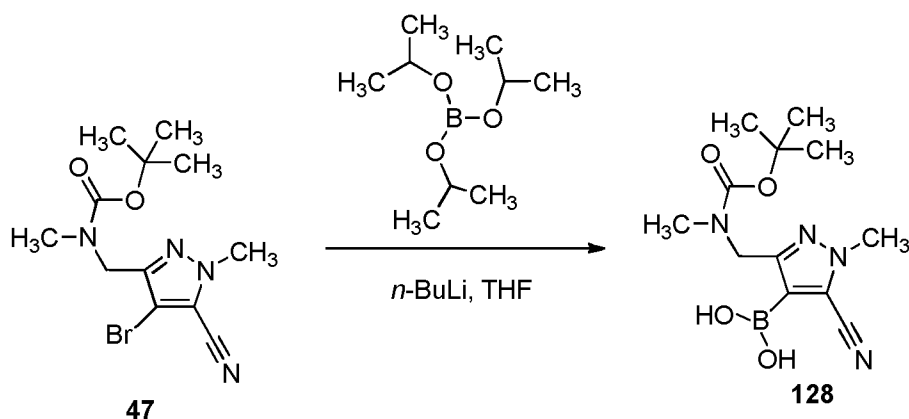


Compusul 30 (18 g) se descompune prin SFC și rezultă compusul 126 (Picul 1) (7,75 g, 86%) și compusul 127 (Picul 2) (7,72 g, 85%) sub formă de substanțe solide galbene. Coloană Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 5 microni), eludarea cu 15% metanol în CO_2 @ 140 bar la un debit de 3 ml/min, se obține Picul 1, timp de retenție 3.76 minute și Picul 2, timp de retenție 4.51 minute..

Compusul 126 (Picul 1): 99 % ee. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (dd, $J = 5.8, 8.8$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.54 (m, 2 H), 6.98 (dt, $J = 3.0, 8.6$ Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.18 - 6.04 (m, 1 H), 1.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 1 H). LCMS m/z 437/439 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

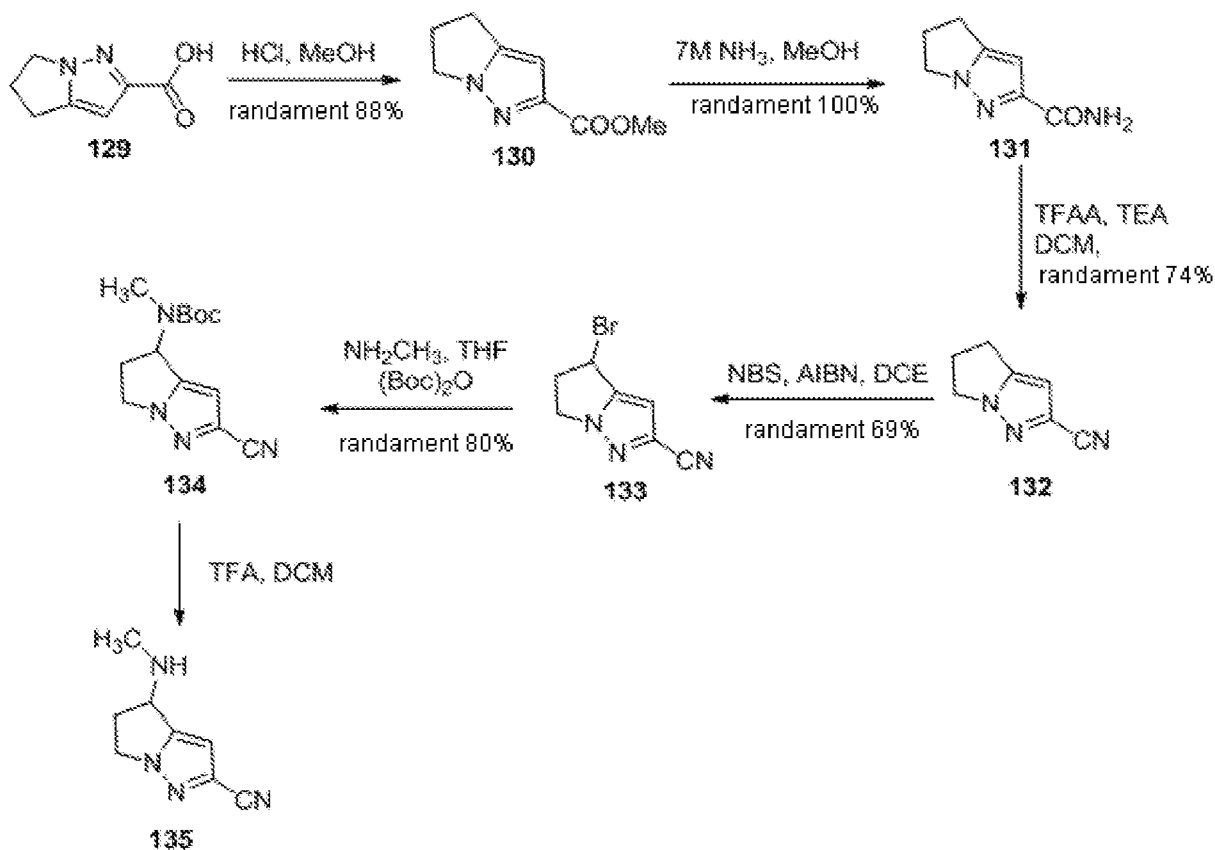
Compusul 127 (Picul 2): > 98% ee. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.86 (dd, $J = 5.8, 8.8$ Hz, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 2 H), 6.97 (dt, $J = 3.1, 8.5$ Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.17 - 6.04 (m, 1 H), 1.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H). LCMS m/z 437/439 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Prepararea acidului (3-[[tert-butoxicarbonil](metil)amino]metil]-5-cian-1-metil-1H-pirazol-4-il)boric (128)



- La o soluție de compus 47 (800 mg, 2,43 mmol) în THF anhidru (30 ml) la -78°C se adaugă $n\text{-BuLi}$ (1,2 ml, 2,5 M în hexan, 3,2 mmol) prin picurare cu ajutorul unei seringi. Amestecul devine de culoare portocalie și se agită la -78°C timp de 30 de minute. O soluție de borat de triizopropil (0,85 ml, 3,64 mmol) în THF (5 ml) se adaugă prin picurare printr-o pâlnie de picurare. Amestecul rezultat se agită la -78°C timp de 30 minute. Se adaugă prin picurare 1N HCl (6 ml) și se elimină baia de răcire. Amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Amestecul se distribuie între acetat de etil/o soluție salină saturată și se extrage cu acetat de etil. Substanțele organice combinate se usucă (MgSO_4), volumul se reduce la minimum cu formarea a 738 mg de reziduu, care introduce în MeOH (17,2 ml), se formează o soluție 0.14M de compus 128, care se utilizează fără purificare ulterioară.

Prepararea 4-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-pirol[1,2-b]pirazol-2-carbonitrilului (135)



Etapă 1:

- O soluție de compus 129 (284 mg, 1,87 mmol) în MeOH (10 ml) se tratează cu 4 picături de HCl concentrat. Amestecul de reacție se încălzește la 50°C timp de 24 ore. Reacția se concentrează și se

distribuie între EtOAc și soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Amestecul de reacție se extrage cu acetat de etil și straturile organice combinate se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează, se obține compusul 130 (273 mg, 88%) sub formă de o substanță solidă aproape albă. LCMS ES *m/z* 167 [M + H]⁺.

5 Etapa 2:

Un amestec de compus 130 (273 mg, 1,64 mmol) în 7M NH₃ în MeOH (5 ml) se încălzește la 80°C într-un tub etanș timp de 20 ore. Amestecul de reacție se concentrează până la o substanță solidă aproape albă, care se dizolvă repetat în 7M NH₃ în MeOH (5 ml) și se încălzește pentru încă 60 de ore. Amestecul de reacție se concentrează, se obține compusul 131 (276 mg, 100%) sub forma de o substanță solidă maronie, care se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS ES *m/z* 152 [M + H]⁺.

Etapa 3:

La o suspensie de compus 131 (248 mg, 1,64 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă TEA (0,686 ml, 4,92 mmol). Amestecul rezultat se răcește până la 0°C și se adaugă TFAA (0,456 ml, 3,28 mmol). După 1,5 ore LCMS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-50% acetat de etil/heptan), se formează 5,6-dihidro-4H-pirazol[1,2-b] pirazol-2-carbonitril, compusul 132 (168 mg, 74%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.70 (s, 1 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 2.89 (t, *J* = 7.33 Hz, 2 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H).

Etapa 4:

Compusul 132 (165 mg, 1,24 mmol), NBS (451 mg, 2,51 mmol) și AIBN (10,2 mg, 0,062 mmol) se combină în DCE (8 ml) și amestecul de reacție se încălzește la 85°C timp de 60 ore. Amestecul de reacție se concentrează cu formarea unei substanțe solide de culoare crem. Se adaugă apă (10 ml) și stratul apos se extrage cu acetat de etil (2x). Substanțele organice se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-30% EtOAc/heptani), se obține compusul 133 (182 mg, 69%) sub forma unui ulei dens de culoare portocalie.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s, 1 H) 5.35 (dd, *J* = 6.82, 1.77 Hz, 1 H) 4.35 - 4.46 (m, 1 H) 4.21 - 4.29 (m, 1 H) 3.28 (ddt, *J* = 14.81, 8.32, 8.32 Hz, 1 H) 2.95 (ddt, *J* = 14.59, 6.76, 1.96 Hz, 1 H).

Etapa 5:

La o soluție răcită de compus 133 (182 mg, 0,858 mmol) în THF (8 ml) se adaugă 2M NH₂CH₃ în THF (1,27 ml). Amestecul se agită la 50°C timp de 14 ore. LCMS indică ~50% finalizare a reacției. Se mai adaugă 4 ml de 2M NH₂CH₃ în THF, iar amestecul format se încălzește la 50°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească, se adaugă (Boc)₂O (281 mg, 1,29 mmol) și reacția se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se distribuie între apă și EtOAc. Faza organică se separă, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează cu formarea unui reziduu cafeniu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-50% acetat de etil/heptan) pentru a da compusul 134 (180 mg, 80%) sub forma de un ulei incolor.

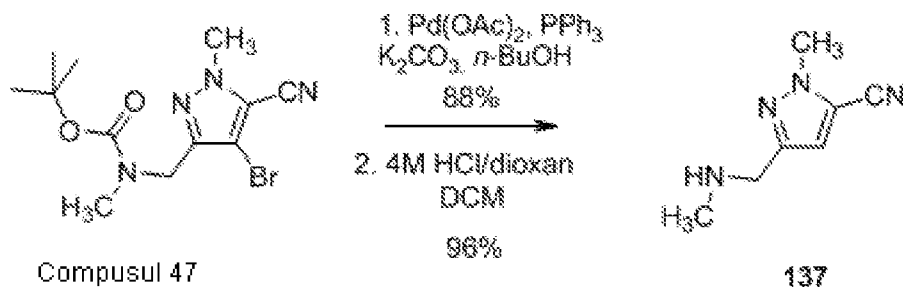
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.44 (d, *J* = 0.76 Hz, 1 H) 5.53 - 5.82 (m, 1 H) 4.33 (ddd, *J* = 11.68, 9.28, 4.55 Hz, 1 H) 4.13 (ddd, *J* = 11.75, 8.72, 6.82 Hz, 1 H) 2.98 (dtd, *J* = 13.58, 8.94, , 4.67 Hz, 1 H) 2.64 (br. s., 3 H) 2.49 (d, *J* = 5.56 Hz, 1 H) 1.43 (s, 9 H). LCMS ES *m/z* 263 [M+H]⁺.

Etapa 6:

La o soluție de compus 134 (180 mg, 0,686 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă TFA (2 ml). Reacția este completă peste 1 oră. Se concentrează pentru a obține compusul 135 (237 mg) ca un ulei galben dens, care se utilizează fără purificare suplimentară. LCMS ES *m/z* 163 [M + H]⁺.

Prepararea 1-metil-3-((metilamino)metil)-1*H*-pirazol-5-carbonitrilului (137)

50



Etapa 1:

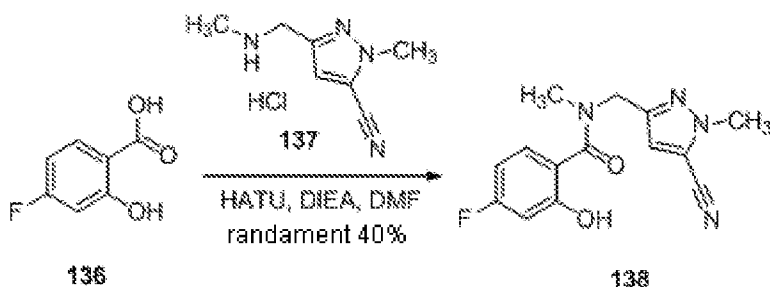
O suspensie de compus 47 (118 g, 358 mmol) în *n*-butanol (1,20 L) se degazează și se plasează într-o atmosferă de azot. Se adaugă apoi K₂CO₃ (99,0 g, 716 mmol), trifenilfosfină (18,7 g, 71,3 mmol) și acetat de paladiu (II) (4,00 g, 17,8 mmol) și amestecul se încălzește timp de 4 ore, atingând 80°C peste 1 oră și se conduce în reflux peste 3 ore. Amestecul se lasă să se răcească la temperatura camerei apoi se diluează cu acetat de etil (1 l) și se spală cu apă (1 l) și o soluție salină saturată (1 l). Stratul organic se usucă (MgSO₄) și se filtrează. Se lasă peste noapte când se formează o mică cantitate de precipitat și amestecul se filtrează și apoi se concentrează în vid, se obțin 117,4 g de ulei brun. Purificarea prin cromatografie pe coloană pe silicagel (10-30% acetat de etil/heptan) rezultă cu compusul intermediar 137A Boc-protejat sub formă de ulei de culoare galbenă (74,8 g, 83,5%). Frațiuni impure sunt combinate cu formarea a 5,98 g de ulei galben, care se purifică ulterior prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 10% EtOAc în heptan crescând polaritatea EtOAc pur. Aceasta rezultă cu încă 3,92 g de compus 137A sub forma unui ulei de culoare galbenă (4,4%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 6.68 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LCMS ES *m/z* 251 [M+H]⁺.

Etapa 2:

O soluție de compus 137 (78,7 g, 314 mmol) în diclormetan (400 ml) se răcește până la 0°C într-o atmosferă de azot și se adaugă o soluție 4M HCl în dioxan (400 ml, 1,6 mol) timp de 5 minute. După agitare la 0°C timp de 30 minute amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de încă 3 ore. Amestecul de reacție se concentrează până la aproximativ 150 ml, se răcește și se filtrează, se spală cu TBME (100 ml). Rezidul se usucă cu aer pentru a obține compusul 137 sub forma unei substanțe solide cristaline incolore (56,12 g, 96%).

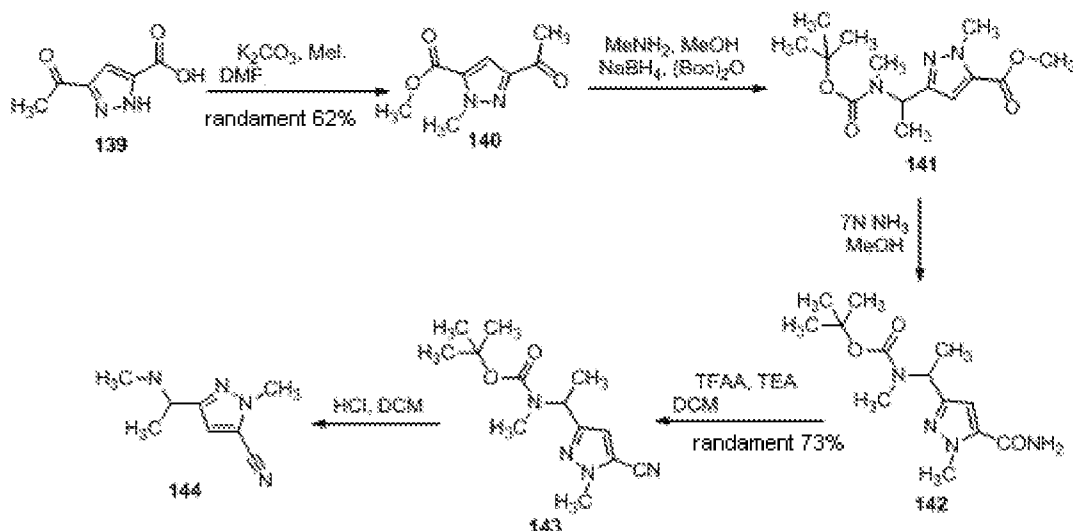
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 9.50 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 151 [M+H]⁺.

Prepararea *N*-[(5-cian-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]-4-fluor-2-hidroxi-*N*-metilbenzamidei (138)

La o soluție de acid 4-fluor-2-hidroxi-benzoic 136 (500 mg, 3,2 mmol), clorură de (5-cian-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N*-metilmetanaminiiu 137 (600 mg, 3,2 mmol) și HATU (1,4 g, 3,5 mmol) în DMF (21 ml) se adaugă DIEA (2,8 ml, 16 mmol). După agitare la temperatura camerei timp de 14 ore soluția se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel eludând cu heptan/acetat de etil (0-75%), se obține compusul 138 (370 mg, 40%) sub formă de o substanță semi-solidă.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 10.08 (s, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.70 - 6.59 (m, 2 H) 4.52 (s, 2 H) 3.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H) 2.86 (s, 3 H). LCMS APCI *m/z* 298 [M+H]⁺.

Prepararea 1-metil-3-[1-(metilamino)etil]-1H-pirazol-5-carbonitrilului (144)



Etapă 1:

La o suspensie agitată de compus 139 (200 mg, 1,3 mmol), carbonat de potasiu (450 mg, 3,26 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă iodură de metil (456 mg, 3,21 mmol) prin picurare la temperatura camerei. Vasul se etanșează și amestecul se încălzește la 50°C timp de 1 oră. LCMS indică consumarea completă a materialului inițial și a 2 produse în raport de ~3:1. Amestecul se distribuie între acetat de etil/o soluție salină saturată. Stratul apos se extrage cu acetat de etil. Substanțele organice combinate se spală cu apă (2x), o soluție salină saturată (1x), se usucă pe MgSO₄ și se reduce până la un volum minim. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, folosind un gradient de 10-75% EtOAc/heptan ca eluant. Se izolează doi izomeri, izomerul major fiind compusul 140 (146 mg substanță solidă albă, 62%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H). Regioizomerul minor (49 mg, 21%)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 7.38 (s, 1 H) 4.24 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H).

Etapă 2:

La o soluție de compus 140 (1,13 g, 6,2 mmol) în metanol (50 ml) se adaugă o soluție de metilamină (3,8 ml, 2 M în THF, 7,6 mmol). Se lasă sub agitare la temperatura camerei timp de 20 ore. La amestecul de reacție se adaugă NaBH₄ (235 mg, 6,21 mmol). Inițial se observă o degajare puternică de gaz, care încetează peste ~ 30 de minute. LCMS indică conversia completă a aminei. La amestecul rezultat se adaugă (Boc)₂O (2 g, 9,1 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul se concentrează până la sec. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, folosind un gradient de 10-75% EtOAc/heptan ca eluant. Frațiunile dezirabile se reunesc și se concentrează pentru a da compusul 141 (1,6 g, ~ 85% pur) sub formă de ulei. Acest material se utilizează direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 6.67 (s, 1 H) 5.26 (q, *J* = 7.05 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 1.43 (d, *J* = 7.30 Hz, 12 H).

Etapă 3:

Compusul 141 (1,6 g, 5,4 mmol) se dizolvă în 7M amoniu în metanol (20 ml). Vasul se etanșează și amestecul se încălzește la 50°C timp de 5 zile. LCMS indică conversia completă a produsului dezirabil. Amestecul se concentrează pentru a obține compusul 142 (1,496 g ~ 85% pur) sub formă de rășină. Acest material se utilizează direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 7.38 (br. s., 2 H) 6.69 (s, 1 H) 5.26 (q, *J*=6.97 Hz, 1 H) 4.01 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 1.44 (s, 9 H) 1.41 (d, *J*=7.05 Hz, 3 H).

Etapa 4:

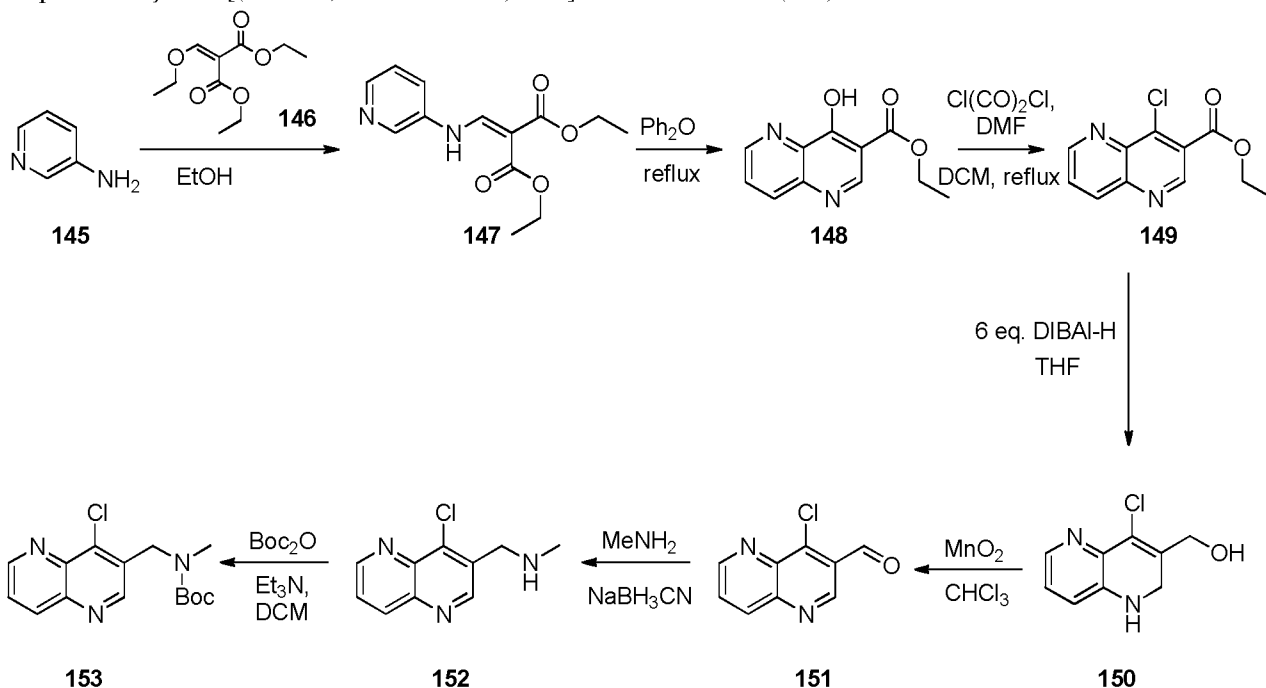
La o suspensie de compus 142 (1.496g, 5,3 mmol) în diclormetan (20 ml) se adaugă trietilamină (2,2 ml, 15,9 mmol). Suspensia rezultată se răcește până la -10°C și se adaugă o soluție de anhidridă trifluoracetică (1,5 ml, 10,6 mmol) în diclormetan (10 ml) prin picurare timp de 20 minute. După finalizarea adității, amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 1 oră. Amestecul se distribuie între diclormetan și o soluție apoasă de NaHCO_3 . Stratul apos se extrage cu diclormetan (2x). Substanțele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă pe MgSO_4 și se concentrează pentru a da un ulei galben închis. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, folosind un gradient de 10-75% acetat de etil/heptan ca eluant. Fracțiunile dezirabile se concentrează, se obține compusul 143 (1,026 g, 73%) sub formă de o substanță solidă albă.

^1H RMN (400 MHz, 80°C , $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.90 (s, 1 H) 5.27 (q, $J=7.13$ Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 1.37 - 1.51 (m, 12 H).

Etapa 5:

La o soluție de compus 143 (300 mg, 1,14 mmol) în diclormetan (4,5 ml) se adaugă o soluție de HCl în dioxan (4M, 4,5 ml). După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, soluția rezultată se reduce până la un volum minim. Reziduul se concentrează din toluen și se usucă la 50°C într-un cuptor cu vid timp de 1,5 ore pentru a da compusul 144 (228 mg, cant) sub formă de o substanță solidă albă. Materialul se utilizează direct în etapa următoare fără purificare.

^1H RMN (400 MHz, 80°C , $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (br. s., 2 H) 7.30 (s, 1 H) 4.42 (q, $J=6.88$ Hz, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 1.59 (d, $J=6.80$ Hz, 3 H).

Prepararea *terț*-butil [(4-clor-1,5-naftiridin-3-il)metil]metilcarbamatului (153)

Etapa 1:

Un amestec de compus 145 (35 g, 0,372 moli) și compus 146 (96,5 g, 0,447 mol) în EtOH (300 ml) se conduce în reflux peste noapte. TLC (PE/EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid, se formează un reziduu. Se adaugă eter de petrol (200 ml) și apoi se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul se filtrează pentru a obține compusul 147 (95 g, 97%) sub formă de o substanță solidă aproape albă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11.03-11.00 (d, 1H), 8.50-8.41 (m, 3H), 7.49-7.47 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 4H), 1.62-1.18 (m, 6H).

Etapa 2:

La un solvent de Ph₂O (200 ml) condus în reflux se adaugă în porții compusul 147 (30 g, 0,113 mol). După adăugare, amestecul rezultat se agită între 250 ~ 260°C timp de 30 minute. TLC (PE/EtOAc 1/1) indică consumul complet al materialului inițial. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și apoi se toarnă în acetat de etil (200 ml). Amestecul se filtrează și filtratul umed se spală cu EtOH (50 ml), EtOAc (50 ml) și eter de petrol (50 ml), se obține compusul 148 (11 g, 45%) sub formă de o substanță solidă brună.

Etapa 3:

La o suspensie de compus 148 (12 g, 55 mmol) și DMF (5 ml) în DCM (200 ml) se adaugă prin picurare clorură de oxalil (20 ml) la 0°C. După adăugare amestecul rezultat se conduce în reflux timp de trei ore. TLC (PE/EtOAc 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se toarnă în apă cu gheață cu precauție. Amestecul se concentrează în vid pentru a elimina DCM. Amestecul se extrage cu MTBE (500 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (100 ml x 2), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, PE/EtOAc 5/1), se obține compusul 149 (6 g, 46%) sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 9.17-9.16 (d, 1H), 8.49-8.16 (d, 1H), 7.81-7.78 (t, 1H), 4.56-4.51 (q, 2H), 1.50-1.47 (m, 3H).

Etapa 4:

La o soluție de compus 149 (4 g, 16,9 mmol) în THF uscat (100 ml) se adaugă prin picurare DIBAL-H (101,4 ml, 101,4 mmol, 1 M în toluen) la 0°C. După adăugare amestecul rezultat se agită la această temperatură timp de 3 ore. TLC (PE/EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se stinge cu o soluție apoasă saturată de Na₂SO₄ (100 ml) la 0°C și se agită la această temperatură timp de 30 minute și apoi la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul se filtrează. Filtratul umed se spală cu EtOAc (100 ml x 5). Filtratele reunite se spală cu o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cristalizare din DCM (10 ml), se obține compusul 150 (2,5 g, 75,1%) sub formă de o substanță solidă galbenă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.95 (d, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.75-6.68 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79-3.71 (brs, 1H), 1.70-1.63 (brs, 1H)

Etapa 5:

Un amestec de compus 150 (2,5 g, 12,7 mmol) și MnO₂ (10 g, 115 mmol) în CHCl₃ (100 ml) se conduce în reflux peste noapte. TLC (PE / EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul umed se spală cu DCM (20 ml x 5). Filtratele combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a se obține compusul 151 (2,1 g, 86%) sub formă de o substanță solidă aproape albă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.80 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.19-9.11 (m, 1H), 8.51-8.44 (m, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H).

Etapa 6:

Un amestec de compus 151 (2,7 g, 14,02 mmol), MeNH₂.HCl (1,9 g, 28,04 mmol), MgSO₄ (5 g) și Et₃N (2,83 g, 158,04 mmol) în metanol (50 ml) se agită la temperatura camerei peste noapte. La amestecul menționat se adaugă apoi NaBH₃CN (2,5 g, 42,06 mmol) și se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. TLC (PE/EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid pentru a se obține compusul brut 152, care se utilizează în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară.

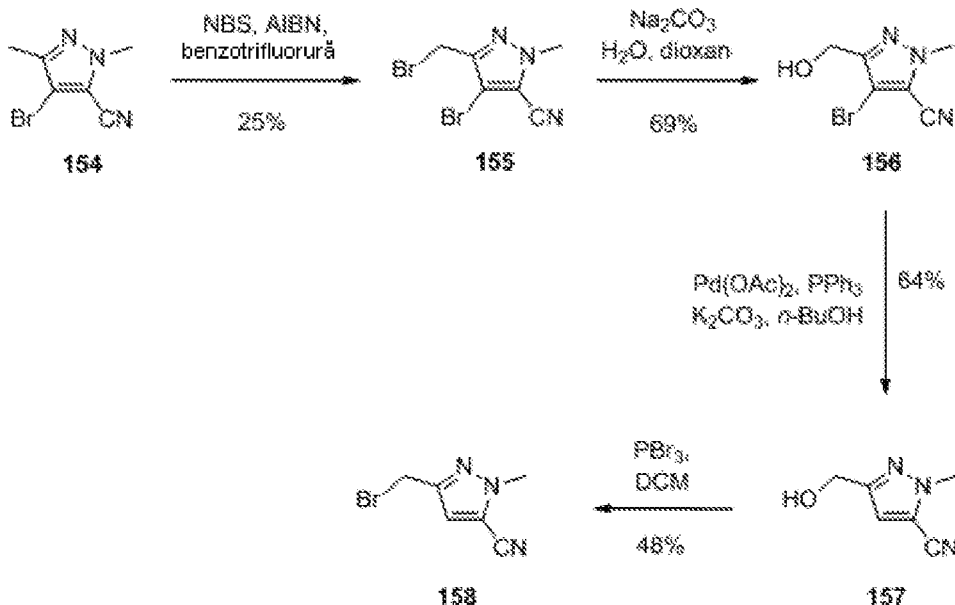
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11-9.10 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).

Etapa 7:

La o soluție de compus brut 152 (~ 14,02 mmol) și (Boc)₂O (6,1 g, 28,06 mmol) în DCM (100 ml) se adaugă în picături Et₃N (2,86 g, 28,04 mmol) la temperatura camerei peste noapte. După adăugare amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. TLC (PE/EtOAc 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid, se formează un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (PE/EtOAc 3/1, R_f, 0,15), se obține compusul 153 (1,7 g, 36% în două etape) sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10-9.09 (d, 1H), 8.88-8.86 (d, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 4.87-4.83 (d, 2H), 2.99-2.93 (d, 3H), 1.51-1.47 (d, 9H). LCMS m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea 3-(brommetil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilului (158)



5

Etapă 1:

Compusul 154 (25,0 g, 124,9 mmol) se dizolvă în benzotrifluorură (300 ml), NBS (31,1 g, 174,9 mmol) și AIBN (0,25 g, 1,53 mmol) la 45°C. Temperatura se ridică apoi până la 80°C și amestecul de reacție se încălzește timp de o oră. Se adaugă suplimentar AIBN (0,25 g, 1,53 mmol) și încălzirea se continuă peste noapte. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se elimină solventul în vid pentru a da o rășină galbenă. Rășina se introduce repetat în DCM (300 ml) și substanțele solide restante se elimină prin filtrare. Filtratul se concentrează și se adaugă MeOH rece la un ulei galben. După aflare la 0°C timp de două ore, rezultă o substanță solidă incoloră, care se colectează prin filtrare și se spală cu MeOH rece (2 x 20 ml). Substanța solidă apoi se recrystalizează din metilciclohexan pentru a obține compusul 155 sub formă de o substanță solidă incoloră (9,4 g, randament 25%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,42 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).

Etapă 2:

Compusul 155 (16,0 g, 57,36 mmol) se dizolvă în dioxan (200 ml) și se adaugă o soluție de Na_2CO_3 (30,4 g, 286,8 mmol) în H_2O (200 ml) și amestecul bifazic se încălzește la 60°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și dioxanul se elimină sub vid. Reziduul se distribuie între DCM (150 ml) și o soluție salină saturată (100 ml) și se separă fazele. Faza apoasă se extrage cu DCM (3 x 50 ml) și extractele organice combinate se usucă deasupra MgSO_4 și se concentrează pentru a da un ulei galben. Uleiul brut se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel (1:3 EtOAc:heptan până la 1:1 EtOAc:heptan), se obține compusul 156 sub formă de o substanță solidă incoloră (8,60 g, randament 69%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H).

Etapă 3:

Compusul 156 (8,60 g, 39,81 mmol) se dizolvă în n-butanol (90 ml) și se adaugă PPh_3 (2,09 g, 7,97 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (440 mg, 1,96 mmol) și K_2CO_3 (11,0 g, 79,6 mmol) și amestecul de reacție se încălzește în reflux timp de 4 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (150 ml) și se spală cu o soluție saturată de NaHCO_3 (100 ml) și o soluție salină saturată (100 ml). Faza organică se usucă pe MgSO_4 și se concentrează cu formare de un ulei galben. Uleiul brut se purifică

30

prin cromatografie pe coloană cu silicagel (1:1 EtOAc:heptan), se obține compusul 157 sub formă de o substanță solidă incoloră (3,49 g, 64%).

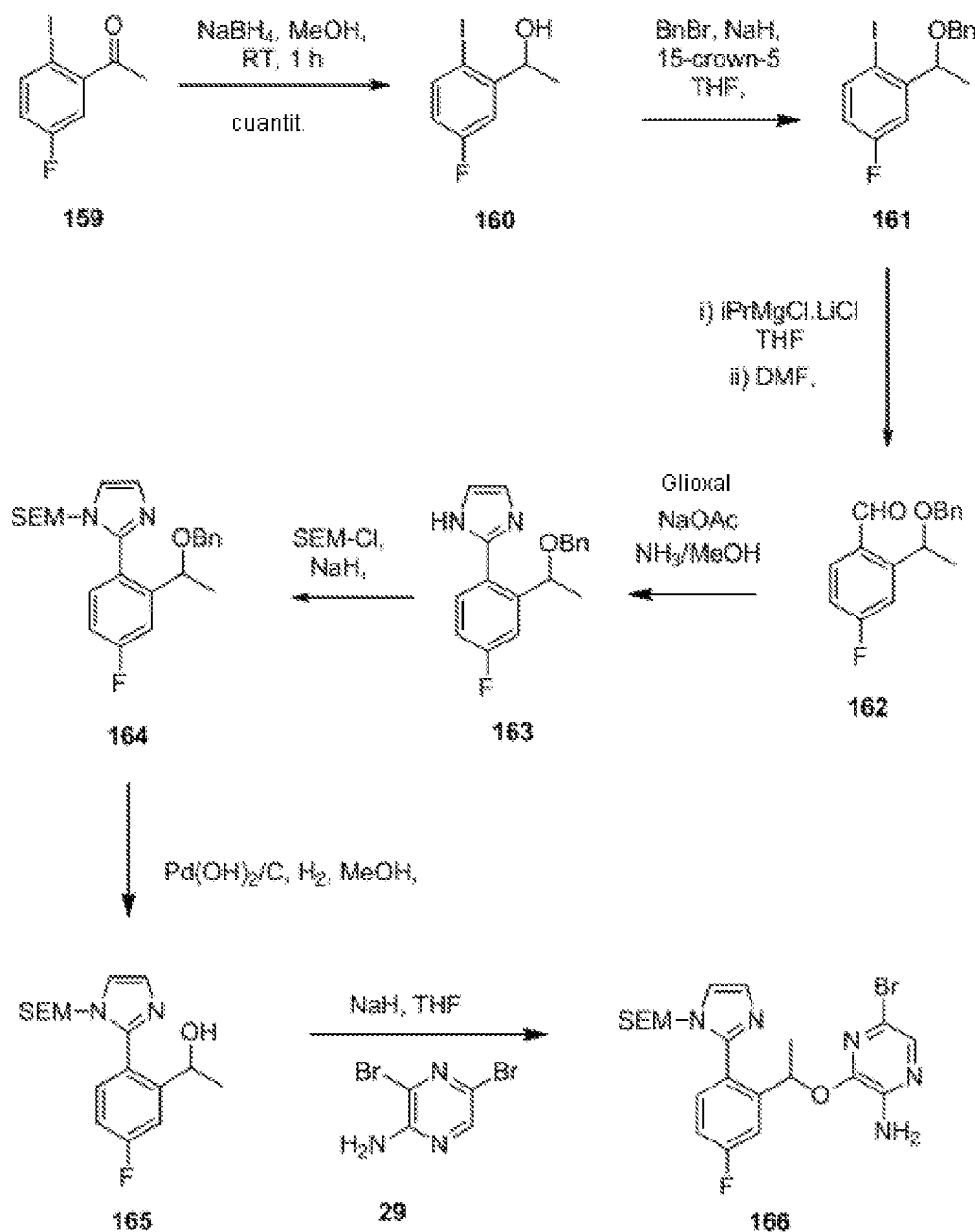
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H).

5 Etapa 4:

Compusul 157 (3,47 g, 25,30 mmol) se dizolvă în DCM (50 ml) și se răcește până la 0°C . Se adaugă PBr_3 (3,12 ml, 32,89 mmol) prin picurare, se formează o suspensie albă, care se agită la temperatura camerei peste noapte. Soluția rezultată conține o rășină de culoare galben pală, care se diluează cu DCM (30 ml) și se stinge prin adăugarea cu precauție a H_2O (20 ml) și se neutralizează cu soluție saturată de NaHCO_3 . Fazele se separă și faza apoasă se extrage cu DCM (2 x 60 ml). Extractele combinate cu DCM se usucă pe MgSO_4 și se concentrează pentru a da un ulei galben. Uleiul brut se purifică prin cromatografie pe coloană cu silicagel (1: 1 DCM:heptan), se obține compusul 158 ca un ulei incolor.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

15 Prepararea 5-brom-3-{1-[5-fluor-2-(1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-imidazol-2-il)fenil]etoxi}pyrazin-2-aminei (166)



Etapa 1:

Reacția se realizează în 2 loturi de 50 g fiecare cu adăția în porții a NaBH_4 . La o soluție răcită (baie de gheață) de compus 159 (100 g, 379 mmol) în THF (800 ml) și MeOH (400 ml) se adaugă în porții (2 g fiecare) NaBH_4 (28,7 g, 757 mmol) timp de 2 ore (se observă eliminare puternică de gaz). Amestecul de

- 5 reacția se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Analiza TLC indică finalizarea reacției. Reacția se stinge cu o soluție apoasă de NH_4Cl (300 ml). Amestecul se extras cu EtOAc (500 ml), substanțele organice se separă și se spală repetat cu NH_4Cl (300 ml), apă (1x 300 ml), apoi cu o soluție salină saturată (1x 400 ml). Substanțele organice combinate se usucă (MgSO_4) și solvenții se elimină în vid, se obține compusul 160 (104,1 g, cant) sub forma unui ulei galben pal.
- 10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.71-4.76 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

Etapa 2:

O soluție de compus 160 (119,7 g, 450 mmol) în THF (300 ml) se adaugă printr-o palnie într-o

- 15 suspensie răcită cu hidrură de sodiu (60% din greutate, 19,8 g, 495 mmol) în THF (500 ml) (timpul de adăție - ~1 oră). Se adaugă 15-crown-5 r (13,3 ml, 67,5 mmol) și reacția se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. După 2 ore se adaugă o soluție de BnBr (51 ml, 427 mmol) în THF (300 ml) (~ 20 min, o reacție exotermă nesemnificativă se observă până la ~ 40°C). Amestecul de reacție se lasă sub agitare la temperatura camerei peste noapte, apoi se stinge cu NH_4Cl (200 ml).
- 20 Amestecul se diluează cu EtOAc (200 ml), substanțele organice se separă, apoi se spală repetat cu NH_4Cl (200 ml), apă (300 ml), apoi cu o soluție salină saturată (2 x 300 ml). Substanțele organice combinate se usucă (MgSO_4), solvenții se elimină în vid, se formează un ulei portocaliu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: heptan/EtOAc - 99:1 până la 8:2), se obține compusul 161 (144,3 g, 90%) sub forma unui lichid incolor.
- 25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 7.53 – 7.24 (m, 6H), 7.00 (td, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.63 (qd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

Etapa 3:

O soluție de compus 161 (50 g, 140 mmol) în THF (500 ml) se răcește până la -45°C (T internă). Se adaugă o soluție de i-PrMgCl.LiCl (1,3 M în THF, 121 ml, 160 mmol) printr-o pâlnie (perioada de adăție ~ 20 min) cu menținerea T reacției interne între -40 și -50°C. După agitare timp de 1 oră, se formează o suspensie albă. După încă o oră se adaugă o soluție de DMF (15,5 ml, 201 mmol) în THF (100 ml) (adăție ~ 30 min). Amestecul de reacție transparent format se lasă să se încălzească lent până la temperatura

- 35 camerei. După 16 ore amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil (200 ml), se spală cu NH_4Cl (3x 300 ml), apoi cu o soluție salină saturată (2 x 400 ml). Substanțele organice combinate se usucă cu MgSO_4 și solvenții se elimină în vid, se formează 2-(1-(benziloxi)etil)-4-fluorobenzaldehida compusul 162 (37,9 g, cant) sub forma unui ulei galben pal, care se utilizează în etapa următoare fără purificare.
- 40 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.19 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.6, 5.9$ Hz, 1H), 7.62 – 7.16 (m, 8H), 5.61 – 5.38 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

Etapa 4:

Gloxxal (88,2 ml, 771.6 ml), urmat de NaOAc (95,5 g, 701.5 mmol), se adaugă la o soluție răcită (baie de gheață) de compus 162 (38,22 g, 140,3 mmol) în MeOH (100 ml). După agitare timp de 5 minute se

- 45 adaugă o soluție 7N NH_3 în MeOH (425 ml) și amestecul format se agită la 0°C pentru încă 10 minute înainte de a fi sigilat într-o autoclavă și se încălzește la 120°C timp de 5 ore. Amestecul de reacție apoi se răcește până la temperatura camerei, solvenții se elimină în vid pentru a da o pastă neagră. Aceasta se dizolvă repetat în DCM (600 ml), apoi se spală cu o soluție 1:1 NH_4Cl /soluție apoasă 1M de HCl (2 x 500 ml), apoi cu o soluție salină saturată (1x 500 ml). Materialele organice combinate se usucă (MgSO_4),
- 50 solventul se elimină în vid și reziduul (adsorbit pe celite) se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: heptan/EtOAc - 9:1 până la 1:1). Substanțele solide brune izolate se purifică în continuare prin suspendare într-o cantitate minimă de acetat de etil, urmată de filtrare. După uscare sub vid, se izolează compusul 163 (16,2 g, 39%) sub formă de o substanță solidă aproape albă.

- 55 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 10.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 8H), 5.47 (s, 1H), 4.43 – 4.12 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H). LCMS ES m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5:

NaH (60% din greutate, 2,23 g, 55,7 mmol) se adaugă în porții la o soluție răcită (baie de gheață) de compus 163 (14 g, 47,2 mmol) în THF (250 ml). Amestecul se agită pentru 30 de minute înainte de adăția

SEM-CI (9.28 ml, 55.7 mmol) în picături. Amestecul format se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. După 6 ore, amestecul de reacție se plasează sub o baie de gheață, apoi se stinge prin adăugarea lentă a apei (150 ml), apoi se diluează cu EtOAc. Fazele se separă și stratul apos se extrage repetat cu EtOAc (2x 100 ml). Substanțele organice combinate se usucă (MgSO₄) și solvenții se elimină în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: heptan/EtOAc - 7:3 până la 1:1), se obține compusul 164 (32 g, 70%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.36-7.49 (m, 2H), 7.34 – 7.18 (m, 7H), 7.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.22 – 5.05 (m, 2H), 4.57 (qd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.12 (m, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.63 (m, 2H), -0.08 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 427 [M+H]⁺.

Etapa 6:

La o soluție agitată de compus 164 (24 g, 56,3 mmol) în MeOH (375 ml) se adaugă 20% din greutate de Pd(OH)₂/C (5 g), iar amestecul format se încălzește la 50°C sub o atmosferă de H₂ (30 psi) timp de 6 ore la temperatura camerei, apoi timp de 16 ore. Amestecul de reacție se filtrează printr-un strat de celite, filtratele se spală cu metanol. Lichidele inițiale se concentrează în vid și reziduu format se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: heptan/EtOAc - 3:1 până la 1:1), se obține compusul 165 (18,19 g, 96%) ca un ulei galben pal. Acesta se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

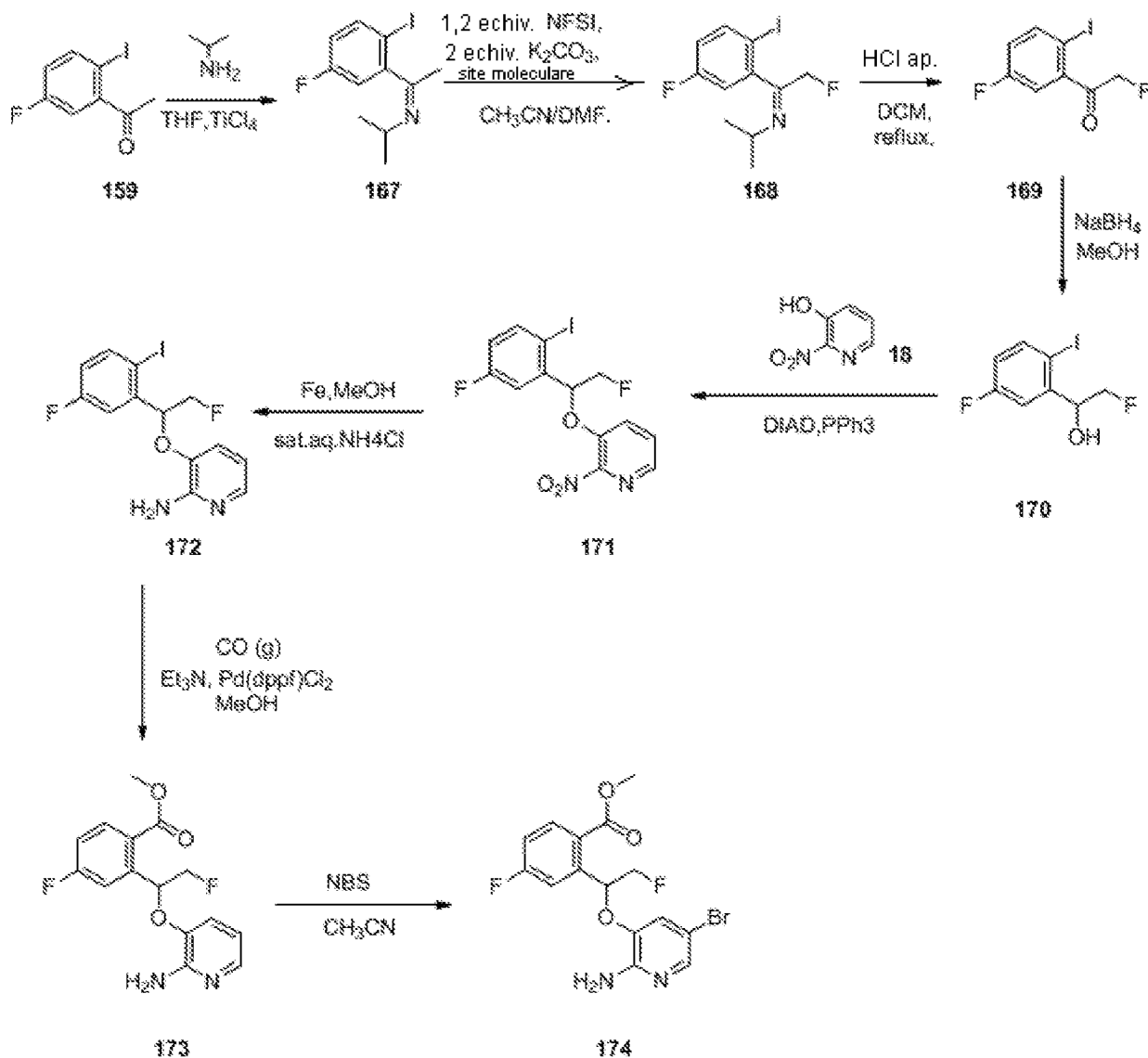
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.16 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.68-4.74 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.83 – 0.73 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 337 [M+H]⁺.

Etapa 7:

O soluție de compus 165 (18,19 g, 54,06) în THF (200 ml) se răcește sub o baie de gheață înainte de adăugarea NaH (60% din greutate, 2,59 g, 64,87 mmol) (în trei porții). După agitare timp de 30 minute, amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Se adaugă o soluție de compus 29 (16,4 g, 64,87 mmol) în THF (50 ml) printr-o pâlnie de adăugare. Amestecul de reacție se încălzește la 60°C timp de 16 ore, apoi se răcește până la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu EtOAc (300 ml), apoi se spală cu apă (2 x 300 ml). Substanțele organice se usucă (MgSO₄) și solvenții se elimină în vid cu formarea unei substanțe solide brute de culoare întunecată. Acestea se purifică prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (eluant: heptan EtOAc - 9:1 până la 1:1), se obține compusul 166 (19,36 g, 70%) sub formă de o substanță solidă aproape albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 (dd, *J* = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 3H), 7.29 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.08 – 5.89 (m, 1H), 5.32 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.48 (m, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (ddd, *J* = 10.1, 6.2, 2.5 Hz, 2H), -0.00 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 508/509 [M+H]⁺.

Prepararea metil 2-{1-[(2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-2-fluoretil}-4-fluorbenzoatului (174)



Etapa 1:

La o soluție de compus 159 (40 g, 0,153 mol) și izopropilamină (36,2 g, 0,613 mol) în THF uscat (500 ml) se adaugă TiCl_4 (10 ml) în picături la 0°C . După aditia amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/ EtOAc 10/1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează. Filtratul se toarnă într-o soluție 0,5 M NaOH (500 ml). Stratul organic se separă, iar stratul apos se extrage cu EtOAc (200 ml x 3). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (200 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează, se obține compusul 167 (43 g, 93,5%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

Etapa 2:

La un amestec de NFSI (25 g, 79,4 mmol), K_2CO_3 (18,4 g, 132,4 mmol) și site moleculare de 4Å (25 g) în CH_3CN uscat/ DMF (250 ml/50 ml) agitat la 0°C sub nitrogen timp de 15 minute se adaugă compusul 167 (20 g, 66,2 mmol). După adăugare amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de două zile. TLC (eter de petrol/ EtOAc = 10:1) indică consumul a 90% de compus 167. La amestecul de reacție se adaugă Et_3N (5 ml) la 0°C și amestecul se agită pentru încă 15 minute. Amestecul se filtrează. Filtratul toarnă în soluție 0,5 M NaOH (300 ml). Stratul organic se separă, iar stratul apos se extrage cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează, se obține compusul 168 (20 g, 95%) sub formă de ulei brun, care se utilizează direct fără purificare suplimentară.

Etapa 3:

La o soluție de compus 168 (27,8 g, 86,3 mmol) în CH_2Cl_2 / H_2O (250 ml/200 ml) se adaugă HCl concentrat (50 ml). După adăugare amestecul se conduce în reflux timp de 1 oră. TLC (eter de petrol:EtOAc = 50:1) indică că reacția este completă. Amestecul se răcește până la temperatura camerei. Stratul organic se separă, iar stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 (200 ml x 3). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Reziduul se purifică prin HPLC preparativă cu fază inversă, se obține compusul 169 (13 g, 54%) sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă.

Etapa 4:

La o soluție de compus 169 (13 g, 45,9 mmol) în MeOH (100 ml) se adaugă NaBH_4 (3,4 g, 91,9 moli) în porții la 0°C. După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol:EtOAc = 10:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează. Reziduul se diluează cu H_2O (100 ml) și se extrage cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a obține compusul 170 (13 g, 100%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

Etapa 5:

La o soluție agitată de compus 170 (4,5 g, 15,8 mmol), compus 18 (2,23 g, 15,8 mmol) și PPh_3 (5,59 g, 22 mmol) în THF anhidru (80 ml) se adaugă prin picurare DIAD (4,4 g, 0,22 mmol) la 0°C. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol:EtOAc 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid și reziduul se purifică prin cromatografie în coloană pe silicagel (eter de petrol:EtOAc 20:1 până la 10:1), se obține compusul 171 (5 g, 78%) sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă.

Etapa 6:

O suspensie de compus 171 (6 g, 14,7 mmol) și Fe (3,3 g, 59 mmol) în MeOH (80 ml) și o soluție apoasă de NH_4Cl (80 ml) se conduce în reflux timp de 2 ore. TLC (eter de petrol:EtOAc = 2:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează pentru a da o soluție apoasă, care se extrage cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol:EtOAc 1,6 ~ 3,1, se obține compusul 172 (5 g, 91%) sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă.

Etapa 7:

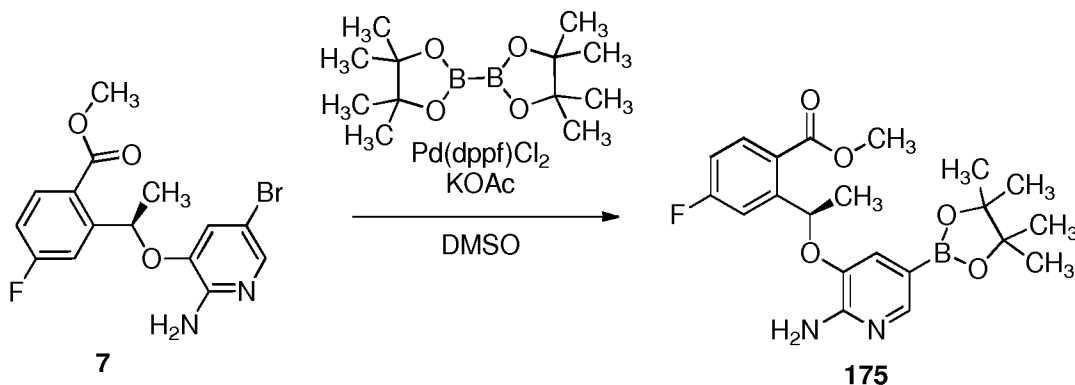
Un amestec de compus 172 (5 g, 13,3 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (1,15 g, 1,33 mmol) și TEA (2,65 g, 26,5 mmol) în metanol (100 ml) se etanșează sub CO (4 bar) la 100°C timp de 16 ore. TLC (eter de petrol:EtOAc = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează cu formarea unui reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe gel de silice (eter de petrol:EtOAc de la 8:1 până la 6:1), se obține compusul 173 (3,5 g, 84%) sub formă de o substanță solidă brun deschisă.

Etapa 8:

La o soluție agitată de compus 173 (3,5 g, 11,3 mmol) în CH_3CN (50 ml) se adaugă în picături o soluție de NBS (2 g, 11,3 mmol) în CH_3CN (30 ml) la 0°C. După adăugare amestecul de reacție se agită la această temperatură timp de 30 minute. TLC (eter de petrol:EtOAc = 1:1) indică că reacția este completă. Amestecul se diluează cu EtOAc (200 ml), se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (50 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (50 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol:EtOAc 3:1), se obține compusul 174 (3,5 g, 79%) sub formă de o substanță solidă de un brun pal.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17-8.22 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37-7.40 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45-6.51 (m, 1H), 4.85-4.9 (s, 2H), 4.59-4.76 (m, 2H), 4.01 (s, 3H). LCMS m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

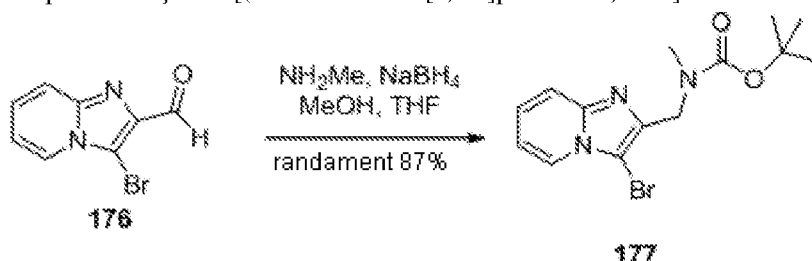
Prepararea metil 2-[(1R)-1-{[2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]oxi}etil]-4-fluorbenzoatului (175)



Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 45 se utilizează pentru prepararea compusului **175**.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (dd, *J* = 8.80, 5.87 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 10.56, 2.35 Hz, 1 H), 7.25 (td, *J* = 8.36, 2.64 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.36 (s, 2 H), 6.26 (q, *J* = 6.46 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.57 (d, *J* = 5.87 Hz, 3 H), 1.21 (d, *J* = 5.87 Hz, 12 H).

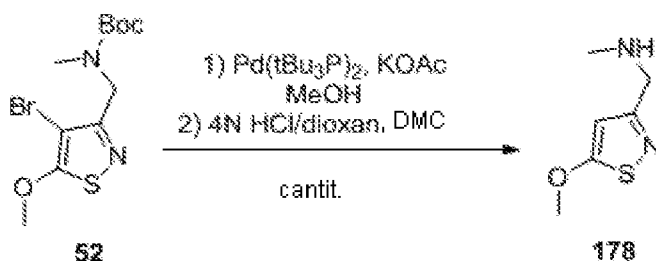
Prepararea *terț*-butil [(3-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)metil]metilcarbamatului (**177**)



La o soluție de compus **176** (0,5 g, 2,22 mmol) în MeOH (20 ml) se adaugă o soluție de metil amină (2M în THF, 1,33 ml, 2,67 mmol). Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. La amestecul de reacție se adaugă NaBH₄ (84 mg, 2,22 mmol). Se observă degajare de gaz viguroasă. Degajarea de gaz încetează după 30 de minute. LCMS indică conversia completă a aminei. Se adaugă dicarbonat de di-*terț*-butil (735 mg, 3,33 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. LCMS arată conversia completă la produsul dorit. Soluția se concentrează și reziduul se purifică prin Biotage (cartuș 40+S), folosind un gradient de 10-75% acetat de etil/heptan ca eluant, se obține compusul **177** (654 mg, 86,5%) sub formă de ulei. HRMN se efectuează la 80°C.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.21 - 8.44 (m, 1 H), 7.50 - 7.64 (m, 1 H), 7.27 - 7.43 (m, 1 H), 6.96 - 7.14 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 1.42 (s, 8 H).

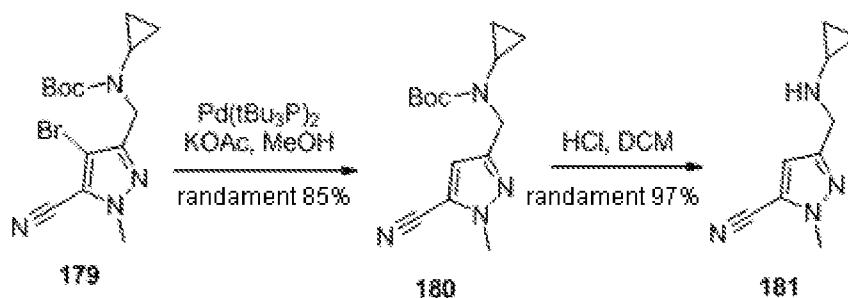
Prepararea 1-(5-metoxi-1,2-tiazol-3-il)-*N*-metilmetanaminei (**178**)



Un flacon cu microunde ermetic de 20 ml cu o soluție de compus **52** (340 mg, 1,01 mmol), KOAc (297 mg, 3,02 mmol) și Pd (PtBu₃)₂ (52,7 mg, 0,101 mmol) în MeOH (5 ml) se încălzește în cuptorul cu microunde timp de 45 min la 100°C. Se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se dizolvă în DCM (2,50 ml) apoi în 4 N HCl în dioxan (2,52 ml, 10,1 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei și se concentrează sub vid, se obține compusul **178** (196 mg, cantitativ) sub formă de o substanță solidă.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (br. s., 2 H), 6.92 (s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H).

Prepararea 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrilului (181).



5 Etapa 1:

La o soluție de compus 179 (1,50 g, 4,22 mmol) în MeOH degazat se adaugă KOAc (1,24 g, 3,00 mmol) și Pd($t\text{Bu}_3\text{P}$)₂ (220 mg, 0,10 mmol). Se încălzește până la 120°C într-un cuptor cu microunde timp de 1 oră. Amestecul de reacție se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană (0-40% EtOAc/heptani) pentru a obține compusul 180 (990 mg, 85%) sub formă de ulei transparent.

10

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 6.91 (s, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.49 - 2.43 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 0.72 - 0.53 (m, 4 H)

Etapa 2:

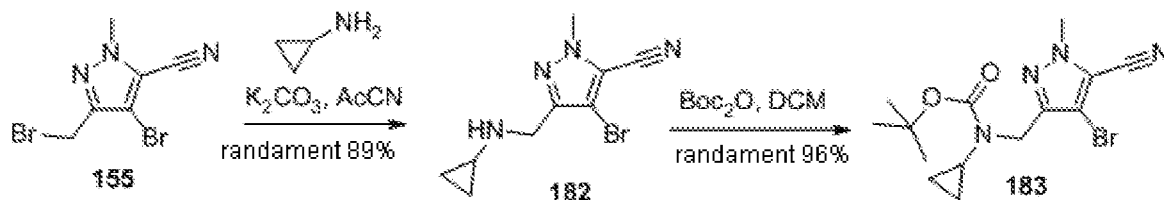
15

La o soluție de compus 180 (990 mg, 3,58 mmol) în DCM (9 ml) se adaugă 4 N HCl în dioxan (8,96 ml, 35,8 mmol). Suspensia se agită timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi amestecul de reacție se concentrează sub vid pentru a obține compusul 181 (739 mg, 97%) sub formă de o substanță solidă albă.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (br. s., 2 H), 7.33 (s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.66 (tt, $J = 3,8, 7,4$ Hz, 1 H), 0.95 - 0.83 (m, 2 H), 0.77 - 0.66 (m, 2 H).

20

Prepararea *tert*-butil [(4-brom-5-cian-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]ciclopropil-carbamatului (183).



Etapa 1:

Ciclopropilamina (31.07 g, 544 mmol) se diluează în acetonitril (30 ml), apoi se adaugă carbonat de potasiu (8,4 g, 61 mmol), urmat de compusul 155 (8,5 g, 279 mmol) dizolvat în acetonitril (30 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. La amestecul de reacție se adaugă EtOAc (400 ml) și apă (80 ml). Fazele se separă, apoi faza organică se evaporă pentru a elimina excesul de ciclopropilamină. La compusul brut se adaugă EtOAc (400 ml) și o soluție apoasă de 1 M HCl (80 ml). În faza apoasă se ajustează un pH 7 cu o soluție apoasă 1M NaOH și se extrage cu EtOAc (3x 400 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și solvenții se elimină sub presiune redusă pentru a obține compusul 182 sub formă de o substanță solidă galben pală (6,95 g, randament 89%).

25

30

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.99 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.05 (tt, 1H, $J = 6.65, 3.53$ Hz), 0.34 (td, 2H, $J = 4.06, 6.43$ Hz), 0.23 - 0.19 (m, 2H), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.06 - 258.14$ (1/1)

Etapa 2:

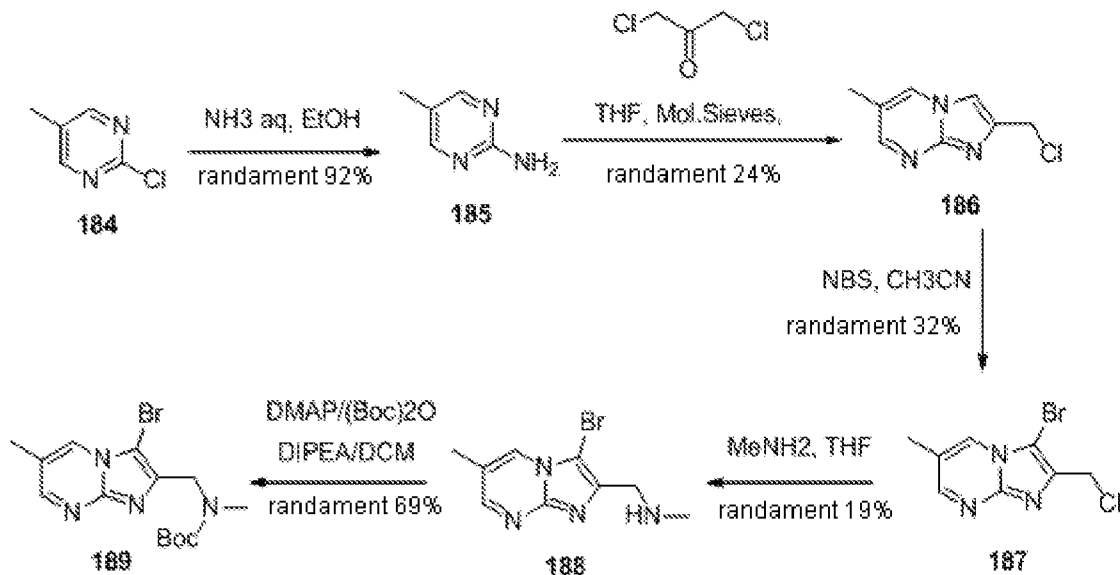
35

Compusul 182 (6,95 g, 27,2 mmol, 1 echiv.) se dizolvă în diclorometan (90 ml, 0,3 M), apoi se adaugă anhidridă de Boc (5,94 g, 27,2 mmol, 1 echiv.) într-o porție mică. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 60 ore. Solvenții se elimină în vid. Materialul brut se combină cu amestecul

de reacție la o scară mai mică (792 mg) și se purifică prin flash cromatografie, se obține compusul 183 sub formă de o substanță solidă albă (10,29 g, randament 96%, 97% puritate prin LC-MS).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.35 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.42 (tt, J = 6.6, 4.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 8H), 0.63 (ddt, J = 5.1, 3.4, 2.1 Hz, 4H). $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}] = 255.01 - 256.99$ (1/1).

5 Prepararea tert-butil((3-brom-6-metilimidazo[1,2-a]pyrimidin-2-il)metil)(metil)-carbamatului (189).



Etapa 1:

10 La o soluție de compus 184 (10,0 g, 77,79 mmol) în IMS (100 ml) se adaugă amoniac apos (35%, 100 ml). Amestecul de reacție se transferă într-un balon etanș și se încălzește la 200°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei și se concentrează pentru a elimina cea mai mare parte de solvent și se adaugă apă (25 ml). Substanța solidă obținută se filtrează și se usucă sub vid pentru a obține compusul 185 de dorit sub formă de o substanță solidă aproape albă (7,85 g, randament 92%).

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 2.03 (s, 3H). LCMS m/z 110 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

20 Reacția se efectuează în două loturi, folosind 1 g și 9,36 g de compus 185 și materialul brut obținut din ambele loturi se combină pentru purificare. La o suspensie de compus 185 (9,36 g, 85,82 mmol) în THF uscat (250 ml) se adaugă dicloroacetonă (21.80 g, 171.64 mmol) și site molecular 4 Å (25 g). Amestecul de reacție se încălzește la 90°C timp de 3 zile, apoi amestecul de reacție se concentrează și reziduul rezultat se dizolvă în apă (200 ml). Soluția se tratează cu K_2CO_3 solid (10 g) și se agită timp de 10 min înainte de extragere cu acetat de etil (3 x 400 ml). Extractele de acetat de etil combinate se spală

25 cu soluție salină saturată (100 ml) și se concentrează pentru a da produsul brut ca un ulei dens brun. Faza apoasă se extrage lichid-lichid cu DCM (500 ml) și produsul obținut se combină cu uleiul brut obținut din extractele cu acetat de etil pentru purificare. Purificarea prin cromatografie pe coloană cu silicagel, folosind 0,5% - 1% MeOH în DCM, rezultă cu compusul 186 sub formă de o substanță solidă aproape albă (4,2 g, randament 24%).

30 ^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H). LCMS m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

35 Reacția se efectuează în două loturi, folosind 2,0 g și 2,2 g de compus 186 și materialul brut obținut din ambele loturi se combină pentru purificare. La o soluție de compus 186 (2,0 g, 11,01 mmol) în acetonitril (30 ml) se adaugă NBS (2,14 g, 12,0 mmol) și reacția se agită la temperatura camerei peste noapte. Solventul se îndepărtează sub vid și produsul brut combinat se dizolvă în EtOAc (100 ml). Substanța solidă precipitată se elimină prin filtrare și filtratul se evaporă pentru a da produsul brut sub formă de o gumă de culoare galben deschisă. Prin purificare prin cromatografie pe coloană cu silicagel,

folosind 0,5% metanol în DCM, rezultă cu compusul 187 pur sub formă de o substanță solidă (1,9 g, randament 32%) de culoare aproape albă.

^1H RMN (400 MHz, Cloroform- d) δ 8.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). LCMS m/z 260/262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Etapă 4:

La o suspensie de compus 187 (1,68 g, 6,45 mmol) în THF (20 ml), fiind încălzită la 60°C, se adaugă lent o soluție de metil amină în THF (2M, 53,2 ml, 96,75 mmol) timp de 30 min folosind o seringă cu piston. După finalizarea adăției amestecul de reacție se încălzește la 60°C timp de 4 ore. Produsul brut obținut după concentrarea amestecului de reacție se purifică prin cromatografie pe coloană cu silicagel utilizând 10% MeOH în DCM împreună cu 0,1% de 35% amoniac apos. Produsul obținut conține o cantitate mică de dimer indezirabil și, astfel, se purifică suplimentar prin fază inversă folosind un gradient de solvent $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$. Produsul astfel obținut este contaminat cu o urmă de impuritate și se purifică din nou prin cromatografie pe coloană cu silicagel utilizând 4% MeOH în DCM (care conține 7N amoniac), se obține compusul 188 sub formă de o substanță solidă (254 mg, randament 15%) de culoare galbenă.

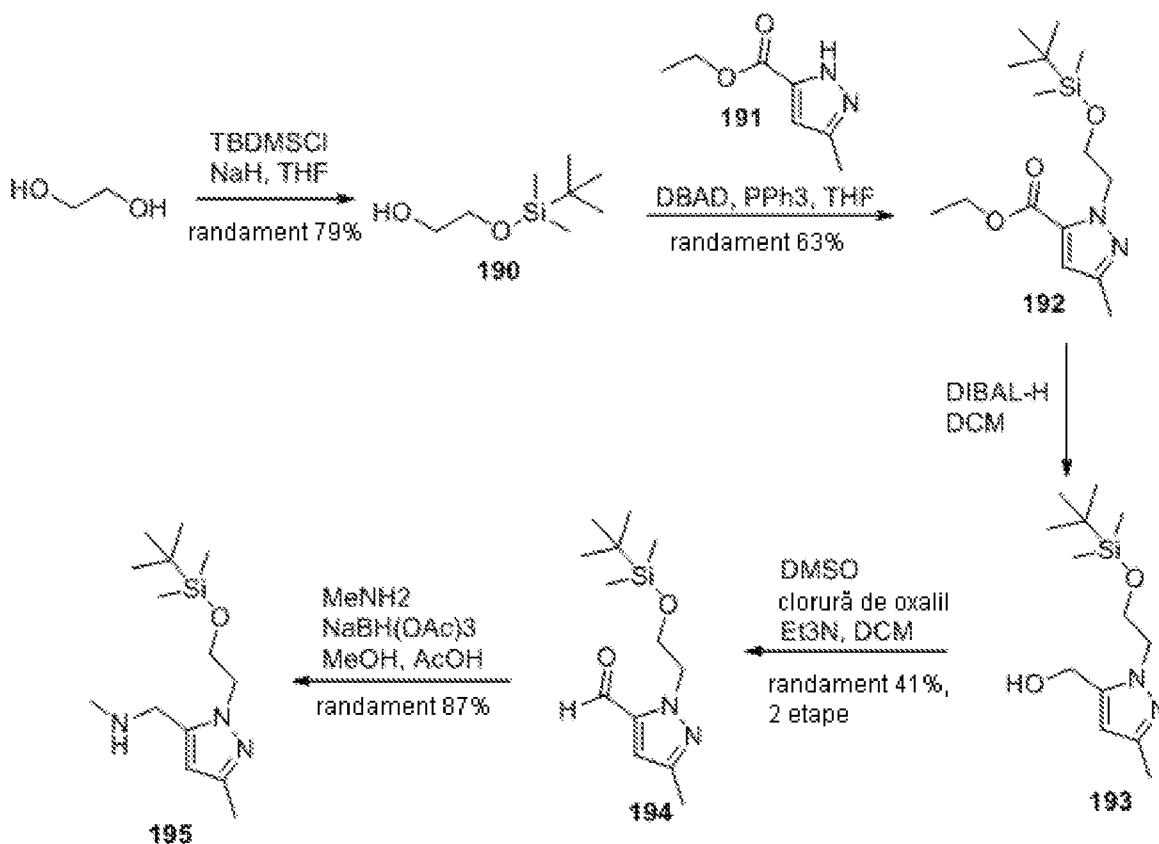
^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.89 – 8.22 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.42 (s, 3H). LCMS m/z 255/257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapă 5:

La o soluție de compus 188 (250 mg, 0,980 mmol), DIEA (0,512 ml, 2,94 mmol) și DMAP (23,9 mg, 0,196 mmol) în DCM (4 ml) se adaugă $(\text{Boc})_2\text{O}$ (856 mg, 3,92 mmol) la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Se concentrează și se purifică prin ISCO (24g), folosind 0% - 75% EtOAc/heptani pentru a se obține compusul 189 sub formă de o rășină (241 mg, randament 69%).

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.85 (br. s., 3H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (d, $J=15.9$ Hz, 9H). LCMS m/z 355/357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea 1-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-metilmethanaminei (195).



Etapa 1:

Sub o atmosferă inertă la 0°C (baie cu gheață/apă) la o suspensie de NaH se adaugă (60% în ulei mineral, 6,44 g, 0,161 mol) (T internă = 4°C) se adaugă etilen glicol (10,0 g, 0,161 mol). Temperatura internă după adăugarea constituie 6°C. Amestecul de reacție se agită timp de 45 minute într-o baie de gheață/apă (T internă = 4°C). Se adaugă tert-butilclordimetilsilan (29,121 g, 0,161 mol) în porții timp de 15 minute, menținând temperatura sub 10°C. După adăugarea tert-butilclordimetilsilanului amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 2,5 ore. Reacția se stinge prin adăugarea soluției saturate de NaHCO₃ (250 ml) și apă (100 ml). Amestecul se extrage cu TBME (250 mlx2), substanțele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (250 ml), se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se reduce până la uscat pentru a da un ulei galben. Produsul brut se purifică prin filtrare pe strat de silice folosind heptani/EtOAc (gradient de eluare 95/5 apoi 9/1, 8/2, 7/3). Frațiunile corecte se combină și se reduce până la uscat, se obține compusul 190 ca un ulei incolor (22,5 g, 79%).

¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 2.00 (t, 1H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 2H).

Etapa 2:

Sub o atmosferă inertă la o soluție de compus 191 (20,00 g, 129,7 mmol), 2 - ((tert-butildimetilsilil)oxi) etanol 190 (27,45 g, 155,7 mmol) și trifenilfosfină (40,83 g, 155,7 mmol) în THF (400 ml) răcită până la 0°C se adaugă în picături o soluție de DBAD (35,85 g, 155,7 mmol) în THF (200 ml) timp de 1 oră. După agitare timp de 3 ore la temperatura camerei, se adaugă 0,1 echiv. de 2 - ((tert-butildimetilsilil)oxi)etanol (2,2 g, 12,48 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 18 h, apoi se concentrează. Uleiul galben rezultat se triturează cu heptan (1 l) cu formare de o substanță solidă albă, care se îndepărtează prin filtrare. Filtratul se concentrează și reziduul uleios se purifică prin cromatografie pe coloană (silice, 2% până la 6% EtOAc în heptan), obținându-se compusul 192 ca un ulei galben pal (25,47 g, 63%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 1.33 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.63 (t, 2H), 6.57 (s, 1H), [MH]⁺ 313.

Etapa 3:

Sub o atmosferă inertă la o soluție de compus 192 (24,8 g, 79,4 mmol) în DCM (600 ml), răcită până la - 78°C, în picături se adaugă DIBAL-H (soluție 1M în DCM, 250 ml, 250 mmol). După agitare timp de 1 oră la - 78°C, amestecul de reacție se stinge cu metanol (60 ml), după care se încălzește până la temperatura camerei. Apă și o soluție salină saturată se adaugă formând un precipitat de culoare gri. Eșuarea efectuării unei extracții se consideră când este dificilă vizualizarea ambelor faze. Amestecul de reacție se filtrează apoi prin celite și se spală cu cantități mari de DCM (4 l). Stratul de apă se separă și faza organică se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează pentru a obține compusul 193 sub forma unui ulei (20 g), care se utilizează direct în etapa următoare.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.97 (s, 1H), [MH]⁺ 271.

Etapa 4:

Sub o atmosferă inertă la o soluție de clorură de oxalil (8,70 ml, 103 mmol) în DCM (188 ml), răcită până la - 78°C, se adaugă timp de 30 min o soluție de DMSO (14,4 ml, 205 mmol) în DCM (75 ml). Amestecul de reacție se agită timp de 30 min la - 78°C, apoi se adaugă o soluție de compus 193 (20 g) în DCM (188 ml) prin picurare. Amestecul de reacție se agită timp de 1,25 ore la - 78°C, după care se adaugă în picături trietilamină (66,0 ml, 474 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se adaugă apă (600 ml). Fazele se separă și stratul apos se extrage cu DCM (3 x 500 ml). Substanțele organice combinate se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Reziduul uleios rezultat se purifică prin cromatografie pe coloană (silice, 0% până la 2% EtOAc în DCM), se obține compusul 194 ca un ulei galben pal (8,75 g, 41% în două etape).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.11 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.63 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), [MH]⁺ 269.

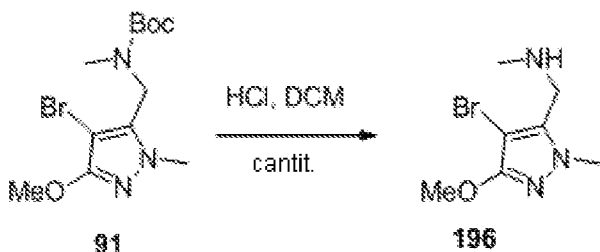
Etapa 5:

Sub o atmosferă inertă, la o soluție de compus 194 (11,15 g, 41,54 mmol) și metilamină (33% g / g în EtOH, 14,77 g, 157,22 mmol) în metanol (280 ml) se adaugă acid acetic (2,50 ml, 41,54 mmol) prin picurare. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1,3 ore, se răcește până la 0°C, se tratează cu NaBH(OAc)₃ (13,2 g, 62,31 mmol) apoi se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. După acest timp se adaugă unele amine (3,90 mg, 41,92 mmol), urmate de NaBH(OAc)₃ (8,80 g, 41,5 mmol) cu 30 de minute mai târziu. Amestecul de reacție se agită timp de încă 40 de minute, se concentrează, se

adaugă EtOAc (375 ml) și se spală cu soluție saturată apoasă de NaHCO_3 (275 ml) și o soluție salină saturată (200 ml). Stratul organic se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează. Reziduul uleios rezultat se purifică prin cromatografie pe coloană (silice neutralizat, 0% până la 6% 7N NH_3/MeOH în DCM), se obține compusul 195 (10,3 g, 87%).

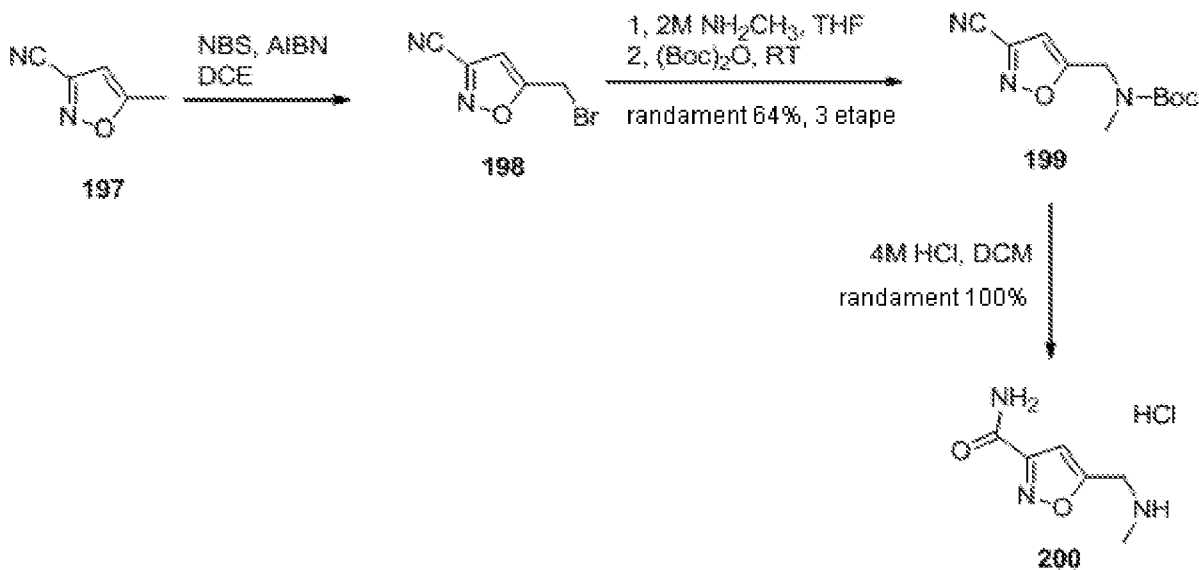
- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.10 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 1.60 (br, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 5.88 (s, 1H), MH^+ 284.

Prepararea 1-(4-brom-3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-metilmetanaminei (196)



- 10 La o soluție de compus 91 (1,613 mg, 4.826 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă 4N HCl în dioxan (10 ml). Soluția se lasă sub agitare la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi amestecul de reacție se concentrează pentru a obține compusul 196 (1,357 mg, 104%) sub formă de o substanță solidă galbenă.

Prepararea 5-((metilamino)metil)izoxazol-3-carboxamidei (200)



Etapă 1:

- 15 La o soluție de compus 197 (800 mg, 7,40 mmol) în DCE (30 ml) se adaugă NBS (2,79 g, 15,5 mmol) și AIBN (60,8 mg, 0,375 mmol). Amestecul de reacție se agită la 85°C timp de peste noapte. Se concentrează pentru a da o substanță solidă de nuanță crem. Se adaugă apa (20 ml) și se extrage cu EtOAc (30 ml x 2). Straturile organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (20 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează, se obține compusul 198 (1,44 g, 2,90 mmol) sub forma de o substanță semi-solidă de culoare aproape albă, care se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapă 2:

- 25 La o soluție de compus 198 (1,44 g, 2,90 mmol) în THF (15 ml) răcită până la 0°C se adaugă 2M NH_2CH_3 in THF (4,36 ml, 8,73 mmol). Amestecul se agită la 0°C timp de 2,5 ore. Se adaugă $(\text{Boc})_2\text{O}$ (635 mg, 2,91 mmol). Se lasă peste noapte la temperatura camerei. LCMS indică un vârf nou și materialul inițial. Se adaugă 380 mg de $(\text{Boc})_2\text{O}$. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. LCMS prezintă un vârf nou în creștere. După încă 2 h în LCMS nu se înregistrează progres. Se adaugă

283 mg de $(\text{Boc})_2\text{O}$. Se agită la temperatura camerei peste noapte. Solventul se elimină sub vid și amestecul de reacție se distribuie între apă și EtOAc (50 ml / 50 ml). Faza organică se separă, se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Se purifică prin ISCO cu 0-40% acetat de etil/heptan, se obține compusul 199 ca un ulei incolor (445 mg, randament 64%).

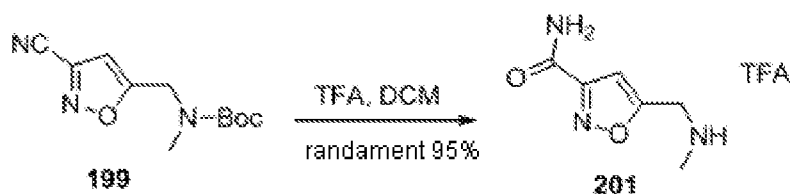
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br. s., 9 H) 2.98 (s, 3 H) 4.60 (br. s., 2 H) 6.56 (br. s., 1 H).

Etapa 3:

10 La o soluție de compus 199 (445 mg, 1,88 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă HCl 4M în dioxan (5 ml) prin picurare. LCMS indică finalizarea reacției peste 2 ore. Se concentrează și se usucă într-un cuptor cu vid la 60°C peste noapte pentru a se obține sarea HCl a compusului 200 sub formă de o substanță solidă de culoare albă (333 mg, randament 100%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.59 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 8.21 (br. s., 1 H) 9.77 (br. s., 2 H). LCMS m/z 156 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea 5-[(metilamino)metil]-1,2-oxazol-3-carbonitrilului (201)

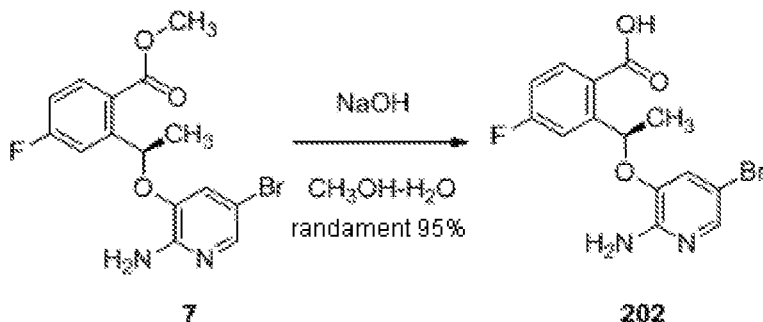


15

La o soluție de compus 199 (850 mg, 2,90 mmol) în DCM (3 ml) se adaugă TFA (3 ml, 38,9 mmol) prin picurare. LCMS indică finalizarea reacției peste 1,5 ore. Se concentrează și se usucă într-un cuptor cu vid la 60°C peste noapte, se obține compusul 201 sub forma unei gume brune (686 mg, randament 95%).

20

Prepararea acidului 2-[(1R)-1-[(2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]etil]-4-fluorbenzoic (202)

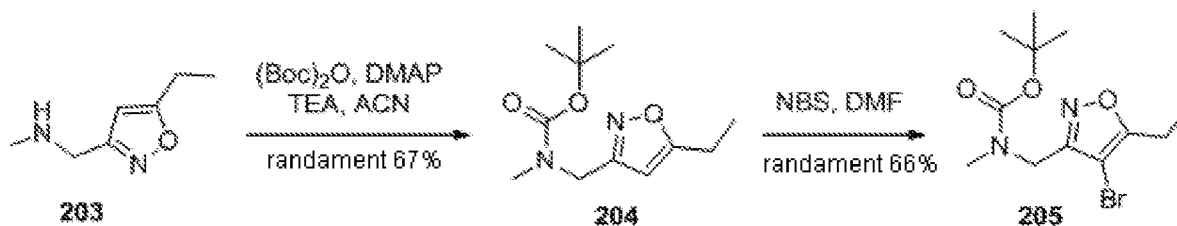


Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 41 se utilizează pentru prepararea compusului 202 (731 mg, 95%).

25

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.43 (br. s., 1 H) 7.97 (dd, $J=8.59, 6.06$ Hz, 1 H) 7.47 - 7.64 (m, 2 H) 7.18 - 7.30 (m, 1 H) 6.87 (s, 1 H) 6.20 - 6.48 (m, 3 H) 1.58 (d, $J=6.32$ Hz, 3 H).

Prepararea *terț*-butil [(4-brom-5-etil-1,2-oxazol-3-il)metil]metilcarbamatului (205).



Etapa 1:

La 0°C la o suspensie de compus 203 (1,81 g, 12,9 mmol), TEA (9,10 ml, 64,6 mmol) și DMAP (0,315 g, 2,58 mmol) în ACN (50 ml) se adaugă di-t-butil-dicarbonat (3,38 g, 15,5 mmol). Amestecul de reacție se lasă sub agitare la temperatura camerei timp de 2 ore. La amestecul de reacție se adaugă apă și EtOAc. Stratul apos se extrage de 2 ori cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană (2 până la 30% EtOAc/Heptan), se obține compusul 204 (2,09 g, 67%) ca un ulei incolor.

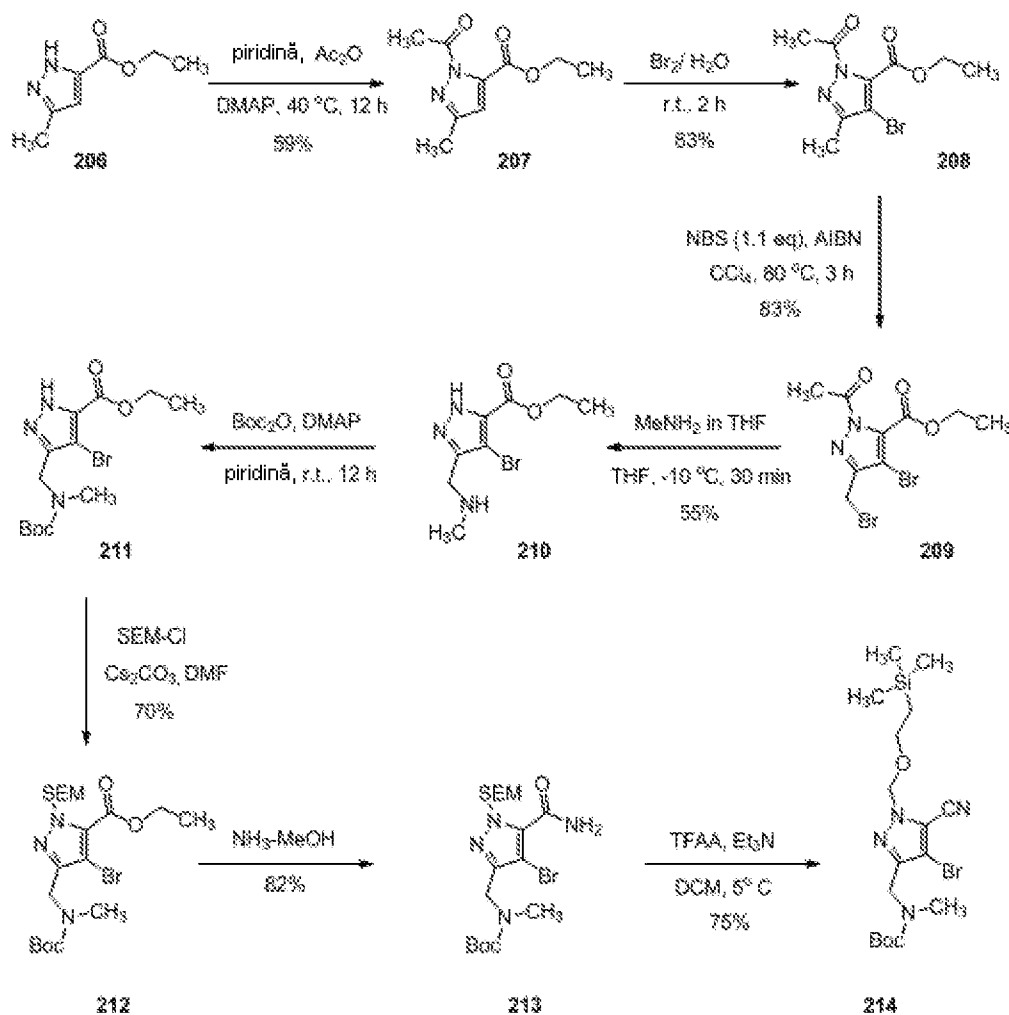
¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 1.28 (t, *J*=7.58 Hz, 3 H) 1.47 (br. s., 9 H) 2.77 (q, *J*=7.58 Hz, 2 H) 2.88 (s, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 6.04 (s, 1 H).

Etapa 2:

La o soluție de compus 204 (500 mg, 2,08 mmol) în DMF (2,2 ml) se adaugă N-bromsuccinimidă (444 mg, 2,50 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 60°C timp de 1 oră. La amestecul de reacție se adaugă EtOAc (22 ml), apoi se spală cu apă (1 x 22 ml) și o soluție salină saturată (22 ml). Stratul organic se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană (3% până la 30% EtOAc/Heptan) pentru a se obține compusul 205 (441 mg, 66%) sub formă de ulei incolor.

¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 1.28 (t, *J*=7.71 Hz, 3 H) 1.48 (s, 4 H) 1.43 (s, 5 H) 2.82 (q, *J*=7.66 Hz, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 4.50 (s, 2 H).

Sinteza *tert*-butil ((4-brom-5-cian-1-((-2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)carbamatului (Compusul 214)



Etapa 1:

La o soluție de compus 206 (120 g, 0,779 mol) în piridină (800 ml) se adaugă Ac_2O (400 ml) și apoi o cantitate catalitică de DMAP (13 g, 0,106 mol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 12 ore. TLC (eter de petrol/ EtOAc = 3:1) indică că reacția este completă. Amestecul se concentrează în vid pentru a da reziduul, care se distribuie între CH_2Cl_2 (1 l) și H_2O (200 ml). Stratul organic se separă, se spală cu o soluție salină saturată (100 ml) și se usucă pe Na_2SO_4 , se concentrează în vid pentru a da produsul brut. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/ EtOAc = 10:1), se obține compusul 207 (90 g, 59%) sub forma unei substanțe solide albe.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.57 (s, 1H), 4.40-4.35 (q, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.39-1.35 (t, 3H)

Etapa 2:

La o suspensie de compus 207 (50 g, 0,255 mol) în H_2O (1,5 l) se adaugă prin picurare Br_2 (44 g, 0,281 mol) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC (eter de petrol/ EtOAc = 5:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se extrage cu EtOAc (500 ml x 3). Straturile organice se combină, se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (200 ml), H_2O (100 ml) și o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid obținându-se produsul brut, care se purifică prin recristalizare din eter de petrol/ EtOAc (5:1, 120 ml) pentru a obține compusul 208 (58 g, 83%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.47-4.42 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.44-1.40 (t, 3H)

Etapa 3:

La o suspensie de compus 208 (56 g, 0,204 mol) în CCl_4 (800 ml) se adaugă NBS (40 g, 0,225 mol) și AIBN (9,6 g) la temperatura camerei sub o atmosferă de azot. Amestecul rezultat se încălzește în reflux timp de 3 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se răcește la temperatura camerei și apoi se filtrează și substanțele solide se spală cu CH_2Cl_2 (200 ml). Filtratul se spală cu o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (100 ml x 2), H_2O (100 ml) și o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se recrystalizează din eter de petrol/EtOAc (5:1, 120 ml) pentru a obține compusul 209 (60 g, 83%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (s, 2H), 4.48-4.42 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.45-1.41 (t, 3H)

Etapa 4:

La o soluție de compus 209 (59 g, 0,167 mol) în THF (300 ml) se adaugă prin picurare CH_3NH_2 în THF (2 N, 419 ml, 0,835 mol) la -10°C . Amestecul rezultat se agită la -10°C timp de 30 minute. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează, iar filtratul se concentrează în vid la 25°C timp de 20 min și apoi la temperatură mai mare pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 100:1 ~ 20:1, R_f = 0,3 în $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 10:1) pentru a se obține compusul 210 (24 g, 55%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.55 (br, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.29 (s, 0.62H, rezidual CH_2Cl_2), 4.36-4.31 (q, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.49 (s, 1.56H, rezidual MeOH), 2.68 (s, 3H), 1.37-1.24 (t, 3H).

Etapa 5:

La o soluție de compus 210 (24 g, 0,092 mol) în piridină (300 ml) se adaugă DMAP (5,66 g, 0,046 mol) și Boc_2O (29.81 g, 0,138 mol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei peste noapte. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/EtOAc = 10:1 ~ 2:1) pentru a se obține compusul 211 (23 g, 69%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.44-4.38 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.25-1.24 (t, 3H)

Etapa 6:

La o suspensie de compus 211 (23 g, 0,0637 mol) în DMF anhidru (400 ml) se adaugă CS_2CO_3 (46,8 g, 0,14 mol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. După 30 de minute în amestec se adaugă SEM-CI (24.39 g, 0,146 mol). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se diluează cu EtOAc (1 l) și o soluție salină saturată (200 ml). Stratul organic se separă și se spală cu H_2O (200 ml x 2), o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/EtOAc = 10:1) pentru a se obține compusul 212 (22 g, 70%) ca un ulei galben.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90-5.76 (s, 1H), 4.72-4.65 (m, 2H), 4.47-4.40 (q, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.43-1.39 (t, 3H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0-0.05 (m, 9H).

Etapa 7:

O soluție de compus 212 (22 g, 0,0448 mol) în $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (5 N, 350 ml) se încălzește la 60°C timp de 12 ore într-un tub închis. TLC (eter de petrol/EtOAc = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se împarte între CH_2Cl_2 (200 ml) și acidul citric (2 N, 30 ml). Stratul organic se separă și se spală cu soluție apoasă de NaHCO_3 (2 N, 30 ml), o soluție salină saturată (20 ml) și se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/EtOAc = 5:1 ~ 3:1) pentru a se obține compusul 213 (17 g, 82%) ca un ulei galben.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0 (s, 9H)

Etapa 8:

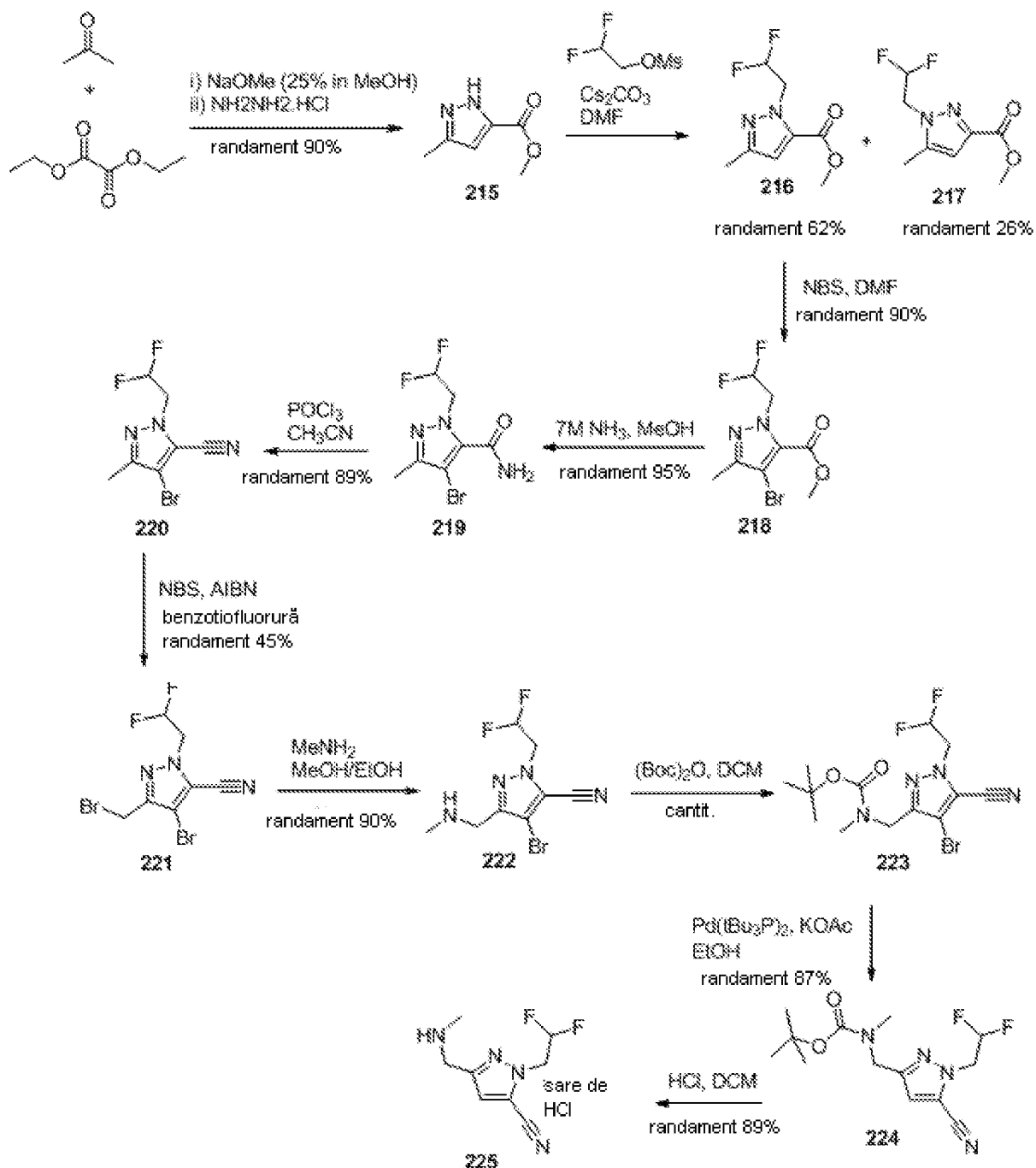
La o soluție de compus 213 (16 g, 0,0346 mol) în CH_2Cl_2 anhidru (250 ml) se adaugă Et_3N (14,4 ml, 0,104 mol) și apoi TFAA (9,6 ml) la 0°C . Amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se distribuie între CH_2Cl_2 (150 ml) și acidul citric (40 ml, 2 N). Stratul organic se separă, se spală cu soluție apoasă de NaHCO_3 (2 N, 50 ml), o soluție salină saturată (20 ml) și se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe

coloană pe silicagel (eter de petrol/EtOAc = 50:1), se obține compusul 214 (11,5 g, 74,8%) ca un ulei galben.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (s, 2H), 4.61-4.42 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0 (s, 9H). LC-MS m/z 468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5

Prepararea *terț*-butil {[4-brom-5-cian-1-(2,2-difluoretil)-1*H*-pirazol-3-il]metil}metilcarbamatului (225)



10

Etapa 1:

Intr-un balon de 5 litri prevăzut cu un agitator la partea superioară se adaugă o soluție de NaOMe (25% în MeOH, 500 ml, 2,31 mol) sub o atmosferă de N_2 . La aceasta se adaugă MeOH (1,50 l), urmat de o soluție de oxalat de dietil (337 g, 2,31 mol) în acetonă (168 ml, 2,31 mol) adăugată lent timp de 50 de

minute (după 35 de minute, se constată prezența substanței solide, astfel se adaugă încă 500 ml de MeOH). Când se termină adăugarea, amestecul de reacție dens galben pal se lasă la temperatura camerei timp de 2 zile sub N_2 . Amestecul de reacție apoi se răcește până la $0^\circ C$ cu agitare și se adaugă lent 37% soluție concentrată apoasă de HCl (190 ml, 2,31 mol), urmată de adăugarea lentă a monohidratului de hidrazină (112 ml, 2,31 mol) timp de 60 de minute, menținând o temperatură de reacție internă sub $20^\circ C$. Amestecul de reacție apoi se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție apoi se filtrează prin celite, filtrul se spală cu MeOH (200 ml). Solventul se elimină până la un volum foarte redus și reziduul distribuie între EtOAc (2,5 l) și apă/soluție salină saturată (2,0 l, 1:1). Faza organică se colectează și faza apoasă se extrage cu EtOAc suplimentar (500 ml). Substanțele organice se spală cu o soluție salină saturată (1,0 l), se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă la sec, se obține compusul 215 (226 g, 70%) sub forma unui solid de culoare cremă.

^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 11.64 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), $[MH]^+$ 140.99.

15 Etapa 2:

Un amestec de compus 215 (30,8 g, 0,22 mol), 2,2-difluoretil metansulfonat (38,0 g, 0,24 mol) și CS_2CO_3 (94,3 g, 0,29 mol) în DMF (150 ml) se agită la $80^\circ C$ timp de 3,5 ore. După răcire, amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (200 ml) și apă (800 ml). Faza organică se colectează și faza apoasă se extrage cu EtOAc (2 x 300 ml). Substanțele organice combinate se spală cu apă (500 ml), o soluție salină saturată (500 ml), se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă. Purificarea prin flash cromatografie (20% până la 50% acetat de etil în heptan) rezultă cu compusul 216 (28 g, 62%) și compusul 217 (12 g, 26%).

Compusul 216: ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6.64 (s, 1H), 6.09 (tt, $J = 55.9$, 4.5 Hz, 1H), 4.87 (td, $J = 13.1$, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

Compusul 217: ^1H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6.55 (s, 1H), 6.09 (tt, $J = 55.5$, 4.5 Hz, 1H), 4.41 (td, $J = 13.1$, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), $[MH]^+$ 205.06.

25 Etapa 3:

NBS (32,0 g, 180 mmol) se adaugă la o soluție de compus 216 (35,0 g, 172 mmol) în DMF (100 ml) și se agită la $20^\circ C$ timp de 20 ore. Se adaugă apă (200 ml) și 2% $NaHSO_4$ apos (150 ml) și amestecul se agită timp de 10 minute, apoi se extrage în EtOAc/heptani (2:1, 400 ml). Stratul organic se separă și se spală cu o soluție salină saturată (200 ml), se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă, se obține compusul 218 (41 g, 90%) sub formă de ulei.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.36 (tt, $J = 55.0$, 3.8 Hz, 1H), 4.90 (td, $J = 14.6$, 3.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), $[MH]^+$ 283 și 285 (100%).

35 Etapa 4:

Un amestec de compus 218 (41 g, 0,145 mol) și 7M NH_3 în MeOH (500 ml) se agită la $25^\circ C$ timp de 5 zile. Amestecul de reacție apoi se evaporă, rezultă compusul 219 (37 g, 95%) sub forma unei substanțe solide albe.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.31 (tt, $J = 55.1$, 3.7 Hz, 1H), 4.74 (td, $J = 15.0$, 3.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), $[MH]^+$ 268 și 270 (100%).

45 Etapa 5:

$POCl_3$ (74 g, 0,483 mol) se adaugă la o soluție de compus 219 (37 g, 0,138 mol) în acetonitril (250 ml) la $25^\circ C$. Amestecul de reacție apoi se agită în reflux timp de 6 ore. După răcire, amestecul de reacție set toarnă lent în apă (1000 ml) cu controlul reacției exoterme prin menținerea amestecului la o temperatură sub $40^\circ C$ prin adăugare de gheață după necesitate. După agitare timp de 5 minute și dacă reacția exotermă nu se mai observă, amestecul se extrage în EtOAc/heptani (1: 1, 500 ml). Stratul organic se separă și se spală cu soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ (200 ml), se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă, rezultă compusul 220 (27 g, 78%) sub forma unei substanțe solide de culoare cafeniu deschisă.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.43 (tt, $J = 53.9$, 2.9 Hz, 1H), 4.81 (td, $J = 15.9$, 2.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H).

55 Etapa 6:

Un amestec de compus 220 (15 g, 60 mmol), NBS (14,95 g, 84 mmol) și AIBN (492 mg, 3,0 mmol) în benzotrifluorură (200 ml) se agită la $80^\circ C$ timp de 12 ore. După răcire, amestecul se filtrează printr-un strat subțire de silica gel și turta de filtrare se spală cu toluen (20 ml). Filtratul se evaporă, rezultă compusul 221 (9,0 g, randament 45%) ca un ulei galben pal.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.72 – 6.21 (m, 1H), 5.03 – 4.72 (m, 2H), 4.64 (s, 2H).

Etapa 7:

O soluție de compus 221 (18 g, 27,4 mmol) în EtOH (50 ml) se adaugă lent la o soluție de MeNH₂ (40% în MeOH, 56 ml, 0,55 mol) în EtOH suplimentar (50 ml) la 0°C timp de 15 min. După adăugarea completă, reacția se agită la 0°C timp de 2 ore. Amestecul apoi se concentrează sub vid până la cca 50 ml de volum. Se adaugă EtOH (50 ml) și amestecul se concentrează repetat sub vid până la aproximativ 40 ml de volum. Se adaugă 1M HCl apos (90 ml), urmat de TBME (150 ml) și amestecul se agită viguros timp de 5 minute. Stratul apos se colectează și se spală încă o dată cu TBME (100 ml). Stratul apos se colectează și se alcalinizează până la pH aprox. 12-13 (hartie pentru pH), folosind amoniac apos NH₃. Amestecul rezultat se extrage în DCM (3 x 150 ml). Substanțele organice se usucă (Na₂SO₄) și se evaporă, rezultă compusul 222 (6,8 g, 90%) sub formă de ulei brun deschis, care dacă se lasă se solidifică.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.44 (tt, J = 53.8, 2.8 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 15.9, 2.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), [MH]⁺ 279.0 și 281.0 (60%).

Etapa 8:

Di-terț-butil dicarbonat (5,6 g, 25,6 mmol) se adaugă în porții (solid) la o soluție de compus 222 (6,8 g, 24,4 mmol) în DCM (100 ml) la 20°C timp de 5 minute. Amestecul apoi se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin flash cromatografie (20% EtOAc în heptan), se obține compusul 223 (9,24 g, cant) sub forma unui ulei.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.44 (tt, J = 53.7, 2.7 Hz, 1H), 4.86 (td, J = 16.0, 2.7 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.47 – 1.28 (m, 9H), [MH-Boc]⁺ 268 și 270 (40%).

Etapa 9:

Pd(-Bu₃Pt)₂ (240 mg) se adaugă într-o porție la un amestec de compus 223 (1,80 g, 4,75 mmol), KOAc (1,39 g, 14,3 mmol) și IMS degazat (95% EtOH, 18,0 ml). Amestecul apoi se agită sub iradiere cu microunde (120°C) timp de 60 minute. După răcire, amestecul se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană (30% acetat de etil în heptan), rezultă compusul 224 (1,25 g, 87%) sub formă de ulei.

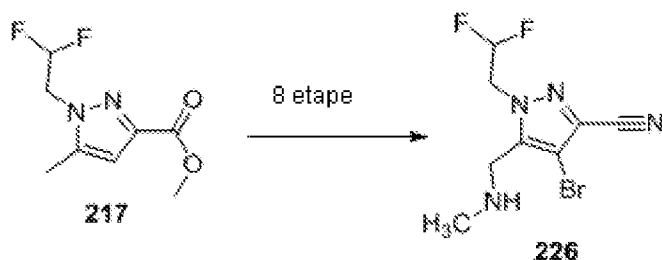
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.08 (s, 1H), 6.42 (tt, J = 54.0, 2.9 Hz, 1H), 4.80 (td, J = 15.8, 2.9 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), [MH-Boc]⁺ 201.06.

Etapa 10:

HCl (4M în dioxan, 5,0 ml) se adaugă la o soluție de compus 224 (1,40 g, 4,66 mmol) și amestecul se agită la 25°C peste noapte. Amestecul se concentrează sub vid și reziduul se suspendează în EtOAc (10 ml) și se colectează prin filtrare. Compusul 225 (980 mg, 89%) se obține sub formă de sare clorhidrat (solidă de culoare crem).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.46 (tt, J = 53.8, 2.8 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 16.0, 2.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), [MH]⁺ 201.11.

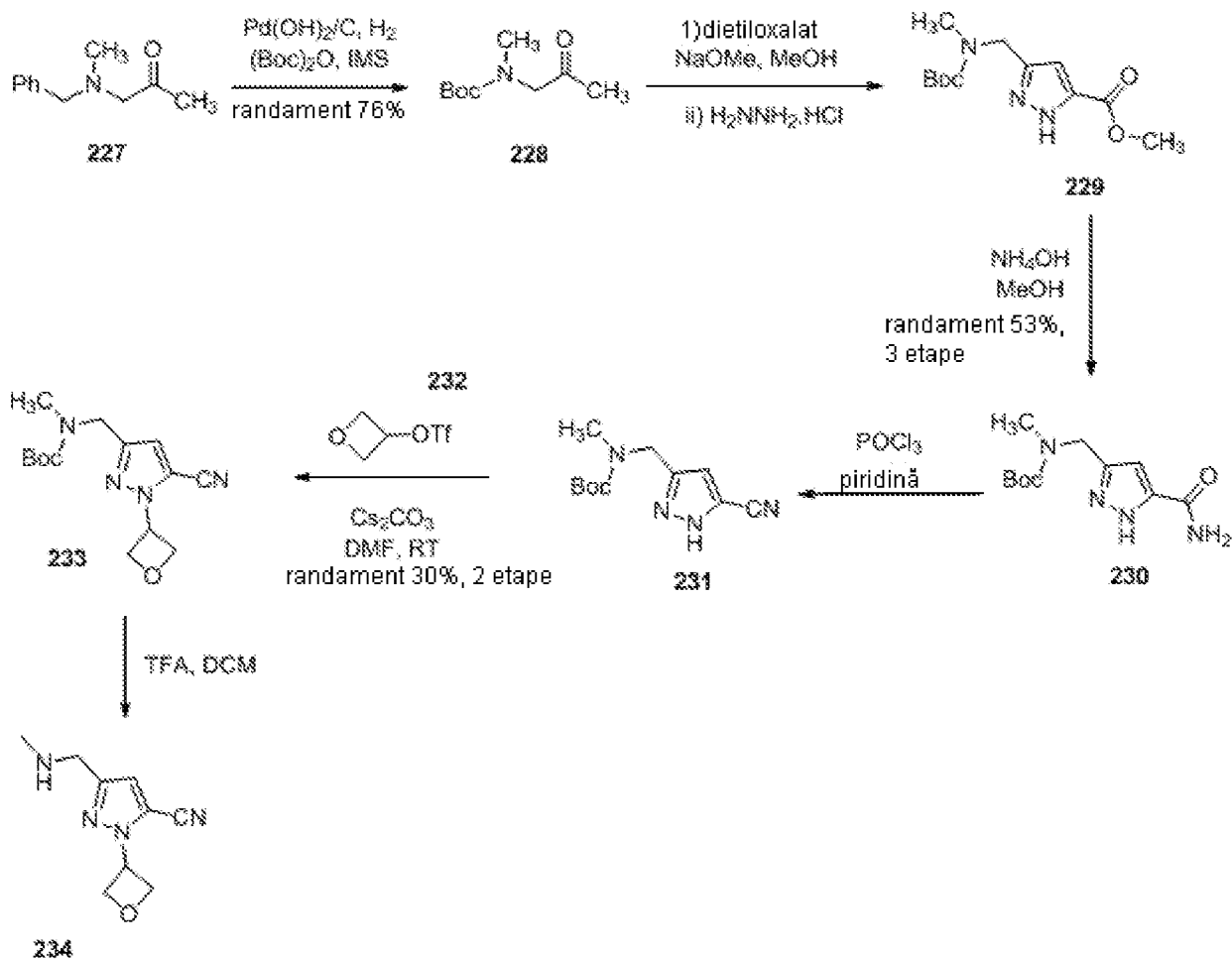
Prepararea terț-butil {[4-brom-5-cian-1-(2,2-difluoretil)-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamatului (226)



Metoda descrisă în Etapele 3-10 pentru compusul 225 se utilizează pentru prepararea compusului 226 (randament 30%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.47 (tt, J = 54.2, 3.4 Hz, 1H), 4.96 (td, J = 15.2, 3.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), [MH + CH₃CN]⁺ 242.04.

Sinteza terț-butil ((5-cian-1-oxetan-3-il)-1H-pirazol-3-il)metil(metil)carbamatului (Compusul 234)



Etapa 1:

Compusul 227 (45,3 g, 0,256 mol) se dizolvă în IMS (475 ml) și se adaugă $(\text{Boc})_2\text{O}$ (58,6 g, 0,269 mol) și $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (4,0 g, 9% din greutate). Amestecul de reacție apoi se agită la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen (50 psi) timp de trei ore înainte de a fi încălzit la 50°C timp de încă două ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul de reacție se filtrează prin celite, se eluează cu IMS suplimentar și filtratul se concentrează pentru a da un ulei brun. Majoritatea materialului brut (43,2 g) se purifică prin cromatografie pe gel de silice (10% până la 30% EtOAc în heptan), se obține compusul 228 ca un ulei galben (29,5 g, randament 76%, puritate > 95% prin ^1H RMN). ^1H RMN indică un ~ amestec 1:1.1 de tautomeri.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.01 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.42 (s, 9H).

Etapa 2:

O soluție de 5,4 M NaOMe în MeOH (29,2 ml, 0,157 mol) se diluează cu MeOH suplimentar (150 ml) și se agită la temperatura camerei într-o atmosferă de azot. Se adaugă o soluție de compus 228 (29,5 g, 0,157 moli) și dietiloxalat (21,3 ml, 0,157 mol) în MeOH (40 ml) printr-o palnie de picurare timp de 10 minute și amestecul de reacție obținut de culoare galbenă se încălzește până la 50°C. După 3 ore se adaugă adițional dietiloxalat (2 ml, 0,015 mol) și o soluție de NaOMe (2 ml, 0,011 mol) și continue încălzirea timp de încă 30 minute. Amestecul de reacție se răcește până la 5-10°C și se adaugă în porții monoclorhidrat de hidrazină (10,7 g, 0,157 mol) timp de 10 minute, menținând temperatura în acest interval. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 60 ore. H_2O (200 ml) și o soluție salină saturată (100 ml) se adaugă la amestecul de reacție înainte de a fi extras cu EtOAc (3 x 200 ml). Extractele organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe MgSO_4 și se concentrează, se obține compusul 229 ca un ulei galben, care se utilizează fără purificare (43,2 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (s, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LC-MS ES *m/z* 268 [M+H]⁺.

Etapă 3:

- 5 Compusul 229 (21,1 g, 78,3 mmol) se dizolvă în MeOH (60 ml) și se adaugă o soluție apoasă de 33% NH₃ (100 ml), apoi soluția de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Volumul de MeOH se reduce sub vid, până începe să se formeze un precipitat. Amestecul se lasă să se cristalizeze și precipitatul se colectează prin filtrare, se spală cu H₂O (2 x 30 ml) și se usucă bine într-un cuptor cu vid (40°C, peste noapte), se formează un amestec tautomic (~ 1:1) de compus 230 ca o substanță solidă (10,4 g, randament 53% în două etape) aproape albă. ¹H RMN indică un amestec ~ 1:1,2 de tautomeri.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.27 (s, 1H), 13.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 – 7.33 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.41 (s, 18H). LC-MS ES *m/z* 252 [M+H]⁺.

15 Etapă 4:

- Compusul 230 (10,5 g, 41,3 mmol) se dizolvă în piridină (105 ml) și se adaugă POCl₃ (9,6 ml, 103,2 mmol) printr-o pâlnie de picurare, menținând temperatura în jurul valorii de 15°C utilizând o baie de gheață/baie de răcire cu H₂O. Amestecul de reacție se agită timp de 90 minute, timp în care acesta se transformă galben și apoi în cafeniu închis. În porțiuni amestecul apoi se toarnă în H₂O (250 ml), menținând temperatura în jurul valorii de 30°C prin adăugare de gheață. După hidrolizare amestecul se extrage cu EtOAc (3 x 100 ml) și extractele organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (150 ml), apoi se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Reziduul se azeotropează cu toluen (3 x 100 ml) și apoi cu heptani (3 x 100 ml) pentru a elimina piridina reziduală pentru a obține compusul 231 sub forma unei gume cafenii, care se utilizează fără purificare (9,1 g, > 85% puritate prin ¹H RMN).

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.56 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS ES *m/z* 235 [M+H]⁺.

Etapă 5:

- 30 Compusul brut 231 (9,1 g) se dizolvă în DMF (85 ml) într-o atmosferă de azot și se adaugă CS₂CO₃ (37,6 g). Se adaugă apoi printr-o pâlnie de picurare o soluție de oxetan-3-il trifluormetansulfonat 232 (9,5 g) în DMF (15 ml), menținând temperatura între 15-20°C. După adăugarea completă, amestecul de reacție se agită timp de 90 minute, apoi se diluează cu H₂O (100 ml) și se extrage cu EtOAc (3 x 100 ml). Extractele organice reunite se spală cu soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe MgSO₄ și se concentrează pentru a da un reziduu brun. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe gel de silice (1:2 EtOAc; heptani apoi 1:1 EtOAc:heptani) pentru a obține compusul 233 ca un ulei galben (4,00 g, randament 30% în două etape).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.14 – 6.89 (m, 1H), 5.71 (tt, *J* = 7.6, 6.0 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.47 – 1.34 (m, 9H). Eludarea ulterioară produce pirazol regioizomeric ca o substanță solidă incoloră (3,28 g, randament 25% în două etape).

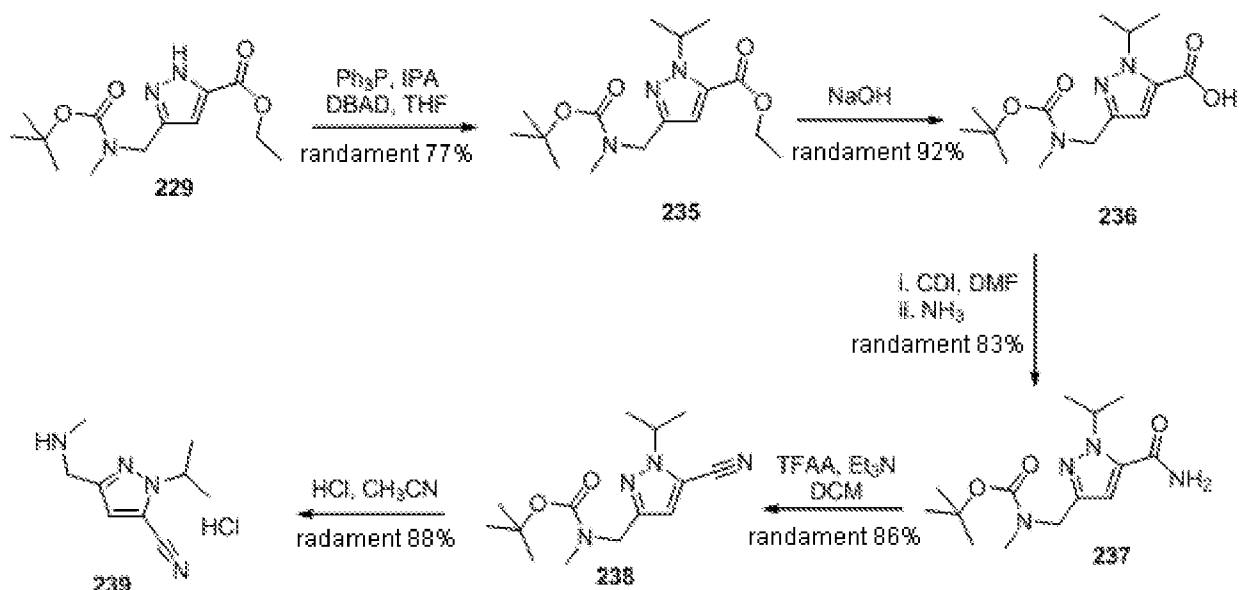
- 40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.93 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Etapă 6:

- 45 Compusul 233 (0,50 g, 1,71 mmol) se dizolvă în DCM (5 ml) și răcește într-o baie de apă cu gheață într-o atmosferă de azot. Apoi se adaugă TFA (5 ml) și amestecul de reacție se agită timp de două ore, timp în care se încălzește până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se concentrează și TFA reziduală se elimină din reziduu prin co-evaporare cu DCM (2 x 10 ml) și apoi cu toluen (2 x 10 ml). Sarea de TFA a compusului 234 se obține ca o gumă de culoare galbenă (0,85 g).

- 50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.78 (tt, *J* = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 5.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H).

Prepararea hidroclorurii de 3-[(metilamino)metil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbonitril (1:1) (239)



Etapa 1:

Di-terțbutilazodicarboxilat (6,5 g, 28,2 mmol) se adaugă în porții (solid) la o soluție de compus 229 (8,0 g, 28,2 mmol), Ph_3P (7,4 g, 28,2 mmol) și izopropanol (2,55 g, 42,5 mmol) în THF (80 ml) la 0°C timp de 5 minute. Amestecul de reacție apoi se agită la 0°C până la 20°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție apoi se concentrează și reziduul se purifică prin flash cromatografie (10% până la 40% EtOAc în heptan), se obține compusul 235 (7,1 g, 77%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.36 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.39 (t, J = 5.6 Hz, 15H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), $[\text{MH}]^+$ 326.12.

Etapa 2:

NaOH (3,4 g, 87,3 mmol) se dizolvă în apă (6,0 ml) și soluția se adaugă la o soluție de compus 235 în MeOH și amestecul de reacție se agită la 25°C timp de 2 ore. Amestecul apoi se diluează cu apă (250 ml) și se acidulează până la pH aproximativ 2 (hârtie de pH), utilizând 5% soluție apoasă de NaHSO_4 . Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 120 ml). Straturile organice se spală cu soluție salină saturată (100 ml), se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă, rezultă compusul 236 (6,0 g, 92%) sub forma unei substanțe solide albe.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 6.58 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.42 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.38 (m, 15H), $[\text{MH}]^+$ 298.07.

Etapa 3:

Carbonildiimidazolul (3,56 g, 22,0 mmol) se adaugă la o soluție de compus 236 în DMF (35 ml) la temperatura camerei. După agitare timp de 45 minute, amestecul de reacție se răcește până la 0°C și prin amestec se barbotează amoniac gazos timp de 10 minute. Amestecul de reacție se lasă sub agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi se diluează cu apă (250 ml). Amestecul se extrage în EtOAc (2 x 100 ml). Substanțele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (200 ml), se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă, rezultă compusul 237 (4,9 g, 83%) sub forma unui ulei care fiind lăsat se transformă într-o substanță solidă.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.51 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.40 (d, J = 4.1 Hz, 9H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H), $[\text{MH}]^+$ 297.11.

Etapa 4:

O soluție de anhidridă trifluoracetică în DCM (50 ml) se adaugă lent la o soluție de compus 237 (4,90 g, 16,55 mmol) și Et_3N (5,10 g, 50,0 mmol) în DCM (50 ml) la 0°C timp de 10 minute. Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 60 minute, apoi se adaugă apă (100 ml) și se agită timp de 10 minute. Stratul organic se separă, se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie (20% EtOAc în heptan), se obține compusul 238 (3,95 g, 86%) ca un ulei incolor.

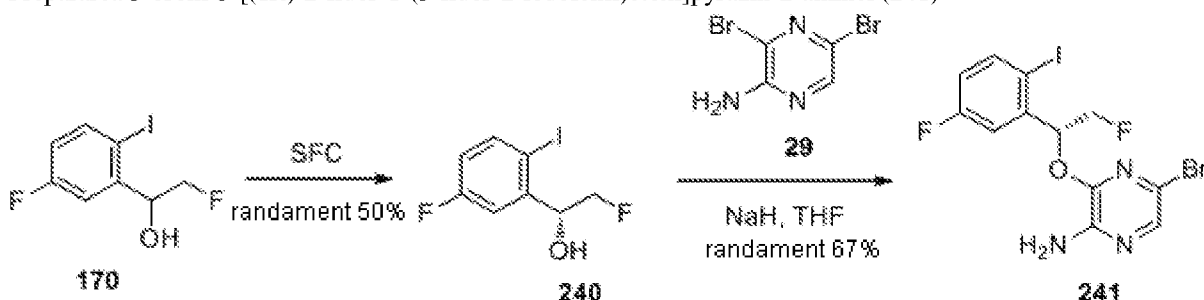
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.95 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.72 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.43 – 1.34 (m, 9H), $[\text{MH-Boc}]^+$ 179.14.

Etapă 5:

- 5 HCl (4M în dioxan, 5,0 ml) se adaugă la o soluție de compus 238 (3,90 g, 14,0 mmol) în CH_3CN și se agită la 50°C timp de 60 minute. După răcire, amestecul de reacție se concentrează, apoi se adaugă EtOAc (35 ml) și amestecul se filtrează pentru a colecta compusul 239 (2,20 g, 88%) sub forma unei substanțe solide albe.

- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.79 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 6H), $[\text{MH}]^+$ 179.14.

Prepararea 5-brom-3-[(1R)-2-fluor-1-(5-fluor-2-iodofenil)etoxi]pyrazin-2-aminei (241)



Etapă 1:

- 15 **Compusul 170** se separă prin SFC preparativă, se obține **compusul 240** pur (4 g, 50%) ca un ulei galben.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.78 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 5.17-5.24 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 1H), 2.652-2.658 (s, 1H).

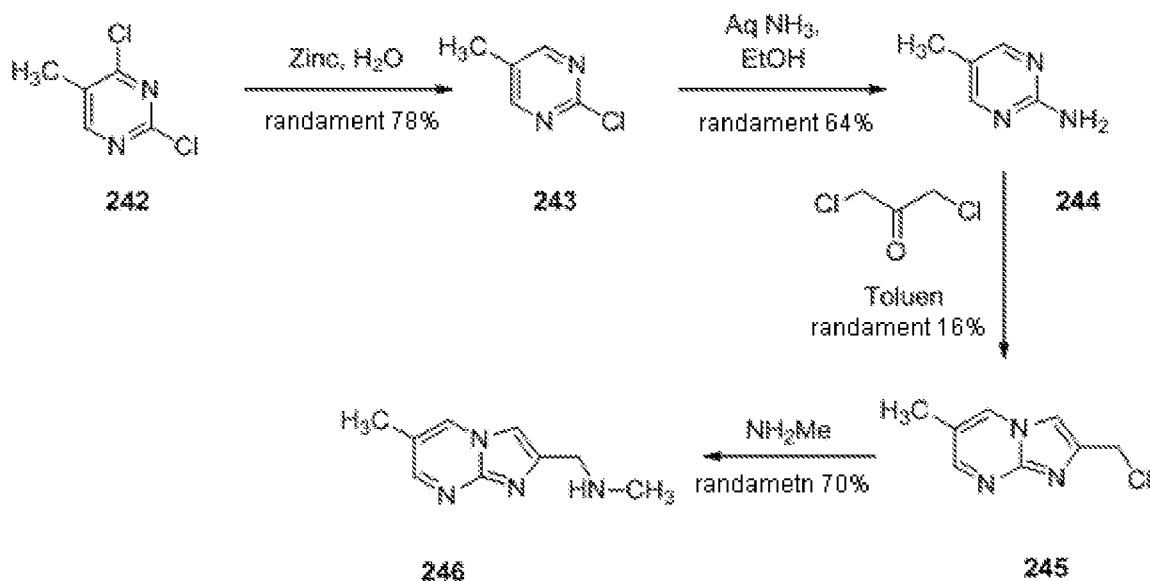
- 20 Etapă 2:

La o soluție de compus 240 (3 g, 10,6 mmol) în THF anhidru (100 ml) se adaugă NaH (464 mg, 11,6 mmol, 60% în ulei) la 0°C sub N_2 , și amestecul se agită timp de încă 30 minute. O soluție de compus 12 (2,141 g, 8,5 mmol) în THF uscat (10 ml) se adaugă la amestecul de mai sus la 0°C , iar amestecul se conduce în reflux timp de 10 ore. THF se elimină sub presiune redusă, iar reziduul se diluează cu H_2O (100 ml)/ EtOAc (100 ml). Amestecul se filtrează, iar filtratul se extrage cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a da reziduul, care se purifică prin coloană cu silicagel, eluare cu eter de petrol:EtOAc = 60/1 ~ 10/1, se obține compusul 241 (2,6 g, 67%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

- 30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.84 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09-7.12 (d, 1H), 6.79-6.84 (t, 1H), 6.35-6.42 (q, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.59-4.81 (m, 2H), $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.8.

Sinteza N-metil-1-(6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)metanaminei (Compusul 246)

153



Etapa 1:

O suspensie de compus 242 (50,0 g, 307 mmol) și Zn proaspăt activat (acid spălat) (59,8 g, 920 mmol) în apă (500 ml) se încălzește în reflux timp de 3 ore. TLC indică consumul SM. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se filtrează printr-un străt de celite și se clătește cu CH_2Cl_2 (500 ml). Fazele de filtrat se separă și faza organică se spală cu soluție salină saturată (300 ml), se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid cu precauție, se obține compusul 243 sub formă de pulbere de culoare bej (30,6 g, randament 78%, 95% puritate prin ^1H RMN)

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 2,27 (t, $J = 0,8$ Hz, 3H).

Etapa 2:

Compusul 243 (30,6 g, 239 mmol) se dizolvă în etanol (300 ml) și amoniac apos (35%, 300 ml). Soluția introduce într-un balon de reacție și se încălzește la 200°C timp de 6 ore, se răcit la temperatura camerei, apoi se lasă deschis la această temperatură timp de 72 ore. Etanolul se evaporă și se adaugă repetat amoniac apos (35%, 200 ml). Soluția se încălzește la 200°C timp de 22 ore, apoi se răcește până la temperatura camerei. Amestecul se concentrează sub vid, apoi se adaugă apă (50 ml) și suspensia obținută se filtrează. Pulberea bej obținută se usucă într-un cuptor cu vid timp de 20 ore, se obține compusul 244 pur (16,7 g, randament 64%, puritate > 95% prin ^1H RMN).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 2.03 (s, 3H). LC-MS m/z 109 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

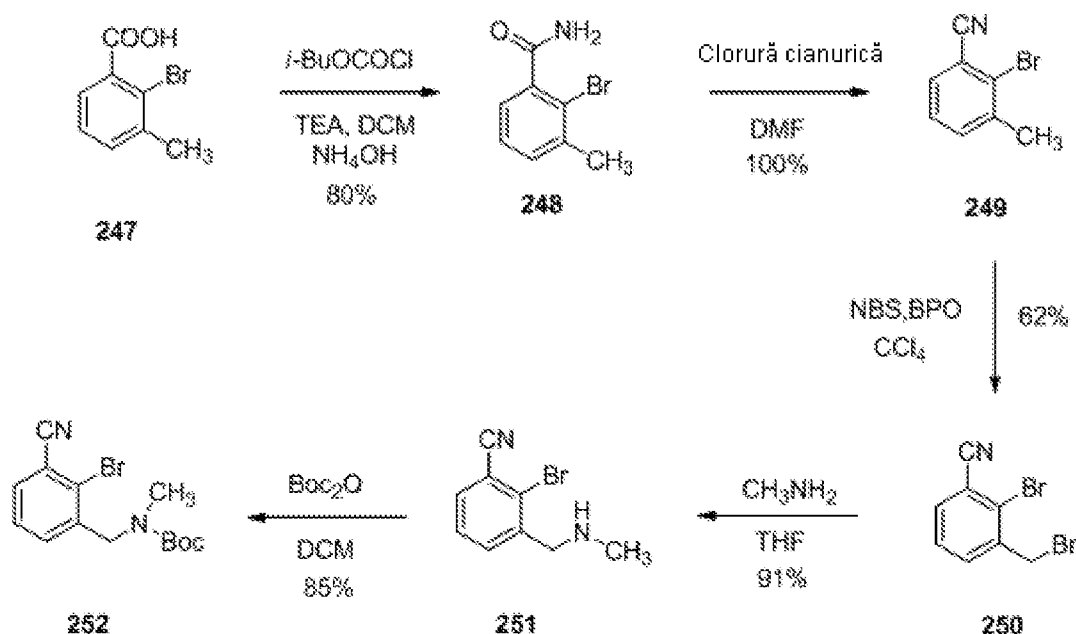
Compusul 244 (5,0 g, 45,9 mmol) și dicloroacetona (29,1 g, 229,3 mmol) se amestecă cu toluen (1 L). Balonul se echipează cu un aparat Dean-Stark și amestecul se încălzește la 155°C timp de 1 oră (imediat ce toluenul refluxat se observă în partea de sus a Dean-Stark). Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se adaugă CH_2Cl_2 (500 ml) și dioxid de siliciu. Amestecul obținut se plasează direct pe partea de sus a coloanei de cromatografie și se purifică prin această modalitate (eluanți $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de la 100: 0 până la 80:20). Frațiunile care conțin compusul 245 se combină, se concentrează sub vid și se purifică cu coloană SCX-2. Frațiunile care conțin compusul așteptat 245 se purifică din nou prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluanți $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de la 100:0 până la 95:5), se obține compusul 245 preconizat sub formă de ulei de culoare galben deschis (1,4 g, 16% randament, 95% puritate prin LC-MS).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (dq, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H). LC-MS m/z 182/184 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

Compusul 245 (1,4 g, 7,7 mmol) se dizolvă în CH_2Cl_2 (70 ml) și această soluție se adaugă la o soluție de N-metilamină în MeOH/THF (2 M, 145 ml, MeOH / THF = 1:4). Vasul se etanșează și soluția galbenă se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. TLC indică consumul de SM. La această soluție se adaugă o soluție de HCl în dioxan (1 ml, 4 M) prin picurare. Amestecul se concentrează, apoi se adaugă CH_2Cl_2 (10 ml). Suspensia obținută se filtrează, se obține o substanță solidă de culoare bej, care conține sarea hidroclorură de atât de amină așteptată, cât și de N-metil amină. Substanțele solide se dizolvă în MeOH (150 ml) și se adaugă Amberlyst A-26 (40 ml). Amestecul se concentrează în vid și apoi se filtrează. Filtratul se concentrează, se obține compusul 246 (500 mg, 37% randament, 99% puritate prin LC-MS).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (dq, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H). LC-MS m/z 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea *terț*-butil-2-brom-3-cianbenzil(metil)carbamatului (Compusul 252)

Etapa 1:

La o soluție de compus 247 (15 g, 69,8 mmol) în CH_2Cl_2 (100 ml) se adaugă TEA (7,76 g, 76,7 moli) și *izo*-butilclorformiat (10,4 g, 76,7 mmol) la 0°C. După adăugare, amestecul se agită la 0°C timp de 30 minute, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 10:1$) indică finalizarea reacției. Apoi la amestec la 0°C se adaugă $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (27,9 g, 0,28 moli, 35% în H_2O). Amestecul rezultat se agită la această temperatură timp de 30 minute. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 8:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (200 ml). Substanța solidă se filtrează și turta umedă se spală cu H_2O (50 ml), se usucă, se obține compusul 248 (12 g, 80%) sub forma unei substanțe solide albe.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 2:

La o soluție de compus 248 (12 g, 56,1 mmol) în DMF (100 ml) se adaugă o soluție de clorură cianurică (15,47 g, 84,1 mol) în DMF (50 ml) la 0°C într-o atmosferă de azot. După adăugare amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă (500 ml) și se extrage cu acetat de etil (200 ml x 2). Straturile organice reunite se spală cu soluție apoasă saturată de Na_2CO_3 (200 ml x 2), soluție salină saturată (200 ml x 4), se usucă peste Na_2SO_4 și se concentrează pentru a obține compusul 249 (11 g, 100%) sub formă unei substanțe solide aproape albe.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)

Etapa 3:

Un amestec de compus 249 (11 g, 56,1 mmol), NBS (10 g, 56,1 mmol) și BPO (81 mg, 0,34 mmol) în CCl₄ (150 ml) se încălzește în reflux peste noapte. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 5:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează și filtratul se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 20:1), se obține compusul 250 (9,6 g, 62%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.67 (d, 1H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.45-7.41 (t, 1H), 4.61 (s, 2H)

Etapa 4:

La o soluție de compus 250 (11,9 g, 43,3 mmol) în THF (100 ml) se adaugă o soluție de metilamină (2M în THF, 215 ml, 0,43 mol) la -10°C ~ 0°C într-o atmosferă de azot. După adăugare, amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 5:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se diluează cu apă (200 ml) și se extrage cu acetat de etil (200 ml x 2). Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (200 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează, se obține compusul 251 (8,9 g, 91%) sub formă de substanță solidă de culoare galbenă.

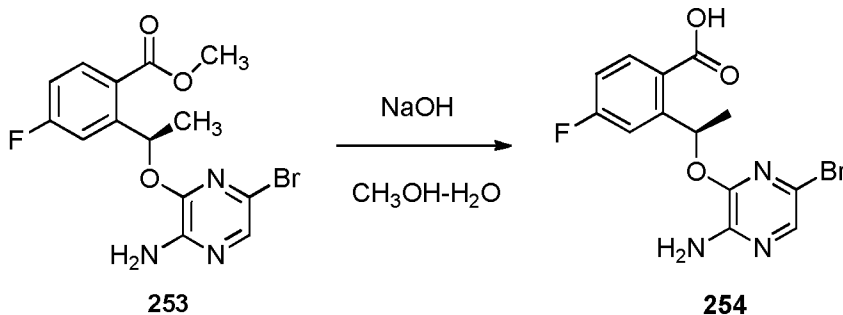
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.65 (d, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.43-7.39 (t, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

Etapa 5:

La o soluție de compus 251 (8,7 g, 38,6 mmol) în CH₂Cl₂ (100 ml) se adaugă TEA (11,7 g, 0,11 mol) și Boc₂O (8,9 g, 40,5 mmol) la temperatura camerei. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 40:1), se obține compusul 252 (10,71 g, 85%) sub formă de rășină incoloră.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 4.56-4.50 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 3H), 1.52-1.40 (m, 9H). MS *m/z* 347 [M+Na]⁺.

Prepararea acidului 2-((1*R*)-1-[(3-amino-6-bromopirazin-2-il)oxi]etil)-4-fluorbenzoic (254)

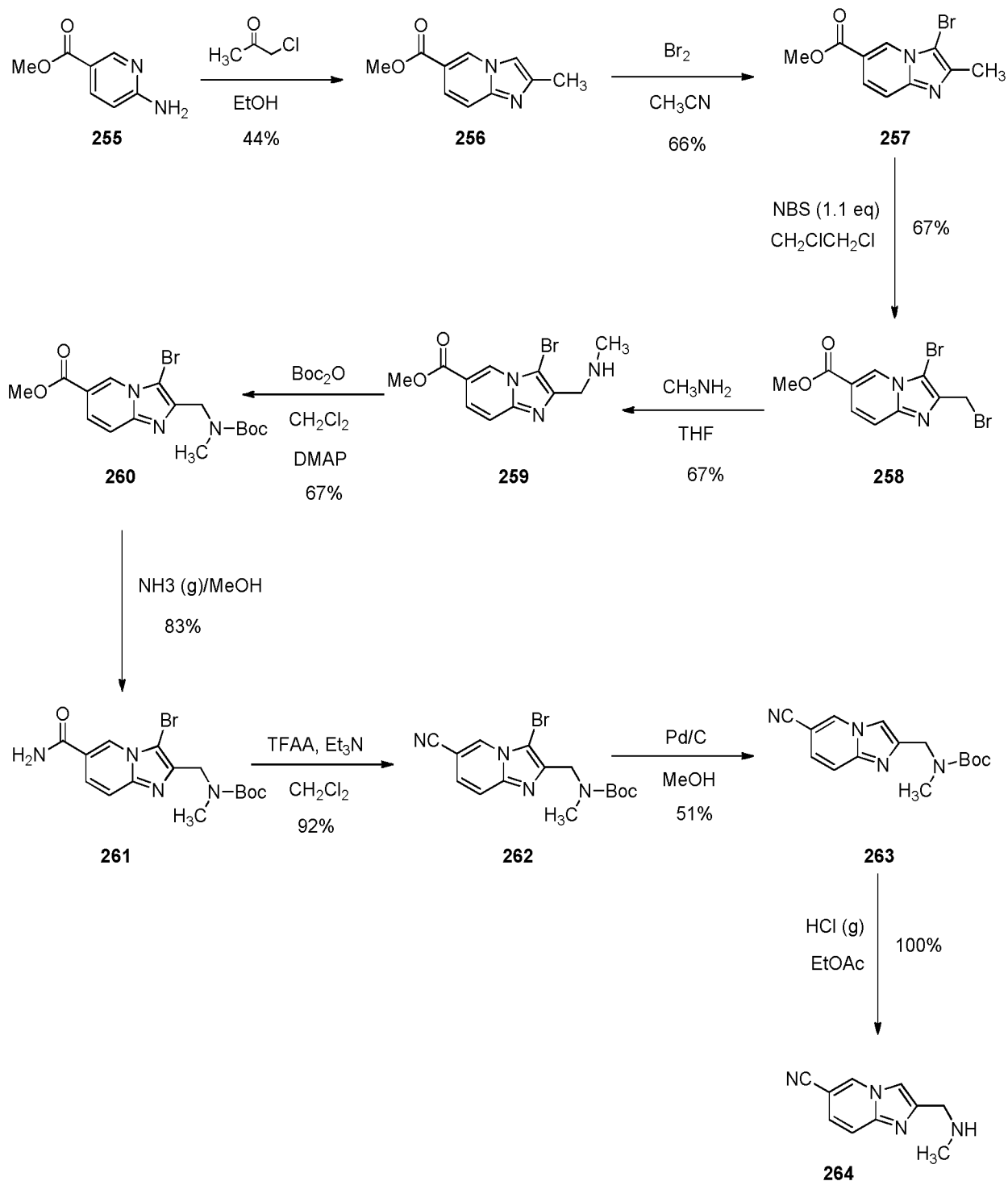


Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 41 se utilizează pentru prepararea compusului 254 (0.56 g, randament 89%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), [MH]⁺ 356.03 (8%) și 357.95 (8%).

Prepararea 2-((metilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilului (264)

156



Etapa 1:

- Un amestec de compus 255 (50 g, 0,329 mmol) și 1-clorpropan-2-onă (448,4 g, 4,87 mol) în EtOH (150 ml) se încălzește în reflux timp de 24 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică menținerea aproximativ a jumătate de cantitate de compus 255. După reflux timp de încă 12 ore nu se observă nici o modificare. Amestecul se concentrează în vid pentru a da reziduul, care se dizolvă în CH_2Cl_2 (200 ml), se spală cu soluție apoasă de NaHCO_3 (2 N, 50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 2:1 ~ 1:1), se obține compusul 256 (18 g, 44%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.81-7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.47 (s, 1H)

Etapă 2:

- 5 La o soluție de compus 256 (16 g, 0,089 mol) în CH_3CN (400 ml) se adaugă Br_2 (15,62 g, 0,098 mol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. TLC (acetat de etil) indică finalizarea reacției. Amestecul se diluează cu CH_2Cl_2 (500 ml) și apoi se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (100 ml), o soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silice gel (eter de petrol/ CH_2Cl_2 = 2:1 ~ 1:1), se obține compusul 257 (15 g, 66%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

15 Etapă 3:

- La un amestec de compus 257 (16 g, 0,0625 mol) și NBS (9,95 g, 0,05625 mol) în $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ (375 ml) se adaugă AIBN (1,025 g, 0,00625 mol) la temperatura camerei sub o atmosferă de azot. Amestecul rezultat se încălzește în reflux timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3:1) indică consumul în mare parte a compusului 257. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (50 ml), o soluție salină saturată (50 ml) și se usucă pe Na_2SO_4 , se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/ EtOAc = 4:1 ~ 1:1) și apoi se recrystalizează din eter de petrol/acetat de etil (5:1, 30 ml) până la compusul 258 (14 g, 67%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85-8.75 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.00 (s, 3H).

Etapă 4:

- La o soluție de compus 258 (14 g, 41,92 mmol) în THF anhidru (200 ml) se adaugă metilamină în THF (520 ml, 1,048 mol, 2 M în THF) timp de un minut. Amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 1 oră și apoi la temperatura camerei timp de 1 oră. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3:1) indică consumul în mare parte a compusului 258. Amestecul se concentrează în vid la 25°C timp de 20 min și apoi la o temperatură mai înaltă pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 1:1 ~ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 50:1), se obține compusul 259 (8,4 g, 67%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 4.18-4.15 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)

Etapă 5:

- La o suspensie de compus 259 (8,4 g, 28,28 mmol) în CH_2Cl_2 (250 ml) se adaugă Boc_2O (12,5 g, 56,56 mmol) și DMAP (3,47 g, 28,28 mmol) la temperatura camerei. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 12 ore. TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 10:1 ~ 5:1), se obține compusul 260 (7,5 g, 67%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

- 45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

Etapă 6:

- Reacția se realizează în 3 x 1 g loturi: o soluție de compus 260 (1 g, 2,519 mmol) în $\text{NH}_3(\text{g})/\text{MeOH}$ (7 N, 70 ml) se etanșează și se încălzește la 80°C timp de 12 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică finalizarea reacției. Reacțiile se combină și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 5:1 ~ 1:1), se obține compusul 261 (2,4 g, 83%) sub forma unei substanțe solide galbene.

- 55 ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.90 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)

Etapă 7:

La o soluție de compus 261 (2,4 g, 6,28 mmol) în CH_2Cl_2 anhidru (50 ml) se adaugă Et_3N (2,6 ml, 18,85 mmol) și apoi TFAA prin picurare (1,73 ml, 12,57 mmol) la 0°C. Amestecul rezultat se agită la 0°C

5 timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează în vid pentru a da reziduul, care se distribuie între CH_2Cl_2 (100 ml) și o soluție salină saturată (20 ml). Stratul organic se separă, se spală cu acid critic (1 N, 10 ml), o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (10 ml) și o soluție salină saturată (10 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografia pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 5:1 ~ 1:1), se obține compusul 262 (2,1 g, 92%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LCMS m/z 308 $[\text{M}-55]^+$.

10 Etapa 8:

La o soluție de compus 262 (0,45 g, 1,23 mmol) în MeOH (80 ml) se adaugă Pd/C (150 mg) la temperatura camerei. Amestecul rezultat se purjează cu H_2 de trei ori și se agită sub o presiune de H_2 (15 psi) la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează și se spală cu MeOH (30 ml). Filtratul se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 5:1), se obține compusul 263 (0,18 g, 51%) sub forma unei substanțe solide albe.

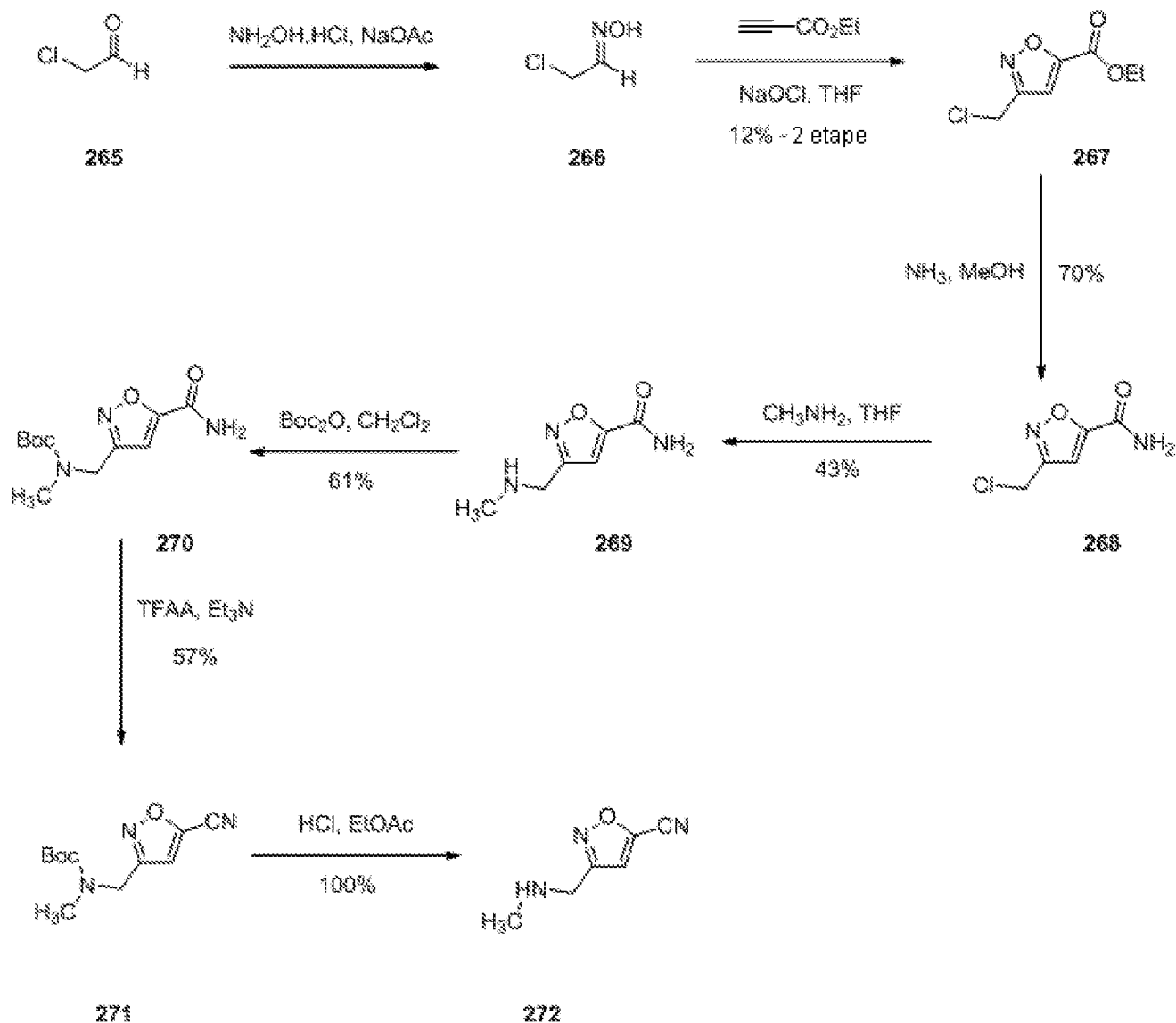
^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)

20 Etapa 9:

La o soluție de compus 263 (0,18 g, 0,627 mmol) în CH_2Cl_2 (10 ml) se adaugă HCl(g)/EtOAc (7 N, 20 ml) la temperatura camerei. Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul se concentrează în vid, se obține compusul 264 (0,15 g, 100%) ca o substanță solidă albă.

25 ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.85 (s, 3H)

Prepararea 3-((metilamino)metil)izoxazol-5-carbonitrilului (Compusul 272)



Etapa 1:

La o soluție agitată de compus 265 (52 g, 0,64 mol) în H_2O (830 ml) se adaugă $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (50 g, 0,71 mol) și NaOAc (59 g, 0,71 mol) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Apoi, soluția se extrage cu MTBE (2 x 500 ml), straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (200 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a da compusul brut 266 (40 g) ca un ulei galben deschis, care se utilizează în etapa următoare fără purificare.

Etapa 2:

La o soluție agitată de compus 266 (40 g, 0,437 mol) în THF (150 ml) se adaugă prin picurare propiolat de etil (50 ml, 0,5 moli) la 0°C . La acest amestec se adaugă prin picurare NaOCl (10%, 1,5 l) la 0°C . După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul se concentrează pentru a elimina THF, se extrage cu acetat de etil (2 x 500 ml). Straturile organice reunite se spală cu o soluție salină saturată (200 ml x 3), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel ($R_f \sim 0,5$, eter de petrol/acetat de etil = 10:1-5:1), se obține compusul 267 (11 g, 12,2%) ca o substanță solidă galben deschisă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.49-4.41 (m, 2H), 11.46-1.43 (t, 3H).

Etapa 3:

La o soluție agitată de $\text{NH}_3(\text{g})$ în MeOH (12N, 100 ml) se adaugă compusul 267 (11 g, 0,058 moli) la 0°C . După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 10 minute. TLC (eter de petrol/acetat de etil = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel ($R_f = 0,2$, eter de petrol/acetat de etil = 1:1-2:1), se obține compusul 268 (6,5 g, 70%) sub forma unei substanțe solide albe.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.63 (s, 2H),

Etapa 4:

Această reacție se conduce în 3 x 2 g loturi. Un amestec de compus 268 (2 g, 13 mmol) și metilamină (2M în THF, 15 ml) se încălzește într-un vas etanș la 110°C timp de 18 ore. TLC (EtOAc) indică finalizarea reacției. Amestecurile de reacție se combină, se filtrează și filtratele se concentrează pentru a obține compusul brut 269 (2,5 g, 43%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.00 (s, 1H), 3.89-3.88 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)

Etapa 5:

La o soluție agitată de compus 269 (2,5 g, 16 mmol) și Boc_2O (5,2 g, 24 mmol) în THF uscat (30 ml) se adaugă TEA (3,2 g, 32 mol) la 0°C . După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel ($R_f = 0,46$, eter de petrol/EtOAc = 3:1), se obține compusul 270 (2,5 g, 61%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.89-2.86 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

Etapa 6:

La o soluție agitată de compus 270 (2,5 g, 10 mmol) și TEA (4,2 ml, 30 mmol) în DCM uscat (30 ml) se adaugă TFAA (4,32 g, 20 mol) la 0°C într-o atmosferă de azot. După adăugare, amestecul se agită la 0°C timp de 12 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml x 2), se usucă pe Na_2SO_4 , se concentrează pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel ($R_f = 0,4$, eter de petrol/EtOAc = 10:1), se obține compusul 271 (1,3 g, 56,5%) sub forma unui ulei galben deschis.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)

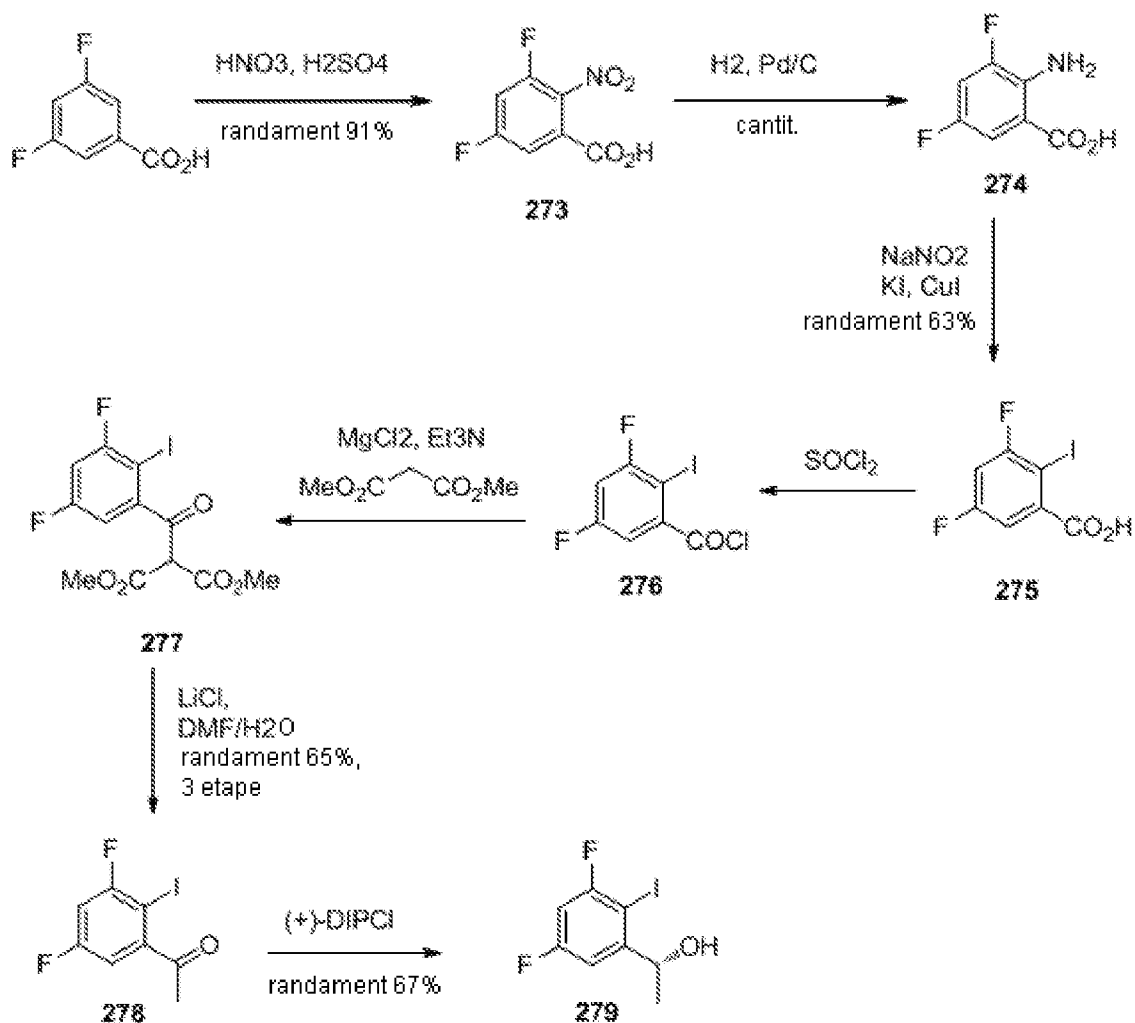
Etapa 7:

La o soluție agitată de compus 271 (1,3 g, 5,5 mmol) în EtOAc (2 ml) se adaugă $\text{HCl}(\text{g})/\text{EtOAc}$ (6N, 10 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează pentru a obține compusul 272 (1 g, 100%) sub formă de sare de hidroclorură.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\square$ 9.72 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).

Prepararea (1R)-1-(3,5-difluor-2-iodofenil)etanolului (Compusul 279)

161



Etapa 1:

Acidul 3,5-difluorbenzoic (80 g, 506 mmol) și acidul sulfuric (250 ml) se agită la temperatura camerei timp de o oră. Apoi se adaugă acid azotic (90 ml), menținând temperatura internă sub 45°C cu o baie de apă. Amestecul se lasă la temperatura camerei peste noapte. Reacția se toarnă încet în gheață și substanța solidă rezultată se filtrează și se spală cu apă rece pentru a se obține compusul 273 ca o substanță solidă (93,0 g, randament 91%) de culoare albă. Acest material se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01(ddd, $J=10.9, 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.71(dt, $J= 8.4, 2.2$ Hz, 1H).

Etapa 2:

Compusul 273 (80 g, 394 mmol) și paladiu pe carbon (9 g, 10% din greutate) în EtOAc (900 ml) se agită la temperatura camerei sub o atmosferă de H_2 (50 bari) timp de 4 ore. Amestecul de reacție se filtrează pe un strat de silice și celite și solventul se elimină în vid pentru a obține compusul 274 ca o substanță solidă galben pală (67,39 g, randament 99%, ~95% puritate -RMN). Acest material se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (ddd, $J= 11.5, 8.4, 3.0$ Hz, 1H), 7.3 (ddd, $J=9.6, 3.0, 1.8$ Hz, 1H)

Etapa 3:

Compusul 274 (53,8 g, 311 mmol) se dizolvă într-o soluție apoasă de HCl (2M, 800 ml) și se răcește la 0-5°C. Nitritul de sodiu (21,44 g, 311mmol) se dizolvă în apă (344 ml) și se adaugă la soluția anterioară timp de 15 minute. Acest amestec se agită la 0-5°C timp de 2 ore apoi se transferă într-un

balon conic și se păstrează la rece. Într-un nou balon cu fund rotund se adaugă iodură de potasiu (103,25 g, 622 mmol) și iodură de cupru (29,61 g, 156 mmol) în apă (344 ml). Acest amestec se răcește la 0-5°C, apoi lent se adaugă amestecul anterior. După adăugare, amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 16 ore. Suspensia se filtrează și substanța solidă formată se suspendează în acetat de etil (860 ml) pentru 1 oră. Această soluție se filtrează din nou și lichidele inițiale se spală cu metabisulfat de sodiu (10%, 4*600 ml) și o soluție salină saturată (600 ml). După uscare pe MgSO₄ și eliminarea solvenților în vid, compusul 275 se izolează sub formă de substanță solidă galben pală (55,35 g, randament 63%, 90% puritate - RMN).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (ddd, J=8.5, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (J=7.8, 2.8 Hz, 1H), [M-H⁺]-282.74.

Etapă 4:

Clorura de tionil (142 ml, 1,940 mmol) se adaugă la compusul 275 (55,0 g, 194 mmol) și amestecul se încălzește la 80°C timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție apoi se răcește până la temperatura camerei și clorura de tionil se elimină sub presiune redusă și apoi se azeotropează cu toluen. Compus 276 se izolează ca un ulei portocaliu (56 g, cantitativ).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.6 (ddd, J=8.4, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (td, J= 7.7, 2.8 Hz, 1H), [M+H⁺]-298.

Etapă 5:

Această reacție se realizează în 7 loturi de câte 5 g fiecare de compus 276. Clorura de magneziu (2,35 g, 24,6 mmol) și dietil malonat (3,95 g, 24,6 mmol) se suspendează în acetonitril (50 ml). Amestecul rezultat se răcește până la 0°C, apoi se adaugă trietilamină (3,42 ml, 24,6 mmol) prin picurare la 0°C și amestecul de reacție se agită timp de 45 min la 0°C. La acest amestec la 0°C se adaugă rapid o soluție de compus 276 (5 g, 16,4 mmol) în acetonitril (20 ml). Soluția se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de 3 ore. Solvenții se elimină sub presiune redusă și reziduul se diluează cu EtOAc (350 ml) și o soluție apoasă de HCl (1M, 300 ml). Faza apoasă se spală cu EtOAc (3 * 300 ml), apoi fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și solvenții se elimină sub presiune redusă, se obține compusul 277 sub forma unui ulei de culoare portocalie (68,9 g brut combinat).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.22 (ddd, J= 8.5, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 4H), 1.99 (s, 1H), 1.20 (m, 6H); [M-H⁺]= 424.89, 426.14, 426.92 (10/1).

Etapă 6:

Această reacție se realizează în 2 loturi care au fost combinate înainte de inițiere etapei (37,6 g + 31,34 g). Compusul 277 (37,6 g, 88,2 mol) și clorura de litiu (3,74 g, 88,2 mmol) se dizolvă în DMF (170 ml) și apă (17 ml) și se încălzește la 100°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei, apoi se adaugă apă (150 ml) și TBME (150 ml). Fazele se separă și stratul apos se spală cu TBME (3 * 150 ml). Fazele organice se combină și se spală cu apă (500 ml), se usucă pe MgSO₄, se filtrează, apoi se evaporă la presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie rapidă uscată (eluant: Hept/EtOAc 98:2 până la 9:1, se obține compusul 278 sub formă de substanță solidă portocalie (21,34 g, randament 65% în 3 etape, 88% pur prin LCMS).

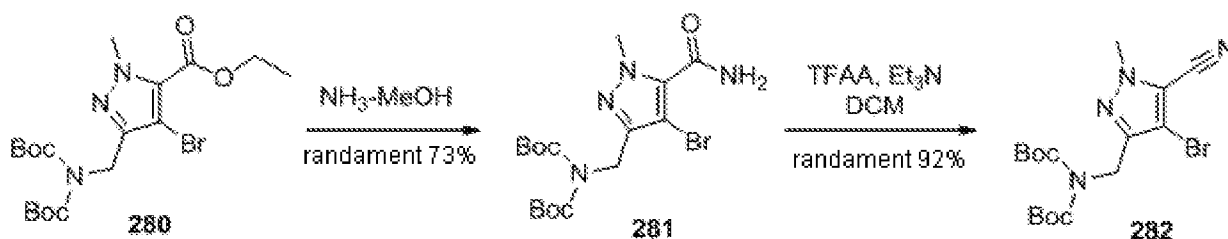
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53-7.51 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), [M-F+MeCN]= 293.03, 293.79(1/10).

Etapă 7:

O soluție de (+)DIP-CI (17,1 g, 53,2 mmol) în THF (24 ml) se răcește până la -35°C. Apoi se adaugă prin picurare o soluție de compus 278 (7,5 g, 26,5 mmol) în THF (20 ml), menținând temperatura internă a reacției între -35 și -30°C. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 12 ore. Analiza TLC confirmă finalizarea reacției. Solvenții se elimină în vid și reziduul se diluează în TBME (64,5 ml). Se adaugă un amestec de dietanolamină (9,16 g, 87,45 mmol) în etanol / THF (3,75 ml/7,5 ml). Amestecul de reacție se agită timp de 3 ore în reflux, apoi se răcește până la temperatura camerei și se filtrează. Lichidele inițiale se concentrează în vid și reziduul rezultat se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: Hep/EtOAc 99:1 până la 9:1). Uleiul incolor obținut se purifică suplimentar prin recristalizare din heptan pentru a obține compusul 279 sub forma unei substanțe solide albe (5,02 g, randament 67%, 95% pur prin RMN, 99% ee - analiza GC chirală).

¹HRMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.28-7.12 (m, 2H), 5.64 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 4.86 (q, J= 6.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J= 6.4 Hz, 3H), [M-F+H₂O-H⁺]-279.12/280.92 (1:1), HPLC (coloana CP-chiralsil-dex- CB): 99% ee; Rt(minor)- 18.23 min; Rt(major)-18.55min; 40°C până la 225°C la 6°C per minut.

Prepararea di-*tert*-butil[(4-brom-5-cian-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]imido-dicarbonatului (Compusul 282)



5 Etapa 1:

O soluție de compus 280 (10 g, 0,21 mol) în NH₃(g)/MeOH (150 ml) se agită la 45°C peste noapte într-un tub închis. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3: 1) indică consumul compusului 9. Amestecul de reacție se concentrează. Reziduul se recrystalizează din CH₂Cl₂/eter de petrol pentru a se obține compusul 281 (6,6 g, 72,6%) sub forma unei substanțe solide maro pale.

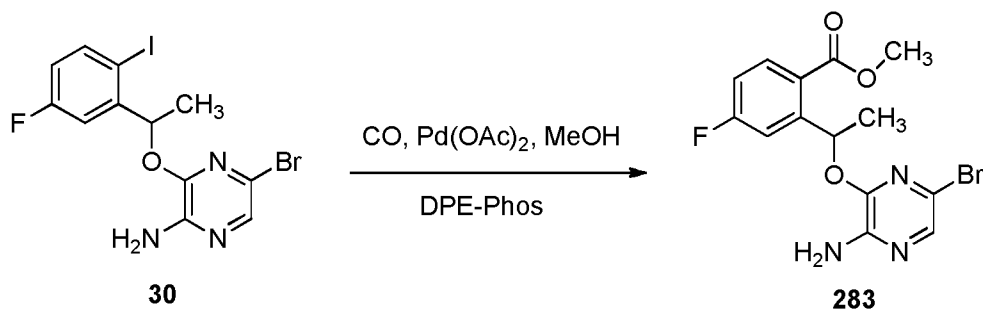
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (s, 18H)

Etapa 2:

La un amestec de compus 281 (58 g, 20,5 mol) și Et₃N (4,6 g, 45,6 mmol) în CH₂Cl₂ uscat (100 ml) se adaugă TFAA (6,4 g, 30,5 mol) în picături la 0°C ~ -5°C. După adăugare amestecul se agită la 0°C timp de 1,5 ore. TLC (eter de petrol:EtOAc = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se diluează cu CH₂Cl₂ (100 ml), se spală cu 5% acid citric (50 ml), soluție sat. de NaHCO₃ (50 ml) și soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează. Reziduul se purifică prin Biotage (eter de petrol/EtOAc 6/1, R_f = 0,5), se obține compusul 282 (5,8 g, 92,2%) sub forma unei substanțe solide albe.

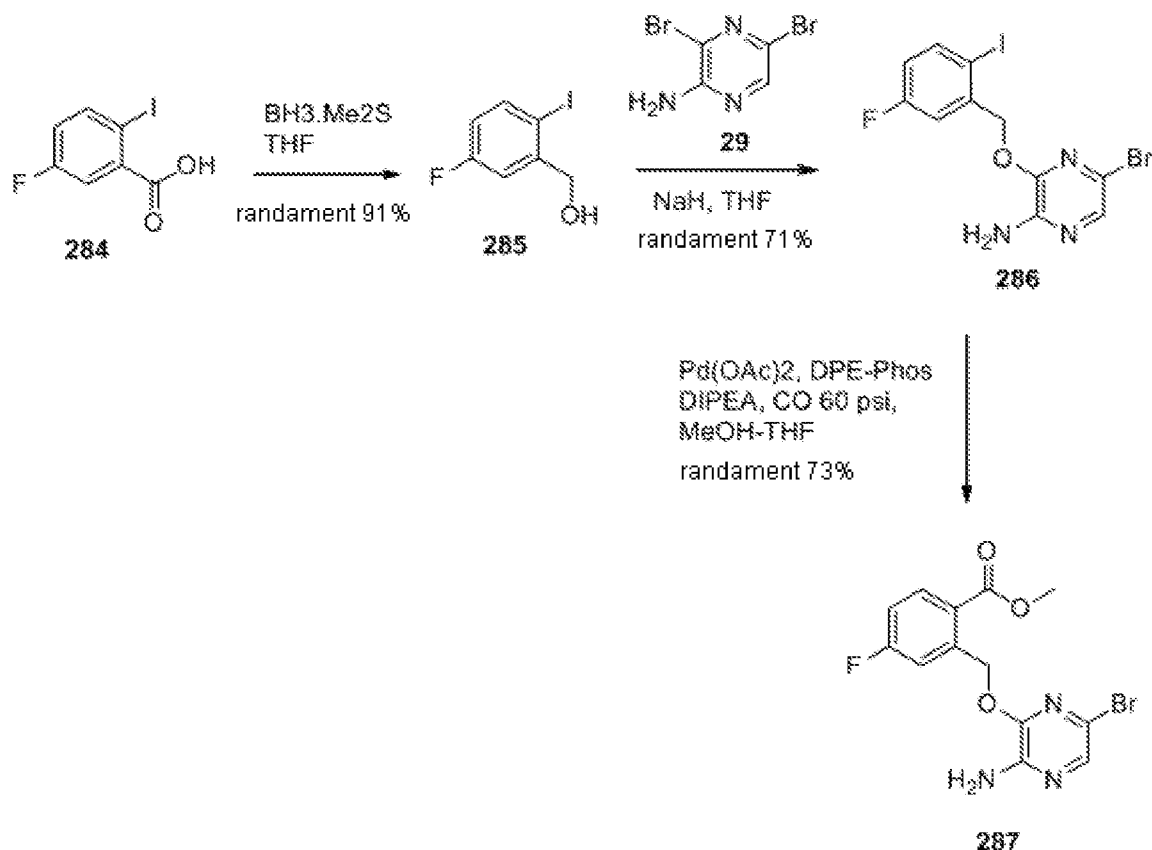
20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 4.797 (s, 2H), 3.988 (s, 3H), 1.481 (s, 18H). LC-MS: m/z for C₁₆H₂₃BrN₄O₄ [M+Na]⁺ 439.2.

Prepararea metil 2-{1-[(3-amino-6-bromopirazin-2-il)oxi]etil}-4-fluorbenzoatului (283).



Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 89 se utilizează pentru prepararea compusului 283.

25 Prepararea metil 2-{[(3-amino-6-bromopirazin-2-il)oxi]metil}-4-fluorbenzoatului (Compusul 287)



Etapa 1:

Compusul 284 (5,00 g, 18.80mmol) se dizolvă în THF (50 ml) și răcește până la 0°C într-o atmosferă de azot. Bor-dimetilsulfură (3.57ml, 37.60mmol) se adaugă prin picurare cu agitare și amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei. La temperatura camerei se agită timp de 16 ore. Amestecul de reacție se stinge prin turnarea cu precauție peste gheață și adăția soluției apoase de 10% K_2CO_3 (50 ml). Amestecul se extrage cu DCM (2 x 50 ml) și extractele organice combinate se usucă peste MgSO_4 și se concentrează în vid pentru a obține compusul 285 sub forma unei substanțe solide incolor (4,80 g, randament 91%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (dd, 1H, J = Hz), 7.19 (dd, 1H, J = Hz), 6.70 (td, 1H, J = Hz), 4.57 (d, 2H, J = Hz), 1.95 (t, 1H, J = Hz).

Etapa 2:

Compusul 285 (4,80 g, 19.05 mmol) se dizolvă în THF uscat (80 ml) și se răcește până la 0°C într-o atmosferă de azot. Se adaugă NaH (60% dispersie în ulei mineral, 831mg, 20.77mmol) în porții și amestecul se agită timp de 30 minute la temperatura camerei. Se răcește iarăși până la 0°C și se adaugă o soluție de 3,5-dibromopyrazin-2-amină (4.38g, 17.31mmol) în THF (40 ml). Apoi amestecul de reacție se încălzește în reflux timp de 18 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se evaporă în vid pentru a da un ulei maro închis. La acest ulei se adaugă 10% soluție apoasă K_2CO_3 (100 ml) și se extrage cu EtOAc (3 x 100 ml). Extractele organice reunite se spală cu soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe MgSO_4 și se evaporă în vid pentru a da o substanță solidă de culoare cafenie. Aceasta se purifică prin flash cromatografie, eludare cu DCM:heptani 3:1 și apoi DCM, se obține compusul 286 sub forma unei substanțe solide galben pală (5,80 g, randament 79%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (dd, 1H, J = 8.7, 5.5 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, J = 9.7, 3.0 Hz), 6.84 (td, 1H, J = 8.3, 3.0 Hz), 5.38 (s, 2H), 4.82 (br. s, 2H); $[\text{MH}^+]$ -425.80.

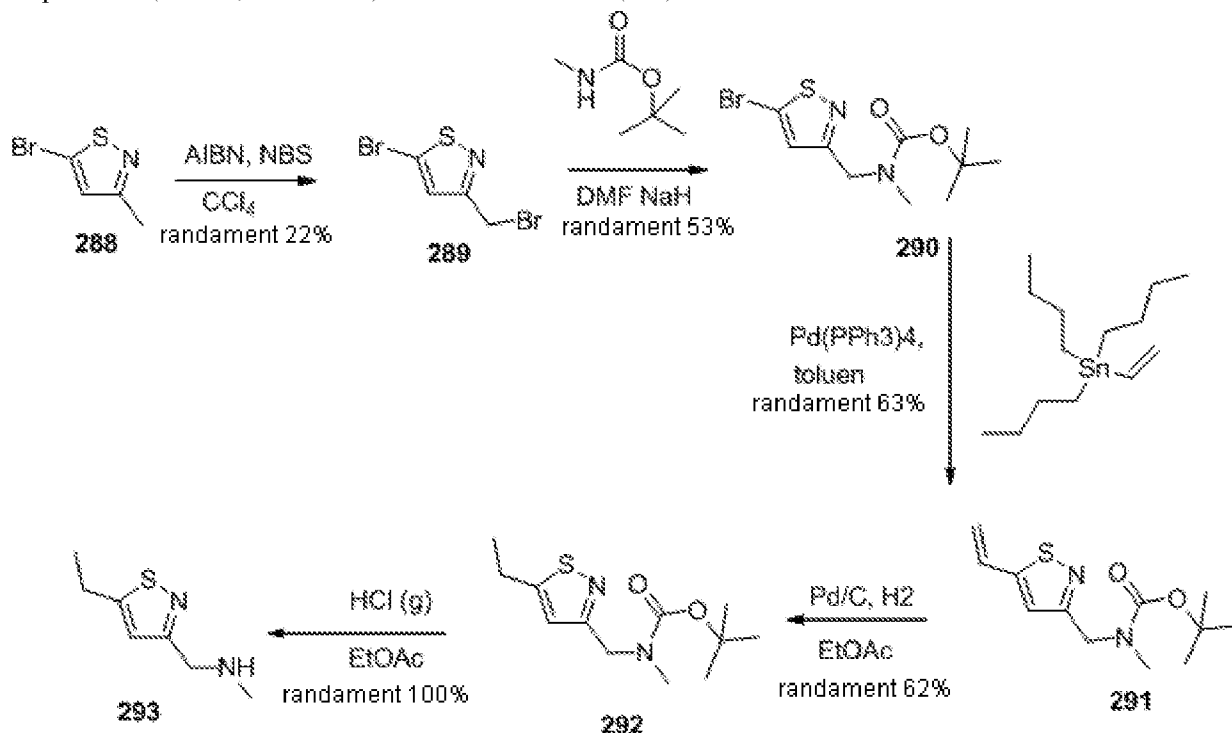
Etapa 3:

Compusul 286 (5.20g, 12.26mmol) parțial se suspendează în metanol (50 ml) și se adaugă THF (25 ml) până la dizolvare într-un balon de reacție. Se adaugă DIPEA (10.61 ml, 61.30 mmol), DPE-Phos (792mg, 12mol%) și $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (165 mg, 6 mol%). Balonul de reacție se umple cu CO (60 psi) și amestecul de reacție se încălzește la 40°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura

ambiantă și apoi se evaporă în vid pentru a da o substanță solidă mov. Aceasta se triturează în DCM fierbinte, apoi se răcește înainte de filtrare cu formarea unei substanțe galbene pură semnificativ de compus 4 (2,65 g, randament 61%). Filtratul se purifică prin flash cromatografie, eludare cu 25-33% acetat de etil în heptani pentru a se forma o cantitate mai mare de compus 287 sub forma unei substanțe

solide de culoare brună (540 mg randament 12%). Se obține un total de 3,19 g (randament 73%).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (dd, 1H, J = 8.7, 5.9 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J = 9.9, 2.6 Hz), 7.08 (ddd, 1H, J = 8.7, 7.8, 2.7 Hz), 5.82 (s, 2H), 4.81 (br. s, 2H), 3.90 (s, 3H), [MH⁺]-358.02.

Prepararea 1-(5-etil-1,2-tiazol-3-il)-N-metilmetanaminei (293).



Etapa 1:

Un amestec de compus 288 (13 g, 73 mmol), AIBN (1,19 g, 7,3 mmol) și NBS (32,5 g, 182,5 mmol) în cloroform (200 ml) se conduce în reflux într-o atmosferă de azot timp de 24 ore. Amestecul de reacție se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel, eludare cu eter de petrol/EtOAc 200/1 pentru a se obține compusul 289 (4 g, 21,5%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

Etapa 2:

La o soluție agitată de terț-butil metilcarbamate de (2,4 g, 18,7 mmol) în DMF (30 ml) se adaugă NaH (0,75 g, 17,8 mmol, 60% în ulei mineral) la 0°C într-o atmosferă de azot. După adăugare, amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 1 oră. Compusul 289 (4 g, 15,6 mmol) se adaugă la amestec la 0°C și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție se diluează cu H₂O (100 ml) și se extrage cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Reziduu se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel, eludare cu eter de petrol/EtOAc 20/1 pentru a se obține compusul 290 (2,5 g, 53,2%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

Etapa 3:

Un amestec de compus 290 (2,5 g, 8,2 mmol), tributil(etenil)staniu (3,7 g, 12,3 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (0,474 g, 0,41 mmol) în toluen uscat (30 ml) se conduce în reflux într-o atmosferă de azot timp de 4 ore. Amestecul de reacție se concentrează în vid pentru a da reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel, eludare cu eter de petrol/EtOAc 50/1~10/1 pentru a se obține compusul 291 (1,6 g, 62,5%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

Etapa 4:

Un amestec de compus 291 (1,6 g, 6,3 mmol) și Pd/C (180 mg) în EtOAc (30 ml) se agită la 30°C sub hidrogen timp de 16 ore. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană de silicagel, eludare cu eter de petrol/EtOAc 50/1~10/1 pentru a se obține compusul 292 (1,0 g, 62,1%) ca ulei galben deschis.

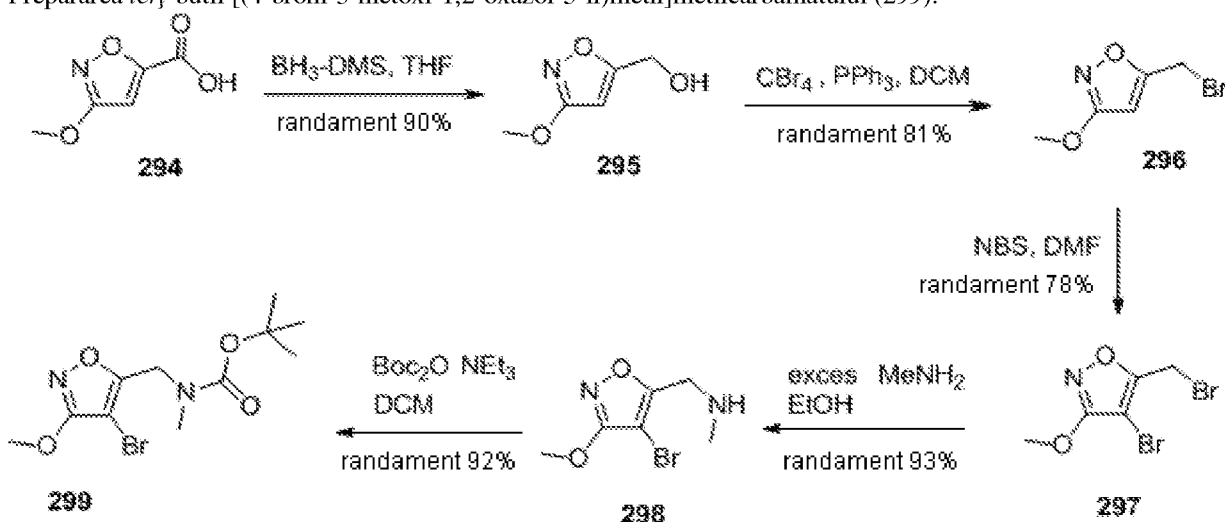
^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ 6.973 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.96-3.0 (q, 2H), 2.93-2.91 (t, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.28 (t, 3H) LC-MS: 127144-146-P m/z for C₁₂H₂₀N₂O₂S [M-boc+H]⁺ 157.0

Etapa 5:

La o soluție de compus 292 (0,42 g, 1,6 mmol) în EtOAc (10 ml) se adaugă prin picurare HCl(g)/EtOAc (5 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul se concentrează pentru a obține compusul 293 sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă (0,32 g, 100%).

^1H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7.17 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.98-2.92 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.32-1.29 (t, 3H).

Prepararea *terț*-butil [(4-brom-3-metoxi-1,2-oxazol-5-il)metil]metilcarbamatului (299).



Etapa 1:

La o soluție de acid 3-metoxiizoxazol-5-carboxilic 294 (7,6 g, 53.14mmol) în tetrahidrofuran anhidru (80 ml) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă în picături timp de 10 minute o soluție de bor-dimetilsulfură (5,18 g, 6,47 ml, 69,0 mmol) în THF (30 ml). Amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și apoi se încălzește la 60°C timp de 2 ore, apoi se răcește până la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu precauție prin adăugarea în picături a 10 ml de apă, se agită timp de 10 minute, apoi se extrage cu EtOAc (2 x 80 ml), se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se izolează solventul în vid pentru a obține compusul 295 ca un ulei galben pal (6,0 g, 88%).

^1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 6.087 (s, 1H), 4.438 (s, 2H), 5.60 (br.s, 1H), 3.867 (s, 3H), [M+H 130.03].

Etapa 2:

La o soluție de compus 295 (411mg, 3,18 mmol) în diclormetan (5 ml) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă trifenilfosfină (833mg, 3,18 mmol) și carbontetrabromură (1.029g, 3.10 mmol) (proaspăt uscată prin azeotropizare de 3 ori cu toluen). Amestecul, care a devenit portocaliu, se agită la 0°C timp de 1 oră, apoi se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Amestecul se concentrează prin eliminarea solventului în vid, apoi se purifică prin cromatografie pe coloană, eludare cu 3:1 heptan:EtOAc, rezultă compusul 296 ca un ulei incolor (486mg, 81%).

^1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ 6.350 (s, 1H), 4.696 (s, 2H), 3.889 (s, 3H), [M+H 192.2 și 194.2].

Etapa 3:

La o soluție de compus 296 (4,4 g, 23 mmol) în dimetilformamidă anhidră (20 ml) se adaugă la temperatura camerei N-bromsuccinimidă (4,1 g, 23,1 mmol) și amestecul se încălzește la 45°C timp de 2

ore. Se adaugă în continuare N-bromsuccinimidă (2,0 g, 11,3 mmol) și amestecul se agită la 45°C timp de 2 ore. Se adaugă în continuare N-bromsuccinimidă (1,3 g, 7,4 mmol) și amestecul se agită peste noapte la temperatura camerei. Se adaugă în continuare N-bromsuccinimidă (1,1 g, 11,3 mmol) și amestecul se agită la 45°C peste noapte. Amestecul se concentrează prin eliminarea solventului în vid, apoi se extrage cu EtOAc (2 x 100 ml), stratul organic se spală cu apă (50 ml), soluție salină saturată (20 ml), se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se înlătură solventul în vid. Reziduul se adaugă la 0,9 g de produs impur dintr-o altă reacție identică și se purifică prin flash cromatografie pe coloană, eludare cu 100:0- 80:20 heptan: EtOAc, se obține compusul 297 ca un ulei incolor, care mai târziu se cristalizează la ședere într-o substanță solidă incoloră (5,66 g, 91% - luând în considerare materialul adăugat pe coloană, randament

calculate 78%).
¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 4.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).

Etapa 4:

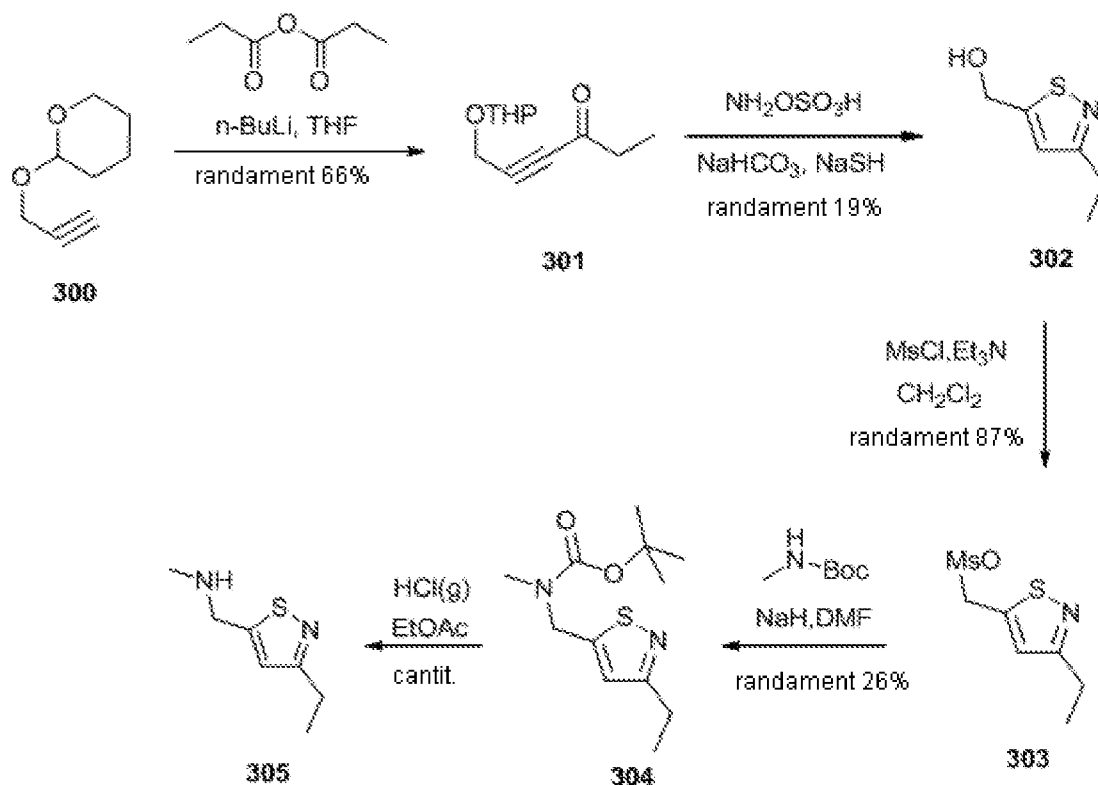
La o soluție de metilamină 33% în etanol (77ml, 653 mmol) la 0°C într-o atmosferă de azot se adaugă în picături timp de 10 min o soluție de compus 297 în etanol (20 ml) și amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se concentrează prin eliminarea solventului în vid, apoi se adaugă o soluție apoasă de carbonat acid de sodiu saturată (20 ml), apoi amestecul se extrage cu EtOAc (100 ml), se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se înlătură solventul în vid pentru a da compusul 298 sub forma de ulei galben (4,5 g, 93,5%).

¹H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 3.956 (s, 3H), 3.686 (s, 2H), 2.287 (br.s, 1H), 2.234 (s, 3H), [M+H 220.95 și 222.95].

Etapa 5:

La o soluție de compus 298 (4,5 g, 20,4 mmol) în diclormetan la temperatura camerei într-o atmosferă de azot se adaugă trietilamină (2,12 g, 2,92 ml, 21 mmol), apoi în porții peste 3 minute - ditiert-butildicarbonat (4,58 g, 21 mmol). Se observă o efervescentă ușoară. Amestecul se agită la temperatura camerei într-o atmosferă de azot timp de 3 ore. Amestecul se concentrează prin îndepărtarea solventului în vid, se azeotropează cu heptan 150ml, apoi reziduul se distribuie între EtOAc (100 ml) și apă (20 ml). Stratul organic se usucă pe Na₂SO₄, se filtrează și se izolează solventul în vid pentru a da compusul 299 (6 g, randament 92%).

Prepararea 1-(3-etil-1,2-tiazol-5-il)-N-metilmetanaminei (305).



Etapa 1:

- O soluție de compus 300 (55 g, 0,39mol) în THF uscat (600 ml) se adaugă la $n\text{-BuLi}$ (157 ml, 0,39 mol, 2,5 M) în picături la -70°C sub N_2 . După adăugare, amestecul se agită la -70°C timp de 1 oră.
- Amestecul se încălzește până la -20°C și se agită la această temperatură timp de 20 min. Amestecul de reacție se răcește până la -70°C și se transferă cu un ac cu două capete la o soluție de anhidridă propanoică (61,3 g, 0,47 mol) în THF uscat (400 ml) de asemenea păstrate la -70°C . Amestecul de reacție se lasă să se încălzească lent până la temperatura camerei și se agită la temperatura camerei peste noapte.
- Amestecul de reacție se diluează cu soluție saturată de NH_4Cl (500 ml) și EtOAc (500 ml) și se separă.
- Stratul apos se extrage cu EtOAc (500 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (500 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Reziduul se distilează sub presiune redusă pentru a se obține compusul 301 (50 g, 65,7%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

Etapa 2:

- La un amestec de compus 301 (58 g, 0,296 mol) în H_2O (1 l) se adaugă $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ (36,78 g, 0,326 mol) la 0°C și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. La amestec cu precauție se adaugă NaHCO_3 (27,38 g, 0,326 mol). Apoi se adaugă NaSH (24,86 g, 0,444mol) și amestecul se conduce în reflux peste noapte. TLC (eter de petrol: EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează. Filtratul se extrage cu EtOAc (500 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (500 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează. Reziduul se purifică cu coloană cu silicagel, eludare cu eter de petrol/ EtOAc 15/1~10/1 pentru a da compusul 302 (8 g, 19%) sub formă de ulei brun.

Etapa 3:

- La o soluție de compus 302 (8 g, 55,9 mmol) și Et_3N (16,9 g, 0,168 mol) în CH_2Cl_2 anhidru (100 ml) se adaugă MsCl (8,32 g, 72,7 mmol) în picături la 0°C . După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol: EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se diluează cu EtOAc (250 ml) și se filtrează. Filtratul se spală cu o soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează pentru a obține compusul 303 (11 g, 87%) sub formă de lichid brun.

Etapa 4:

- La o soluție de *terț*-butil metilcarbammat (11 g, 90,5mmol) în DMF uscat (100 ml) se adaugă NaH (3,6 g, 90,5 mmol, 60% în ulei) în porții la 0°C sub N_2 . După adăugare, amestecul de reacție se agită la 0°C

5 timp de 30 min. Compusul 303 (10 g, 45,2 mmol) se adaugă la amestec la 0°C și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul de reacție se diluează cu H₂O (100 ml) și se extrage cu EtOAc (100 ml x 3). Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (100 ml x 3), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează. Reziduul se purifică prin HPLC prep. în condiții bazice, se obține compusul 304 (3 g, 26%) ca un ulei galben.

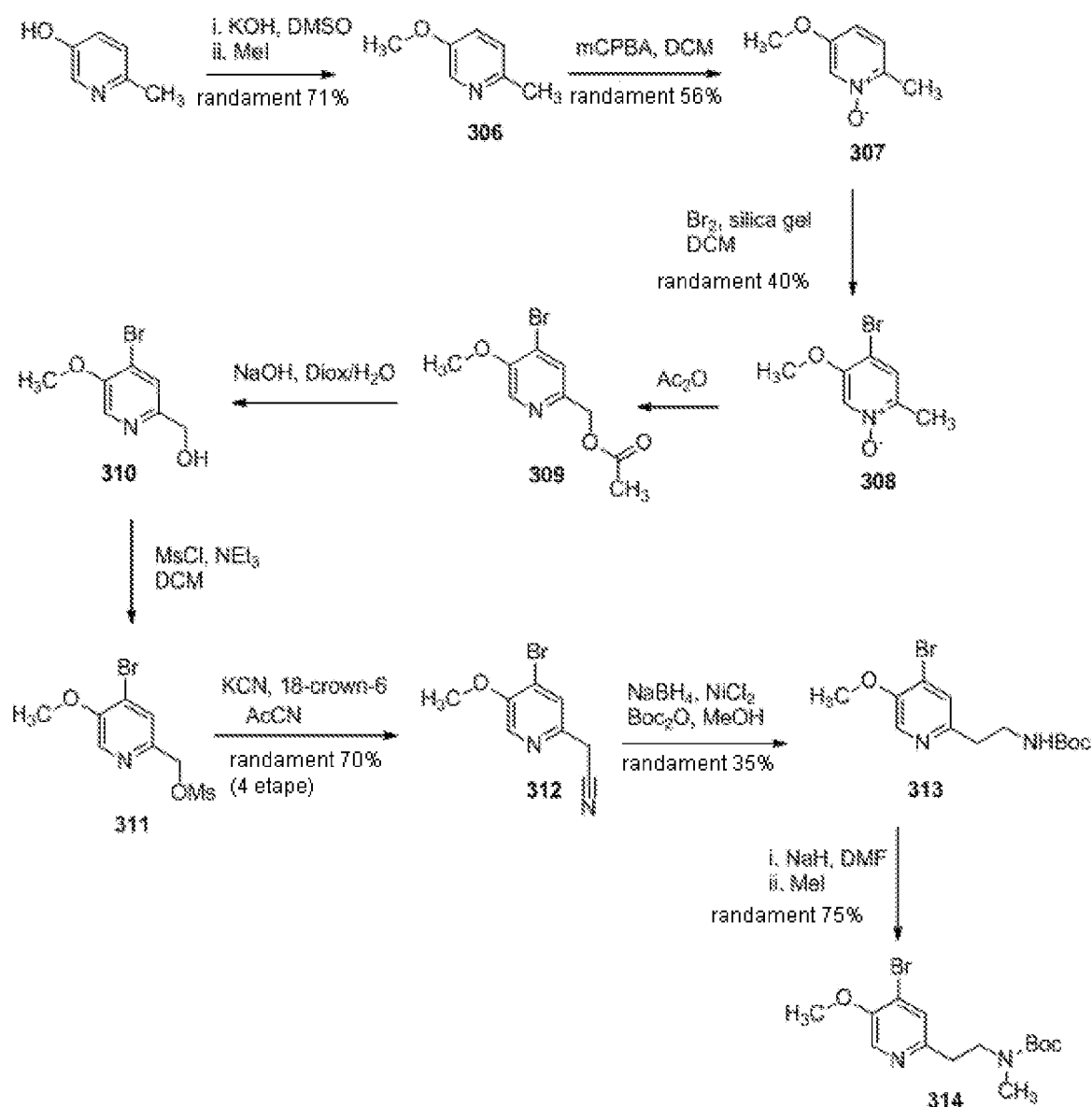
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.926 (s, 1H), 4.626 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.84-2.86 (q, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.33-1.36 (t, 3H), [M+H]⁺ 257.

Etapă 5:

10 La o soluție de compus 304 (0,42 g, 1,6 mmol) în EtOAc (10 ml) se adaugă prin picurare HCl(g)/EtOAc (5 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 8 ore. Amestecul se concentrează pentru a obține compusul 305 (0,32 g, 100%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, D₂O): □ 7.30 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.81-2.75 (q, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.222-1.18 (t, 3H).

15 Prepararea *tert*-butil [2-(4-brom-5-metoxipiridin-2-il)etil]metil-carbamatului (314).



Etapa 1:

KOH (141 g, 2,52 mol) se adaugă la o soluție de 2-metil-3-hidroxi piridină (55,0 g, 0,50 mol) în DMSO (840 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră (KOH nu se dizolvă complet) apoi se răcește la 0°C. Se adaugă în picături Mel (34,6 ml, 0,55 mol), apoi masa de reacție se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Apa (1,25 l) se adaugă lent la amestecul de reacție. Faza apoasă se extrage cu MTBE (3 x 500 ml), apoi cu EtOAc (3 x 400 ml). Faza apoasă se saturează cu clorură de sodiu, apoi se extrage din nou cu EtOAc (3 x 200 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid cu precauție (produsul este volatil). Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: heptani: EtOAc 1:1 până la 0:1) pentru a se obține compusul 306 (44,1 g, randament 71%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 2:

La o soluție de compus 306 (44,1 g, 358 mmol) în DCM (890 ml) se adaugă Na₂SO₄ (76,2 g, 537 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 15 minute apoi se adaugă mCPBA (88,0 g, 358 mmol) în porții (proces exoterm). Reacția se agită la temperatura camerei timp de 20 ore. Se adaugă o cantitate suplimentară de mCPBA (8,0 g, 36 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție se filtrează, apoi se spală cu 1 M KOH (500 ml). Faza apoasă se extrage cu DCM (3 x 200 ml), apoi fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se dizolvă în DCM (600 ml), apoi se adaugă Na₂SO₄ (17 g), urmat de adăugarea mCPBA (8,0 g). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 20 ore, apoi se spală cu o 1M KOH (500 ml). Faza apoasă se saturează cu clorură de sodiu și se extrage cu DCM (3 x 300 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid pentru a obține compusul 307 sub formă unei substanțe solide albe (28,7 g, randament 56%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Etapa 3:

Apă (100 ml) se adaugă prin picurare la silicagel (280 g). Amestecul se agită 30 min la temperatura camerei pentru a se obține o pulbere pufoasă. Se adaugă DCM (420 ml), amestecul se agită pentru a se obține o suspensie omogenă, apoi o soluție de compus 307 (27,7 g, 199 mmol) în DCM (275 ml). După obținerea unei suspensii omogene, se adaugă o soluție de Br₂ în DCM (1 M, 285 ml, 199 mmol) în picături timp de 30 minute. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Se adaugă o porție suplimentară de silicagel (100 g) și soluție de Br₂ în DCM (1 M, 142 ml, 100 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 8 ore, apoi se adaugă aceeași cantitate de silicagel și soluție de Br₂. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore, apoi se filtrează. Tamponul de silice se clătește cu EtOAc (500 ml), apoi cu un amestec DCM/MeOH (8:2, 400 ml). Lichidele inițiale se concentrează în vid, se redizolvă în DCM (500 ml) și această soluție se spală cu o soluție apoasă 10% de metabisulfid de sodiu (250 ml). Fazele se separă. Faza apoasă se saturează cu clorură de sodiu, apoi cu precauție se extrage cu DCM (8 x 150 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Uleiul obținut se purifică prin flash cromatografie pe coloană (eluant: EtOAc/MeOH de la 15:1 până la 8:1). Substanțele solide izolate (27 g, amestec de 4-brom și 2-brom piridină ~ 6:4) se suspendă în EtOAc (100 ml) și se triturează timp de 1 oră. Substanța solidă se filtrează (pulbere albă, 24 g), apoi se suspendă în DCM (100 ml) și se agită în reflux timp de 2 ore. Suspensia se răcește până la temperatura camerei și substanța solidă se filtrează pentru a se obține compusul 308. Soluțiile inițiale se concentrează și se suspendă în DCM, se triturează repetat pentru a da un al doilea lot de compus 308 (pulbere de culoare albă, 14,9 g, 34% randament). Amestecul de fracții rămase (8,0 g, amestec 1:1) se purifică prin cromatografie de coloană (eluant: EtOAc/MeOH de la 15:1 până la 8:1) pentru a se obține un compus suplimentar 308 sub forma unei pulberi de culoare albă (2,6 g, randament 6%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Etapa 4:

Compusul 308 (2,8 g, 13 mmol) se dizolvă în AC₂O (24 ml) și soluția se încălzește la 60°C timp de 18 ore. Amestecul se concentrează în vid. Se adaugă ciclohexan (50 ml) și amestecul se concentrează în vid. Aceasta se repetă de 3 ori. Uleiul obținut se dizolvă în EtOAc (150 ml) și soluția se spală cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (100 ml). Fazele se separă și faza apoasă se extrage cu EtOAc (2 x 100 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează în vid pentru a se obține

compusul brut 309, care se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară (cristale de culoare brun deschisă, 3,18 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

5 Etapa 5:

Compusul 309 (3,2 g, 12 mmol) se dizolvă în dioxan (86 ml), apoi se adaugă o soluție apoasă de NaOH (2 M, 28 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Soluția se acidulează cu o soluție apoasă 1 M de HCl până la pH 7. Faza apoasă se extrage cu EtOAc (3 x 150 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da compusul 310 ca un ulei galben pal (2,5 g), care se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).

15 Etapa 6:

Compusul 310 (2,5 g, 12 mmol) se dizolvă în DCM (80 ml), apoi se adaugă trietilamină (2,0 ml, 15 mmol) și soluția se răcește la 0°C. Se adaugă clorură de metansulfonil (1,0 ml, 13 mmol) în picături și amestecul se agită la 0°C timp de 1 oră. La soluția răcită cu precauție se adaugă apă (100 ml). După aflare la temperatura camerei timp de 30 minute, fazele se separă și faza apoasă se extrage cu DCM (2 x 100 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează în vid (baie cu vaporizator rotativ la temperatura camerei) pentru a obține compusul 311 sub forma unui ulei brun (3,4 g), care se utilizează direct în etapa următoare (degradarea se observă dacă este păstrat la temperatura camerei timp de 24 ore).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).

25 Etapa 7:

Compusul 311 (3,4 g, 12 mmol) se dizolvă în ACN (8,5 ml) și se adaugă 18-crown-6 (4,8 g, 18 mmol), apoi KCN (1,0 g, 15 mmol). Amestecul se încălzește la 50°C timp de 1,5 ore, apoi se răcește până la temperatura camerei. Se adaugă o soluție apoasă de NaOH (1 M, 200 ml). Fazele se separă și faza apoasă se extrage cu EtOAc (3 x 100 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează în vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant heptan/EtOAc de la 3:1 până la 1:1) pentru a se obține compusul 312 sub forma unei substanțe solide bej (2,5 g, randament 70% în 4 etape).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

35 Etapa 8:

Compusul 312 (2,0 g, 8,8 mmol) se dizolvă în MeOH (135 ml) și $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,21 g, 0,88 mmol) apoi se adaugă Boc_2O (3,9 g, 18 mmol). Amestecul se răcește la temperatura de -10°C, apoi se adaugă NaBH_4 (1,0 g, 27 mmol) în porții timp de 9 ore. Se adaugă dietilentriamină (2 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul se concentrează sub vid, apoi se adaugă EtOAc (100 ml). Soluția se spală cu o soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (100 ml). Fazele se separă și faza apoasă se extrage cu EtOAc (3 x 100 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie cu fază inversă (eluanți $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ de la 95:5 până la 5:95). Compusul 313 se obține ca un ulei incolor (1,0 g, randament 35%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

50 Etapa 9:

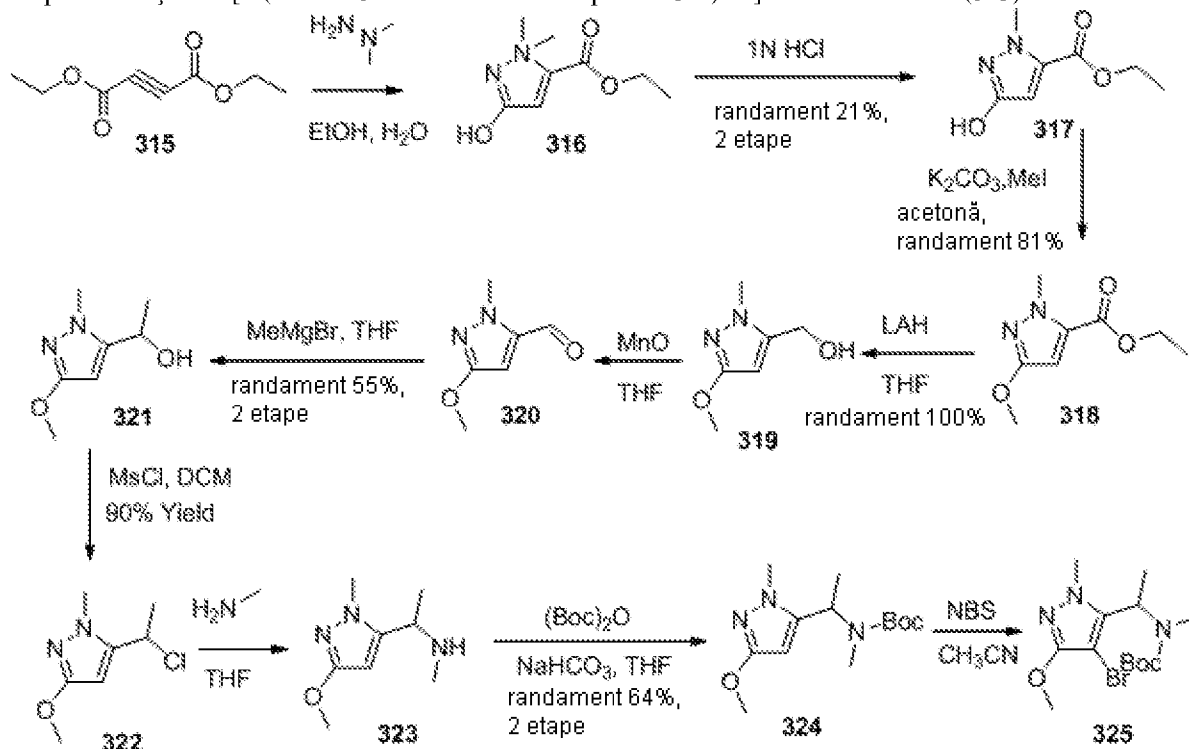
Compusul 313 (1,0 g, 3,0 mmol) se dizolvă în DMF (135 ml). Soluția se răcește la 0°C apoi se adaugă NaH (60% în ulei, 180 mg, 4,5 mmol) în porții timp de 10 min. Amestecul se agită la 0°C timp de 1 oră, apoi se adaugă Mel (0,19 ml, 3,0 mmol) în picături timp de 10 min. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Soluția se răcește din nou la 0°C, apoi cu precauție se adaugă H_2O (100 ml). Amestecul se extrage cu Et_2O (3 x 150 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Uleiul obținut se combină cu alte două probe (incepand de la 100 mg fiecare) și se purifică prin cromatografie pe coloană (eluanți heptani/EtOAc de la 3:1 până la 1:1). Se observă 10% de SM, așa că proba anterioară se dizolvă în DMF (30 ml), soluția se răcește până la 0°C, apoi se adaugă NaH (37 mg, 1,0 mmol) în porții. Amestecul se agită la 0°C timp de 1 oră, apoi se adaugă Mel (29 pi, 0,45 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi se răcește la 0°C. Se adaugă cu precauție apă (50 ml) și se extrage cu Et_2O (3 x 100 ml). Fazele organice se combină, se usucă

pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează pentru a da compusul 314 sub forma unui ulei galben pal (920 mg, randament 75%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.54-3.36 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.48-1.11 (m, 9H).

5

Prepararea *tert*-butil [1-(4-brom-3-metoxi-1-metil-1H-pirazol-5-il)etil]metilcarbamatului (325).



Etapă 1:

Un amestec de compus 315 (55 ml, 0,35 mol) de 1:1 EtOH/ H_2O (600 ml) se adaugă lent la 0°C o soluție de 1,1-dimetilhidrazină (25,74 g, 0,44 mol g/g 40% în apă) în 1:1 EtOH/ H_2O (200 ml). Soluția se agită la 0°C timp de 30 minute, apoi se lasă să se încălzească la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul se concentrează și reziduul se distribuie între apă (300 ml) și EtOAc (300 ml). Stratul apos se concentrează pentru a da compusul 316, care se utilizează direct în etapa următoare.

Etapă 2:

Un amestec de compus 316 în HCl 1N (200 ml) se agită la temperatura camerei timp de 1,5 ore. Amestecul se extrage cu DCM (150 ml), stratul apos se concentrează pentru a da reziduul, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc = 6:1), se obține compusul 317 (13 g, 21%) sub forma unei substanțe solide albe.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.148 (s, 1H), 4.34-4.26 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 3H)

Etapă 3:

Un amestec de compus 317 (4 g, 23,5 mmol), K_2CO_3 (9,7 g, 70,5 mmol) și MeI (16,8 g, 0,11 mol) se încălzesc în reflux timp de 3 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc = 6:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează și filtratul se concentrează pentru a da reziduul, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc = 20:1) pentru a se obține compusul 318 (3,5 g, 81%) ca un ulei galben.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.18 (s, 1H), 4.34-4.29 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.38-1.34 (t, 3H).

Etapă 4:

La un amestec de compus 318 (2 g, 11,5 mmol) în THF (50 ml) se adaugă LiAlH_4 (0,52 g, 13,8 mmol) în porții la 0°C . După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte.

TLC (eter de petrol/EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se stinge cu 20% soluție apoasă de NaOH (4 ml). Amestecul se filtrează și filtratul se concentrează în vid pentru a se obține compusul 319 (1,7 g, ~ 100%) sub forma de ulei incolor.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.58 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.83 (s, 3H), 3.65 (s, 3H).

5

Etapă 5:

O soluție din compus 319 (2 g, 14,3 mmol), MnO_2 (6,2 g, 71,4 mmol) în THF uscat (50 ml) se încălzește în reflux peste noapte. TLC (eter de petrol/EtOAc 6/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul (compusul 320) se utilizează direct în etapa următoare.

10

Etapă 6:

La o soluție de compus 320 (~ 14,3 mmol) în THF uscat (100 ml) se adaugă MeMgBr (24 ml, 71,4 mmol, 3,0 M) la -50°C . După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 15 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc 6/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se stinge cu soluție saturată de NH_4Cl (20 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (100 ml x 3). Extractele reunite se spală cu soluție salină saturată (100 ml x 2), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a da reziduul, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc 10/1) pentru a obține compusul 321 (1,2 g, 55%) ca un ulei galben.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.58-5.57 (d, 1H), 4.84-4.80 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73-3.72 (d, 3H), 2.03-2.02 (bs, 1H), 1.55-1.53 (d, 3H).

20

Etapă 7:

La o soluție de compus 321 (1,2 g, 7,6 mmol) și Et_3N (1,1 g, 11,4 mmol) în DCM uscat (30 ml) se adaugă prin picurare MsCl (1,3 g, 11,4 mmol) la 0°C . După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 12 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se spală cu soluție salină saturată (20 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se formează un reziduu brut, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc 20/1) pentru a obține compusul 322 (1,2 g, 90%) ca un ulei galben.

25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.61 (s, 1H), 5.04-4.99 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.88-1.86 (d, 3H).

30

Etapă 8:

O soluție de compus 322 (0,3 g, 1,72 mmol) într-o soluție de CH_3NH_2 (20 ml, 2M în THF) se încălzește până la 80°C într-un tub etanș timp de 12 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc 6/1) indică epuizarea completă a amestecului de reacție. Compusul 323 se utilizează direct în etapa următoare.

35

Etapă 9:

La un amestec de compus 323 în DCM (20 ml) se adaugă Et_3N (347 mg, 3,44 mmol) și $(\text{Boc})_2\text{O}$ (743 mg, 3,44 mmol), amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. TLC (eter de petrol/EtOAc 6/1) indică epuizarea completă a amestecului de reacție. Amestecul de reacție se distribuie între apă (20 ml) și DCM (50 ml). Stratul organic separat se spală cu soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a da reziduul, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc 20/1) pentru a obține compusul 324 (300 mg, 64% în două etape) ca ulei incolor.

40

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.59 (s, 1H), 5.47 (br, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); LCMS: m/z for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 270.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

Etapă 10:

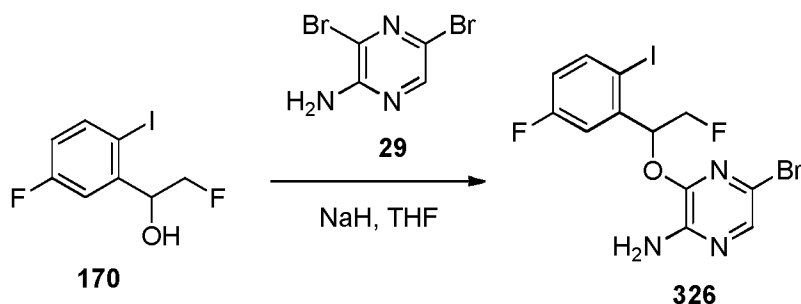
La o soluție de compus 324 (2,1 g, 7,78 mmol) în DCM (20 ml) se adaugă în porții BNS (1,46 g, 8,16 mmol) la 0°C . După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc 6/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se spală cu soluție saturată de NaHCO_3 (30 ml x 4), soluție salină saturată (30 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a se obține compusul 325 (2,5 g, 91%) sub formă de ulei de culoare galbenă.

50

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.79 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.66-1.64 (d, 3H), 1.47 (s, 9H).

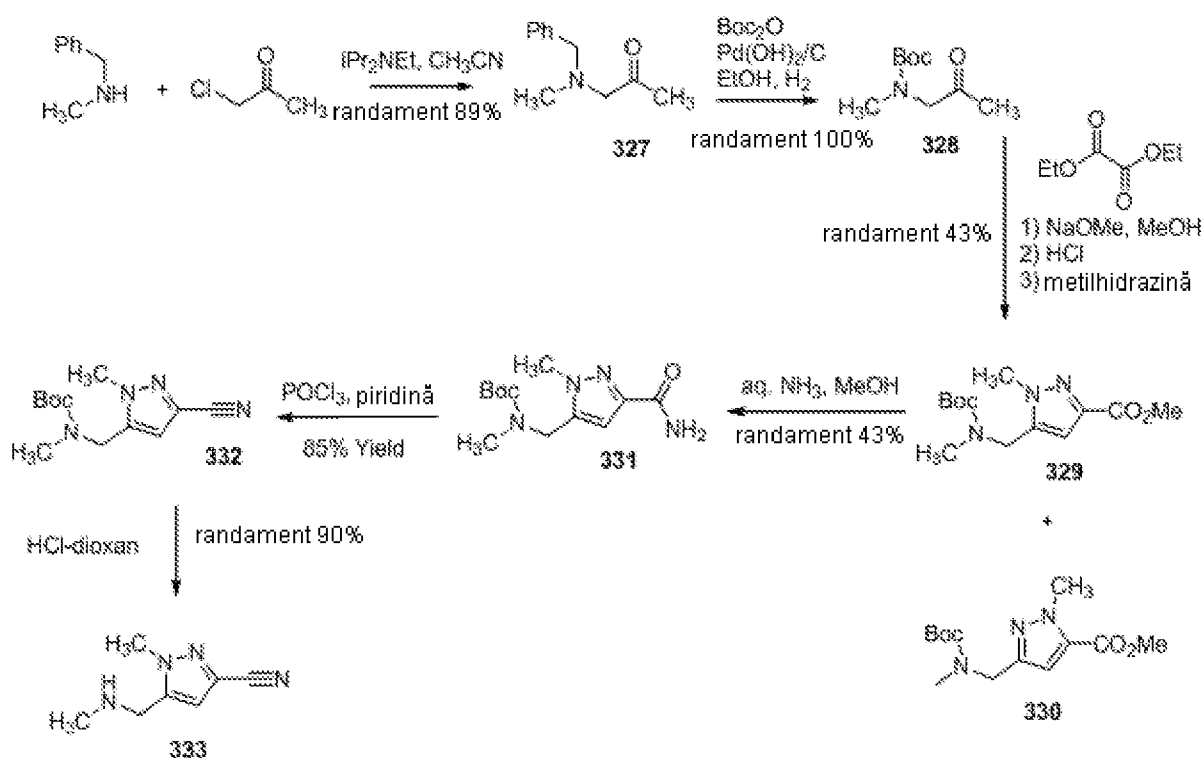
55

Prepararea 5-brom-3-[2-fluor-1-(5-fluor-2-iodfenil)etoxi]pirazin-2-aminei (326).



Metoda descrisă în Etapa 2 pentru compusul **241** se utilizează pentru prepararea compusului **326**.

5 Prepararea 1-metil-5-[(metilamino)metil]-1*H*-pirazol-3-carbonitrile (333).



Etapa 1:

Cloracetona (207 ml, 2,59 mol) se adaugă în picături timp de 45 min la o soluție de DIEA (410 ml, 310 g, 2,40 mol) și N-metilbenzilamină (286 g, 2,36 mol) în acetonitril (1500 ml), cu menținerea temperaturii între 18 și 20°C prin răcire ușoară cu o baie de apă rece. După finalizarea adității baia de răcire se mai menține timp de încă 30 de minute înainte de a fi eliminată. Se continuă agitarea timp de încă 5,5 ore, timp în care temperatura de reacție internă crește până la 27°C timp de 1 oră, se plafonează timp de 2 ore și apoi lent descrește. Amestecul de reacție se concentrează în vid până la aproximativ 1 l apoi se lasă peste noapte. Precipitatul cristalin se elimină prin filtrare, se spală cu acetonitril (50 ml) și filtratul se concentrează în vid. Filtratul concentrat se preia în EtOAc (1 l) și se filtrează printr-un străt de silice scurt (1200 ml silice), se spală cu EtOAc (2 x 1 l). Filtratul se concentrează în vid pentru a obține compusul **327** sub forma unui ulei portocaliu-marou (374 g, 89%).

¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 7.39 – 7.22 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

Etapa 2:

Hidroxidul de paladiu pe carbon (20%, 36 g) și di-terț-butil bicarbonatul (565 g, 2,59 mol) se adaugă la o soluție de compus **327** (439 g, 2,48 moli) în etanol (3.25 l) și amestecul se hidrogenează la 50°C și o presiune de 50 psi de H₂ timp de 8 ore. Încălzirea se stopează și reacția se lasă sub hidrogen timp de

week-end. Catalizatorul se îndepărtează prin filtrare prin celite, se spală cu metanol și solventul se elimină în vid pentru a obține compusul 328 sub forma unui ulei brun, care conține o cantitate mică de substanță solidă suspendată (476.5 g). Acest material se folosește fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, Cloroform-d) 2 rotameri δ 4.00 și 3.90 (2 x s, 2H), 2.92 și 2.88 (2 x s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.47 și 1.42 (2 x s, 9H).

Etapa 3:

Un amestec de dietil oxalat (187 ml, 1,38 mol) și compus 328 (258 g, 1,38 mol) în MeOH (200 ml) se adaugă în picături timp de 30 min la o soluție de NaOMe în MeOH (5,38 M, 257 ml, 1,38 mol) în metanol (1800 ml). După finalizarea adiecției, amestecul de reacție se încălzește până la 55°C și se agită timp de 2 ore. Amestecul de reacție apoi se încălzește la 65°C timp de 30 min, apoi se răcește până la -7°C. O soluție de hidrociorură de metilhidrazină în MeOH (preformată prin adiecție prin picurare a HCl conc. [115 ml, 1,38 mol] la o soluție răcită cu gheață de metilhidrazină [72,7 ml, 63,6 g, 1,38 mol] în metanol [100 ml]) se adaugă apoi în picături astfel, încât temperatura să se mențină sub -5°C. După finalizarea adiecției, amestecul de reacție se lasă să se încălzească lent până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Amestecul de reacție se filtrează și se concentrează în vid. Substanța semisolidă brună se preia în 10% DCM în heptan (500 ml + 250 ml pentru spălat), se filtrează și se combină cu materialul din a doua reacție (207 g de terț-butil metil(2-oxopropil)carbammat, 1,10 mol). Filtratele combinate se aplicat pe partea superioară a unei flash coloane uscate (3,7 l silice) și coloana se eludează cu heptani/EtOAc (5-25%), se obțin compușii 329 și 330 (în raport de 3:1). Compusul 329: (302 g, 43%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.65 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Etapa 4:

Compusul 330 (7,55 g, 26,6 mmol) se dizolvă în metanol (7 ml), apoi se adaugă o soluție apoasă de amoniac (35%, 70 ml). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Suspensia formată se filtrează și substanța solidă albă izolată se usucă, se obține compusul 331 (3,4 g, randament 43%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Etapa 5:

Compusul 331 (3,4 g, 13 mmol) se dizolvă în piridină (34 ml) și soluția se răcește la 0°C. Se adaugă POCl₃ (2,32 ml, 25,4 mmol) în picături, menținând temperatura sub 25°C. Amestecul apoi se agită la 0°C timp de încă 5 minute și apoi la temperatura camerei timp de 20 minute. Reacția se stinge prin adăugare lentă de apă (200 ml). Temperatura amestecului se menține sub 30°C prin adăugare de gheață. La sfârșitul adiecției amestecul se agită la temperatura camerei timp de 40 minute, apoi se extrage cu EtOAc (3 x 200 ml). Fazele organice se combină, se spală cu o soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (200 ml) apoi cu o soluție salină saturată (200 ml), se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul brun obținut se purifică prin cromatografie pe coloană pentru a obține compusul 332 ca un ulei galben (2,71 g, randament 85%).

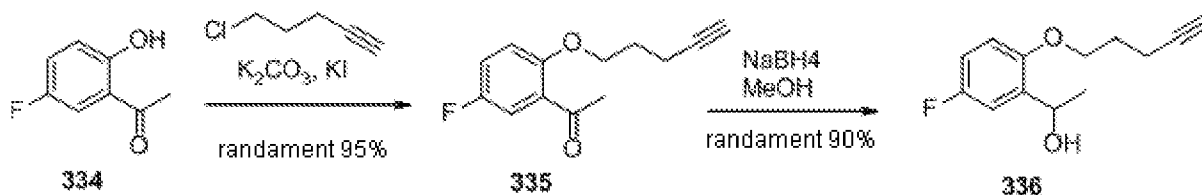
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.84 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Etapa 6:

Compusul 332 (2,71 g, 10,8 mmol) se dizolvă în DCM (15 ml) și soluția se răcește la 0°C. Se adaugă HCl (4 M în dioxan, 15 ml, 60 mmol) prin picurare, soluția se agită la 0°C timp de 10 minute, apoi la temperatura camerei timp de 3 ore. Suspensia obținută se concentrează sub vid până la obținerea a jumătate din volumul inițial. Suspensia se filtrează, substanțele solide se clătesc cu DCM (10 ml) și se usucă, se obține hidrociorură de compus 333 sub forma unei substanțe solide de culoare albă (1,80 g, randament 90%).

¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 6.99 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

Prepararea 1-[5-fluor-2-(pent-4-in-1-iloxi)fenil]etanolului (336).



Etapa 1:

1-(5-fluor-2-hidroxifenil)etanona 334 (5,0 g, 32,5 mmol), K_2CO_3 (8,96 g, 64,9 mmol) și KI (8,08 g, 48,7 mmol) se amestecă în DMF (150 ml). Se adaugă 5-clorpent-1-ină (5,15 ml, 48,7 mmol) și amestecul se încălzește la 80°C timp de 18 ore. LC-MS indică conversia completă. Amestecul se răcește la temperatura camerei și se adaugă EtOAc (1 l), apoi se spală cu apă (6 x 200 ml). Faza organică se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană (eluanți heptani/EtOAc de la 6:1 până la 3:1), se obține compusul 335 sub forma unui ulei de culoare galben deschisă (6,82 g, randament 95%, puritate 100% prin LC-MS).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 2.10 – 1.85 (m, 2H).

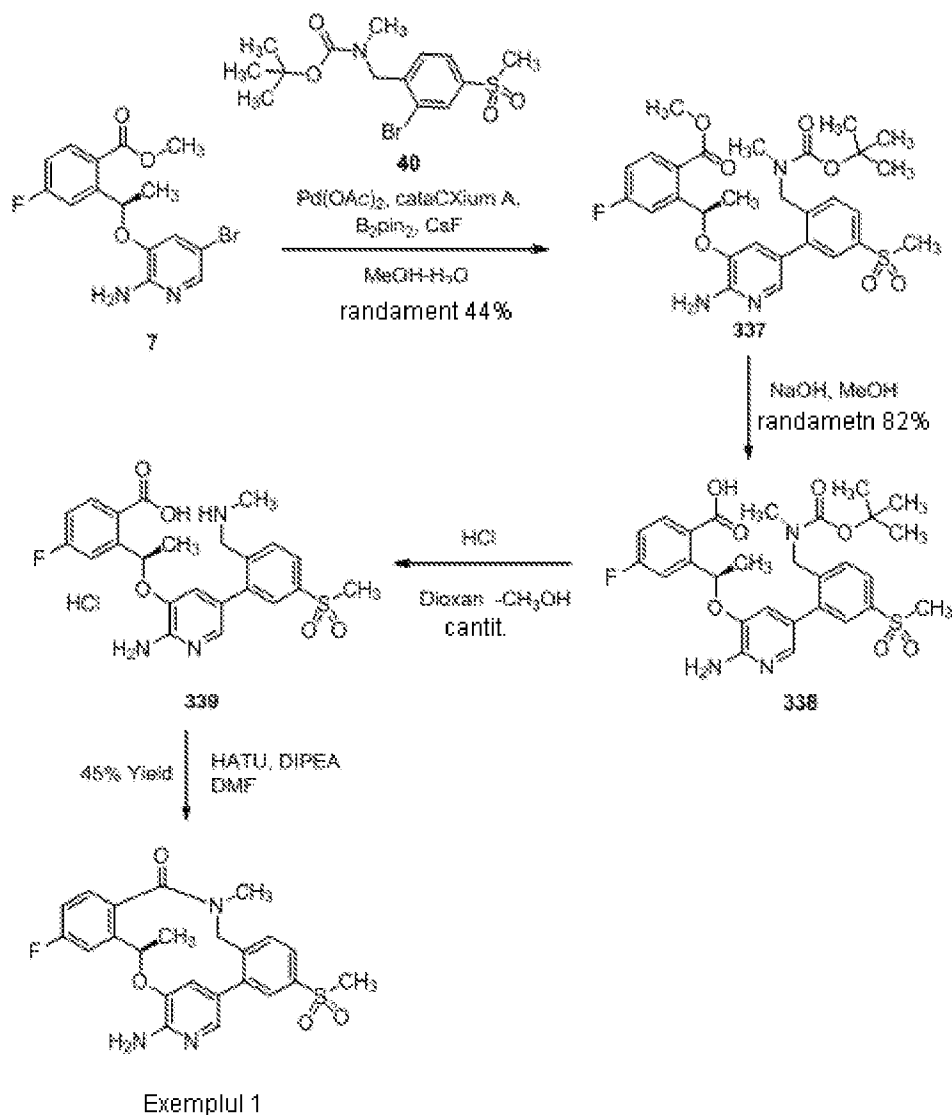
Etapa 2:

Compusul 335 (6,62 g, 30,1 mmol) se dizolvă în MeOH (120 ml). Soluția se răcește la 0°C și se adaugă NaBH_4 (1,47 g, 39,1 mmol) în porții. Amestecul se agită la 0°C timp de 1 oră, la RT timp de 30 minute. TLC indică finalizarea reacției. La amestec se adaugă lent apă (300 ml) și se extrage cu EtOAc (2 x 200 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană (eluanți heptani/EtOAc de la 9:1 până la 3:1), se obține compusul 336 sub forma unui ulei de culoare galben deschisă (6,04 g, randament 90%, 97% puritate prin LC-MS).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (dd, $J = 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.05 – 6.85 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.95 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.12 – 3.91 (m, 2H), 2.81 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.34 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

Exemple

Prepararea (5*R*)-8-amino-3-fluor-5,17-dimetil-13-(metilsulfonil)-16,17-dihidro-7,11-(meten)dibenzo[*g,l'*][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5*H*)-onei (Exemplul 1).



Exemplul 1

Etapa 1:

Acetatul de paladiu(II) (70 mg, 0,31 mmol) și cataCXium® A (221 mg, 0,62 mmol) se amestecă împreună în toluen (2,5 ml, degazat) și soluția rezultată se adaugă cu o pipetă într-o soluție agitată de compus 7 (1,10 g, 3,1 mmol), bis-pinacolato dibor (1,6 g, 6,2 mmol) și CsF (1,87 g, 12,4 mmol) în MeOH/ H_2O (4:1, 24 ml, degazat) la 50°C. După 4-5 minute amestecul de reacție devine de o culoare gri închisă/brună și se adaugă o soluție de compus 40 (900 mg, 2,4 mmol) în metanol (5 ml, degazat) într-o porție. Amestecul rezultat se agită apoi în reflux timp de 3 ore, în care timp TLC (acetat de etil/ciclohexan 6:4) indică consumul complet al ambelor bromuri de arii și conversia la un punct mai polar nou major ($R_f = 0,35$). După răcire la temperatura camerei, amestecul se diluează cu EtOAc (150 ml) și se spală cu apă (100 ml), apoi cu soluție salină saturată (100 ml), se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu acetat de etil/ciclohexan 6:4, se obține compusul 110 sub formă de spumă de culoare brun deschisă (950 mg). CSS: $R_f = 0,35$ (acetat de etil/ciclohexan 6: 4).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, 1 H, $J = 9.1, 6.1$ Hz), 7.83 - 7.84 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 7.56 - 7.59 (m, 1 H), 7.34 - 7.37 (m, 1 H), 6.97 - 7.04 (m, 2 H), 6.58 - 6.61 (m, 1 H), 6.39 - 6.45 (m, 1 H), 4.98 (br s, 2 H), 4.05 - 4.30 (m, 2 H), 3.84 (br s, 3 H), 3.05 (br s, 3 H), 2.54 - 2.68 (m, 3 H), 1.67 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz), 1.32 - 1.51 (m, 9 H). LCMS ES m/z 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

La o soluție de compus 337 (purtate65%, 1,1 g, admisibil 1,2 mmol) în MeOH (25 ml) se adaugă NaOH (1,2 g, 30 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție

se diluează cu apă (60 ml) și se spală cu MTBE (60 ml). Stratul apos apoi se acidulează cu precauție cu 1 M HCl apos până la pH aprox. 4 (hârtie de pH). La amestec se adaugă clorura de sodiu (10 g) și amestecul se extrage cu EtOAc (80 ml). Stratul organic se separă, se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu 2% AcOH în EtOAc, se obține compusul 338 (550 mg, randament 82%) sub formă de spumă aproape albă.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (dd, 1 H, $J = 8.2, 5.8$ Hz), 7.88 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.7$ Hz), 7.62 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H, $J = 10.1, 2.7$ Hz), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 6.90 - 6.83 (m, 1 H), 6.53 (br s, 1 H), 4.00 - 4.33 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 2.55 - 2.75 (m, 3 H), 1.70 (d, 3 H, $J = 6.55$ Hz), 1.25 - 1.48 (m, 9 H). LCMS ES m/z 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

O soluție de HCl în dioxan (4 M, 5,0 ml) se adaugă la o soluție de compus 338 (550 mg, 0,96 mmol) în dioxan/MeOH (4:1, 15 ml) și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție apoi se concentrează până la sec sub presiune redusă. Reziduul se adaugă în MeOH (50 ml) și toluen (100 ml) și amestecul apoi se evaporă iarăși până la sec, se obține compusul 339 sub forma unei substanțe solide aproape albe (500 mg, randamentul cantitativ presupus).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (dd, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 8.06 (dd, 1 H, $J = 8.9, 5.9$ Hz), 7.85 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.78 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.56 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 7.48 (dd, 1 H, $J = 9.9, 2.7$ Hz), 7.26 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 7.19 (dt, 1 H, $J = 8.31, 2.85$ Hz), 6.70 (q, 1 H, $J = 6.5$ Hz), 4.19 (d, 1 H, $J = 14.5$ Hz), 4.13 (d, 1 H, $J = 14.6$ Hz), 3.17 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 1.76 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz). LCMS ES m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

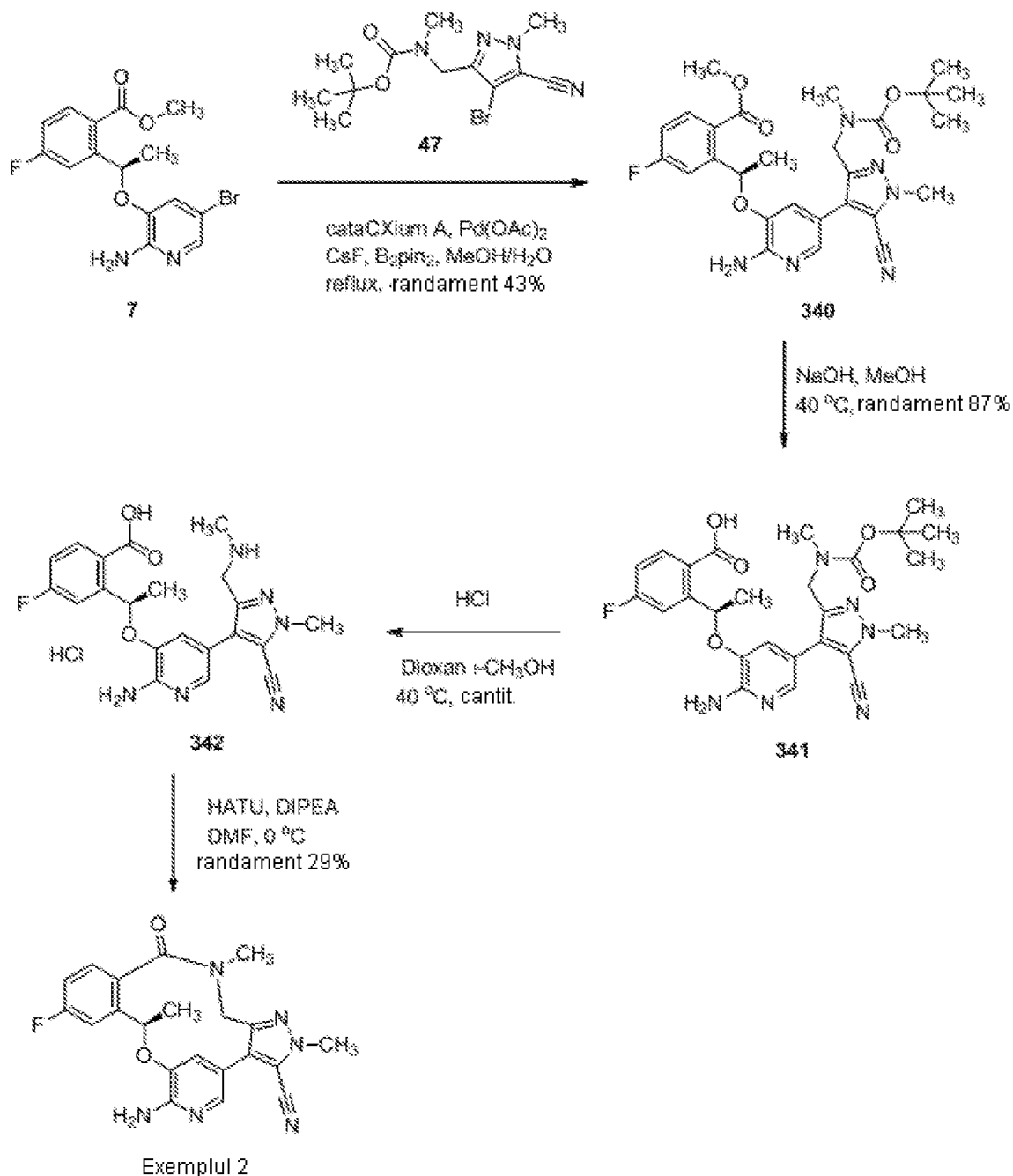
Etapa 4:

O soluție de compus 339 (500 mg, 0,96 mmol admisibili) ca sare de HCl și DIPEA (2,0 g, 15,5 mmol) în DMF (6,0 ml) și THF (1,0 ml) se adaugă prin picurare la o soluție de HATU (510 mg, 1,34 mmol) în DMF (6,0 ml) la 0°C timp de 35 minute. După adiția completă, amestecul se agită la 0°C timp de încă 60 minute. Se adaugă apă (100 ml) și amestecul se extrage în EtOAc (2 x 50 ml). Materiile organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (100 ml), soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 100% acetat de etil, se obține o substanță solidă lipicios. Substanțele solide se dizolvă în acetonitril (2,5 ml) și se adaugă lent MTBE (30 ml) cu o agitare bună pentru a precipita produsul. După agitare timp de 20 minute, amestecul se filtrează, iar Exemplul 1 se colectează sub forma unei substanțe solide de culoare crem (200 mg, randament 45%).

TLC: $R_f = 0.5$ (100% EtOAc). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 - 7.92 (m, 3 H), 7.69 (dd, 1 H, $J = 10.4, 2.8$ Hz), 7.51 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.36 (dd, 1 H, $J = 8.8, 6.0$ Hz), 7.14 (dt, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.09 (d, 1 H, 2.0 Hz), 6.13 (s, 2H), 5.71 - 5.67 (m, 1 H), 4.45 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 4.22 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 3.29 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 1.69 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz). LCMS ES m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Cristalele de Exemplul 1 s-au cultivat cu difuzia vaporilor de pentan într-o soluție de etanol, iar datele s-au colectat într-un curent de azot gazos la 120 (2) K. Vezi Fig. 1.

Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 2).

**Etapa 1:**

- 5 Acetatul de paladiu (II) (53 mg, 0,24 mmol) și $\text{cataCXium}^\circledast$ A (180 mg, 0,5 mmol) se amestecă împreună în toluen (1,5 ml, degazat) și soluția rezultată se adaugă cu o pipetă într-o soluție agitată de compus 7 (0,9 g, 2,4 mmol), compus 47 (1,0 g, 3,0 mmol) bis-pinacolato dibor (0,9 g, 3,6 mmol) și CsF (1,9 g, 12,6 mmol) în $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (9: 1, 12 ml, degazat) la 60°C . Amestecul rezultat apoi se agită în reflux timp de 3 ore. În continuare se adaugă o porție de acetat de paladiu (II) (26 mg, 0,12 mmol) și $\text{cataCXium}^\circledast$ A (90 mg, 0,25 mmol) în toluen (1,5 ml, degazat) și amestecul de reacție de culoare galbenă
- 10 se agită la 60°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu EtOAc (150 ml) și se filtrează prin celite. Filtratul se spală cu apă (100 ml), apoi cu soluție salină saturată (100 ml), se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu acetat de etil/ciclohexan 1: 1 și se obține compusul 340 ca un ulei galben (570 mg, randament 43%). TLC ($R_f = 0,40$, acetat de etil/ciclohexan 1: 1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.27 (dd, 1 H, $J = 9.9, 2.7$ Hz), 7.01 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 4.90 (br s, 2 H), 4.20 - 4.30 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 2.55 - 2.85 (m, 3 H), 1.68 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz), 1.24 (s, 9 H). LCMS ES m/z 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapă 2:

La o soluție de compus 340 (puritate 69%, 0,95 g, 1,05 mmol presupus) în MeOH (20 ml) se adaugă o soluție de NaOH (1,0 g, 25 mmol) în apă (2 ml). Amestecul se agită la 40°C timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție se diluează cu apă (80 ml), se concentrează cu 20 ml MeOH eliminate pe vaporizator rotativ, și se spală cu MTBE (100 ml). Stratul apos apoi se acidulează cu precauție cu 1 M HCl apos până la pH

10 aprox. 2 (hârtie de pH). La amestec se adaugă clorură de sodiu (15 g) și amestecul se extrage cu EtOAc (100 ml). Stratul organic se separa, se usucă (Na_2SO_4) și se evaporă pentru a obține compusul 341 ca o substanță solidă galbenă pală (480 mg, randament 87%).

15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.37 (dd, 1 H, $J = 10.4, 2.8$ Hz), 7.10 (dt, 1 H, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 6.50 - 6.60 (m, 2 H), 4.05 - 4.30 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 2.60 - 2.80 (m, 3 H), 1.72 (d, 3 H, $J = 6.5$ Hz). LCMS ES m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapă 3:

20 O soluție de HCl în dioxan (4 M, 6,0 ml) se adaugă la o soluție de compus 341 (480 mg, 0,91 mmol) în MeOH (6 ml) și amestecul de reacție se agită la 40°C timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție apoi se concentrează până la sec sub presiune redusă. Reziduul introduce în MeOH (50 ml) și acetonitril (100 ml) și amestecul apoi se evaporă iarăși până la sec, se obține compusul 342 sub forma unei substanțe solide de culoare albă (400 mg, randament 87%).

25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (dd, 1 H, $J = 8.9, 5.9$ Hz), 7.51 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 7.42 (dd, 1 H, $J = 9.8, 2.6$ Hz), 7.23 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 7.16 (dt, 1 H, $J = 8.5, 2.7$ Hz), 6.73 (dd, 1 H, $J = 11.9, 6.9$ Hz), 4.22 (d, 1 H, $J = 14.7$ Hz), 4.14 (d, 1 H, $J = 14.7$ Hz), 4.07 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 1.75 (d, 3 H, $J = 5.5$ Hz). LCMS ES m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

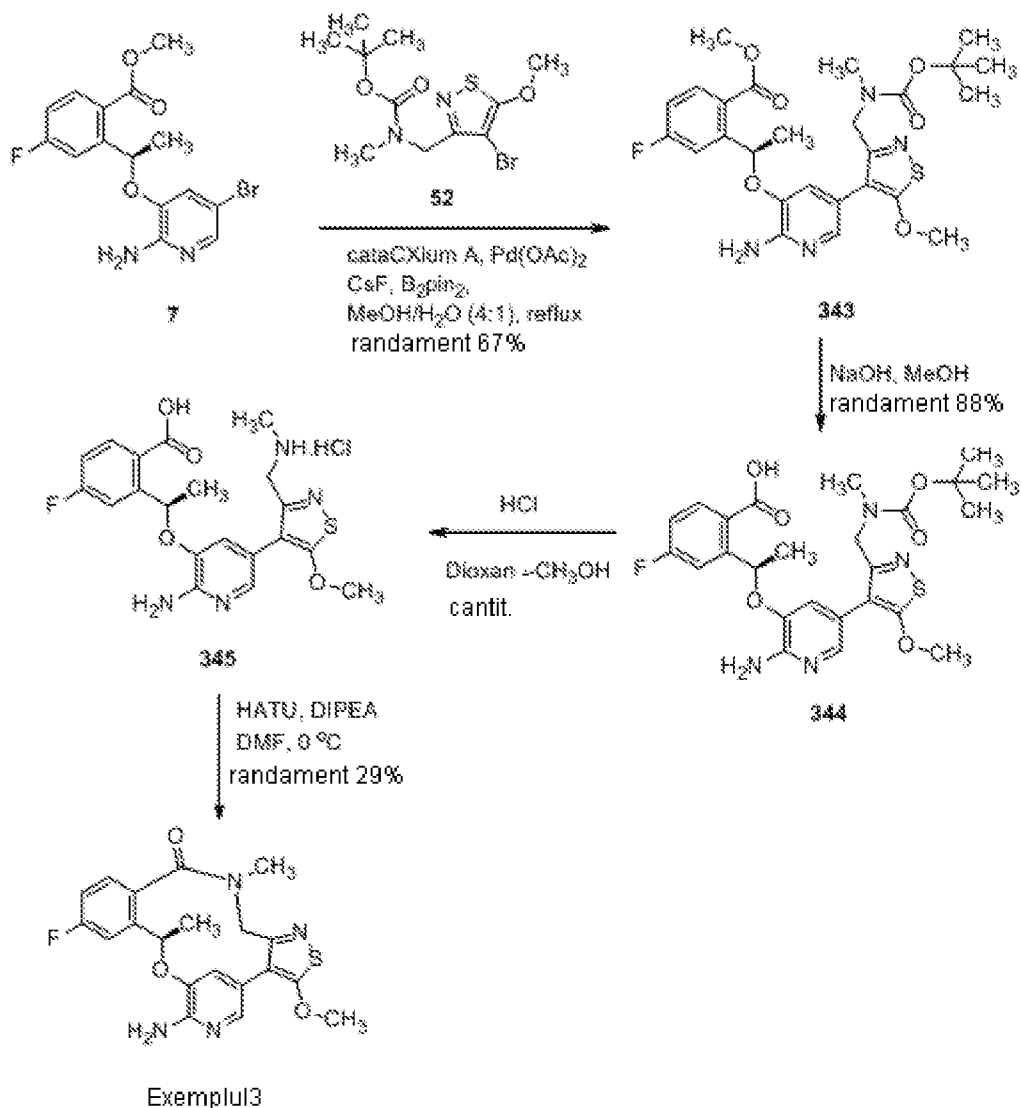
Etapă 4:

30 O soluție de compus 342 (400 mg, 0,91 mmol presupus) ca sare de HCl și DIPEA (1,17 g, 9,1 mmol) în DMF (5,0 ml) și THF (0,5 ml) se adaugă prin picurare la o soluție de HATU (482 mg, 1,27 mmol) în DMF (10,0 ml) la 0°C timp de 30 minute. După adăugarea completă, amestecul se agită la 0°C timp de încă 30 minute. Se adaugă apă (70 ml) și amestecul se extrage în EtOAc (2 x 60 ml). Materiile organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 (2 x 100 ml), soluție salină saturată (100 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu

35 70% acetat de etil/ciclohexan, se obțin 205 mg dintr-un reziduu galben pal (semi-solid). Substanțele solide se dizolvă în MTBE (7 ml) și se adaugă lent ciclohexan (20 ml) cu agitare bună pentru a precipita produsul. După agitare timp de 30 minute, amestecul se filtrează, iar Exemplul 2 se colectează sub forma unei substanțe solide de culoare albă (110 mg, randament 29%). TLC ($R_f = 0,40$, 70% acetat de etil în ciclohexan).

40 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.30 (dd, 1 H, $J = 9.6, 2.4$ Hz), 7.21 (dd, 1 H, $J = 8.4, 5.6$ Hz), 6.99 (dt, 1 H, $J = 8.0, 2.8$ Hz), 6.86 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 5.75 - 5.71 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 4.45 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz), 4.35 (d, 1 H, $J = 14.4$ Hz), 4.07 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 1.79 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz). LCMS ES m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)izotiazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 3).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului **343** (1.3 g, randament 67%). TLC ($R_f = 0.30$, 1:1 EtOAc/ciclohexan).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (m, 1 H), 7.52 (dd, 1 H, $J = 10.4, 3.0$ Hz), 7.41 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 6.00 - 6.05 (m, 2 H), 4.00 - 4.25 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 2.70 - 2.78 (m, 3 H), 1.60 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz), 1.08 - 1.38 (m, 9 H). LCMS ES m/z 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului **344** (600 mg, randament 88%).

TLC: $R_f = 0.25$ (EtOAc + 1% AcOH). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 - 8.10 (m, 3 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 6.95 - 7.10 (m, 1 H), 6.52 (m, 1 H), 4.10 - 4.40 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.50 - 2.75 (m, 3 H), 1.65 (d, 3 H), 1.08 - 1.30 (m, 9 H). LCMS ES m/z 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului **345** (540 mg, randament cantitativ).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (br s, 2 H), 8.10 - 8.30 (m, 2 H), 8.03 (dd, 1 H, $J = 9.4, 6.8$ Hz), 7.65 (m, 1 H), 7.56 (dd, 1 H, $J = 11.1, 2.6$ Hz), 7.28 (dt, 1 H, $J = 7.9, 2.8$ Hz), 7.10 (s, 1 H), 6.52 (q,

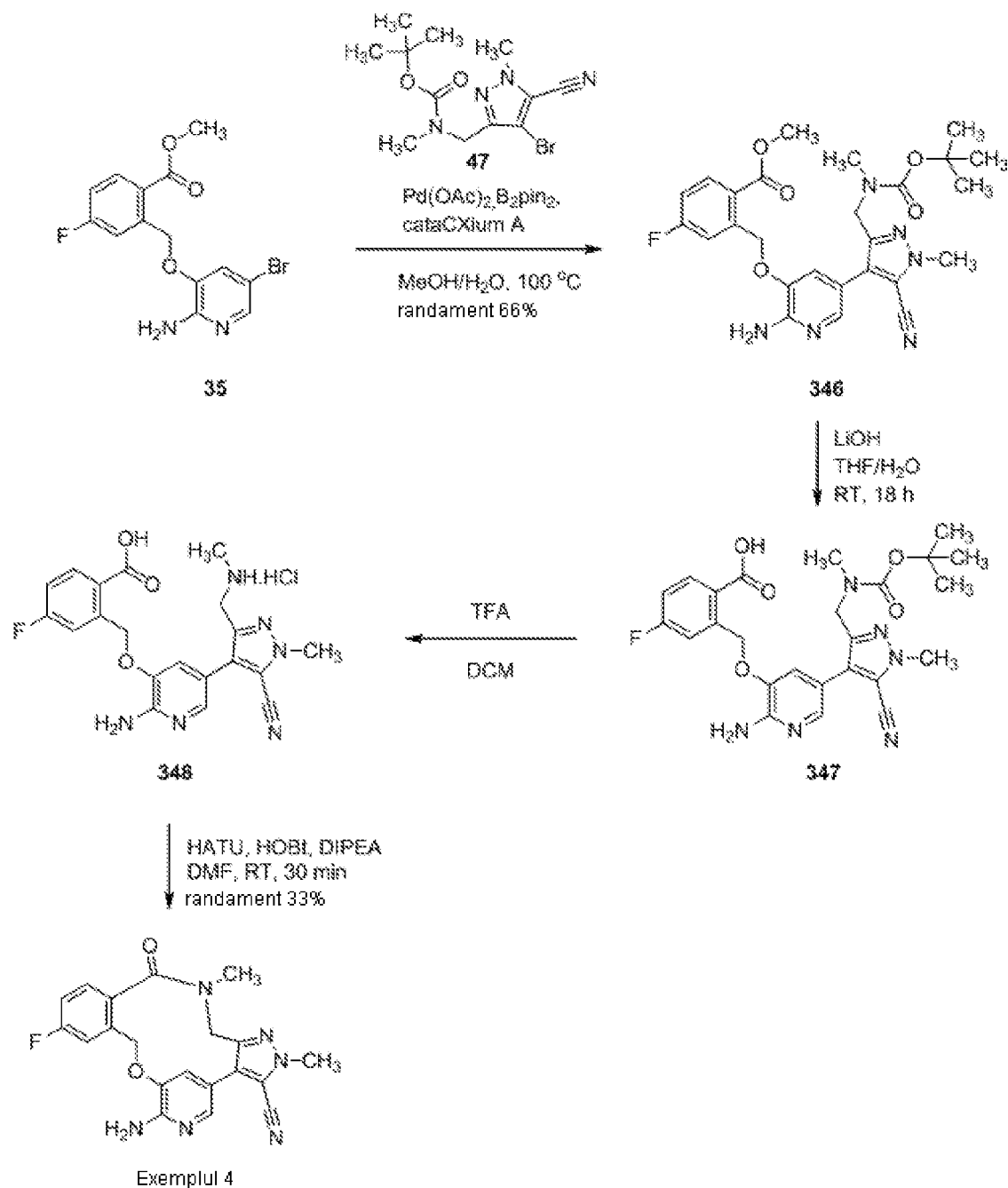
1 H, $J = 6.7$ Hz), 4.00 - 4.20 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.54 - 2.57 (m, 3 H), 1.66 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz).
LCMS ES m/z 433 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

- 5 Metoda descrisă în Etapa 4 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea Exemplului 3 (130 mg, randament 29%).

- TLC ($R_f = 0.40$, 100% EtOAc). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.63 (dd, 1 H, $J = 12.0, 4.0$ Hz), 7.50 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 7.42 (dd, 1 H, $J = 8.4, 5.6$ Hz), 7.13 (dt, 1 H, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 6.82 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 5.96 (s, 2 H), 5.66 - 5.62 (m, 1 H), 4.31 (d, 1 H, $J = 13.5$ Hz), 4.18 (d, 1 H, $J = 13.5$ Hz), 4.05 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 1.67 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz). LCMS ES m/z 415 $[M+H]^+$.

Prepararea 7-amino-12-fluor-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 4).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului **346** (232 mg, randament 54%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 - 8.12 (m, 2 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.07 (td, 1 H), 5.56 (br s, 2 H), 5.07 (br s, 0.2 H), 4.94 (br s, 1.8 H), 4.50 (br s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 2.71 (br s, 3 H), 1.35 (br s, 9 H). LCMS ES *m/z* 525 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului **347**, în care LiOH se utilizează în locul NaOH (210 mg, randament cantitativ). LCMS ES *m/z* 511 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Compusul 347 (210 mg, ~ 0,44 mmol) se dizolvă în DCM (6 ml) și TFA (0,12 ml, 1,6 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Se adaugă TFA (0,06 ml, 0,8 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. LCMS indică consumul de compus 347. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și se adaugă eter dietilic (3 ml) și MTBE (3 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră și se decantează. Soluțiile inițiale se elimină, iar substanțele solide albe obținute se usucă sub vid, se obține compusul 348 (216 mg, randament cantitativ).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.23 - 8.13 (m, 1 H), 7.66 (br s, 1 H), 7.58 - 7.49 (m, 2 H), 7.26 - 7.18 (m, 1 H), 5.80 - 5.77 (m, 2 H), 4.30 (s, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 411 [M+H]⁺.

Etapa 4:

HATU (380 mg, 0,99 mmol) și HOBt (20 mg, cat.) se dizolvă în DMF (10 ml). Se adaugă o soluție de compus 348 (210 mg, ~ 0,33 mmol) și DIPEA (0,42 ml, 2,31 mmol) în DMF (10 ml) prin picurare timp de 25 min. La sfârșitul adăugării, LCMS indică consumul de SM. Se adaugă soluție salină saturată (100 ml) și se extrage cu acetat de etil (6 x 50 ml). Substanțele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se evaporă. Purificarea prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu ciclohexan și acetat de etil (1: 1 la 0: 1), rezultă cu Exemplul 4 (45 mg, 35% randament în 3 etape).

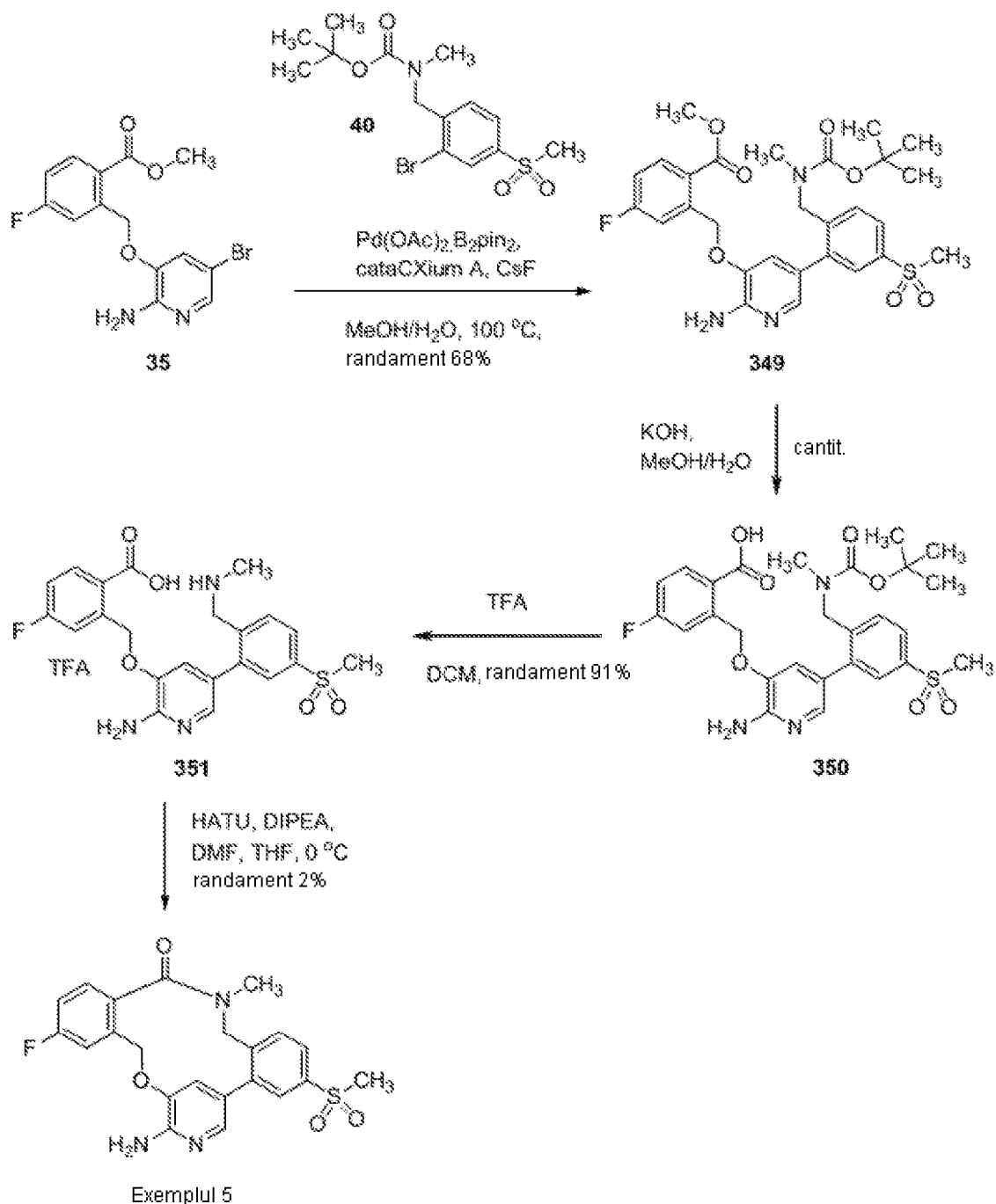
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ □ 7.84 (d, 1 H, *J* = 1.6 Hz), 7.34 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 2.4 Hz), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.02 (td, 1 H, *J* = 8.4, 2.8 Hz), 6.84 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 5.49 (dd, 1 H, *J* = 13.6, 1.6 Hz), 5.23 (d, 1 H, *J* = 13.6 Hz), 4.88 (br s, 2 H), 4.48 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz), 4.38 (d, 1 H, *J* = 14.4 Hz), 4.07 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 393 [M+H]⁺.

Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând Chiralpak OD-H (coloană 4,6 mm x 250 mm, dimensiunea particulelor 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂ la 35°C la 140 bari. Un debit de 3 ml/min rezultă cu *R*_{t(Picul 1)} = 4.3 minute ([α]_D²⁰ = -121.4° (C=0.23, MeOH) și *R*_{t(Picul 2)} = 5.4 minute ([α]_D²⁰ = 103.3° (C=0.23, MeOH).

Exemplul 4a (Picul atropizomeric 1): 91.6% ee. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 - 7.63 (3 H, m), 7.17 - 7.27 (1 H, m), 6.77 (1 H, s), 6.20 (2 H, br s), 5.29 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 5.24 (1 H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.46 (1 H, d, *J* = 14.2 Hz), 4.23 (1 H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.02 (3 H, s), 2.97 (3 H, s).

Exemplul 4b (Picul atropizomeric 2): 89.6% ee. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.45 - 7.62 (3 H, m), 7.18 - 7.27 (1 H, m), 6.77 (1 H, s), 6.20 (2 H, br s), 5.30 (1 H, d, *J* = 14.3 Hz), 5.24 (1 H, d, *J* = 13.2 Hz), 4.46 (1 H, d, *J* = 14.2 Hz), 4.23 (1 H, d, *J* = 14.2 Hz), 4.02 (3 H, s), 2.97 (3 H, s).

Prepararea 8-amino-3-fluor-17-metil-13-(metilsulfonil)-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[*g,l*][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5*H*)-onei (Exemplul 5).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului 349 (312 mg, randament 68%).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, 1 H, $J = 8.4, 5.8$ Hz), 7.89 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.77 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (br s, 1 H), 7.43 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (br d, 1 H, $J = 10.0$ Hz), 7.08 (dt, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.92 (br s, 2 H), 4.34 - 4.42 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.68 - 2.76 (m, 3 H), 1.38 - 1.47 (m, 9 H). LCMS ES m/z 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului 350, în care KOH se utilizează în locul NaOH (200 mg, randament 67%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (dd, 1 H, $J = 8.8, 6.0$ Hz), 7.98 (dd, 1 H, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.78 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.29 (dt, 1 H, $J = 2.8, 8.4$ Hz), 5.65

(s, 2 H), 5.39 - 4.41 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.66 (br s, 3 H), 1.25 - 1.36 (m, 9 H). LCMS ES m/z 560 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

- 5 Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 4 se utilizează pentru prepararea compusului **351** (170 mg, randament 91%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 - 9.32 (m, 2 H), 8.02 - 8.09 (m, 3 H), 7.88 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.70 - 7.73 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 4.13 - 4.15 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H). LCMS ES m/z 460 $[M+H]^+$.

10

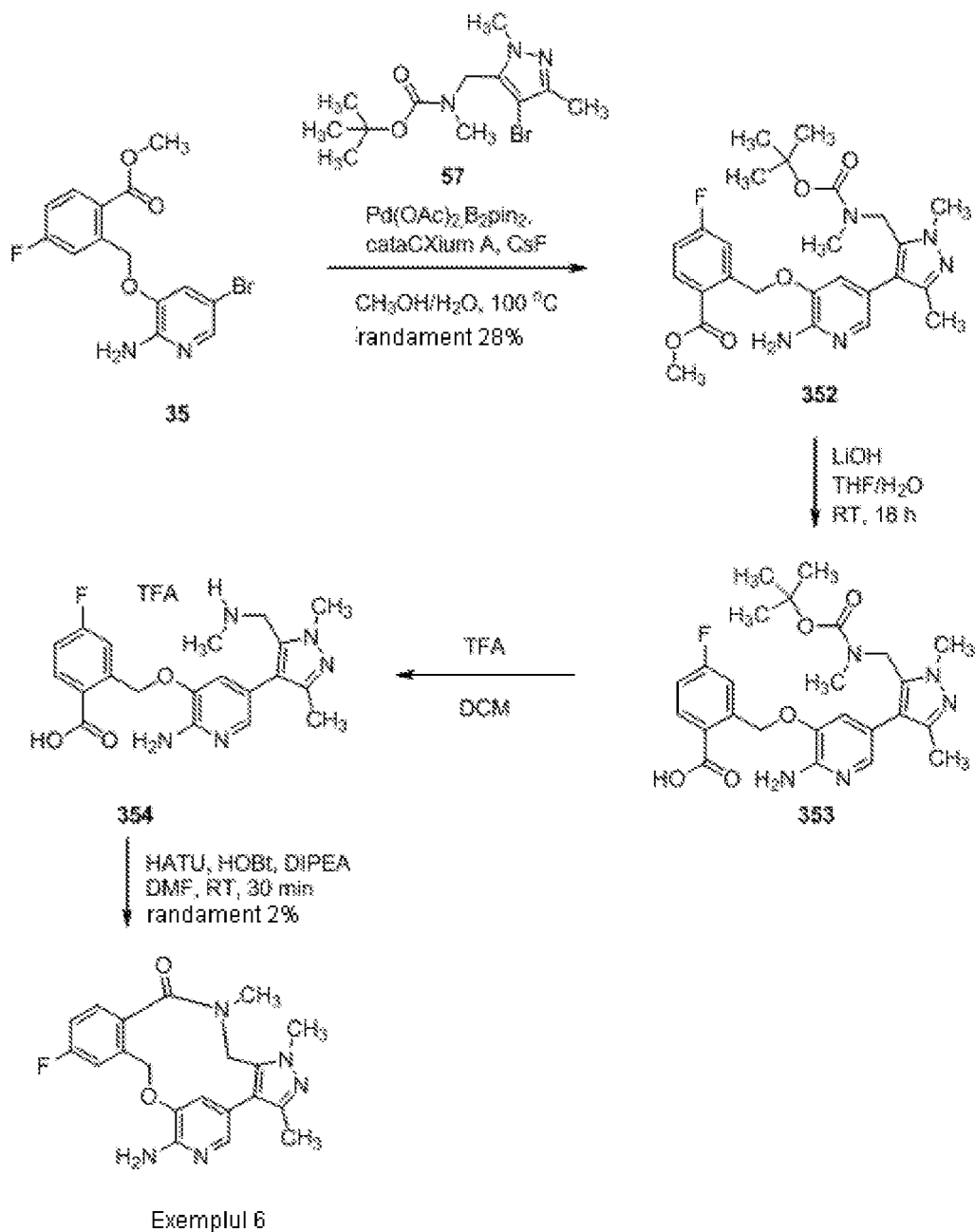
Etapa 4:

- O soluție de compus 351 (527 mg, 1,1 mmol) și DIPEA (2,24 ml, 15,9 mmol) în DMF (9 ml) și THF (1 ml) la -10°C se adaugă în picături timp de 10 minute la o soluție agitată de HATU (566 mg, 1,5 mmol) în DMF (9 ml), se răcește sub o baie de gheață/NaCl/MeOH. LCMS indică consumul complet al compusului 351. Se adaugă apă (30 ml) și EtOAc (30 ml) și amestecul se satură prin adăugarea NaCl. Fazele se separa și stratul apos se extrage din nou cu EtOAc (3 x 30 ml). Straturile organice se combină, se usucă pe MgSO_4 , și solventul se elimină în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu EtOAc/heptan (8:2 până la 1:0 apoi acetat de etil/metanol 9:1) cu formarea fracției care conține Exemplul 5 (110 mg, puritate $\sim 70\%$, dar contaminat cu DMF) și o fracție mai polară (componentul major a amestecului brut, 83 mg, substanță solidă alb, $[M + H] + 883$) susceptibilă de a fi dimer ciclizat. Fosta fracție se purifică suplimentar prin cromatografie cu fază inversă, se obține Exemplul 5 sub formă de substanță solidă de culoare albă (10 mg, randament 2%).

- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (dd, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.65 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.33 (dd, 1 H, $J = 9.2, 2.8$ Hz), 7.21 (dd, 1 H, $J = 8.6, 5.4$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 7.00 (dt, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 5.59 (dd, 1 H, $J = 13.6, 2.0$ Hz), 5.22 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz), 4.84 (br s, 2 H), 4.63 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 4.28 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 3.12 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H).

25

Prepararea 7-amino-12-fluor-1,3,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 6).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului 352 (350 mg, randament 28%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, 1 H, $J = 8.8, 6.0$ Hz), 7.55 (s, 1 H), 7.35 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.8$ Hz), 7.06 (td, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.74 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 5.54 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H). LCMS ES m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului 353, în care LiOH se utilizează în locul NaOH (310 mg, randament 88%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 - 7.85 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.24 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.4$ Hz), 6.99 (td, 1 H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.87 (s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04 - 2.00 (m, 3 H), 1.42 (s, 9 H). LCMS ES m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 4 se utilizează pentru prepararea compusului **354** (408 mg, randament cantitativ).

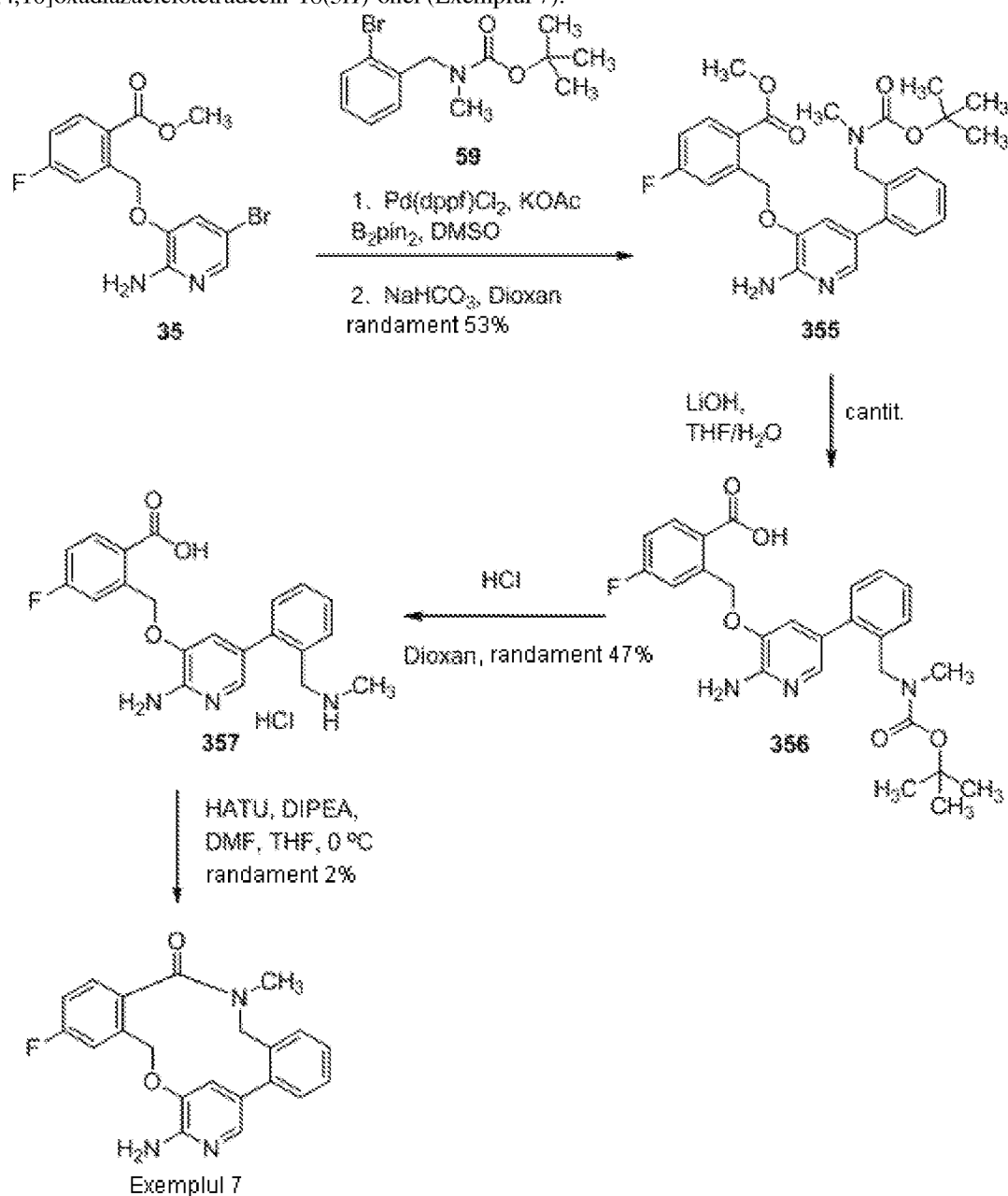
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (br s, 2 H), 8.06 (dd, 1 H, $J = 8.4, 6.0$ Hz), 7.67 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.4$ Hz), 7.57 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 4.20 (br s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.44 (br s, 3 H), 2.05 (s, 3 H). LCMS ES m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru Exemplul 4 se utilizează pentru prepararea compusului Exemplul 6 (130 mg, randament 29%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (dd, 1 H, $J = 9.6, 2.4$ Hz), 7.44 - 7.38 (m, 2 H), 7.22 (td, 1 H, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 6.73 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 5.82 (br s, 2 H), 5.30 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz), 5.17 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz), 4.65 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz), 4.20 (d, 1 H, $J = 15.2$ Hz), 3.89 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.54 (s, 1 H), 2.22 (s, 3 H). LCMS ES m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea 8-amino-3-fluor-17-metil-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[*g,l*]-[1,4,10]oxadiazacicotetradecin-18(5*H*)-onei (Exemplul 7).



Etapa 1:

La o soluție degazată de compus 35 (350 mg, 0,99 mmol), bis (neopentilglicolato) dibor (289 mg, 1,3 mmol) și KOAc (339 mg, 3,4 mmol) în DMSO (10 ml) se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,1 mmol). Amestecul rezultat se agită la 75°C timp de 1 oră. Analiza LCMS indică formarea acidului boric intermediar. După răcire până la temperatura camerei, se adaugă compusul 59 (311 mg, 1,03 mmol) și NaHCO₃ (apos) (soluție 1 M, 3,0 ml, 3,0 mmol) și dioxan (10 ml). Amestecul se degazează, urmată de adiția Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0,1 mmol). Amestecul format se agită la 80°C timp de 2 ore și se concentrează în vid, se adaugă acetat de etil (100 ml) și apă (150 ml) și apoi ase distribuie. Stratul apos se extrage cu EtOAc (2 x 100 ml) și straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (400 ml), se usucă pe MgSO₄ și apoi se concentrează în vid. Purificarea prin flash cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 1% MeOH și 10% heptan în DCM, rezultă cu compusul 355 sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă (260 mg, randament 53%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 5 H), 7.05 (ddd, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 4.80 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.63 (br d, 3 H), 1.42 (br d, 9 H). LCMS ES *m/z* 440 [M-^tBu]⁺.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului 356, în care LiOH se utilizează în locul NaOH (123 mg, randament cantitativ). LCMS ES *m/z* 482 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului 357 (36 mg, randament 47%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) □ 7.70 (dd, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.32 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 7.02 (ddd, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 2.56 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 383 [M+H]⁺.

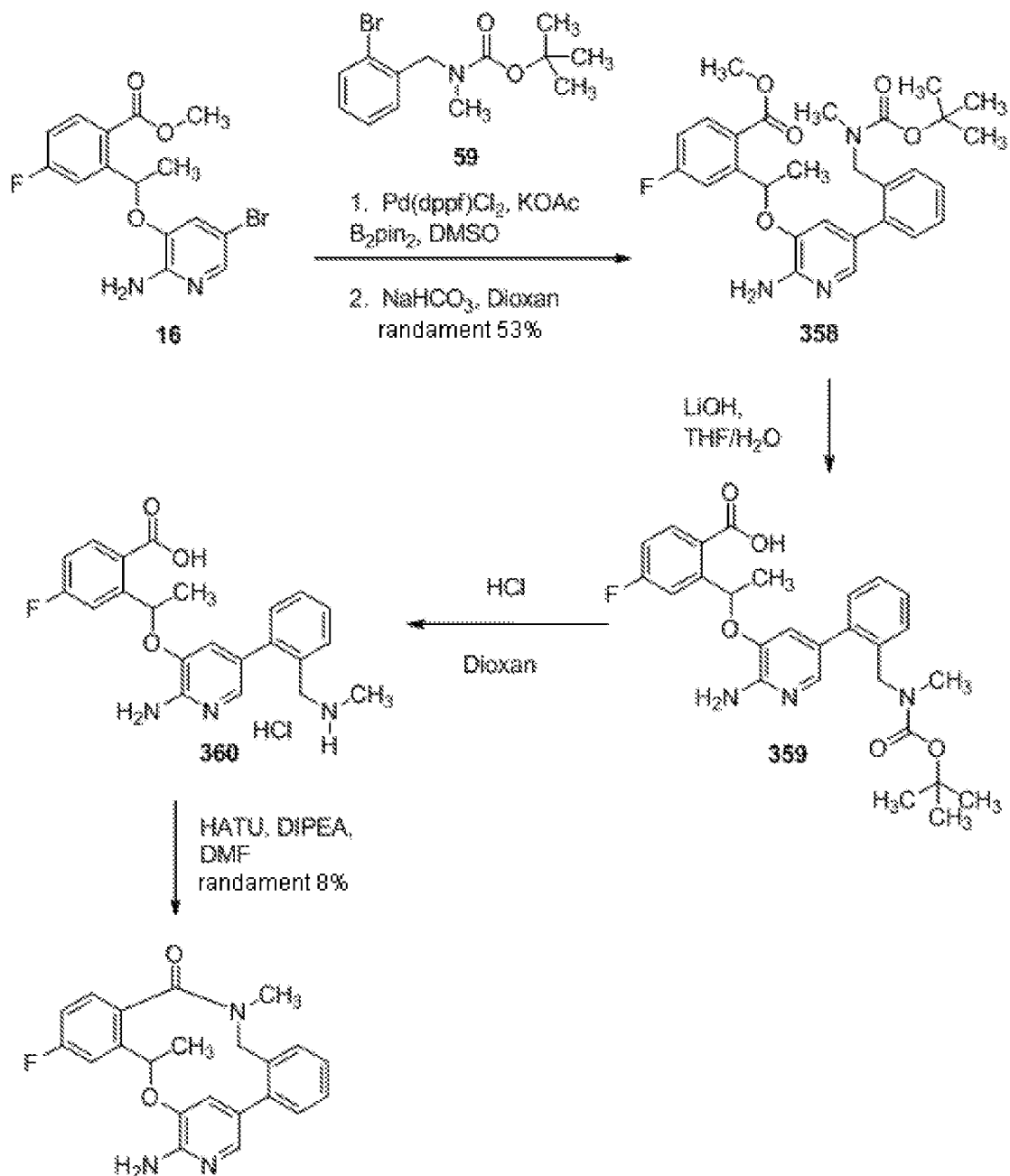
Etapa 4:

La o suspensie de compus 357 (36 mg, 0,09 mmol) în DMF (6 ml) se adaugă DIPEA (84 μl, 0,48 mmol), urmată de HATU (72 mg, 0,19 mmol). Soluția rezultată se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Analiza LCMS indică formarea unui amestec de produs dezirabil și un dimer (raport 2: 1). După concentrare în vid, reziduul se purifică prin HPLC preparativă cu fază inversă (gradient apă/MeCN, 30 min parcurs), pentru a se obține Exemplul 7 ca o substanță solidă brună (14 mg, randament 41%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (m, 2 H), 7.37 - 7.45 (m, 5 H), 7.15 (d, 1 H), 7.10 (ddd, 1 H), 5.53 (d, 1 H), 5.24 (d, 1 H), 4.47 (d, 1 H), 4.38 (d, 1 H), 3.10 (s, 3 H). LCMS ES *m/z* 364 [M+H]⁺.

Prepararea 8-amino-3-fluor-5,17-dimetil-16,17-dihidro-7,11-(meteno)dibenzo[g,l]-[1,4,10]-oxadiazacicotetradecin-18(5H)-onei (Exemplul 8).

189



Exemplul 8

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 7 se utilizează pentru prepararea compusului **358** (820 mg, randament 53%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (dd, 1 H), 7.54 (br s, 1 H), 7.34 - 7.18 (m, 4 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.99 (br s, 1 H), 6.62 - 6.49 (m, 1 H), 6.44 - 6.32 (m, 1 H), 4.86 (br s, 2 H), 4.11 - 4.02 (m, 2 H), 3.86 (br s, 3 H), 2.60 - 2.45 (m, 3 H), 1.67 (d, 3 H), 1.55 - 1.31 (m, 9 H). LCMS ES m/z 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului **359**, în care LiOH se utilizează în locul NaOH (629 mg, randament cantitativ). LCMS ES m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 1 se utilizează pentru prepararea compusului **360** (810 mg, randament cantitativ). LCMS ES m/z 396 $[M+H]^+$.

5

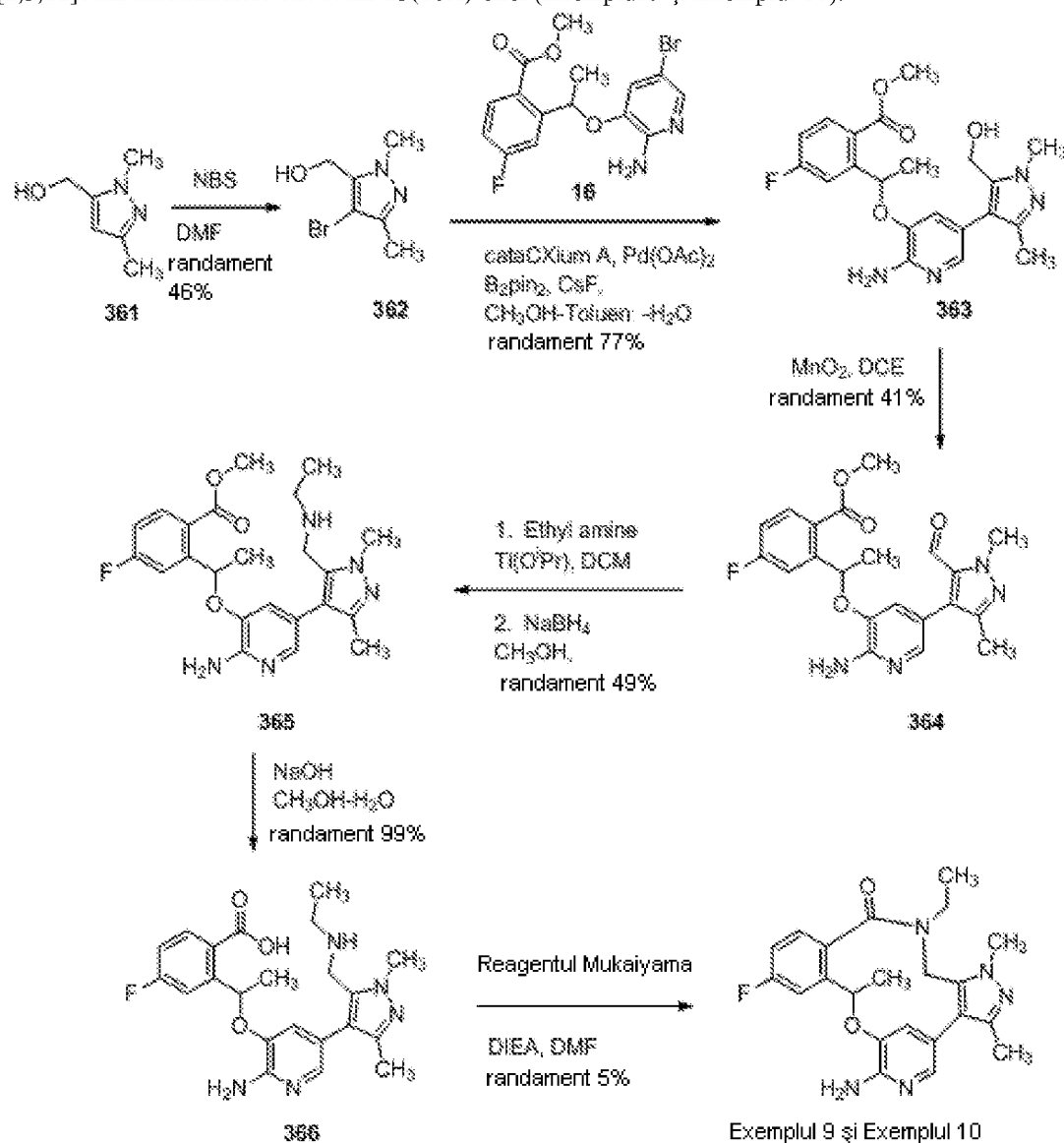
Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru Exemplul 7 se utilizează pentru prepararea Exemplului **8** (49 mg, randament 8%).

10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 7.48 - 7.32 (m, 4 H), 7.28 (dd, 1 H, $J = 10.0$, 2.8 Hz), 7.17 - 7.13 (m, 2 H), 6.94 (td, 1 H, $J = 8.0$, 2.4 Hz), 5.83 (qd, 1 H, $J = 6.0$, 2.0 Hz), 4.75 (br s, 2 H), 4.50 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz), 4.16 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz), 3.12 (s, 3 H), 1.78 (d, 3 H, $J = 6.4$ Hz). LCMS ES m/z 378 $[M+H]^+$.

Prepararea 7-amino-16-etil-12-fluor-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 9 și Exemplul 10).



15

Etapa 1:

La o soluție de compus **361** (1,0 g, 7,9 mmol) în DMF (53 ml) se adaugă NBS (1,4 g, 7,9 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se concentrează. La substanța solidă se adaugă 1 N Na_2CO_3 (10 ml) și amestecul se concentrează pentru a elimina apa. Produsul solid se suspendă în DCM/MeOH și se filtrează. Lichidul inițial se concentrează și se purifică prin flash

20

cromatografie pe silicagel, eludare cu DCM/7N NH₃ în MeOH (0-10%) pentru a obține compusul 362 (749 mg, randament 46%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.31 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H).

5 Etapa 2:

Un amestec de compus 16 (500 mg, 1,35 mmol), compus 362 (555 mg, 2,03 mmol), ester pinacol diboric (1,38 g, 5,42 mmol) și fluorură de cesiu (1,03 g, 6,77 mmol) în MeOH (9,0 ml) și apă (0,90 ml) se încălzește într-un tub etanș la 60°C și se barbotează cu azot. Se adaugă o soluție de Pd(OAc)₂ (30 mg, 0,14 mmol) și di(1-adamantil)-*n*-butilfosfină (100 mg, 0,72 mmol) în toluen (0,5 ml) și amestecul se încălzește la 100°C. După ~ 6 ore amestecul se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu DCM/MeOH (0-9%) și se obține compusul 363 sub formă de gumă de culoare galbenă (433 mg, randament 77%). LCMS ES *m/z* 415 [M + H]⁺.

15 Etapa 3:

La o soluție de compus 363 (560 mg, 1,35 mmol) în DCE (13,5 ml) se adaugă MnO₂ (1,2 g, 10,0 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 50°C peste noapte. Amestecul se filtrează și lichidul inițial se concentrează și se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu heptani/EtOAc (0-75%), se obține compusul 364 (226 mg, 41% randament timp de 2 etape).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 9.40 (s, 1 H), 7.94 (dd, *J* = 5.9, 8.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J* = 2.6, 10.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.26 (dt, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 6.25 (q, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 6.16 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 413 [M+H]⁺.

25 Etapa 4:

La o soluție de compus 364 (226 mg, 0,548 mmol) în DCM (5,5 ml) se adaugă etil amina (2 M în THF, 548 μl, 1,10 mmol), urmată de Ti(OiPr)₄ (642 μL, 2,19 mmol). Peste 1 oră se adaugă MeOH (2,0 ml) și NaBH₄ (104 mg, 2,74 mmol) (se degajă gaz). Reacția se stinge cu apă, se formează substanțe solide albe. Amestecul se filtrează prin celite și lichidul inițial se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție saturată de NH₄Cl și soluție salină saturată, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu heptani/EtOAc (0-100%), urmată de MeOH/DCM (0-10%), se obține compusul 365 (119 mg, randament 49%).

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 2.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.25 (dt, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.22 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.48 - 3.35 (m, 2 H), 2.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.83 (s, 3 H), 1.79 (br s, 1 H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 442 [M+H]⁺.

40 Etapa 5:

La o soluție de compus 365 (115 mg, 0,26 mmol) în MeOH (520 μl) se adaugă NaOH 15% (68 μl, 0,26 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 50°C. După finalizarea reacției, confirmată prin LCMS, amestecul de reacție se concentrează pentru a se obține sarea de sodiu a compusului 366 (116 mg, randament 99%).

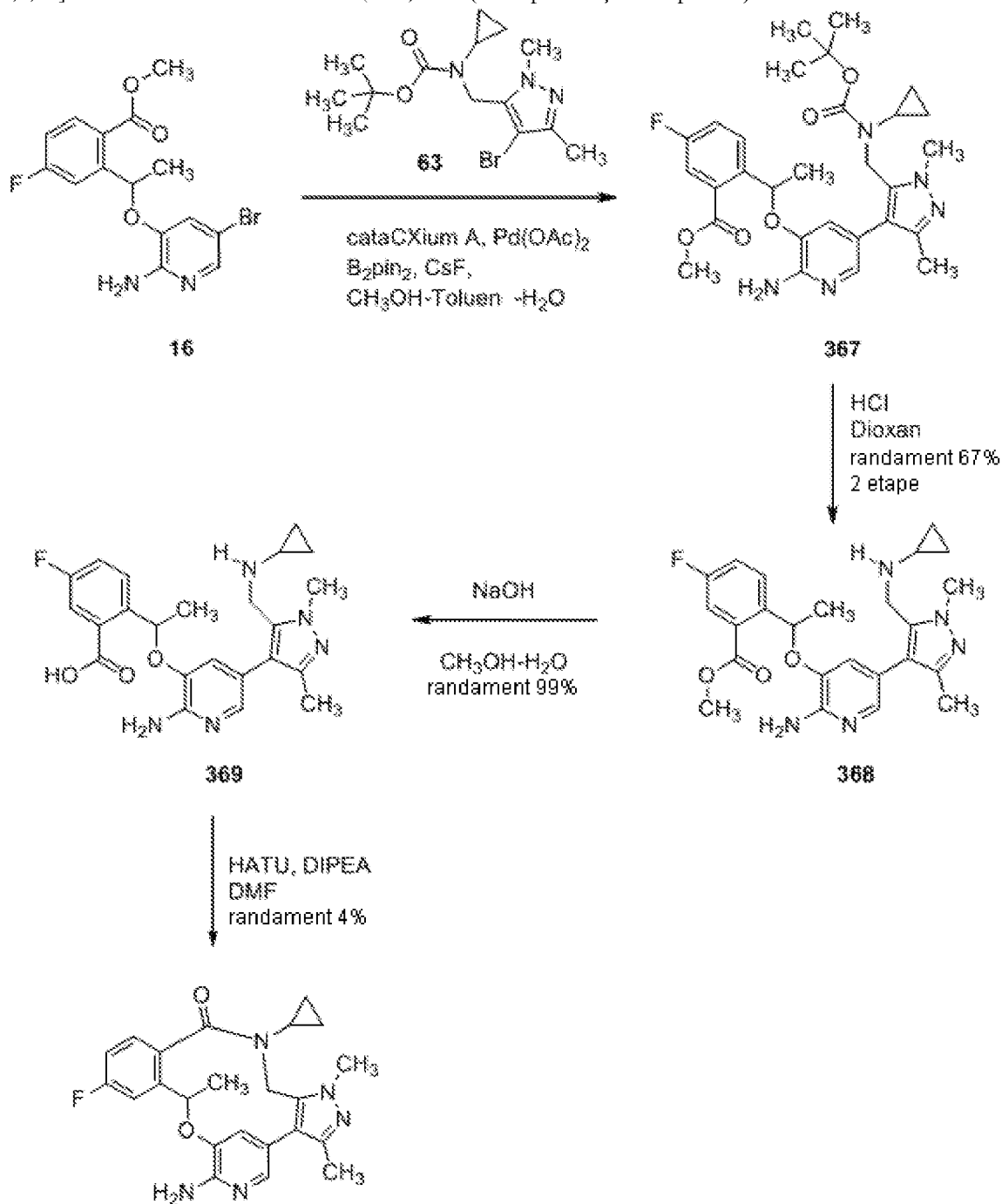
45 Etapa 6:

La o soluție de sare de sodiu a compusului 366 (90 mg, 0,20 mmol) în DMF (13 ml) se adaugă DIEA (70 μl, 0,40 mmol), urmată de iodură de 2-clor-1-metil piridiniu (57 mg, 0,22 mmol). Peste 30 min amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu DCM/MeOH (0-10%), urmată de separare chirală prin SFC pentru a obține ambii enantiomeri ai compusului din titlu. Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând o coloană de Regis Whelk-01 (S,S) (coloană 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor de 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂, se produce la 25°C la 140 bari. Un debit al fluxului de 5 ml/min rezultă cu Rt(Picul1) = 1.28 minute și Rt(Picul2) = 1.78 minute.

55 **Exemplul 9** (Picul 1): 3.7 mg, >98% ee, randament 4.5%. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ □ 7.59 (dd, *J* = 2.5, 10.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 5.6, 8.4 Hz, 1 H), 7.16 (dt, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 410 [M+H]⁺.

Exemplul 10 (Picul 2): 4.0 mg, 90% ee, randament 4.9%. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.59 (dd, $J = 2.5, 10.2$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.34 (dd, $J = 5.6, 8.4$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 4.07 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H). LCMS m/z 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Sinteza 7-amino-16-ciclopropil-12-fluor-1,3,10-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 11 și Exemplul 12).



Exemplul 11 și Exemplul 12

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 9 și 10 se utilizează pentru prepararea compusului 367 (191 mg).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.89 (dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.20 (dt, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.22 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 4.34 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.69 (br. s., 1 H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 0.09 - 0.15 (m, 4 H). LCMS ES *m/z* 554 [M+H]⁺.

Etapa 2:

La o soluție de compus 367 (191 mg) în DCM (1,7 ml) se adaugă HCl (4 N în dioxan, 1,7 ml). Se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x) și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (50-100%), apoi cu DCM/MeOH (0-10%) pentru a se obține compusul 368 (104 mg, randament 67% pentru 2 etape).

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.95 (dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 2.6, 10.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.24 (dt, *J* = 2.8, 8.3 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.22 (q, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.48 (s, 2 H), 2.40 (br. s., 1 H), 1.82 (s, 4 H), 1.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 0.24 - 0.15 (m, 2 H), 0.11 - 0.04 (m, 2 H). LCMS ES *m/z* 454 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 5 pentru Exemplul 9 și 10 se utilizează pentru prepararea compusului 369 (105 mg de sare de sodiu).

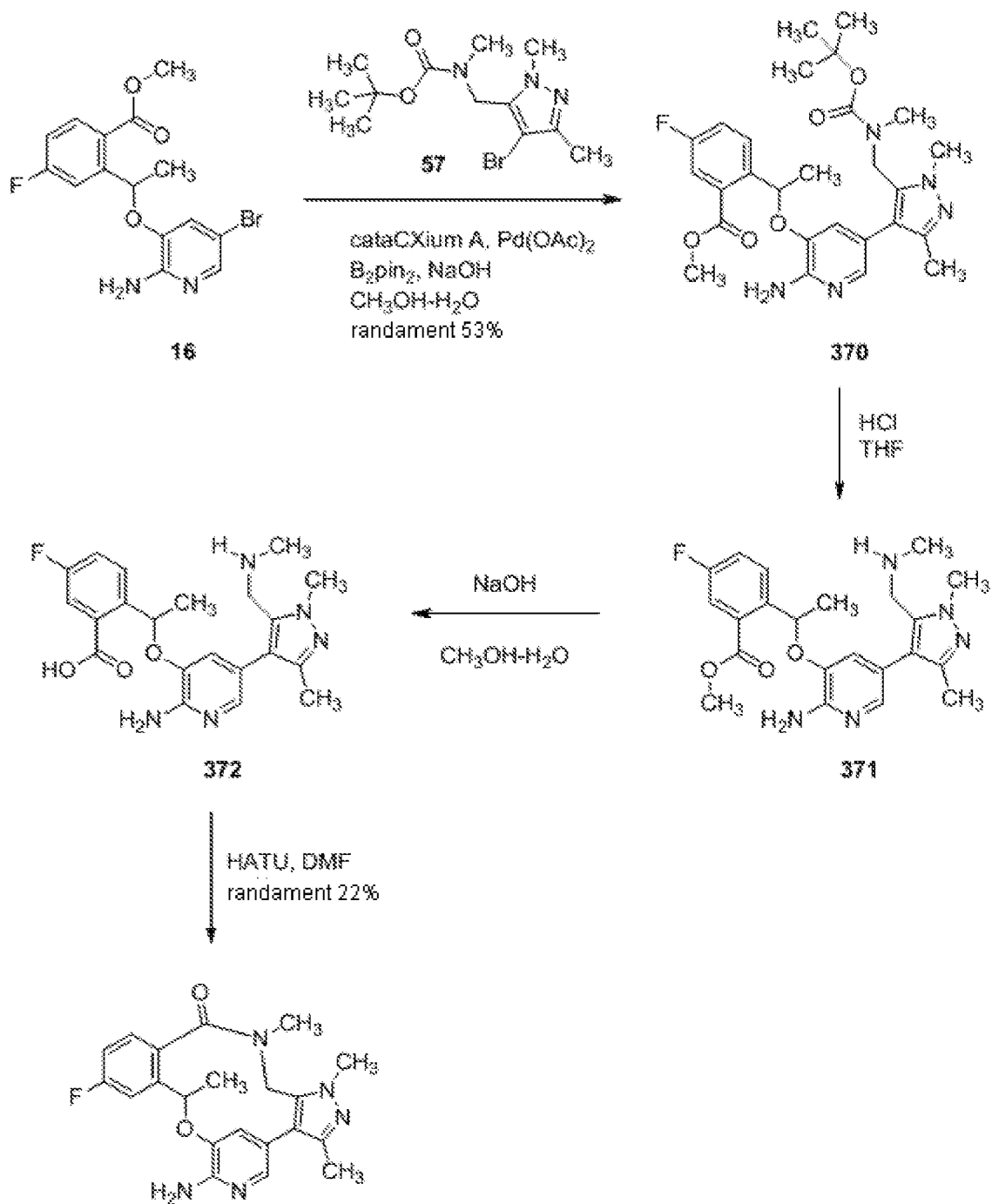
Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 6 pentru Exemplul 9 și 10 se utilizează pentru prepararea Exemplelor 11 și 12. Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând o coloană de Regis Whelk-01 (S,S) (coloană 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor de 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂, se produce la 35°C la 120 bari. Un debit al fluxului de 5 ml/min rezultă cu Rt (Picul 1) = 1.69 minute și Rt (Picul 2) = 2.73 minute.

Exemplul 11 (Picul 2): 1.8 mg; 85% ee, randament 2%. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.57 (dd, *J* = 2.5, 10.4 Hz, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 (dt, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.80 - 5.75 (m, 2 H), 5.70 - 5.64 (m, 1 H), 4.64 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 4.09 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.44 - 2.39 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 1.10 (br. s, 1 H), 0.97 - 0.91 (m, 1 H), 0.86 - 0.77 (m, 2 H). LCMS ES *m/z* 422 [M+H]⁺.

Exemplul 12 (Picul 1): 2.2 mg; 85% ee, randament 2%. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.57 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 5.70 - 5.64 (m, 1 H), 4.64 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 4.09 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.44 - 2.39 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 3 H), 1.13 - 1.06 (m, 1 H), 0.98 - 0.90 (m, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 0.82 (br s, 2 H). LCMS ES *m/z* 422 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-1,3,10,16-tetrametil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 13 și Exemplul 14).



Exemplul 13 și Exemplul 14

Etapa 1:

- La o soluție de compus 57 (689 mg, 2,2 mmol), compus 16 (400 mg, 1,1 mmol) și bis pinacol ester (825 mg, 3,25 mmol) în MeOH (11,6 ml) se adaugă NaOH 1 N în apă (2,2 ml, 2,2 mmol). Amestecul de reacție se purjează cu azot. Apoi se adaugă secvențial Pd(OAc)₂ (30,3 mg, 0,14 mmol) și di (1-adamantil)-n-butilfosfină (4 mg, 0,14 mmol) și amestecul de reacție se purjează cu azot. Amestecul de reacție se încălzește la 80°C într-o baie de ulei peste noapte și se răcește până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se filtrează printr-un strat de celite și se spală cu MeOH. Soluția rezultată se concentrează și se purifică prin cromatografie în fază inversă și se obține compusul 370 sub forma unui ulei (300 mg, 53% randament). LCMS m / z 528 [M + H] +.

Etapa 2:

La compusul 370 (50 mg, 0,09 mmol) în THF (3 ml) se adaugă 0,5 ml de 38% HCl la temperatura camerei. Amestecul de reacție formează două straturi. Amestecul de reacție se încălzește în microunde la 60°C timp de 30 minute în care se obține compusul 371.

Etapa 3:

Compusul 371 se răcește până la temperatura camerei și la amestecul de reacție se adaugă 50% NaOH (aproximativ 1,0 ml) până la pH ~ 12, și MeOH (3 ml). După încălzire la 60°C timp de 30 minute într-o baie de ulei, amestecul de reacție se concentrează și se liofilizează peste noapte, se obține compusul 372, randamentul teoretic presupus 39 mg.

Etapa 4:

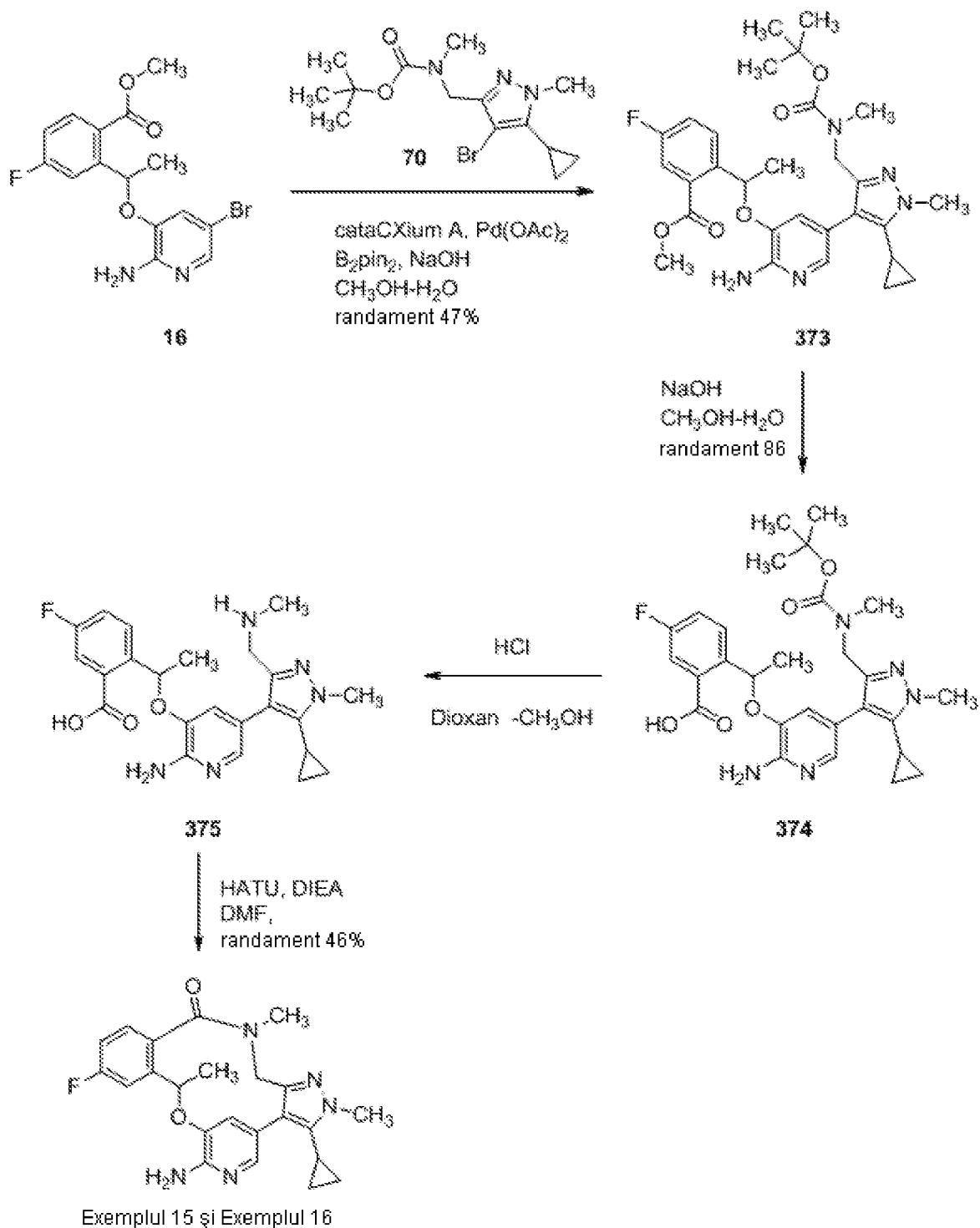
La un amestec de reacție care conține compusul 372 (39 mg, 0,09 mmol) în DMF anhidru (3 ml) la pH ~ 10 se adaugă HATU (72 mg, 0,18 mmol) și se agită la temperatura camerei. După 4 ore, LCMS indică conversia completă a produsului dezirabil în amestecul de reacție. Amestecul de reacție se diluează cu MeOH și se filtrează printr-un strat celite și se concentrează. După purificare cu fază inversă, utilizând acetat de amoniu ca aditiv, produsul dezirabil se obține sub formă de substanță solidă (8 mg, randament 22%).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 7.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 5.50 - 5.64 (m, 1 H), 4.61 (d, *J* = 14.9 Hz, 1 H), 4.08 (d, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H). Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând Chiralcel OD-3 (coloană 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor de 3 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂, se produce la 25°C la 120 bari. Un debit al fluxului de 5 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 0,75 minute și Rt(Picul 2) = 1.3 minute.

Exemplul 13 (Picul 1): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (dd, *J* = 2.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 6.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.62 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 4.08 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H).

Exemplul 14 (Picul 2): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 2 H), 7.12 - 7.23 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 5.61 (br. s, 1 H), 4.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 4.09 (d, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H).

Prepararea 7-amino-3-ciclopropil-12-fluor-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 15 și Exemplul 16).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul **13** și **14** se utilizează pentru prepararea compusului **373** (380 mg, randament 43%). LCMS m/z 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Etapa 2:

Un amestec de compus **373** (380 mg, 0,557 mmol) și NaOH (0,55 g, 13,74 mmol) în metanol (10 ml) și apă (10 ml) se agită la 40°C timp de 3 ore. Compusul **374** nu se detectează prin LCMS. Amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă și reziduul rezultat se dizolvă în apă (20 ml). Stratul apos se extrage cu MTBE (20 ml). Stratul organic se elimină și stratul apos se acidulează cu HCl 6N până la $\text{pH} \sim 5$. Amestecul se saturează cu NaCl solidă și se extrage cu acetat de etil (30 ml x 5). Straturile EtOAc

10

combinat se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, rezultă compusul 374 sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă (320 mg, randament 86%). LCMS m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 3:

- 5 La o soluție de compus 374 (320 mg, 0,515 mmol) în metanol (5 ml) se adaugă în picături ~ 4 M HCl în dioxan (10 ml). Amestecul de reacție se agită la 40°C timp de 3 ore. Nici un compus 147 nu se detectează prin LCMS. Amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă și reziduul format se dizolvă în toluen și se concentrează. Aceasta se repetă de două ori și se obține compusul 375. LCMS m/z 440 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

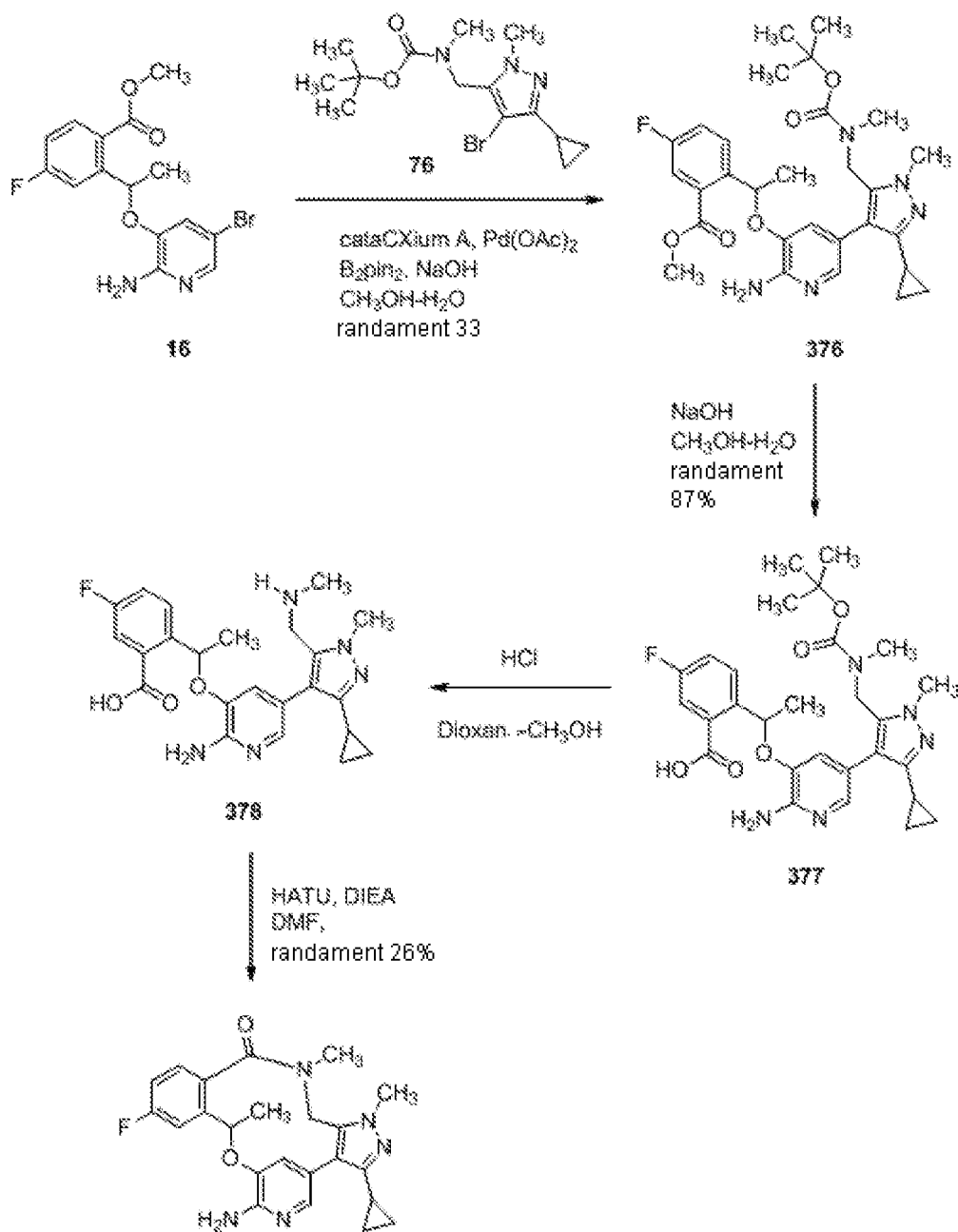
Etapa 4:

- 10 La o soluție de HATU (338 mg, 0,89 mmol) în DMF (70 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 375 (0,515 mmol) și DIPEA (1,2 g, 9,5 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 1 oră. Nici un compus 375 nu se detectează prin LCMS. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (50 ml) și stratul apos se extrage cu acetat de etil (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează la presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel, eludare cu acetat de etil, și se formează un amestec pur din exemplul 15 și exemplul 16 sub formă de o substanță solidă (100 mg, randament 46%) de culoare aproape albă. Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe o coloană Chiralpak AS-H (150 x 4,6 mm ID, mărimea particulei 5 micrometri), eludare cu 5-40% etanol (0,05% DEA) în CO_2 . Debitul fluxului de 3 ml/min rezultă cu $R_t(\text{Picul } 1) = 3.08$ minute și $R_t(\text{Picul } 2) = 3.47$ minute. Amestecul racemic se purifică prin SFC preparativă și se obține Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (27 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (22 mg).

- 25 **Exemplul 16** (Picul 1): 98% ee. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.42 - 7.39 (m, 2 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.63 - 5.58 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.78 - 1.72 (m, 1 H), 1.68 - 1.67 (d, 3 H), 0.98 - 0.94 (m, 1 H), 0.86 - 0.82 (m, 1 H), 0.46 - 0.42 (m, 1 H), 0.28 - 0.24 (m, 1 H). LCMS m/z 422 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 30 **Exemplul 15** (Picul 2): 100% ee. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.42 - 7.39 (m, 2 H), 7.29 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.63 - 5.58 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.78 - 1.72 (m, 1 H), 1.68 - 1.67 (d, 3 H), 0.98 - 0.94 (m, 1 H), 0.86 - 0.82 (m, 1 H), 0.46 - 0.42 (m, 1 H), 0.28 - 0.24 (m, 1 H). LCMS m/z 422 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Prepararea 7-amino-3-ciclopropil-12-fluor-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 17 și Exemplul 18).



Exemplul 17 și Exemplul 18

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 376 (495 mg, randament 33%). LCMS m/z 554 [M+H]⁺.

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 377 (420 mg, randament 87%). LCMS m/z 540 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 378. LCMS m/z 439 [M+H]⁺.

10

Etapa 4:

La o soluție de HATU (520 mg, 1,4 mmol) în DMF (100 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 378 (0,91 mmol) și DIPEA (1,88 g, 14,6 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C. Amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 1 oră. Nici unul dintre compusul 378 nu se detectează prin LCMS. Amestecul se

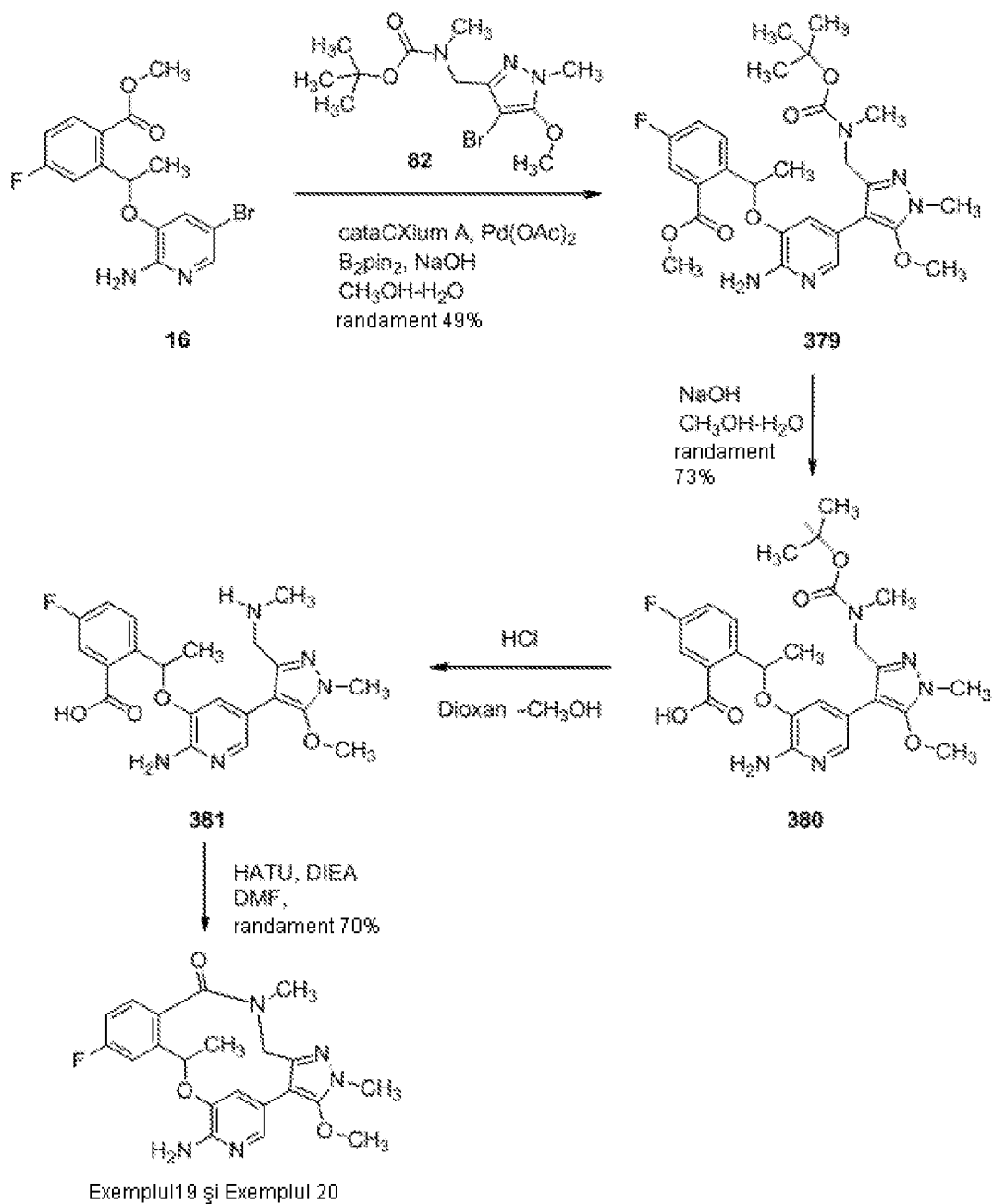
15

toarnă în apă cu gheață (50 ml) și stratul apos se extrage cu acetat de etil (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează în vid. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu EtOAc, și se formează un amestec din exemplul 17 și exemplul 18 sub formă de o substanță solidă (100 mg, randament 26%) de culoare întunecată. Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe Chiralcel (50 x 4,6 mm ID, dimensiunea particulelor 3 microni), eludare cu 5-40% metanol (0,05% DEA) în CO₂. Debitul fluxului de 4 ml/min rezultă cu Rt (varf 1) = 1,47 min și Rt (varf 2) = 1.74 min. Amestecul racemic se separă prin SFC preparativă și rezultă cu Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (30 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (39 mg).

Exemplul 17 (Picul 1): 93.7% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 - 7.75 (m, 1 H), 7.25 (dd, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 1 H), 6.80 (m, 1 H), 5.70 - 5.68 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.40 (d, 1 H), 4.22 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 1.70 (d, 3 H), 1.02 - 1.01 (m, 1 H), 0.95 - 0.93 (m, 1 H), 0.81 - 0.79 (m, 1 H), 0.63 (m, 1 H). LCMS *m/z* 422 [M+H]⁺.

Exemplul 18 (Picul 2): 94.6% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 6.93 - 6.90 (m, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 5.70 - 5.68 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.32 (d, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 1.70 (d, 3 H), 1.02 - 1.01 (m, 1 H), 0.95 - 0.93 (m, 1 H), 0.81 - 0.79 (m, 1 H), 0.63 (m, 1 H). LCMS *m/z* 422 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-3-metoxi-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 19 și Exemplul 20).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 379 (1.0 g, randament 49%). LCMS m/z 544 [M+H]⁺.

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 380 (700 mg, randament 73%). LCMS m/z 540 [M+H]⁺.

10

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 381. LCMS m/z 430 [M+H]⁺.

Etapa 4:

15

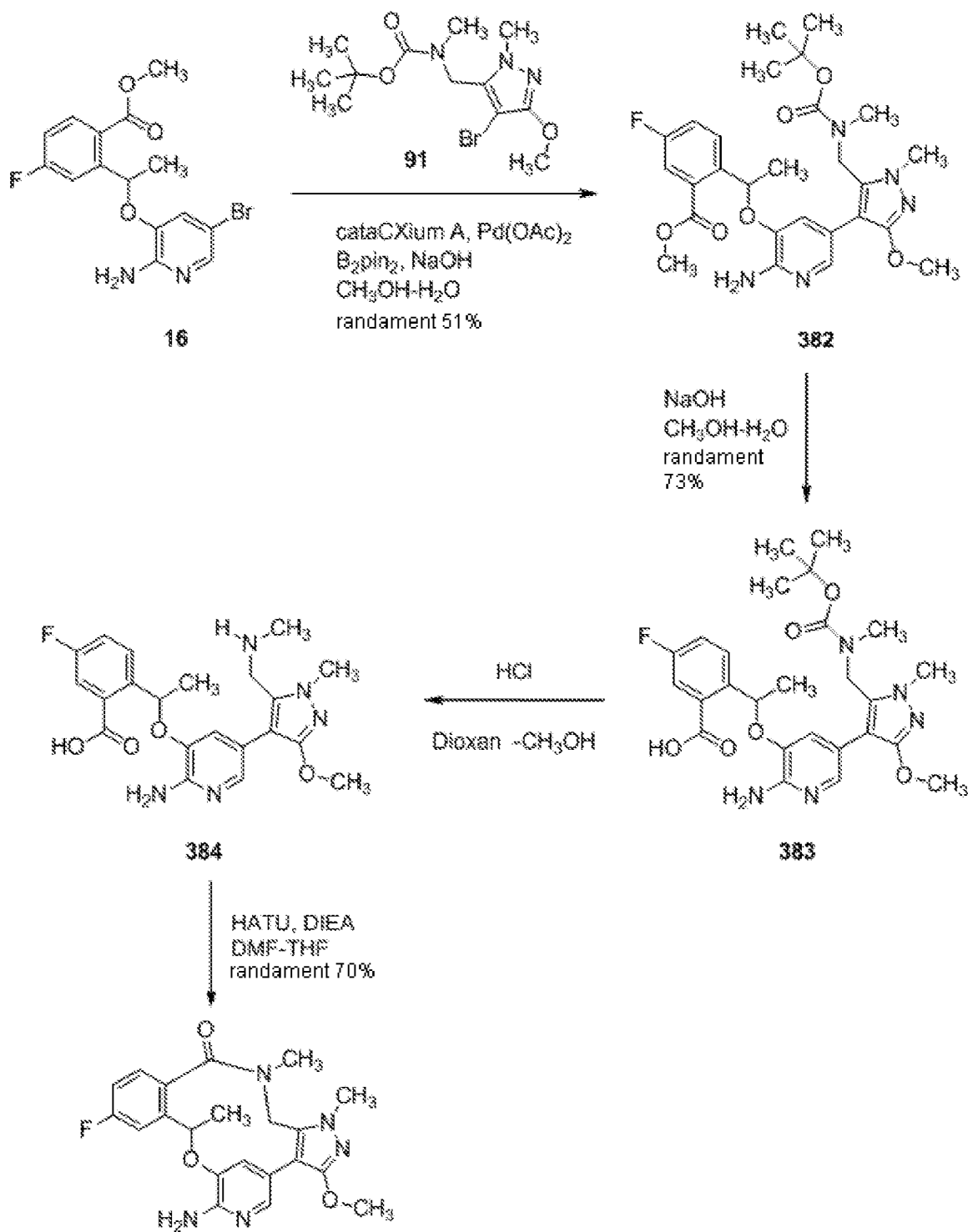
La o soluție de HATU (710 mg, 1,85 mmol) în DMF (30 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 381 (1,32 mmol) și DIPEA (2,7 g, 21,1 mmol) în DMF (30 ml) și THF (6 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la aceeași temperatură timp de 1 oră. LCMS indică finalizarea

reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (100 ml) și stratul apos se extrage cu acetat de etil (60 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (50 ml x 5), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, care se eludează cu DCM/MeOH = 15:1 (R_f = 0,3) și se obține un amestec din exemplul 19 și exemplul 20 sub formă de o substanță solidă galbenă (390 mg, randament 70%). Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe Chiralpak AD-3 (150 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 micrometri), eludare cu 5-40% metanol (0,05% DEA) în CO₂. RT_(Picul 1) = 4,85 minute și RT_(Picul 2) = 5,79 minute. Amestecul racemic se separă prin SFC preparativă pentru a da Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (130 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (128 mg).

Exemplul 19 (Picul 1): 100% ee. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.41 - 7.38 (m, 2 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.80 (s, 1H), 5.64 - 5.60 (m, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 4.12 (d, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.68 (d, 3 H). LCMS *m/z* 412 [M+H]⁺.

Exemplul 20 (Picul 2): 98.2% ee. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.41 - 7.38 (m, 2 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 5.64 - 5.60 (m, 1 H), 4.26 (d, 1 H), 4.12 (d, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.68 (d, 3 H). LCMS *m/z* 412 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 21 și Exemplul 22).



Exemplul 21 și Exemplul 22

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 382 ca un ulei brun (300 mg, randament 51%). LCMS m/z 544 [M+H]⁺.

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 383 ca o substanță solidă galbenă (320 mg, randament 73%). LCMS m/z 529 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 15 și 16 se utilizează pentru prepararea compusului 384. LCMS m/z 430 $[M+H]^+$.

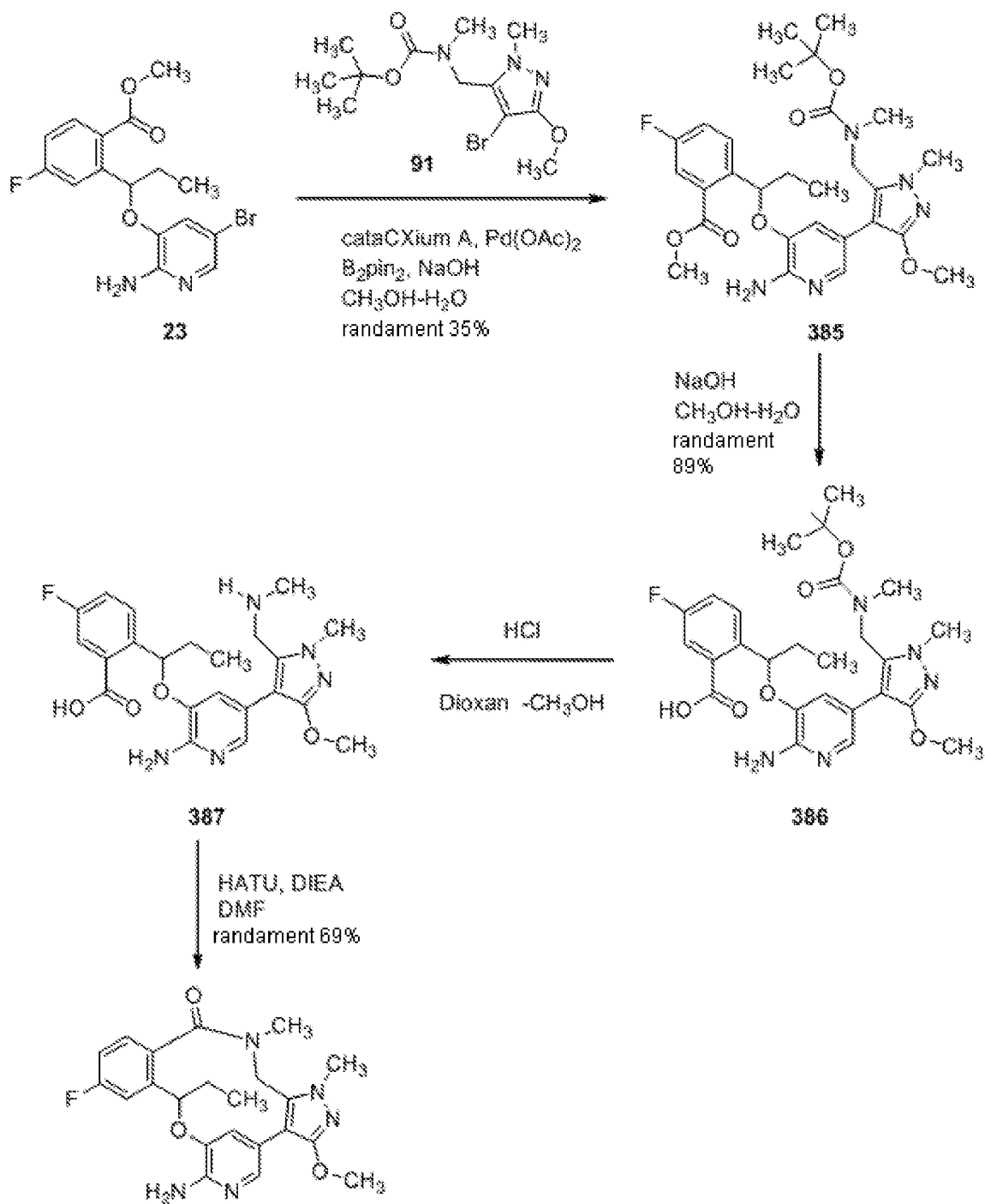
5 Etapa 4:

La o soluție de HATU (280 mg, 0,74 mmol) în DMF (25 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 384 (0,53 mmol) și DIPEA (1,09 g, 8,48 mmol) în DMF (25 ml) și THF (5 ml) la 0°C. Amestecul se agită la aceeași temperatură timp de 1 oră. LCMS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (100 ml) și stratul apos ulterior se extrage cu acetat de etil (60 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (50 ml x 5), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează în vid cu formarea unui reziduu, care se purifică prin Biotage (DCM / MeOH = 15: 1, Rf = 0,3) cu formare de un amestec de Exemplul 21 și Exemplul 22 ca o substanță solidă galbenă (170 mg, 78%). Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe Chiralcel OD-3 (50 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 microni), eludare cu 5-40% metanol (0,05% DEA) în CO_2 . $Rt_{(Picul\ 1)} = 1.44$ minute și $Rt_{(Picul\ 2)} = 1.59$ minute. Amestecul racemic se separă prin SFC preparativă cu formarea Picului 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (62 mg) și Picului 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (72 mg).

20 **Exemplul 21 (Picul 1):** 96.6% ee. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.62 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.16 - 7.11 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 5.64 - 5.60 (m, 1 H), 4.84 (d, 1 H), 4.37 (d, 1 H), 3.92 (d, 6 H), 3.17 (s, 3 H), 1.78 (d, 3 H). LCMS m/z 412 $[M+H]^+$.

Exemplul 22 (Picul 2): 96.9% ee. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.61 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.15 - 7.10 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 5.68 - 5.64 (m, 1 H), 4.82 (d, 1 H), 4.36 (d, 1 H), 3.90 (d, 6 H), 3.15 (s, 3 H), 1.78 (d, 3 H). LCMS m/z 412 $[M+H]^+$.

25 Prepararea 7-amino-10-etil-12-fluor-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 23 și Exemplul 24).



Exemplul 23 și Exemplul 24

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 385 ca o substanță solidă brună (470 mg, randament 35%).

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 386 sub forma unei substanțe solide galben pală (410 mg, 89% randament).

Etapa 3:

10

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 15 și 16 se utilizează pentru prepararea compusului 387 sub forma unei substanțe solide galben pală (410 mg, cantitativ).

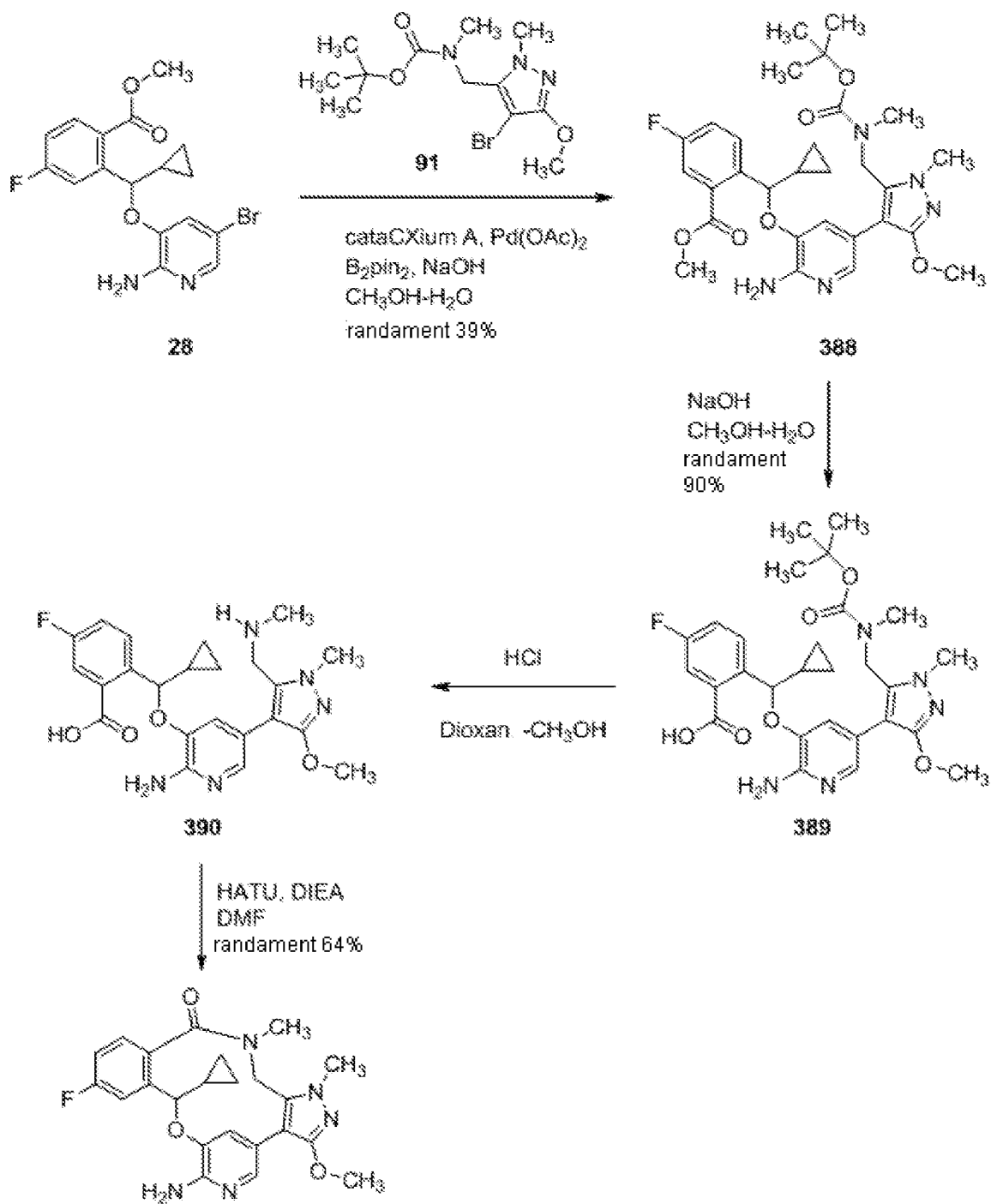
Etapa 4:

La o soluție de HATU (399 mg, 1,05 mmol) în DMF (80 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 387 (0,75 mmol) și DIPEA (1,4 g, 11,3 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C . După adăugare, amestecul rezultat se agită la aceeași temperatură timp de 1 oră. LCMS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (100 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (50 ml x 2). Straturile EtOAc combinate se spală cu H₂O (40 ml x 2), soluție salină saturată (40 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin Biotage (CH₂Cl₂/MeOH de la 15:1 până la 10:1), se obține Exemplul 23 și Exemplul 24 ca o substanță solidă de culoare albă (220 mg, randament 69%). Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe Chiralcel AD-H (250 x 4,6 mm I.D., mărimea particulei 5 microni), eludare cu 5-40% etanol (0,05% DEA) în CO₂. La un debit al fluxului de 2,3 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 7.6 minute și Rt(Picul 2) = 8.7 minute. Amestecul racemic se separă prin SFC preparativă pentru a da Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă aproape albă (65 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă aproape albă (79 mg).

Exemplul 23 (Picul 1): 99.0% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.19 - 7.17 (m, 1 H), 7.01 - 6.98 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.41 - 5.38 (m, 1 H), 4.76 (m, 2 H), 4.44 (d, 1 H), 4.28 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 2.26 - 2.16 (m, 1 H), 2.04 - 1.97 (m, 1 H), 1.05 (t, 3 H). LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺.

Exemplul 24 (Picul 2): 94.4% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.17 - 7.15 (m, 1 H), 6.94 - 6.90 (m, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 5.35 - 5.32 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.38 (d, 1 H), 4.21 (d, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.21 - 2.09 (m, 1 H), 1.97 - 1.92 (m, 1 H), 1.02 (t, 3 H). LCMS *m/z* 426 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-10-ciclopropil-12-fluor-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 25 și Exemplul 26).



Exemplul 25 și Exemplul 26

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 388 sub forma unei substanțe solide brune (550 mg, randament 39%).

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 389 sub forma unei substanțe solide galben pală (482 mg, randament 90%).

10

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 390 sub forma unei substanțe solide galben pală (480 mg, cantitativ).

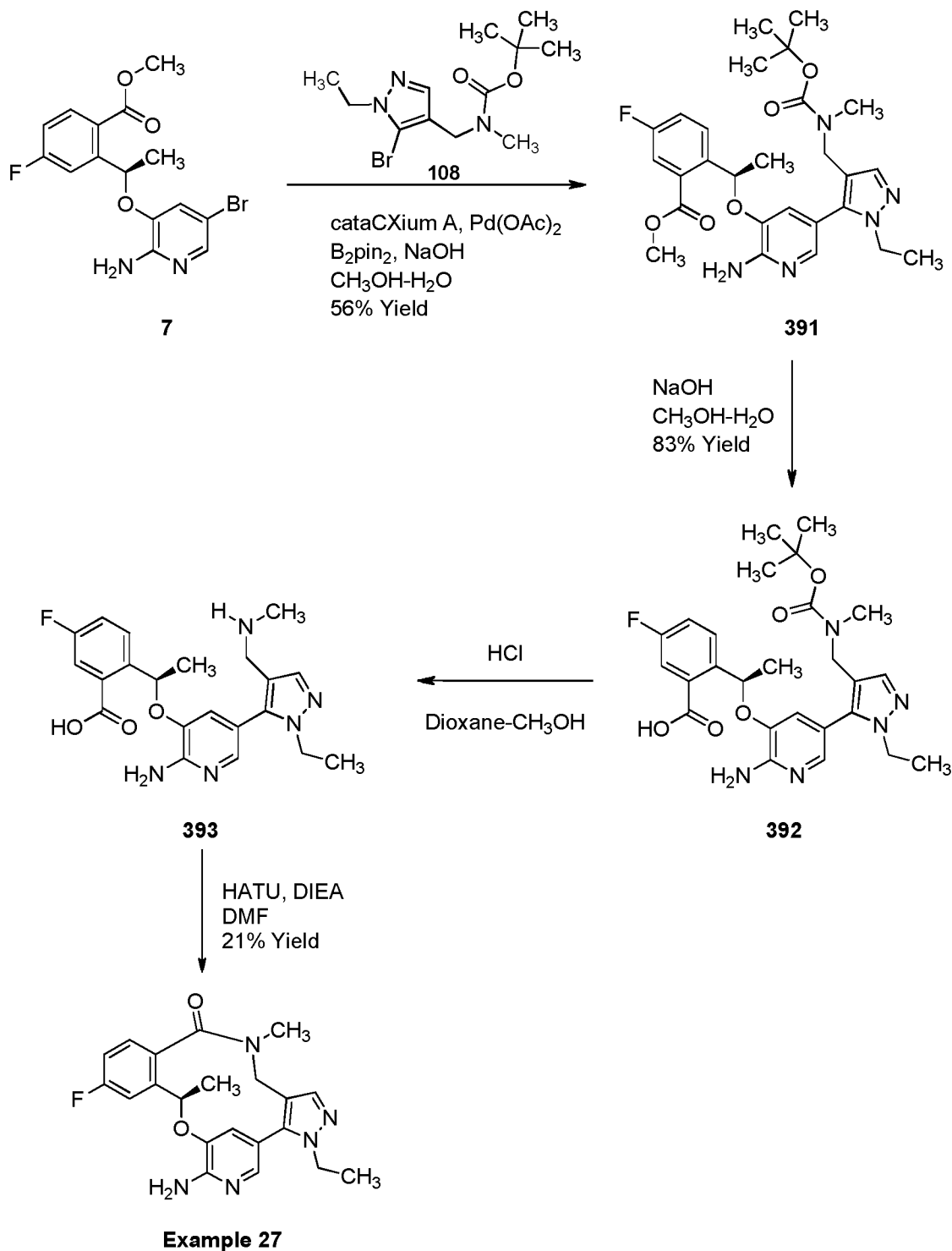
Etapa 4:

La o soluție de HATU (456 mg, 1,2 mmol) în DMF (80 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 390 (0,86 mmol) și DIPEA (1,6 g, 12,4 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C . După adăugare, amestecul rezultat se agită la aceeași temperatură timp de 1 oră. LCMS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (100 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (60 ml x 2). Straturile EtOAc combinate se spală cu H₂O (50 ml x 2), soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin Biotage (CH₂Cl₂/MeOH de la 15:1 la 10:1), se formează un amestec din Exemplul 25 și Exemplul 26 sub forma unei substanțe solide aproape albe (240 mg, randament 64%). Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe Chiralcel AD-H (250 x 4,6 mm I.D., mărimea particulei 5 microni), eludare cu 5-40% etanol (0,05% DEA) în CO₂. Un debit al fluxului de 2,3 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 8.1 minute și Rt(Picul 2) = 9.1 minute. Amestecul racemic se separă prin SFC preparativă pentru a da Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă aproape albă (75 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă aproape albă (76 mg).

Exemplul 25 (Picul 1): 100% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 7.16 - 7.12 (m, 1 H), 6.95 - 6.92 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 4.65 - 4.61 (m, 3 H), 4.35 (d, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.41 - 1.36 (m, 1 H), 0.85 - 0.82 (m, 2 H), 0.60 - 0.52 (m, 2 H). LCMS *m/z* 438 [M+H]⁺

Exemplul 26 (Picul 2): 94.8% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1 H), 7.34 - 7.32 (m, 1 H), 7.15 - 7.12 (m, 1 H), 6.96 - 6.93 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.64 - 4.62 (m, 3 H), 4.34 (d, 1 H), 4.20 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.42 - 1.37 (m, 1 H), 0.84 - 0.81 (m, 2 H), 0.61 - 0.53 (m, 2 H). LCMS *m/z* 438 [M+H]⁺.

Prepararea (10*R*)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3*H*-8,4-(meteno)pirazol[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 27).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului **391** sub forma unei substanțe solide brune (400 mg, 56% randament).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 - 7.95 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.18 - 7.15 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 3.84 (d, 2 H), 3.71 (d, 3 H), 3.69 - 3.67 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.62 (d, 3 H), 1.36 (s, 9 H), 1.07 (t, 3 H).

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului **392** sub forma unei substanțe solide galbene (320 mg, randament 83%). LCMS *m/z* 514 [M+H]⁺.

Etapa 3:

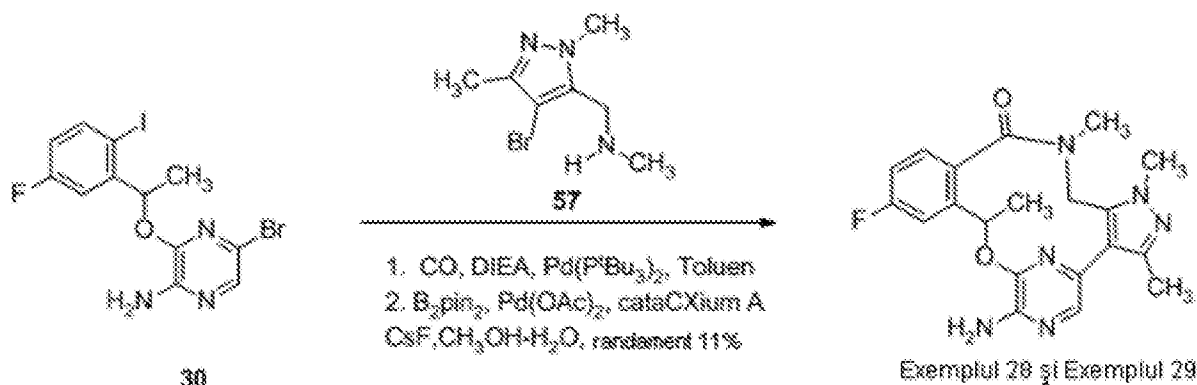
Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul 13 și 14 se utilizează pentru prepararea compusului 393 sub forma unei substanțe solide galben pale (320 mg, cantitativ).

5 Etapa 4:

La o soluție de HATU (684 mg, 1,8 mmol) în DMF (60 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 393 (0,62 mmol) și DIPEA (2,5 g, 19,2 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. LCMS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (50 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează în vid cu formarea unui reziduu. Reziduu se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu eter de petrol/EtOAc (2:1 ~ 1:2), și se obține Exemplul 27 sub formă de o substanță solidă de culoare roz (52 mg, randament 21%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,94 (s, 2H), 4,19 - 4,16 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,72 (d, 3H), 1,39 (t, 3H). LCMS m/z 396 [M + H]⁺. Analiza prin cromatografie chirală utilizând Chiralcel OD-3 (150 x 4,6 mm I.D., mărimea particulelor de 3 microni), eludare cu metanol (5% până la 40%, cu 0,05% DEA) în CO₂, la un debit al fluxului de 2,5 ml/min dă o retenție timp de 6.23 minute (100% ee).

20 Prepararea 7-amino-12-fluor-1,3,10,16-tetrametil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)-pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 28 și Exemplul 29).



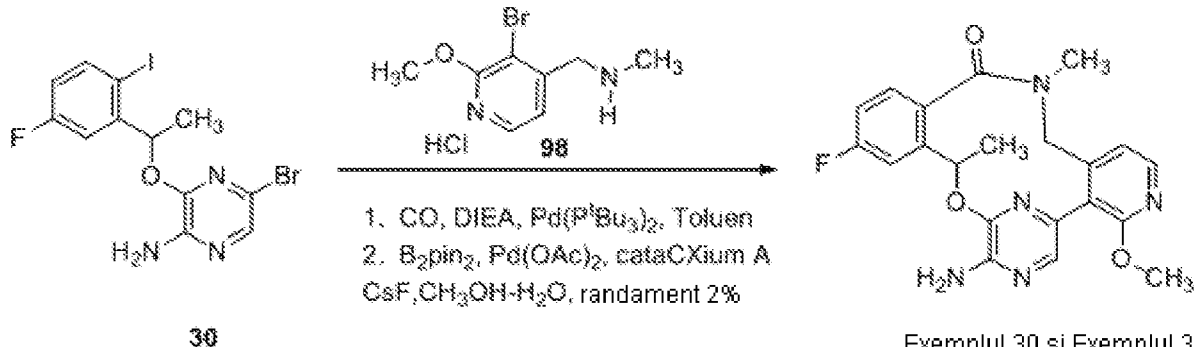
25 La o soluție de compus 30 (266 mg, 0,607 mmol), compus 57 (166 mg, 0,759) și DIEA (211 μl, 1,21 mmol) în toluen (60 ml) se adaugă Pd(PtBu₃)₂ (32 mg, 0,61 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 100°C sub 4 bari CO peste noapte apoi se concentrează. Reziduu se preia în MeOH (12 ml) și apă (1,3 ml) și se adaugă într-un flacon care conține ester pinacol diboric (771 mg, 3,04 mmol) și CsF (461 mg, 3,04 mmol). Flaconul se etanșează și amestecul de reacție se barbotează cu azot, apoi se adaugă o soluție de Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,61 mmol) și di(1-adamantil)-n-butilfosfină (45 mg, 0,12 mmol) în toluen (0,5 ml). După încălzire timp de 30 min la 60°C temperatura se ridică până la 90°C timp de 6 ore. Amestecul de reacție se lasă să stea la temperatura camerei peste noapte, apoi suplimentar se adaugă Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,61 mmol) și di(1-adamantil)-n-butilfosfină (45 mg, 0,12 mmol) în toluen (0,5 ml). După încălzire timp de 2 ore la 100°C amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se filtrează. Soluția inițială se diluează cu EtOAc, se spală cu apă (2x) și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, eluare cu DCM MeOH (0-8%), urmată de o a doua coloană, eluare cu heptani/EtOAc (50-100%), apoi DCM/MeOH (0-6%), iar în final separare chirală prin SFC pentru a se obține ambii enantiomeri ai compusului din titlu. Separarea chirală se realizează prin SFC pe coloană Chiralcel OD-H (4,6 mm x 250 mm, 5 microni dimensiunea particulelor), eludare cu 25% metanol în CO₂ la 25°C la 140 bari. Un debit al fluxului de 3,0 ml/min rezultă cu Picul 1, Rt(Picul 1) = 4.23 min ([α]_D²⁰ = -77.1° (C=0.23, MeOH) și Picul 2, Rt(Picul 2) = 5.60 min ([α]_D²⁰ = +78.6° (C=0.24, MeOH).

40 **Exemplul 28** (Picul 1): 14 mg, >99% ee, randament 6%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.51 (s, 1 H), 7.51 - 7.46 (m, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 5.8, 8.3 Hz, 1 H), 7.17 (dt, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.95

- 5.84 (m, 1 H), 4.47 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 4.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H). LCMS ES m/z 397 $[M+H]^+$.

Exemplul 29 (Picul 2): 13 mg, 99% ee, randament 5%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (s, 1 H), 7.49 (dd, $J = 2.7, 10.2$ Hz, 1 H), 7.36 (dd, $J = 5.7, 8.5$ Hz, 1 H), 7.17 (dt, $J = 2.5, 8.5$ Hz, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 5.95 - 5.82 (m, 1 H), 4.47 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 4.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H). LCMS ES m/z 397 $[M+H]^+$.

Prepararea 8-amino-13-fluor-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(azeno)pyrido[3,4-h][2,5,11]benzoxadiazacilotetradecin-16(11H)-onei (Exemplul 30 și Exemplul 31).

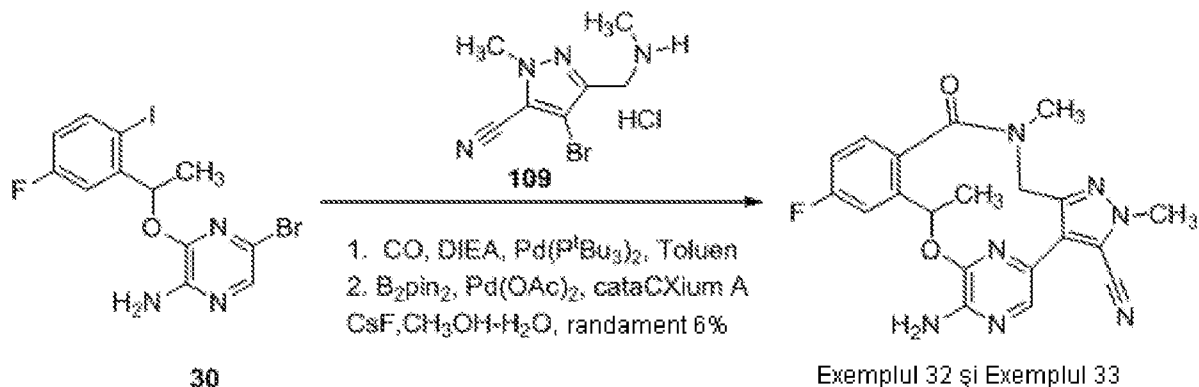


Metoda descrisă în Exemplul 28 se utilizează pentru a prepara Exemplul 30 și Exemplul 31. Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe o coloană Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm, dimensiunea particulei de 5 microni), eludare cu 25% metanol în CO_2 la 140 bar. Un debit al fluxului de 3,0 ml/min rezultă cu $\text{Rt}_{(\text{Picul 1})} = 4.4$ minute și $\text{Rt}_{(\text{Picul 2})} = 5.3$ minute.

Exemplul 30 (Picul 1): 4 mg; >98% ee, randament 1%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.63 (dd, $J = 2.5, 10.3$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 5.8, 8.6$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.11 (dt, $J = 2.6, 8.5$ Hz, 1 H), 6.52 (s, 2 H), 6.08 - 5.98 (m, 1 H), 4.20 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 4.16 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H). LCMS ES m/z 410 $[M+H]^+$.

Exemplul 31 (Picul 2): 3 mg, ~80% ee, randament 1%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.62 (dd, $J = 2.6, 10.2$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 5.7, 8.4$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.06 (m, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 6.07 - 5.97 (m, 1 H), 4.20 (d, $J = 12.3$ Hz, 1 H), 4.16 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H). LCMS ES m/z 410 $[M+H]^+$.

Sinteza 7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacilotetradecine-3-carbonitrilului (Exemplul 32 și Exemplul 33).

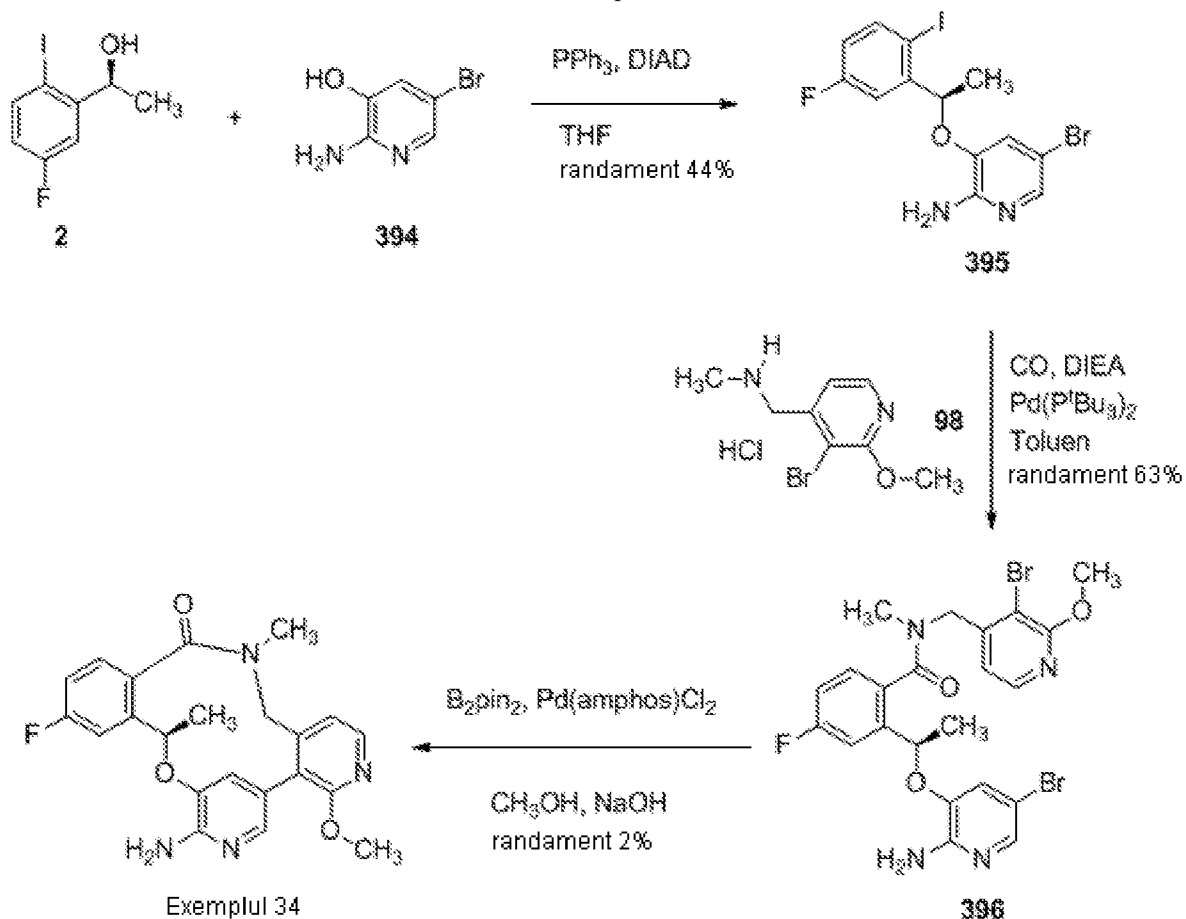


Metoda descrisă în exemplul 28 se utilizează pentru a prepara Exemplul 30 și Exemplul 31. Separarea analitică chirală se realizează prin SFC pe Chiralcel OD-H (4,6 x 250 mm, dimensiunea particulei de 5 microni), eludare cu 25% metanol în CO_2 la 140 bar. Un debit al fluxului de 3,0 ml/min rezultă cu $\text{Rt}_{(\text{Picul 1})} = 4.5$ minute și $\text{Rt}_{(\text{Picul 2})} = 6.6$ minute.

Exemplul 32 (Picul 1): 8 mg; >99% ee, randament 3%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (s, 1 H), 7.47 (dd, $J = 2.8, 10.1$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 5.7, 8.4$ Hz, 1 H), 7.16 (dt, $J = 2.8, 8.6$ Hz, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 5.97 - 5.81 (m, 1 H), 4.30 (AB q, $J = 13.9$ Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H). LCMS m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplul 33 (Picul 2): 10 mg, 96% ee, randament 3%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77 (1 H, s), 7.47 (1 H, dd, $J = 10.0, 2.7$ Hz), 7.41 (1 H, dd, $J = 8.3, 5.8$ Hz), 7.16 (1 H, td, $J = 8.5, 2.7$ Hz), 6.74 (2 H, s), 5.84 - 5.98 (1 H, m), 4.31 (2 H, AB q, $J = 13.7$ Hz), 4.03 (4 H, s), 2.89 (3 H, s), 1.64 (3 H, d, $J = 6.6$ Hz). LCMS m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Prepararea (11*R*)-8-amino-13-fluor-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)pyrido[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11*H*)-onei (Exemplul 34).



Etapa 1:

15 La o soluție de compus 2 (338 mg, 1,27 mmol), compus 394 (200 mg, 1,06 mmol) și trifenilfosfină (333 mg, 1,27 mmol) în THF (11 ml) se adaugă DIAD (260 μl , 1,27 mmol). Soluția devine brun închisă. După 30 minute la temperatura camerei, LCMS indică un produs special. Solventul se elimină sub presiune redusă și produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 0-13% EtOAc-DCM, se obține compusul 395 sub formă de gumă de culoare galbenă (205 mg, randamentul 44%).

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (dd, $J = 5.7, 8.7$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 3.0, 10.1$ Hz, 1 H), 6.99 (dt, $J = 3.0, 8.6$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.45 (q, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 1.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H). LCMS ES m/z 437/439.

Etapa 2:

25 Un amestec de compus 395 (200 mg, 0,46 mmol), compus 98 (135 mg, 0,50 mmol), DIEA (0,32 ml, 1,8 mmol) și $\text{Pd(Pt-bu}_3)_2$ (24 mg, 0,05 mmol) în toluen (42 ml) se încălzește la 85°C într-o atmosferă de monoxid de carbon la 4 bari. După 18 ore amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin

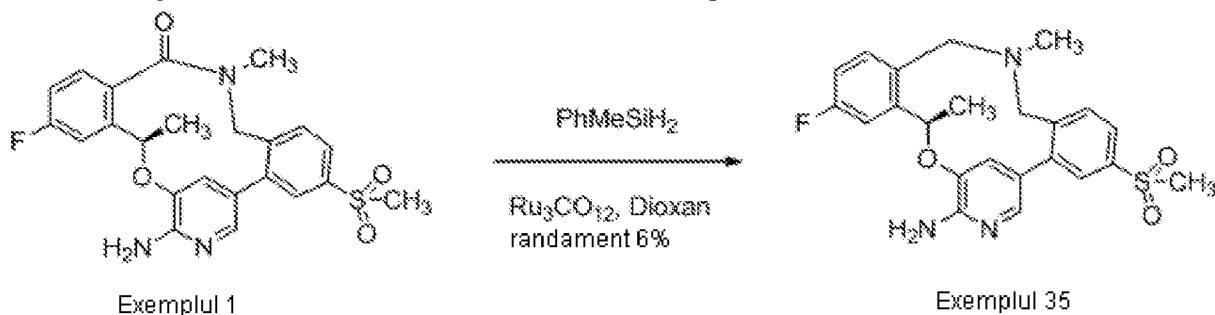
cromatografie pe coloană de silice, eludare cu 0-100% acetat de etil-heptan și se obține compusul 396 (165 mg, randament 63%). LCMS ES m/z 566/568/571.

Etapă 3:

- 5 Un amestec de compus 396 (165 mg, 0,29 mmol), ester pinacol diboric (368 mg, 1,45 mmol), hidroxid de sodiu (58 mg, 1,45 mmol) și Pd(amphos)Cl₂ (20 mg, 0,03 mmol) în metanol (10 ml) se degazează și se purjează cu azot. Amestecul se încălzește la 100°C timp de 18 Ore și se răcește până la temperatura camerei. Amestecul de reacție brut se diluează cu EtOAc și se spală secvențial cu apă și soluție salină saturată. Stratul organic se usucă pe MgSO₄, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Produsul
- 10 brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 0-100% acetat de etil-heptan urmată de purificare prin cromatografie cu fază inversă, se obține Exemplul 34 (3 mg, randament 2%).

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 2.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 5.7, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 7.09 (dt, *J* = 2.5, 8.4 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 5.73 - 5.61 (m, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.26 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H). LCMS m/z 409 [M+H]⁺.
- 15

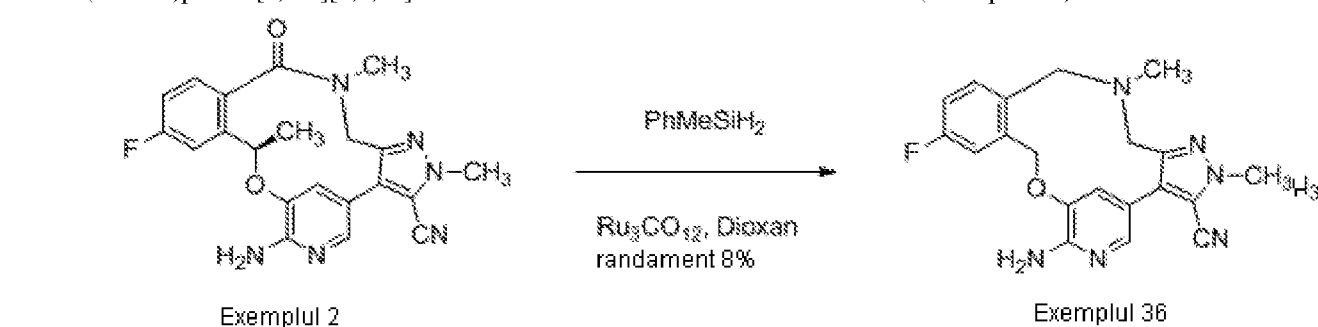
Prepararea (5*R*)-3-fluor-5,17-dimetil-13-(metilsulfonil)-5,16,17,18-tetrahidro-7,11-(meteno)dibenzo[*g,l*][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-8-aminei (Exemplul 35).



- 20 La o soluție agitată de Exemplul 1 (18,2 mg, 0,04 mmol) în dioxan uscat (4 ml) se adaugă Ru₃CO₁₂ (4,0 mg, 0,006 mmol), urmat de PhMeSiH₂ (200 μl, 1,6 mmol). Amestecul de reacție se agită peste noapte la 90° C timp de 18 ore. După 18 ore amestecul de reacție se concentrează până la 1 ml și se purifică prin cromatografie preparativă în fază inversă și rezultă Exemplul 35 (1 mg, randament 6%).

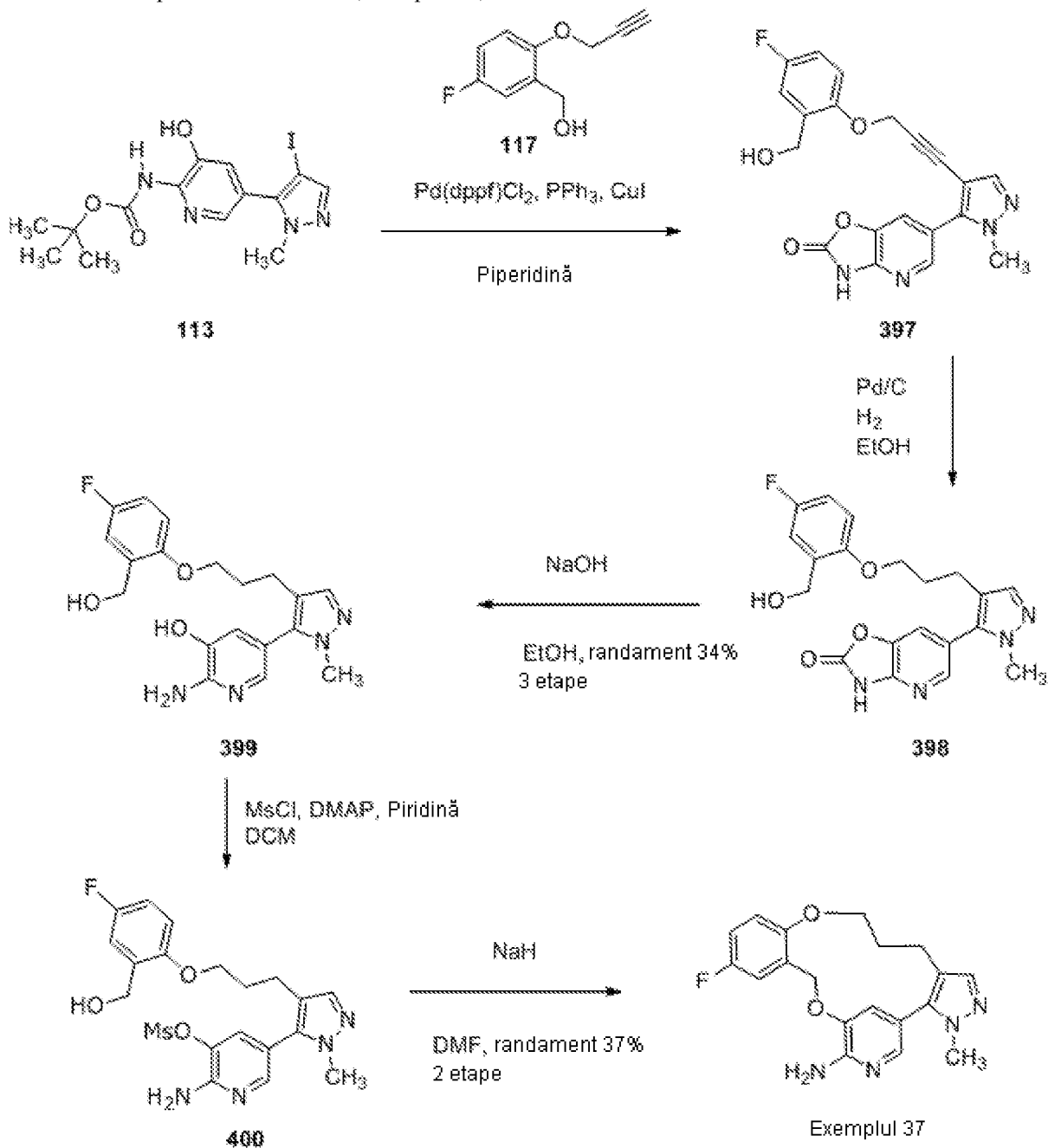
- ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (m, 1 H), 7.87 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 6.0 Hz, 1 H), 6.97 (dt, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1 H), 6.08 (br s, 2 H), 6.00 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.33 (d, *J* = 10.2 Hz, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.80 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H). LCMS m/z 442 [M+H]⁺.
- 25

Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-4,8-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecine-3-carbonitrilului (Exemplul 36).



- Metoda descrisă pentru Exemplul 2 se utilizează pentru prepararea compusului Exemplului 36 (3 mg, 8%). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (m, 1 H), 7.61 (m, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 6.09 (br s, 2 H), 5.88 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.33 (d, *J* = 15.5 Hz, 2 H), 3.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 2 H), 3.16 (d, *J* = 13.8 Hz, 2 H), 2.94 (d, *J* = 13.8 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 1.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H). LCMS m/z 393 [M+H]⁺.
- 35

Sinteza 12-fluor-3-metil-3,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-7-aminei (Exemplul 37).



Etape 1:

- 5 Un amestec de compus 174 (270 mg, 0,65 mmol), compus 117 (176 mg, 0,974 mmol), iodură de cupru (6 mg, 0,032 mmol), trifenilfosfină (17 mg, 0,065 mmol) și $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (23 mg, 0,032 mmol) în piperidină pură (4,3 ml) se barbotează cu azot, apoi se încălzește la 80°C. După 5 ore amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu NH_4Cl saturată (2x) și soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se concentrează. Produsul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eluare cu
- 10 DCM/MeOH (0 - 5%) pentru a se obține compusul 397.

Etape 2:

- La o soluție de compus 397 (0,65 mmol) în EtOH (50 ml) se adaugă Pd(OH)_2 (50 mg). Amestecul se încălzește la 50°C sub 3-4 bari de hidrogen timp de 18 ore. Amestecul de reacție se filtrează prin celite și
- 15 soluția inițială se concentrează pentru a da compusul 398.

Etapa 3:

Compusul 398 se dizolvă în EtOH (5 ml), apoi se adaugă NaOH 15% (5 ml) și soluția se încălzește la 85°C peste noapte. Reacția se neutralizează cu HCl 1N și se extrage cu EtOAc (3x). Se adaugă NaHCO₃ saturat la stratul apos, care se extrage cu EtOAc (2x). Straturile organice combinate se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu DCM/MeOH (0-10%) pentru a obține compusul 399 (82 mg, randament 34% în 3 etape).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 4.43 (br s, 2 H), 5.11 (br. s, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 6.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.83 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1 H), 6.89 - 7.00 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 9.72 (br s, 1 H). LCMS *m/z* 373 [M+H]⁺.

Etapa 4:

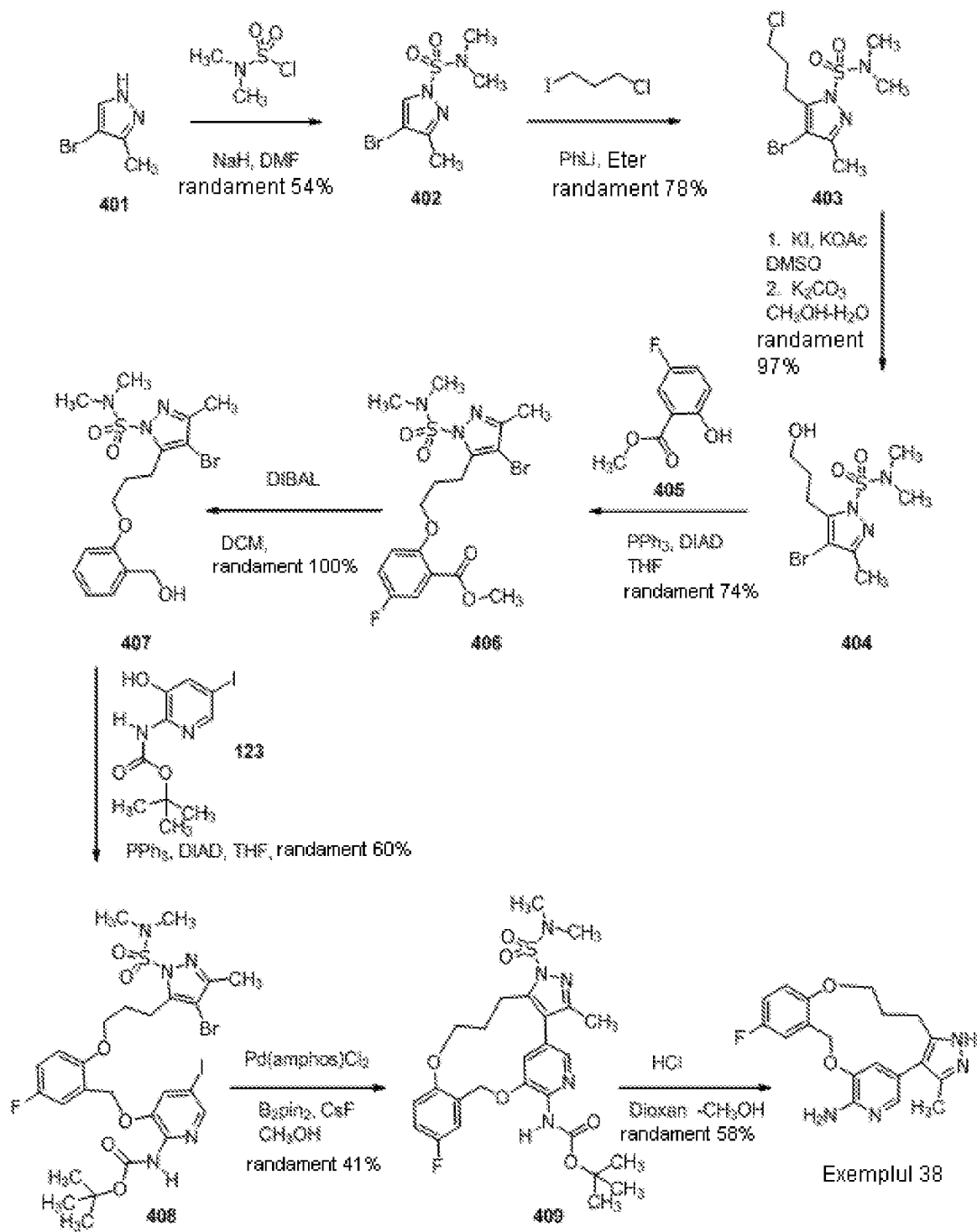
La o soluție răcită (0°C) de compus 399 (80 mg, 0,22 mmol), DMAP (1,3 mg, 0,011 mmol) și piridină (200 μl, 2,5 mmol) în DCM (1,4 ml) se adaugă o soluție de MsCl (17 μL, 0,22 mmol) în DCM (0,5 ml). După 1 oră amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu NH₄Cl saturată (2x) și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează, se obține compusul 400 (96 mg).

Etapa 5:

La o soluție de compus 400 (96 mg, 0,21 mmol) în DMF (4,1 ml) se adaugă NaH (60% dispersie în ulei mineral, 9,1 mg, 0,23 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 50°C timp de 30 minute, apoi se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu DCM/MeOH (0-10%), se obține Exemplul 37 (27 mg, randament 37% în 2 etape).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ □ 2.04 - 2.20 (m, 2 H), 2.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.97 - 4.14 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 5.68 (br s, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.25 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H). LCMS 355 [M+H]⁺.

Prepararea 12-fluor-3-metil-1,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazol[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-7-aminei (Exemplul 38).



Etapa 1:

- 5 La o soluție răcită (0°C) de compus 401 (2,50 g, 15,5 mmol) în DMF (40 ml) se adaugă NaH (60% dispersie în ulei mineral, 745 mg, 18,6 mmol). Peste 30 de minute se adaugă o soluție de clorură de N, N-dimetilsulfamoi (1,67 ml, 15,5 mmol) în DMF (5 ml). Amestecul de reacție se încălzește treptat până la temperatura camerei și se agită timp de 5 ore. Reacția se stinge cu soluție saturată de NH₄Cl și se diluează cu EtOAc. Stratul organic se spală secvențial cu apă, soluție salină saturată, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe

silicagel, eludare cu heptani/EtOAc (0-30%) și rezultă compusul 402 sub forma unei substanțe solide ceroase de culoare albă (2,3 g, randament 54%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1 H), 2.85 (s, 6 H), 2.23 (s, 3 H).

5 Etapa 2:

La o soluție răcită (-78°C) de compus 402 (2,3 g, 8,4 mmol) în Et₂O (25,5 ml) se adaugă prin picurare fenil litiu (1,8 M în dibutil eter, 5,2 ml, 9,3 mmol) menținând temperatura internă sub -65°C. Se formează un precipitat alb și amestecul devine dens. Amestecul se încălzește până la 0°C și se agită timp de 30 minute, apoi iarăși se răcește până la -78°C și se adaugă o soluție de 1-clor-3-iodpropan (2,7 ml, 25,3 mmol) în THF (5,0 ml). Amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Soluția se diluează cu EtOAc, se spală succesiv cu soluție saturată de NH₄Cl și soluție salină saturată, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu heptani/EtOAc (0-20%) și se obține compusul 403 sub formă de rășină transparentă (2,3 g, randament 78%).

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.03 - 2.97 (m, 2 H), 2.95 (s, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 2.07 - 1.93 (m, 2 H).

Etapa 3:

20 Un amestec de compus 403 (1,82 g, 5,28 mmol), iodură de potasiu (544 mg, 3,27 mmol) și acetat de potasiu (1,04 g, 10,6 mmol) în DMSO (13,2 ml) se încălzește la 80°C peste noapte. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă (2x) și soluție salină saturată, apoi se concentrează până la obținerea unei rășini. Reziduul se dizolvă în metanol (26 ml), apoi se adaugă apă (870 μ l) și K₂CO₃ (737 mg, 5,33 mmol). După 30 de minute amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează pentru a obține compusul 404 ca o gumă galben-portocaliu deschisă (1,67 g, randament 97%).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.57 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.47 - 3.37 (m, 2 H), 2.94 (s, 6 H), 2.89 - 2.82 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.77 - 1.58 (m, 2 H).

Etapa 4:

30 La o soluție de compus 404 (1,1 g, 3,37 mmol), de compus 405 (602 mg, 3,54 mmol) și trifenilfosfină (1,11 g, 4,22 mmol) în THF (16,9 ml) se adaugă DIAD (859 μ L, 4,22 mmol) în picături, foarte lent timp de 1,5 ore. După agitare la temperatura camerei peste noapte, amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-30%), se obține compusul 406 sub formă de rășină transparentă (1,2 g, randament 74%).

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.95 (s, 6 H), 3.04 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.04 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.15 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1 H).

Etapa 5:

40 La o soluție răcită (-78°C), compus 406 (1,2 g, 2,51 mmol) în DCM (12,5 ml) se adaugă DIBAL (1 M în hexani, 6,27 ml, 6,27 mmol) în picături. După finalizarea adiției, reacția se stinge cu metanol la -78°C. Baia de gheață se elimină, se adaugă tartrat de potasiu și sodiu saturat (5 ml), și balonul se umple cu EtOAc. După ce soluție devine transparentă, amestecul bifazic se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează, se formează compusul 407 ca o gumă transparentă (1,2 g, randament 100%).

45 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ .95 - 2.05 (m, 2 H), 2.14 - 2.23 (m, 3 H), 2.87 - 2.99 (m, 6 H), 2.98 - 3.09 (m, 2 H), 3.91 - 4.01 (m, 2 H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 5.15 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.83 - 6.92 (m, 1 H), 6.92 - 7.03 (m, 1 H), 7.14 (dd, J = 9.6, 3.3 Hz, 1 H).

50 Etapa 6:

La o soluție de compus 407 (660 mg, 1,47), compus 123 (493 mg, 1,47 mmol) și trifenilfosfină (481 mg, 1,83 mmol) în THF (9,8 ml) se adaugă DIAD prin picurare timp de o oră. După agitare la temperatura camerei timp de 1 oră, soluția se concentrează și se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-40%), se obține compusul 408 (660 mg, 60% randament).

55 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9 H), 1.98 - 2.10 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.96 (s, 6 H), 3.02 - 3.12 (m, 2 H), 4.07 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 7.13 (td, J = 8.7, 3.3 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H).

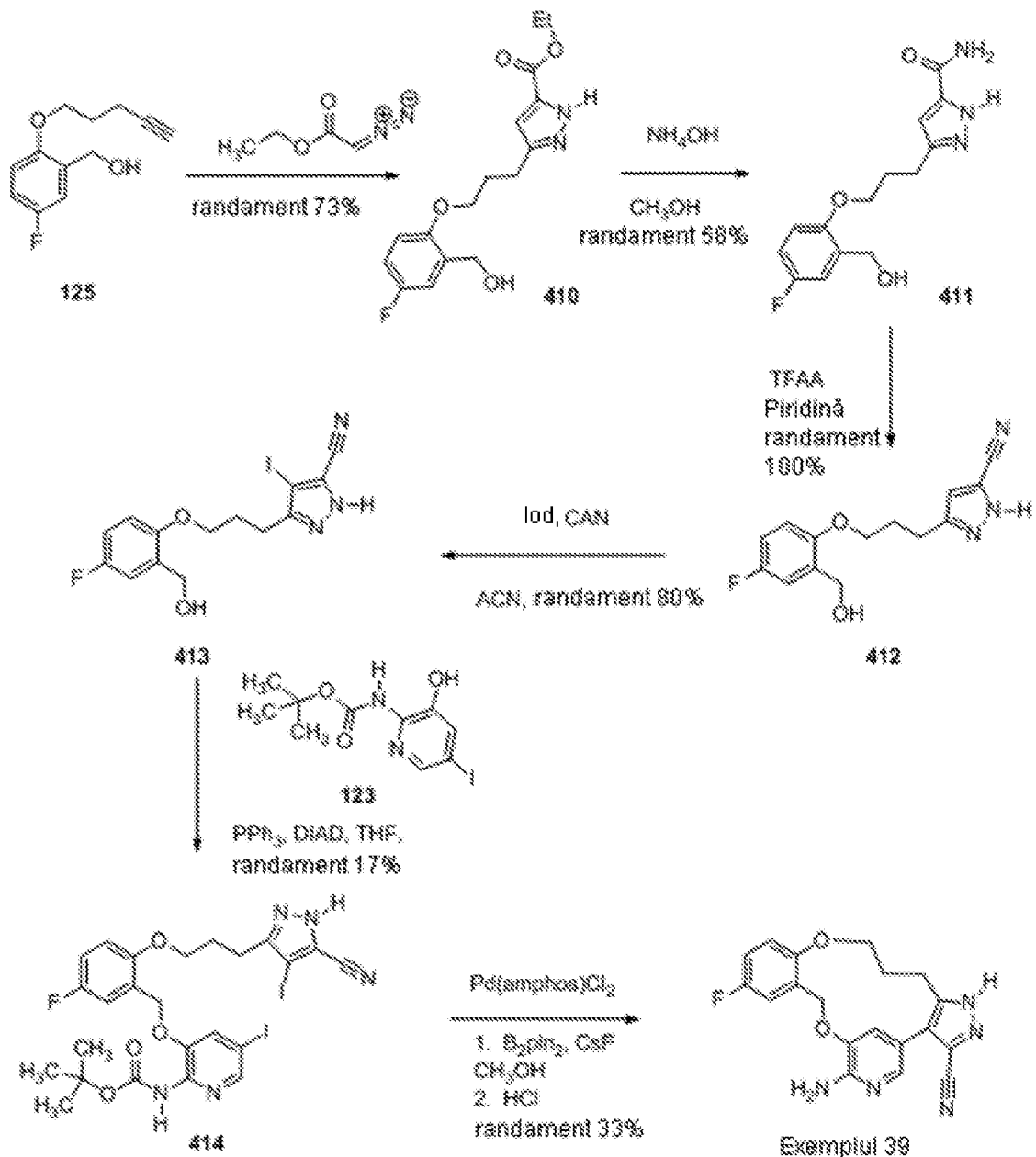
Etapa 7:

- O soluție caldă (60°C) din compus 408 (569 mg, 0,740 mmol), ester pinacol diboric (752 mg, 2,96 mmol) și fluorură de cesiu 1N (3,7 ml) în MeOH (37 ml) se barbotează cu azot. Se adaugă o soluție de bis(di-terț-butil (4-dimetilaminofenil) fosfin)-diclorpaladiu (II) (79 mg, 0,11 mmol) în toluen (0,5 ml). Amestecul se încălzește la 60°C timp de 30 minute, apoi se diluează cu EtOAc, se spală cu soluție salină saturată (2x), se usucă (MgSO₄), se filtrează, se concentrează și se purifică prin flash cromatografie, eludare cu DCM/MeOH (0-6%). Frațiunile cu conținut de produs dezirabil se concentrează și substanțele solide formate suspendează în 25% EtOAc/heptan. Substanțele solide se colectează prin filtrare în vid, se obține compusul 409 sub formă de o substanță solidă de nuanță crem (170 mg, randament 41%).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.46 (s, 9 H), 2.31 (s, 5 H), 2.91 - 3.06 (m, 8 H), 4.19 (br s, 2 H), 5.29 (br s, 2 H), 7.04 - 7.23 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H).

Etapa 8:

- La o soluție de compus 409 (170 mg, 0,303 mmol) în dioxan (3,0 ml) se adaugă HCl (4 N în dioxan, 1,52 ml, 6,06 mmol). Se adaugă metanol (0,5 ml) și soluția se încălzește la 40°C. Peste 4 ore amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu bicarbonat de sodiu și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează, se concentrează. Reziduul se suspendează în DCM și substanțele solide se colectează prin filtrare în vid, se obține Exemplul 38 sub formă de substanță solidă de culoare albă (62 mg, randament 58%).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.19 (s, 5 H), 2.71 - 2.98 (m, 2 H), 4.04 (br s, 2 H), 5.18 (br s, 2 H), 5.56 (s, 2 H), 6.99 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.35 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 12.32 (br s, 1 H). LCMS *m/z* 355 [M+H]⁺.

- Prepararea 7-amino-12-fluor-2,16,17,18-tetrahidro-10H-8,4-(meteno)pirazol[3,4-e][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-3-carbonitrilului (Exemplul 39).



Etapa 1:

- 5 Diazoacetat de etil (2,44 ml, 23,5 mmol) și compusul 125 (4,45 g, 21,4 mmol) se încălzesc la 100°C într-un tub etanș timp de 2 zile. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-75%), se obține compusul 410 ca un pirazol regioizomeric major (5,0 g, 4:1 amestec de regioizomeri, randament 73%).

Etapa 2:

- 10 Într-un tub etanș o soluție de compus 410 (5,0 g, 16 mmol) în MeOH (31 ml) a se încălzește la 60°C timp de 1 oră. Se adaugă hidroxid de amoniu și soluția se încălzește la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție se răcește până la 0°C și substanțele solide se colectează prin filtrare sub vid, se obține un singur regioizomer al compusului 411 (2,7 g, randament 58%).

Etapa 3:

La o soluție răcită (0°C) de amestec de compus 411 (1,50 g, 5,11 mmol) în piridină (26 ml) se adaugă TFAA (2,87 ml, 20,5 mmol) în picături. După 1 oră la 0°C soluția se diluează cu EtOAc, se spală cu soluție saturată de NaHCO₃ (2x), soluție salină saturată, HCl 1 N (2x), soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se dizolvă în 20% MeOH/DCM și se trece printr-un cartuș SCX și lichidul inițial se concentrează, se obține compusul 412 (1,4 g, randament 100%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.71 (br s, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 3.1, 9.4 Hz, 1 H), 7.03 - 6.94 (m, 1 H), 6.94 - 6.88 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.12 - 1.96 (m, 2 H).

Etapa 4:

La o soluție de compus 412 (1,4 g, 5,1 mmol) și azotat de amoniu ceriu (1,95 g, 3,56 mmol) în ACN (45 ml) se adaugă o soluție de iod (904 mg, 3,56 mmol) în ACN (5 ml). Amestecul de reacție se încălzește la 60°C și se agită timp de 2 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu soluție saturată de Na₂S₂O₃ (2x) și soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-50%), se obține compusul 413 (1,2 g, 80% pur), care conține 20% de aldehydă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15 (dd, *J* = 3.1, 9.4 Hz, 1 H), 7.02 - 6.94 (m, 1 H), 6.91 - 6.87 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 2.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.08 - 1.99 (m, 2 H).

Etapa 5:

La o soluție de compus 413 (500 mg, 80% pur, 1,0 mmol), compus 123 (340 mg, 1,0 mmol) și trifenilfosfină (327 mg, 1,25 mmol) în THF (6,7 ml) se adaugă DIAD (254 μl, 1,25 mmol) în picături timp de 1 oră. După finalizarea reacției, confirmată prin LCMS, soluția se concentrează și se purifică prin flash cromatografie, eludare cu heptani/EtOAc (0-50%). Frațiile cu conținut de produs dezirabil se concentrează și substanțele solide se triturează cu Et₂O, se obține compusul 414 (125 mg, randament 17%).

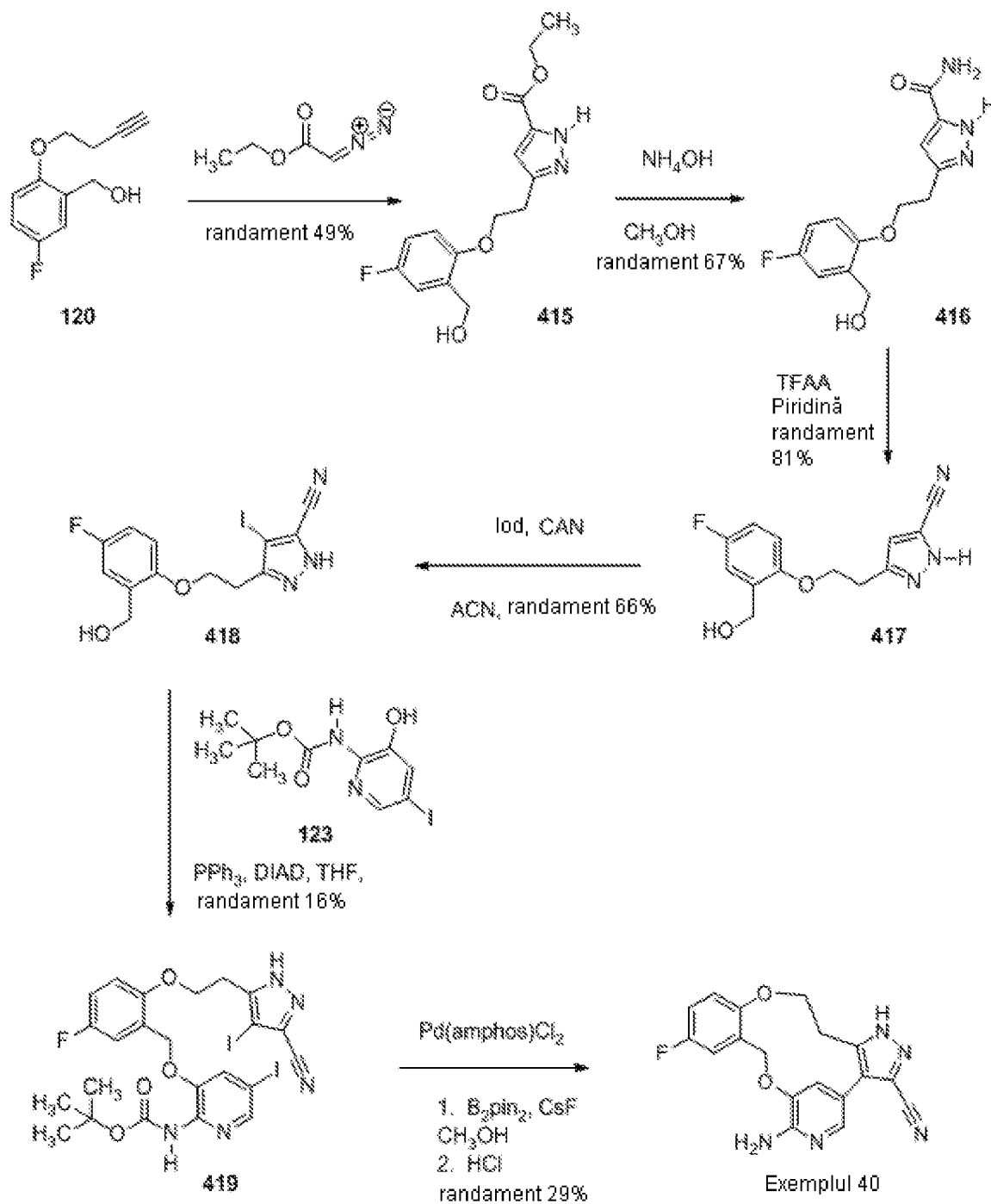
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.40 (s, 9 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H), 2.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 4.02 (t, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 7.02 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.13 (td, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1 H), 7.35 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 14.14 (br s, 1 H).

Etapa 6:

Intr-un flacon etanș un amestec de compus 414 (120 mg, 0,17 mmol), ester pinacol diboric (212 mg, 0,84 mmol) și fluorură de cesiu (127 mg, 0,835 mmol) în MeOH (8,4 ml) și apă (0,80 ml) se barbotează cu azot. Se adaugă o soluție de bis(di-terț-butil(4-dimetilaminofenil)fosfin) diclorpaladiu (II) (18 mg, 0,025 mmol) în toluen (0,5 ml). Amestecul se încălzește la 60°C timp de 1 oră, apoi se diluează cu EtOAc, se spală cu soluție salină saturată (2x), se usucă (Na₂SO₄), se filtrează, se concentrează. Reziduul se dizolvă în DCM (1 ml) și se adaugă HCl (4 N în dioxan, 1 ml, 4,2 mmol). După agitare la temperatura camerei peste noapte, amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin flash cromatografie, eludare cu DCM/7 N NH₃MeOH (0-6%). Frațiile cu conținut de produs dezirabil se concentrează și substanțele solide rezultate se triturează cu Et₂O, se obține Exemplul 39 (20 mg, 33% randament).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.23 (br s, 2 H), 3.03 (br s, 2 H), 3.55 - 4.55 (m, 2 H), 5.21 (br s, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 7.04 - 7.16 (m, 2 H), 7.30 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 13.88 (br s, 1 H). LCMS *m/z* 366 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-16,17-dihidro-1H,10H-8,4-(meteno)pirazol-[3,4-d][1,11,8]benzodioxazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 40).



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru Exemplul **39** se utilizează pentru prepararea compusului **415** (1.6 g, randament 49%).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 3.07 (br. s, 2 H), 4.13 - 4.22 (m, 2 H), 4.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 4.95 - 5.34 (m, 1 H), 6.63 (br. s, 1 H), 6.89 - 7.06 (m, 2 H), 7.13 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1 H), 13.29 (br s, 1 H).

Etapa 2:

- 10 Metoda descrisă în Etapa 2 pentru Exemplul **39** se utilizează pentru prepararea compusului **416** (930 mg, randament 67%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.97 (br s, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.18 - 7.05 (m, 2 H), 7.02 - 6.90 (m, 2 H), 6.49 (s, 1 H), 5.19 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 4.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.06 (t, *J* = 5.9 Hz, 2 H).

5 Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru Exemplul **39** se utilizează pentru prepararea compusului **417** (700 mg, randament 81%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.10 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 4.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.91 - 7.05 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J* = 9.6, 3.0 Hz, 1 H), 13.77 (br s, 1 H).

10

Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru Exemplul **39** se utilizează pentru prepararea compusului **418** (630 mg, randament 66%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.10 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 4.20 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 6.91 - 7.05 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1 H).

15

Etapa 5:

Metoda descrisă în Etapa 5 pentru Exemplul **39** se utilizează pentru prepararea compusului **419** (180 mg, randament 16%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.41 (s, 9 H) 3.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H) 4.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 6.96 - 7.19 (m, 2 H) 7.33 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) 8.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 14.23 (br s, 1 H).

20

Etapa 6:

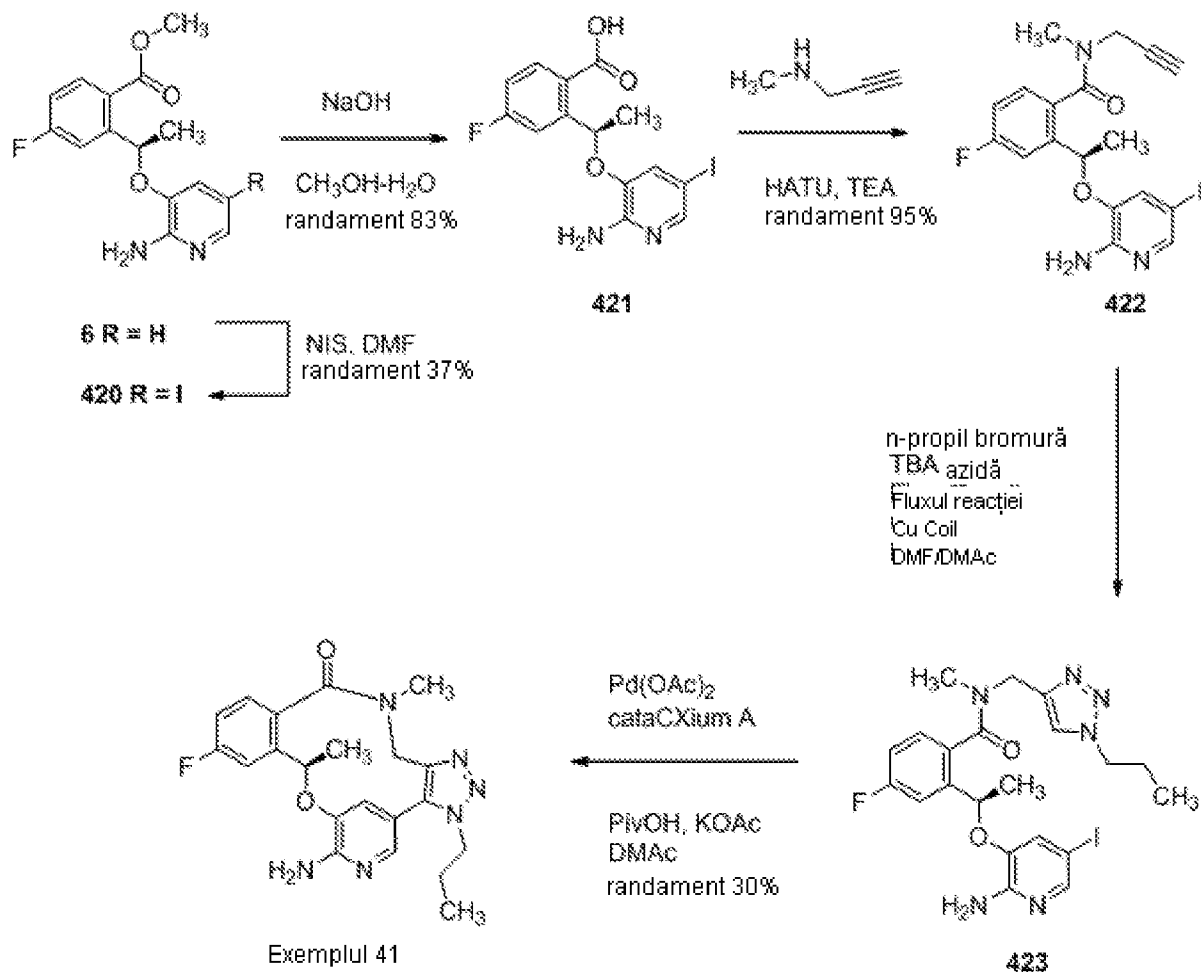
Metoda descrisă în Etapa 6 pentru Exemplul **39** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 40** (25 mg, randament 29%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 4.51 (br s, 2 H), 5.19 (br s, 2 H), 5.54 (br s, 2 H), 7.02 - 7.19 (m, 2 H), 7.37 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 13.46 (s, 1 H). LCMS ES *m/z* 352 [M+H]⁺.

30

Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-3-propil-16,17-dihidro-3*H*-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 41).





Etapa 1:

Compusul 6 (7,6 g, 26,2 mmol) se dizolvă în DMF (76 ml), se obține o soluție brună, care se răcește până la -5°C într-o atmosferă de azot. Se adaugă N-iodosuccinimidă (5,9 g, 26,2 mmol) în porții (7 porții), fără detectarea unei reacții exoterme vizibile. După încălzire până la temperatura camerei, TLC (50% acetat de etil/heptan) indică prezența compusului 6. Amestecul de reacție se răcește din nou până la 0°C și se adaugă mult NIS (5,6 g, 24,9 mmol) timp de 2,5 ore. Reacția se stinge cu 10% tiosulfat de sodiu apos (50 ml) și bicarbonat de sodiu saturat (30 ml). Amestecul brun se evaporă până la un reziduu (circa 60 ml), care se distribuie între EtOAc (200 ml) și 10% de tiosulfat de sodiu apos (200 ml). După separare, stratul organic se spală cu bicarbonat de sodiu apos saturat (100 ml) și apoi cu soluție salină saturată (100 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (50 ml). Straturile EtOAc combinate se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se evaporă pentru a obține un reziduu uleios brun (circa 7 g). Produsul brut se absoarbe pe silicagel și se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant: 20 până la 40% acetat de etil/heptan), se obține compusul 420 sub forma unei substanțe solide brune (4,0 g, randament 37%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (1 H, m), 7.57 (2 H, m), 7.21 (1 H, t), 6.91 (1 H, s), 6.13 (1 H, m), 6.10 (2 H, s), 3.85 (3 H, s), 1.51 (3 H, d). LCMS ES *m/z* 417 [M+H]⁺.

Etapa 2:

La o soluție de compus 420 (400 mg, 0,961 mmol) în MeOH se adaugă NaOH 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei. Peste 6 ore LCMS indică numai ~ 20% de finalizare a reacției. Se adaugă adițional 4 M NaOH (1,0 ml, 4,0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei. Peste 11 h reacția este completă. Aproximativ 70% din solvent se elimină sub presiune redusă și reziduu se ajustează până la pH = ~ 7 cu HCl 2N. Precipitatul se colectează prin filtrare și se clătește cu MeOH/apă pentru a obține compusul 421 sub forma unei substanțe solide (321 mg, randament 83%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 1.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 6.19 (br s, 2 H), 6.33 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 1 H), 13.42 (br s, 1 H). LCMS APCI *m/z* 403 [M+H]⁺.

Etapa 2:

La o soluție de compus 421 (300 mg, 0,746 mmol), N-metil propargil amină (57 mg, 0,82 mmol), DIEA (289 mg, 2,24 mmol) în DMF (3 ml) se adaugă HATU (340 mg, 0,895 mmol). Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei. Peste 1,5 ore se constată numai ~ 15% de reacție completă. Amestecul de reacție se încălzește până la 55°C. Peste 1 oră reacția este completă. Solventul se elimină sub presiune redusă. Reziduul se diluează cu acetat de etil și se spală cu apă, NaHCO₃ saturat și soluție salină saturată. Stratul organic se filtrează, se concentrează și se purifică prin flash cromatografie pe silicagel, eludare cu 3% până la 50% acetat de etil/heptan, se obține compusul 422 sub forma unei gume brun deschise (323 mg, randament 95%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 3.07 (s, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 2 H), 5.35 - 5.50 (m, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H). LCMS APCI *m/z* 454 [M+H]⁺.

Etapa 3:

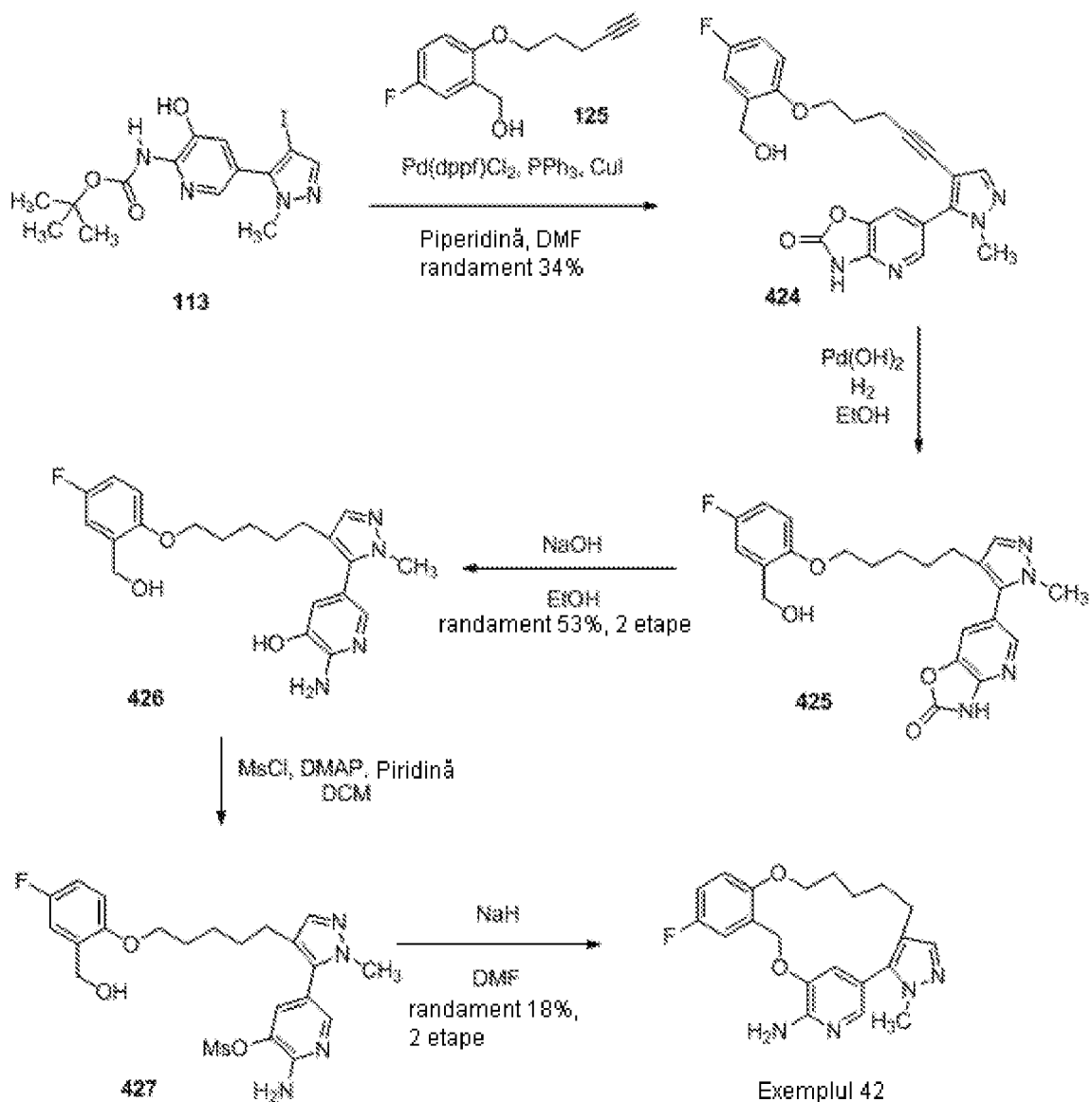
La o soluție agitată de 1-bromopropan (0,4 mmol) în DMAc (200 μl) se adaugă azida de tetrabutilamoniu în picături (200 μl/min) ca soluție în DMF (400 μl) (0,4 mmol). La această soluție se adaugă apoi compusul 422 (91 mg, 0,2 mmol) în picături (200 μl/min) ca soluție în DMAc (200 μl). După 30 de secunde segmentul de reacție (800 μl) se injectează într-un dispozitiv de reacție în flux și se trece printr-o serpentină de țevi din cupru timp de 3 minute la 150 °C. Segmentul de reacție apoi se răcește și se colectează printr-un colector de fracții UV (280 nm). Analiza LCMS a acestui segment indică prezența masei de ion dezirabil pentru compusul 423. LCMS *m/z* 539 [M + H]⁺. Solventul se elimină sub purjare cu N₂ la 50°C și se utilizează brut în etapa următoare.

Etapa 4:

La compusul 423 (108 mg, 0,2 mmol) se adaugă DMAc degazat uscat (3 ml), Pd(OAc)₂ (0,0021 mmol), cataCXium®A (0,0042 mmol), acid pivalic (0,0067 mmol) și KOAc (0,167 mmol) în condiții controlate (<50 ppm O₂, <50 ppm H₂O). Amestecul de reacție se agită la 110 °C timp de 18 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se diluează cu apă și EtOAc. Stratul organic se colectează și se spală cu soluție saturată de NaHCO₃ și apă. Stratul organic se filtrează și filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu 30-90% acetat de etil-heptan, se obține produsul impur. Proba se purifică repetat prin cromatografie cu fază inversă, se obține Exemplul 41 ca o substanță solidă albă (16 mg, randament 30%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 - 7.72 (m, 2 H), 7.44 (dd, *J* = 5.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.16 (dt, *J* = 2.8, 8.5 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.33 (s, 2 H), 5.65 (q, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1 H), 4.51 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 4.29 - 4.43 (m, 2 H), 4.15 (d, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 412 [M+H]⁺.

Prepararea 12-fluor-1-metil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-14H-16,20-(meteno) pirazol[4,3-g][1,14,11]benzodioxazacicloheptadecin-17-aminei (Exemplul 42).



Etapa 1:

Un amestec de compus 113 (300 mg, 0,72 mmol), compus 125 (300 mg, 1,4 mmol), iodură de cupru (6,9 mg, 0,036 mmol), trifenilfosfină (9,4 mg, 0,036 mmol) și PdCl₂(PPh₃)₂ (50,5 mg, 0,072 mmol) într-un amestec de DMF (4,81 ml) și piperidină (4,81 ml) se barbotează cu azot, apoi se încălzește într-o baie de ulei până la 90°C. Peste 4 ore amestecul de reacție se lasă să se răcească și se diluează cu acetat de etil. Soluția se spală cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl (3 x), soluție salină saturată și straturile organice se usucă pe MgSO₄. Soluția se filtrează, se concentrează și reziduul se cromatografiază pe coloană pe silicagel (50-100% EA/heptan), se obține compusul 424 (102 mg, 34%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.69 (br. s., 1 H), 8.22 (d, *J* = 1.77 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 1.77 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9.35, 3.28 Hz, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 6.82, (dd, *J* = 8.84, 4.55 Hz, 1 H), 5.12 (br. s., 1 H), 4.45 (br. s., 2 H), 3.96 (t, *J* = 6.06 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 1.88 (quin, *J* = 6.51 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 423 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Compusul 424 (100 mg, 0,237 mmol) se dizolvă în etanol (0,5 ml) și se adaugă hidroxid de paladiu 25 mg, 20% pe carbon. Amestecul se purjează cu azot, urmată de presurizare sub 3-4 bari de hidrogen. Reacția se agită și se încălzește până la 60°C timp de 12 ore. Vasul de reacție se lasă să se răcească și

LCMS indică că în mare parte se conține produsul dezirabil, care este însoțit de cantități mici de carbamat de etil. Amestecul de reacție se filtrează printr-un cartuș de celite pentru a elimina catalizatorul și se spală cu metanol. Filtratul se concentrează, iar la reziduu (compusul 425) se adaugă NaOH apos 2N (2 ml) și metanol (0,8 ml). Amestecul de reacție se încălzește până la 90°C timp de 4 h, se lasă să se răcească și se

- 5 agită timp de încă 48 de ore. Amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Soluția apoasă se ajustează până la pH 6 folosind HCl 4N și se extrage în continuare cu acetat de etil. Substanțele organice se usucă pe MgSO₄, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH / DCM), se obține compusul 426 (5 mg, 53%) sub forma unei substanțe solide incolore.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (br. s., 1 H), 7.40 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9.57, 3.27 Hz, 1 H), 6.93 - 7.02 (m, 1 H), 6.83 - 6.92 (m, 1 H), 6.79 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.88 (t, *J* = 6.42 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.31 (t, *J* = 7.55 Hz, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 2 H), 1.41 - 1.56 (m, 2 H), 1.27 - 1.41 (m, 2 H). LCMS *m/z* 401 [M+H]⁺.

15 Etapa 3:

La o soluție răcită la 0°C de compus 426 în DCM (500 μl) se adaugă TEA (20,9 μl, 0,15 mmol) și o cantitate catalitică de DMAP (0,6 mg), urmată de o soluție de MsCl (9,7 μl, 0,125 mmol) în DCM (250 μl). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească lent până la temperatura camerei, iar după o oră LCMS indică formarea în mare parte a produsului dezirabil. Amestecul de reacție se diluează cu DCM și se spală

- 20 cu apă. Substanțele organice se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. După uscare peste noapte sub vid profund, se izolează compusul 427 (53 mg, 89%), sub forma unei substanțe solide spumos de nuanță deschisă, care se utilizează fără purificare în etapa de ciclizare. LCMS *m/z* 479 [M + H]⁺.

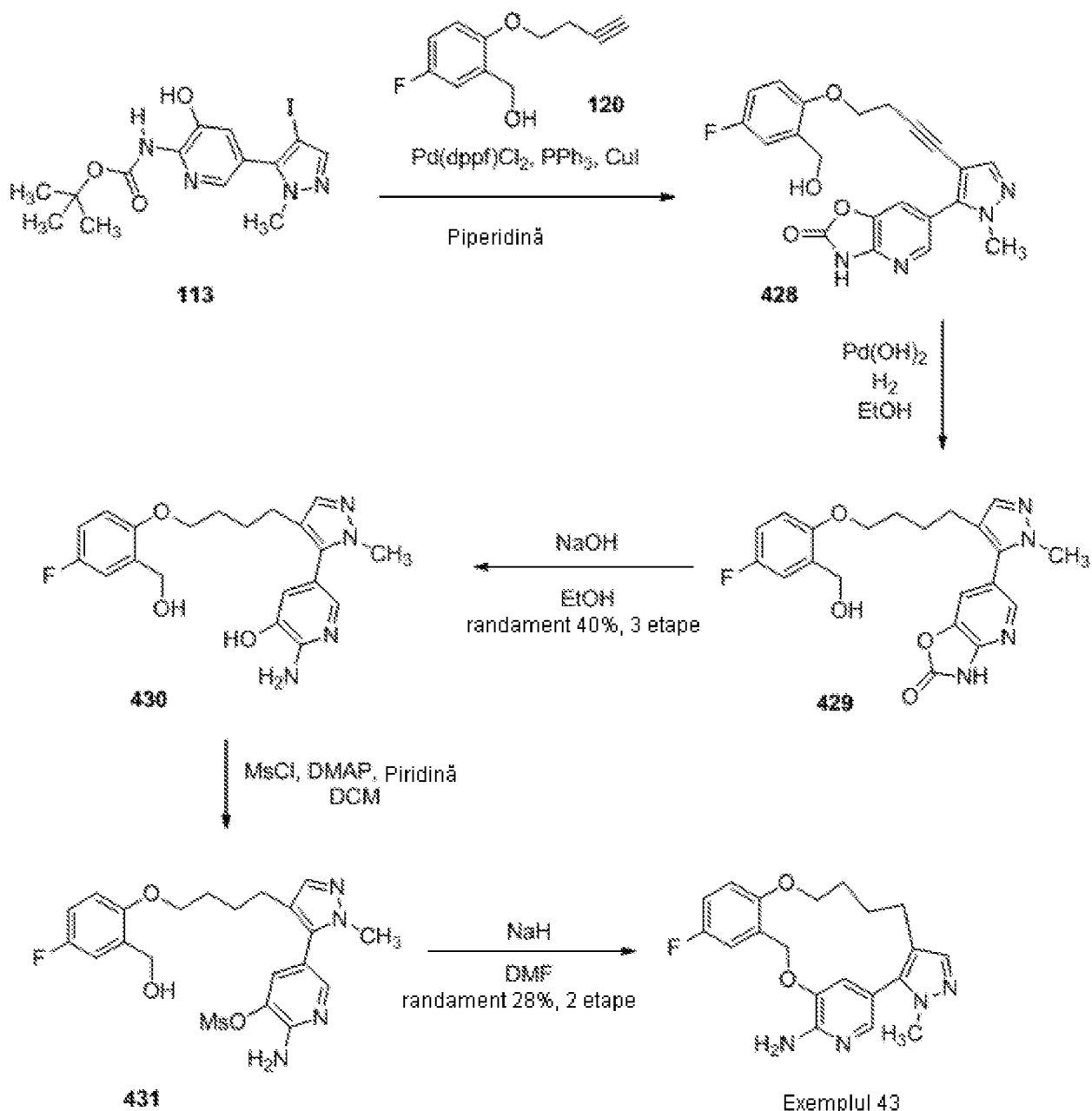
Etapa 4:

La o soluție de compus 427 (50 mg, 0,1 mmol) în DMF (2,08 ml) se adaugă NaH (5,6 mg, 0,15 mmol, 60% dispersie). Amestecul de reacție se încălzește până la 50°C timp de 3 ore. Se adaugă o porție suplimentară de NaH (5 mg) și amestecul de reacție se încălzește pentru încă o oră. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl/amestec de apă, soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH/DCM), se obține Exemplul 42 (6 mg, 20%) sub forma unei substanțe

- 30 solide galbene crem.
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ □ 7.55 (s, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 5.77 (br. s., 2 H), 5.26 (s, 2 H), 4.01 (t, *J* = 5.41 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 2.30 (t, *J* = 6.29 Hz, 2 H), 1.68 (m, *J* = 5.29 Hz, 2 H) 1.41 - 1.58 (m, 4 H). LCMS APCI *m/z* 383 [M+H]⁺.

- 35 Prepararea 12-fluor-3-metil-16,17,18,19-tetrahidro-3*H*,10*H*-8,4-(meteno)-pirazol[4,3-*f*][1,13,10]benzodioxazaciclohexadecin-7-aminei (Exemplul 43)

227



Etapa 1:

Un amestec de compus 113 (400 mg, 0,96 mmol), compus 120 (233 mg, 1,2 mmol), iodură de cupru (9,1 mg, 0,048 mmol), trifenilfosfină (25,2 mg, 0,096 mmol) și $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (33,7 mg, 0,048 mmol) în piperidină (6,4 ml) se barbotează cu azot, apoi se încălzește într-o baie de ulei până la 90°C. Peste 4 ore amestecul de reacție se lasă să se răcească și se diluează cu acetat de etil. Soluția se spală cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (3x), soluție salină saturată și straturile organice se usucă pe MgSO_4 . Soluția se filtrează, se concentrează și reziduul se cromatografiază pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH/DCM), se obține compusul 428 sub forma unei substanțe solide rășinoase contaminate cu exces de piperidină. Acest material se utilizează fără purificare suplimentară în etapa următoare.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (s, 1 H), 8.06 (d, $J = 2.01$ Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H) 7.45 (d, $J = 1.76$ Hz, 1 H), 7.13 (dd, $J = 9.32, 2.77$ Hz, 1 H), 6.92 - 7.01 (m, 2 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.48 (d, $J = 2.27$ Hz, 2 H), 4.06 (t, $J = 6.67$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.78 (t, $J = 6.55$ Hz, 2 H). LCMS m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Compusul 428 (400 mg, 0,979 mmol) se dizolvă în etanol (9,8 ml) și se adaugă hidroxid de paladiu (40 mg, 20% pe carbon). Amestecul se purjează cu azot, urmată de presurizate sub 3-4 bari de hidrogen. Amestecul de reacție se agită și se încălzește până la 50°C timp de 18 ore. Vasul de reacție se lasă să se răcească și LCMS indică prezența în mare parte a produsului dezirabil, însoțit de cantități foarte mici de carbat de etil. Amestecul de reacție se filtrează printr-un cartuș de celite pentru a elimina catalizatorul și se spală cu metanol. Filtratul se concentrează, se dizolvă în etanol (10 ml) și 15% soluție apoasă de NaOH (7,83 ml). Amestecul de reacție se încălzește până la 85°C timp de 12 ore și se lasă să se răcească. Amestecul se neutralizează cu soluție apoasă de HCl 1N și se extrage cu acetat de etil. Substanțele organice se usucă pe MgSO₄, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH/DCM), se obține compusul 430 (151 mg, 40%) sub forma unei substanțe solide incolore.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (br. s., 1 H), 7.41 (d, *J* = 1.76 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 9.44, 3.15 Hz, 1 H), 6.91 - 7.02 (m, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 8.81, 4.53 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 2.01 Hz, 1 H), 5.75 (s, 2 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.45 (s, 2 H), 3.87 (t, *J* = 6.04 Hz, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 2.35 (t, *J* = 7.30 Hz, 2 H), 1.47 - 1.74 (m, 4 H). LCMS *m/z* 387 [M+H]⁺.

Etapa 3:

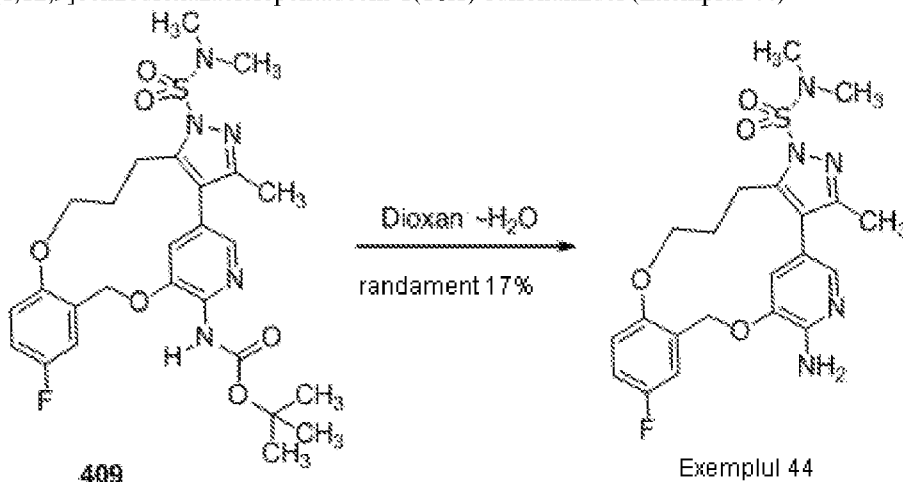
La o soluție răcită la 0°C de compus 430 (150 mg, 0,388 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă TEA (65 μl, 0,47 mmol) și o cantitate catalitică de DMAP (2-3 mg), urmată de o soluție de MsCl (30 μl, 0,39 mmol) în DCM (0,5 ml). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească lent până la temperatura camerei. Peste 2 ore la amestecul de reacție se adaugă piridină (2 ml) și MsCl (15 μl, 0,2 mmol), se lasă sub agitare timp de încă o oră. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil și se spală cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și soluție salină saturată. Substanțele organice se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. După uscare peste noapte sub vid profund, compusul 431 (156 mg, 86%) se izolează sub forma unei gume de culoare portocalie, care se utilizează fără purificare în etapa de ciclizare.

Etapa 4:

La o soluție de compus 431 (156 mg, 0,34 mmol) în DMF (2,08 ml) se adaugă NaH (13,4 mg, 0,34 mmol, 60% dispersie). Amestecul de reacție se încălzește până la 50°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil, se spală cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl/amestec de apă, soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-8% MeOH/DCM), se obține Exemplul 43 (40 mg, 32%) sub forma unei substanțe solide galbenă crem.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 5.77 (br. s., 2 H), 5.28 (s, 2 H), 4.02 (t, *J* = 5.54 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.18 - 2.34 (m, 2 H), 1.71 - 1.89 (m, 4 H). LCMS APCI *m/z* 369 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-*N,N*,3-trimetil-17,18-dihidro-10*H*-8,4-(meteno)-pirazol[3,4-*e*][1,12,9]benzodioxazaciclopentadecin-1(16*H*)-sulfonamidei (Exemplul 44)



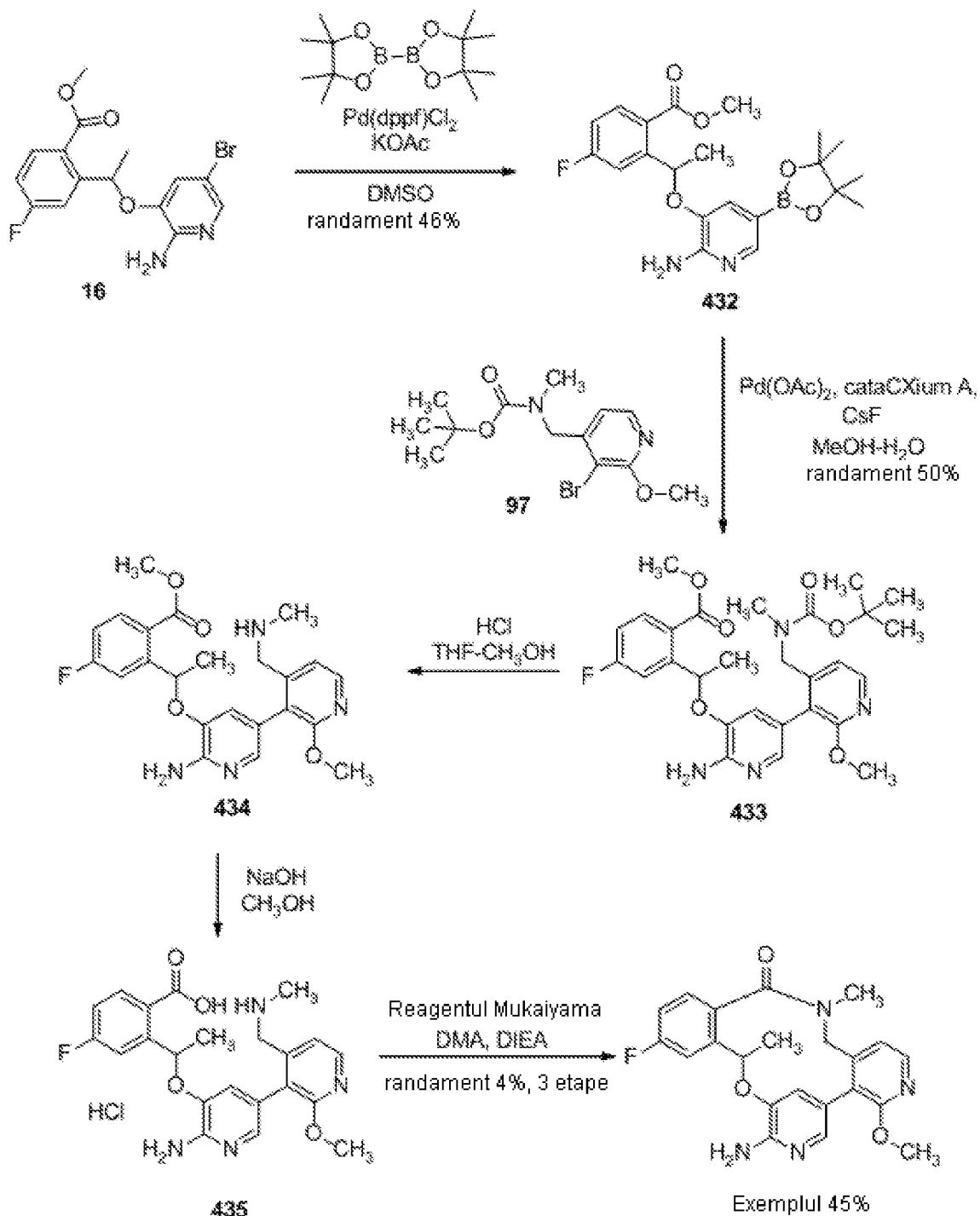
Compusul 409 (30 mg, 0,053 mmol) se dizolvă în dioxan/apă (500 μl/50 μl) și se încălzește până la 100°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează și purifică prin cromatografie pe coloană pe

silicagel (0-60% acetat de etil/DCM), urmată de HPLC cu fază inversă pentru a obține Exemplul 44 (13 mmol, 17% - determinată prin analiza ELSD cu soluție DMSO), prezentat direct pentru screening.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) $\square \square$ 7.51 (d, $J = 1.65$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.78, 2.74$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 1.65$ Hz, 1 H), 7.07 - 7.17 (m, 2 H), 5.85 (s, 2H), 5.22 (s, 2 H), 4.18 (m, $J = 4.94$ Hz, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 2.88 (br. s., 2 H), 2.30 (s, 2 H), 2.24 (s, 3 H). LCMS ES m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Prepararea 8-amino-13-fluor-4-metoxi-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)pyrido[3,4- h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-onei (Exemplul 45)



Etapa 1:

Un amestec de brom materie primă de compus 16 (1,364 g, 3,70 mmol), bis (pinacolato)dibor (1,44 g, 5,54 mmol), KOAc (1,27 g, 12,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (272 mg, 0,333 mmol) și DMSO anhidru (17 ml) se agită la temperatura camerei timp de 10 minute pentru a obține o suspensie de culoare portocaliu închisă. Amestecul se încălzește apoi până la 80°C timp de 5 ore. Se adaugă EtOAc, urmată de Si-tiol. Suspensia se lasă să se răcească până la temperatura camerei cu agitare. Peste 30 minute amestecul se filtrează și substanțele solide se spală cu acetat de etil. Filtratul (portocaliu închis transparent) se diluează cu acetat de etil și se spală cu apă (2x) și apoi cu soluție salină saturată. Straturile apoase se extrag cu EtOAc (2x). Straturile organice se combină și se spală cu HCl 1M. Straturile apoase se colectează și apoi se răcesc până la 0°C și se neutralizează cu 10 M NaOH (aq) până la pH = 7. Suspensia se extrage apoi cu acetat de etil și straturile organice se combină și se spală cu soluție salină saturată. Stratul organic se usucă apoi (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează pentru a da 1,42 g de material brut sub formă de substanță solidă de culoare brună. Materialul se dizolvă într-o cantitate minimă de acetat de etil și apoi se adaugă heptan. Se formează un precipitat. Amestecul se lasă să stea timp de 1 oră, apoi se filtrează și se spală cu heptan pentru a obține compusul 432 (702.2 mg, 46%) sub forma unei substanțe solide de culoare cafeniu deschisă.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (dd, *J* = 8.80, 5.87 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 10.56, 2.35 Hz, 1 H), 7.25 (td, *J* = 8.36, 2.64 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.36 (s, 2 H), 6.26 (q, *J* = 6.46 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.57 (d, *J* = 5.87 Hz, 3 H), 1.21 (d, *J* = 5.87 Hz, 12 H).

Etapa 2:

Intr-un flacon cu microunde se adaugă compusul 97 (100 mg, 0,3 mmol), compusul 432 (189 mg, 0,45 mmol), fluorură de cesiu (138 mg, 0,91 mmol), cataCXium A (12,9 mg, 0,036 mmol), acetat de paladiu (8,1 mg, 0,036 mmol), metanol (3 ml) și apă (0,3 ml). Amestecul de reacție se degazează și flaconul se etanșează și se încălzește până la 80°C timp de 2 ore. Amestecul se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduuul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (20-50% acetat de etil/heptan, apoi cu 5-10% MeOH/EtOAc), se obține compusul 433 (82 mg, 50%) sub formă de rășină brună.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 - 8.10 (m, 2 H), 7.46 (d, *J* = 13.64 Hz, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.00 (t, *J* = 7.33 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 5.31 Hz, 1 H), 6.51 (br. s., 1 H), 6.30 - 6.37 (m, 1 H), 4.96 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 3 H), 2.53 - 2.68 (m, 3 H), 1.63 - 1.69 (m, 3 H), 1.41 (br. s., 9 H). LCMS *m/z* 541 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Compusul 433 (82 mg, 0,15 mmol) se dizolvă în THF (1 ml) și MeOH (0,3 ml), apoi se adaugă 38% HCl (0,1 ml). Amestecul de reacție se încălzește folosind o baie de ulei la 50°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei, și se adaugă 50% soluție apoasă de NaOH pH-ul atinge nivelul de 12 (~ 0,2 ml). Se adaugă 0,3 ml de MeOH și amestecul de reacție se încălzește la 50°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție se concentrează și se liofilizează. Substanța solidă se filtrează și se spală cu EtOAc, urmată de MeOH/CH₂Cl₂, iar filtratele se concentrează pentru a da compusul 435 (126 mg) ca o substanță solidă albă, care se utilizează în etapa următoare fără o purificare ulterioară.

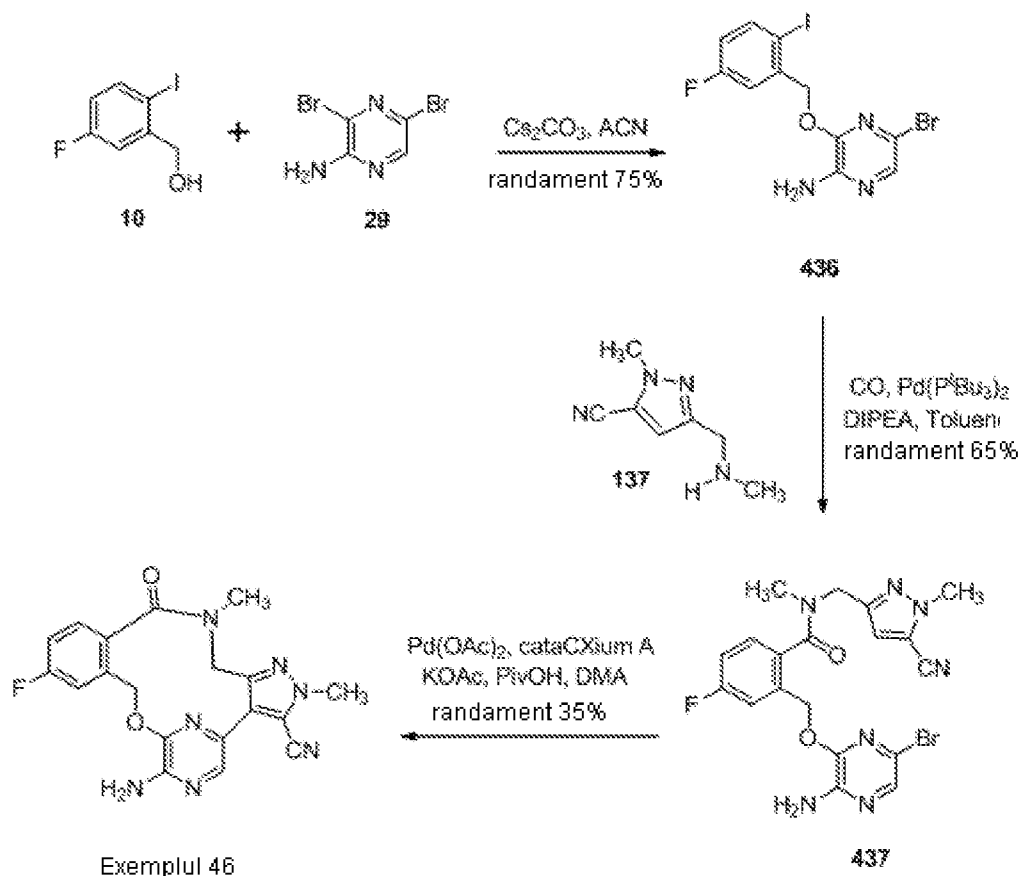
Etapa 4:

Compusul 435 (65 mg, 0,15 mmol) se dizolvă în DMA (15 ml) și soluția se răcește până la 0°C. Se adaugă DIEA (53 μl, 0,3 mmol), urmată de CMPI (43,1 mg, 0,17 mmol), și amestecul se agită la 0°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție se diluează cu apă și se liofilizează. Substanța solidă se spală cu EtOAc și MeOH/CH₂Cl₂, filtratele se concentrează și se purifică prin HPLC cu fază inversă pentru a obține Exemplul 45 (2,38 mg, 4%) sub forma unei substanțe solide aproape albe.

¹H RMN (400 MHz, Acetonă-*d*₆) δ 8.03 - 8.15 (m, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 10.11, 2.53 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 2.02 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 8.46, 5.68 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 2 H), 5.76 - 5.85 (m, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.79 - 3.87 (m, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.69 - 1.74 (m, 3 H). LCMS APCI *m/z* 409 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului

(Exemplul 46)



Etapa 1:

Compusul 10 (1,89 g, 7,5 mmol), compusul 29 (2,28 g, 9 mmol) și carbonatul de cesiu (6,11 g, 18,7 mmol) se combină în acetonitril (75 ml) și se încălzește la 80°C timp de 18 ore. Suspensia brută se adaugă la o soluție salină saturată (400 ml) și, rezultă substanțe solide roșcate, care se colectează prin filtrare și se clătesc cu apă. Substanțele solide uscate parțial se recrystalizează din acetonitril fierbinte (~ 200 ml), se obține compusul 436 (2,37 g, 75%) sub forma unei substanțe solide portocalii.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (dd, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.05 (td, *J* = 8.65, 3.24 Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 5.27 (s, 2 H). LCMS *m/z* 423/425 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Compusul 436 (450 mg, 1,06 mmol), compusul 137 (155 mg, 0,30 mmol), DIEA (0,578 ml, 3,32 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (43,3 mg, 0,083 mmol) se dizolvă în toluen (40 ml) într- un balon de oțel inoxidabil și se încălzește până la 85°C sub presiune de CO 4 bari timp de 15 ore. Amestecul se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (25-100% EtOAc/heptan) pentru a obține compusul 437 (255 mg, 65%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.64 (s, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 10.20, 2.64 Hz, 1 H), 7.40 (dd, *J* = 8.31, 5.79 Hz, 1 H), 7.15 - 7.32 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.23 (br. s., 2 H), 5.34 (s, 2 H), 4.13 - 4.83 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.87 (br. s., 3 H). LCMS *m/z* 474/476 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Compusul 437 (125 mg, 0,264 mmol), cataCXium A (29,2 mg, 0,079 mmol), acetat de paladiu (9 mg, 0,04 mmol), KOAc (130 mg, 1,32 mmol) și acid pivalic (8,1 mg, 0,079 mmol) se dizolvă în DMA (5,29 ml) într-un flacon cu microunde. Flaconul se purjează cu azot și se încălzește în cuptorul cu microunde la 150°C timp de 1 oră. Amestecul se diluează cu apă și substanțele solide se elimină prin filtrare. Stratul apos se extrage cu EtOAc, se spală cu soluție salină saturată. Substanțele solide se combină cu substanțele organice și se usucă pe MgSO₄. Substanțele organice se filtrează și concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (25-100% 3:1 DCM in heptan/ 5% MeOH in EtOAc).

Triturarea produsului cu conținut de fracțiuni cu MTBE rezultă cu Exemplul 46 (36 mg, 35%) sub forma unei substanțe solide incolore, ca un amestec de atropizomeri.

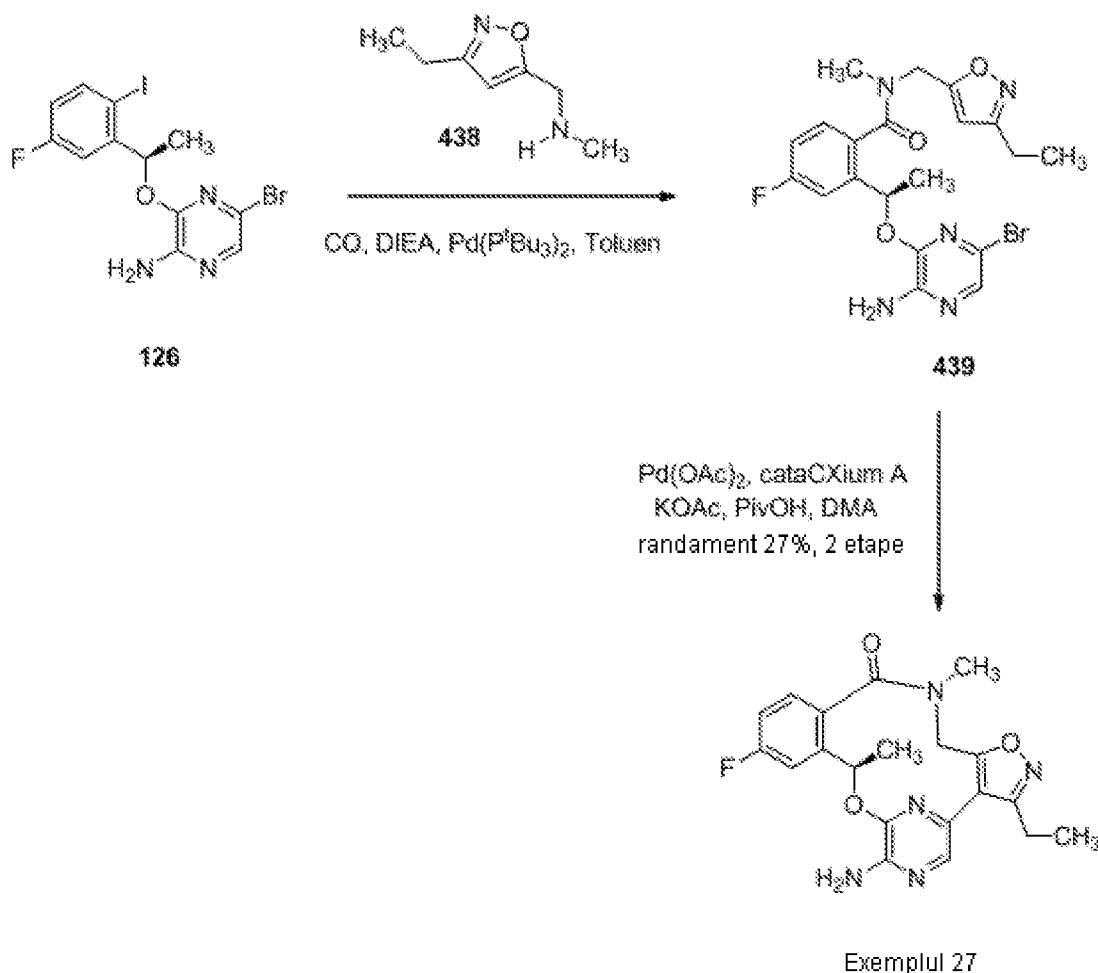
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.80 (s, 1 H), 7.35 - 7.53 (m, 2 H), 7.19 (td, $J = 8.50, 2.64$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 5.57 (dd, $J = 12.46, 1.64$ Hz, 1 H), 5.10 (d, $J = 12.59$ Hz, 1 H), 4.23 - 4.50 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H). LCMS APCI m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând Chiralpak OD-H (coloană de 4,6 mm x 250 mm, dimensiunea particulei de 5 microni), eluare cu 30% MeOH în CO_2 la 35°C sub 140 bar. Debitul fluxului 3 ml/minute prezintă $\text{Rt}_{(\text{Picul } 1)} = 4.85$ minute și $\text{Rt}_{(\text{Picul } 2)} = 5.79$ minute.

Exemplul 46 (Picul atropizomer 1): 99% ee. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.79 (s, 1 H), 7.37 - 7.56 (m, 2 H), 7.19 (td, $J = 8.46, 2.78$ Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 5.57 (dd, $J = 12.51, 1.64$ Hz, 1 H), 5.10 (d, $J = 12.38$ Hz, 1 H), 4.25 - 4.41 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H).

Exemplul 46 (Picul atropizomer 2): 96% ee. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.79 (s, 1 H), 7.37 - 7.53 (m, 2 H), 7.19 (td, $J = 8.53, 2.65$ Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 5.57 (dd, $J = 12.38, 1.52$ Hz, 1 H), 5.10 (d, $J = 12.63$ Hz, 1 H), 4.24 - 4.47 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H).

Prepararea (10*R*)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 47)



Etapa 1:

Compusul 126 (286 mg, 0,653 mmol), compusul 438 (115 mg, 0,653 mmol), DIEA (0,455 ml, 2,61 mmol), $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (33,9 mg, 0,05 mmol) se dizolvă în toluen (20 ml) în un vas de oțel inoxidabil. Reactorul se presurizează la 4 bari de CO și se încălzește până la 85°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NH_4Cl și soluție salină saturată.

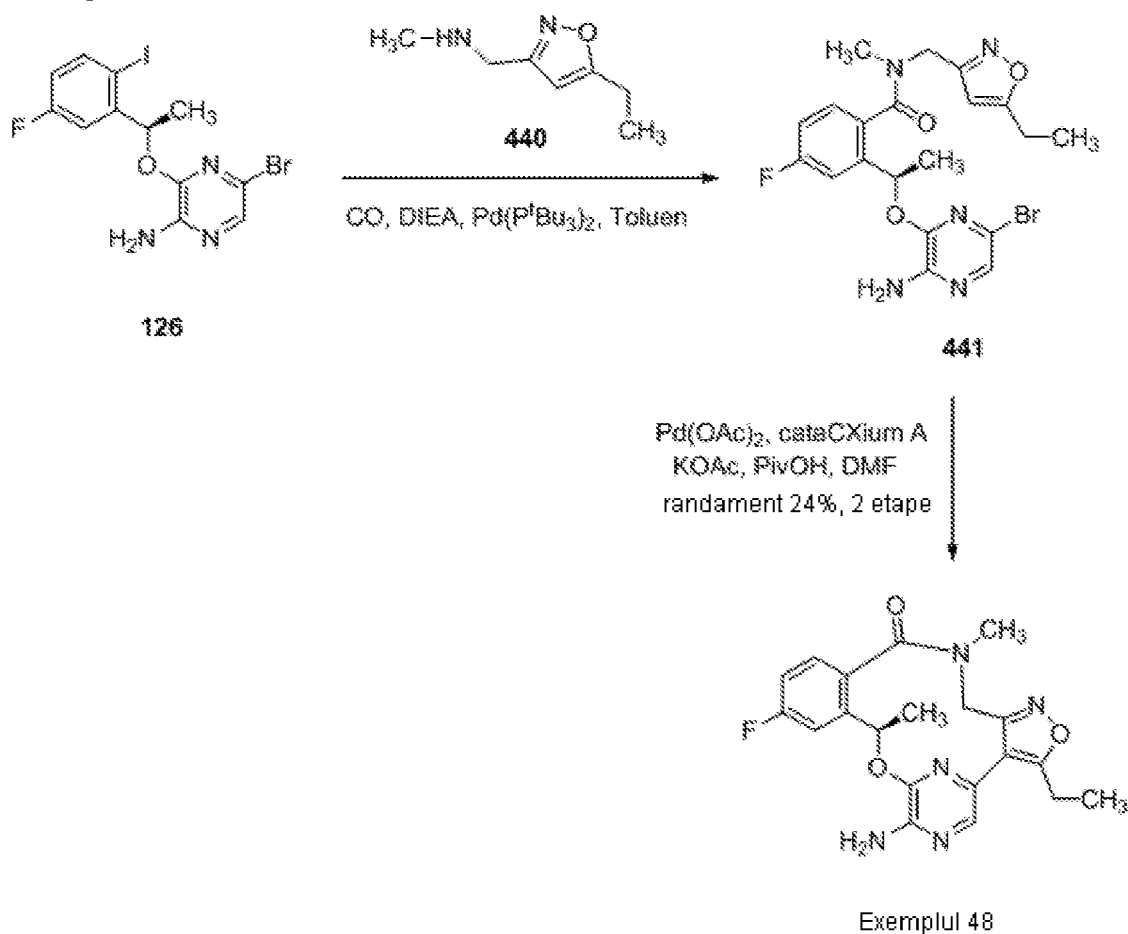
Substanțele organice se usucă (MgSO_4) și se concentrează. Reziduul de compus 439 se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 2:

- 5 Compusul 439 (312 mg, 0.653 mmol), KOAc (320 mg, 3.26 mmol), acidul pivalic (16,8 mg, 0,163 mmol) se combină în DMF (4,35 ml) și soluția se purjează cu azot. Se adaugă apoi $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14,6 mg, 0,065 mmol) și cataCXium A (48,4 mg, 0.131 mmol) și amestecul de reacție se încălzește până la 150°C timp de 45 minute în cuptorul cu microunde. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se concentrează. Purificarea prin HPLC cu fază
- 10 inversă rezultă cu Exemplul 47 (71 mg, 27%) sub forma unei substanțe solide incolore.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 - 7.25 (m, 3 H), 7.08 (dt, $J = 2.6, 8.2$ Hz, 1 H), 6.30 - 6.22 (m, 1 H), 4.57 (d, $J = 13.6$ Hz, 1 H), 4.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.01 - 2.77 (m, 2 H), 1.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 Prepararea (10*R*)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 48)



Etapa 1:

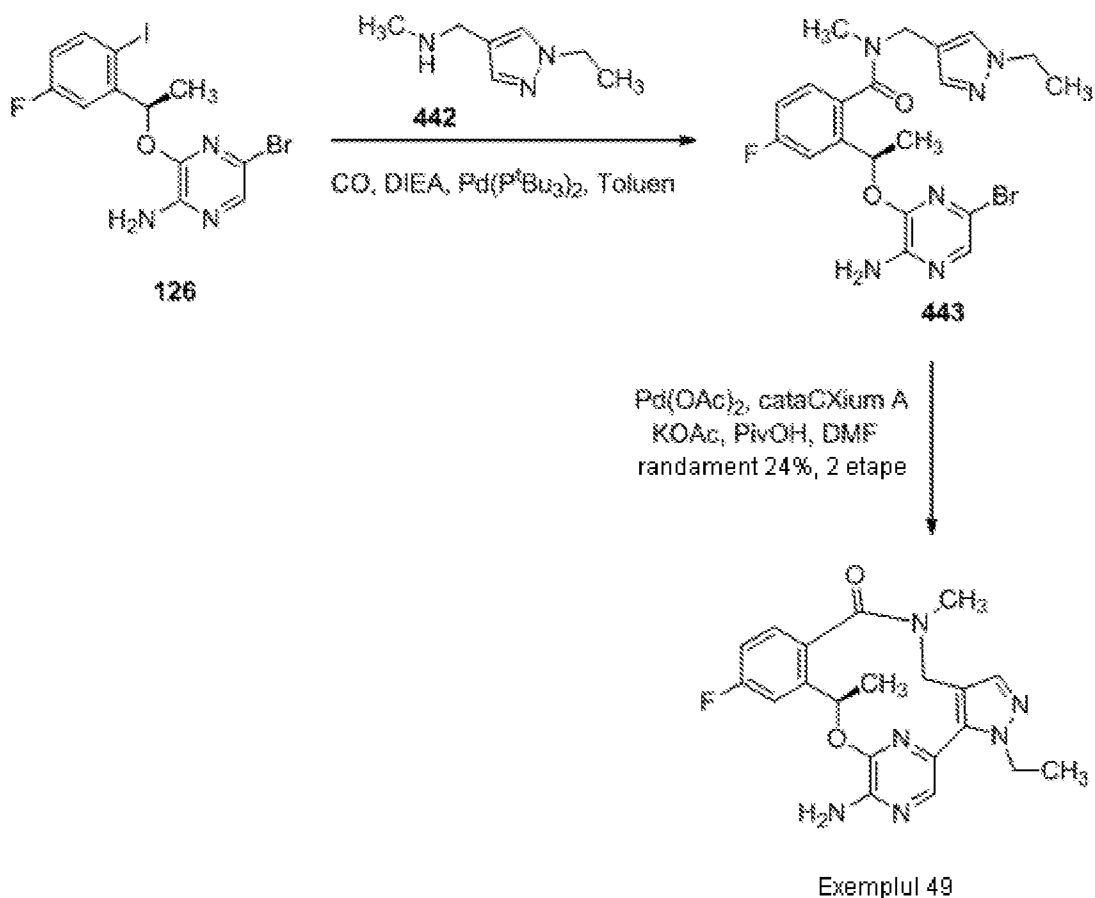
- 20 Compusul 126 (285 mg, 0,650 mmol), compusul 440 (115 mg, 0,650 mmol), DIEA (0,453 ml, 2,61 mmol), $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (33,9 mg, 0,05 mmol) se dizolvă în toluen (20 ml) într-un vas de oțel inoxidabil. Reactorul se presurizează până la 4 bari de CO și se încălzește până la 85°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NH_4Cl și soluție salină. Substanțele organice se usucă (MgSO_4) și se concentrează. Reziduul de compus 441 se utilizează în etapa
- 25 următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 2:

Compusul 441 (311 mg, 0,650 mmol), KOAc (320 mg, 3,26 mmol), acidul pivalic (16,8 mg, 0,163 mmol) se combină în DMF (5 ml) și soluția se purjează cu azot. Se adaugă apoi Pd(OAc)₂ (14,6 mg, 0,065 mmol) și cataCXium A (48,6 mg, 0,131 mmol) și amestecul de reacție se încălzește până la 150°C timp de 45 minute în cuptorul cu microunde. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Purificarea prin HPLC cu fază inversă rezultă cu Exemplul 48 (62 mg, 24%) sub forma unei substanțe solide incolore.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1 H), 7.31 - 7.27 (m, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 5.5, 8.4 Hz, 1 H), 7.01 (dt, *J* = 2.6, 8.3 Hz, 1 H), 6.16 - 6.03 (m, 1 H), 5.01 (br. s., 2 H), 4.67 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 4.33 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.95 - 2.75 (m, 2 H), 1.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 398 [M+H]⁺.

Prepararea (10*R*)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3*H*-8,4-(azeno)pirazol[3,4-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 49)



Etapa 1:

Compusul 126 (314 mg, 0,718 mmol), compusul 442 (100 mg, 0,718 mmol), DIEA (0,5 ml, 2,87 mmol), Pd(PtBu₃)₂ (37,5 mg, 0,072 mmol) se dizolvă în toluen (20 ml) într-un vas de oțel inoxidabil. Reactorul se presurizează până la 4 bari de CO și se încălzește până la 85°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NH₄Cl și soluție salină saturată. Substanțele organice se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Reziduul compusului 443 se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS *m/z* 477/479 [M + H]⁺.

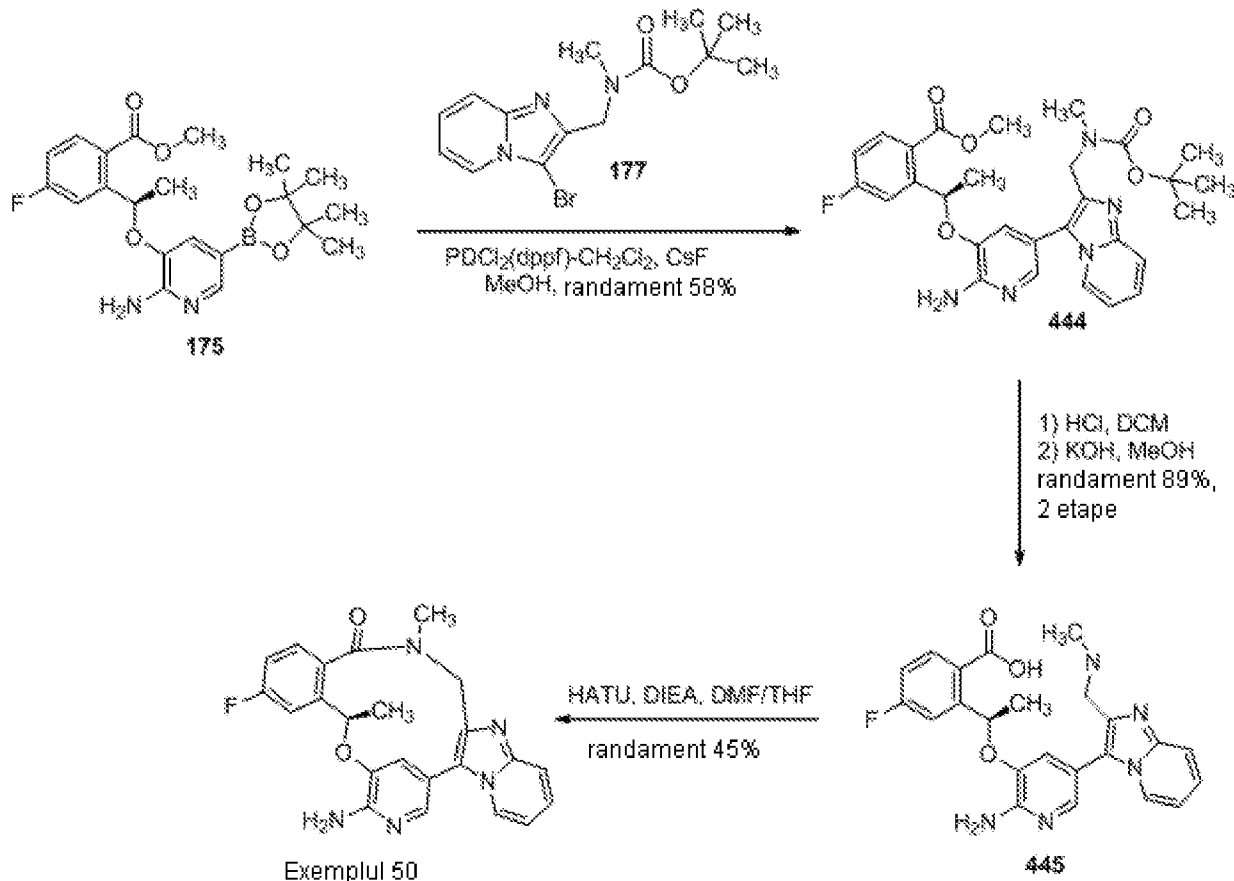
Etapa 2:

Compusul 443 (258 mg, 0,540 mmol), KOAc (265 mg, 2,7 mmol), acidul pivalic (13,9 mg, 0,135 mmol) se combină în DMF (4 ml) și soluția se purjează cu azot. Se adaugă apoi Pd(OAc)₂ (12,1 mg, 0,054 mmol) și cataCXium A (39,9 mg, 0,108 mmol) și amestecul de reacție se încălzește până la 150°C timp de 30 minute în cuptorul cu microunde. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă

și soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se concentrează. Purificarea prin HPLC cu fază inversă rezultă cu Exemplul 49 (52 mg, 24%) sub forma unei substanțe solide incolore.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.67 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.54 (dd, $J = 2.6, 10.1$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 5.7, 8.4$ Hz, 1 H), 7.12 (dt, $J = 2.6, 8.5$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 6.09 - 5.96 (m, 1 H), 4.20 - 4.13 (m, 2 H), 4.13 - 4.04 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 1.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea (5*R*)-8-amino-3-fluor-5,19-dimetil-18,19-dihidro-7,11-(meteno)pyrido-[2',1':2,3]imidazo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-20(5*H*)-onei (Exemplul 50)



10

Etapa 1:

Un amestec de compus 175 (355 mg, 0,852 mmol), compus 177 (348 mg, 1,02 mmol) și CsF (388 mg, 2,56 mmol) în MeOH (10 ml) se purjează cu azot, apoi se adaugă $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (35,1 mg, 0,043 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 120°C în cuptorul cu microunde timp de 1 oră și apoi se împarte între EtOAc și soluția salină saturată. Stratul apos se extrage cu acetat de etil. Substanțele organice combinate se spală cu soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4) și se reduce până la un volum minim. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH :10% soluție apoasă de $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}$: EtOAc , 1:1), se obține compusul 444 (272 mg, 58%) al produsului sub formă de spumă oranj pală. LCMS m/z 550 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20

Etapa 2:

La o soluție de compus 444 (440 mg, 0,801 mmol) în DCM (4 ml) se adaugă HCl (4 ml, 4M în dioxan, 20 mmol). Amestecul devine rapid tulbure și se formează o suspensie. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 4 ore, apoi se distilează până la sec. Reziduul se azeotropează cu MTBE și se usucă într-o cuptor cu vid la $\sim 50^\circ\text{C}$ timp de 1 oră pentru a da o substanță solidă portocaliu deschisă. Substanța solidă se dizolvă în MeOH (8 ml) și se adaugă KOH solid (378 mg, 6,74 mmol). Suspensia rezultată se agită la 50°C peste noapte. pH -ul suspensiei formate se ajustează până la 5-6 prin adăugarea în picături a HCl 6N. Amestecul de reacție se filtrează, iar filtratul se concentrează în vid. Reziduul

25

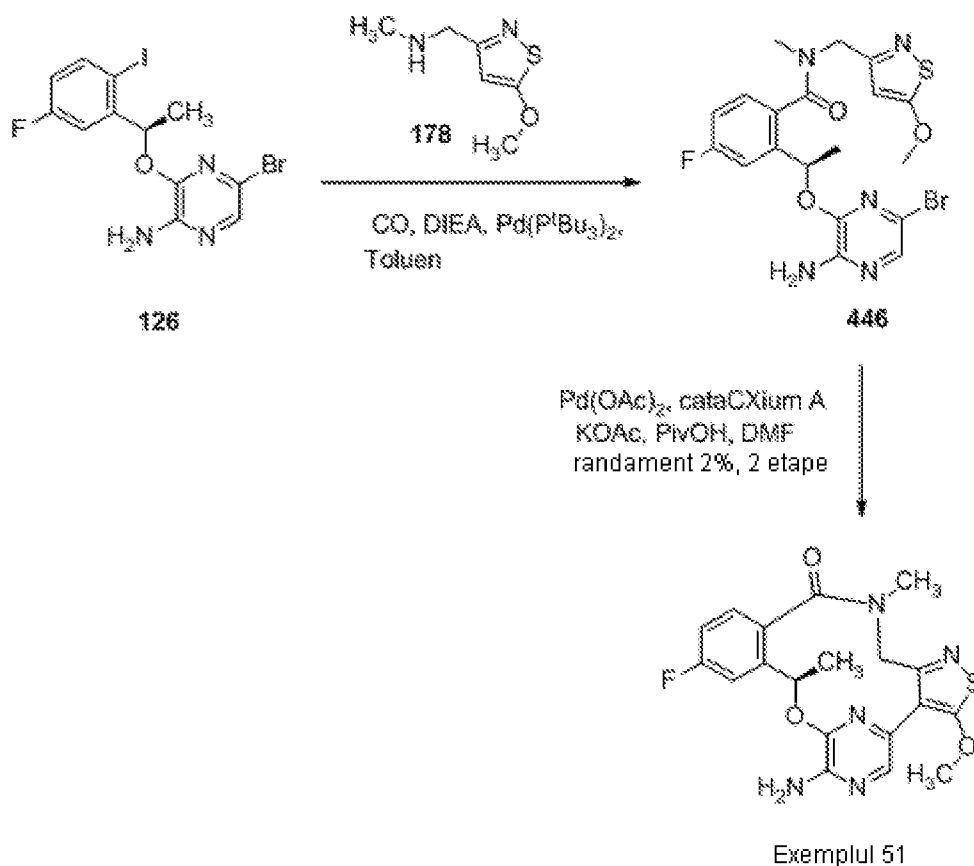
se azeotropează cu toluen pentru a se obține o substanță solidă de culoare brună, care se usucă în vid la 50°C timp de 1 oră pentru a obține compusul 445 (401 mg, 89%), care se utilizează fără purificare.

Etapă 3:

- 5 La o soluție de HATU (439 mg, 1,12 mmol) în DMF / THF (20 ml / 4 ml) la 0°C se adaugă în picături o soluție de compus 445 (348 mg, 0,8 mmol) și DIEA (0,7 ml, 4 mmol) în DMF/THF (20 ml/4 ml). Adăugarea durează 35 de minute. După adăugare, amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 20 minute. Amestecul se toarnă în NaHCO₃ apos (400 ml). Amestecul se filtrează, iar filtratul se extrage cu EtOAc (3x). Straturile EtOAc combinate se spală cu apă, (2x), soluție salină saturată (1x), se usucă pe MgSO₄ și
- 10 se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% metanol/DCM:EtOAc 1:1). Frațiile dezirabile se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se triturează cu MTBE pentru a obține Exemplul 50 (164 mg, 45%) sub forma unei substanțe solide de culoare aproape albă.

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, 1 H), 7.79 (d, *J* = 1.52 Hz, 1 H), 7.59 - 7.70 (m, 2 H), 7.46 (dd, *J* = 8.59, 5.81 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, *J* = 9.03, 6.76, 1.14 Hz, 1 H), 7.17 (td, *J* = 8.46, 2.78 Hz, 1 H), 6.94 (td, *J* = 6.82, 1.01 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 1.52 Hz, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.62 - 5.82 (m, 1 H), 4.47 (d, *J* = 13.89 Hz, 1 H), 4.31 (d, *J* = 13.89 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 1.69 (d, *J* = 6.32 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 418 [M+H]⁺.

- 20 Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(azeno)[1,2]thiazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 51)



Etapă 1:

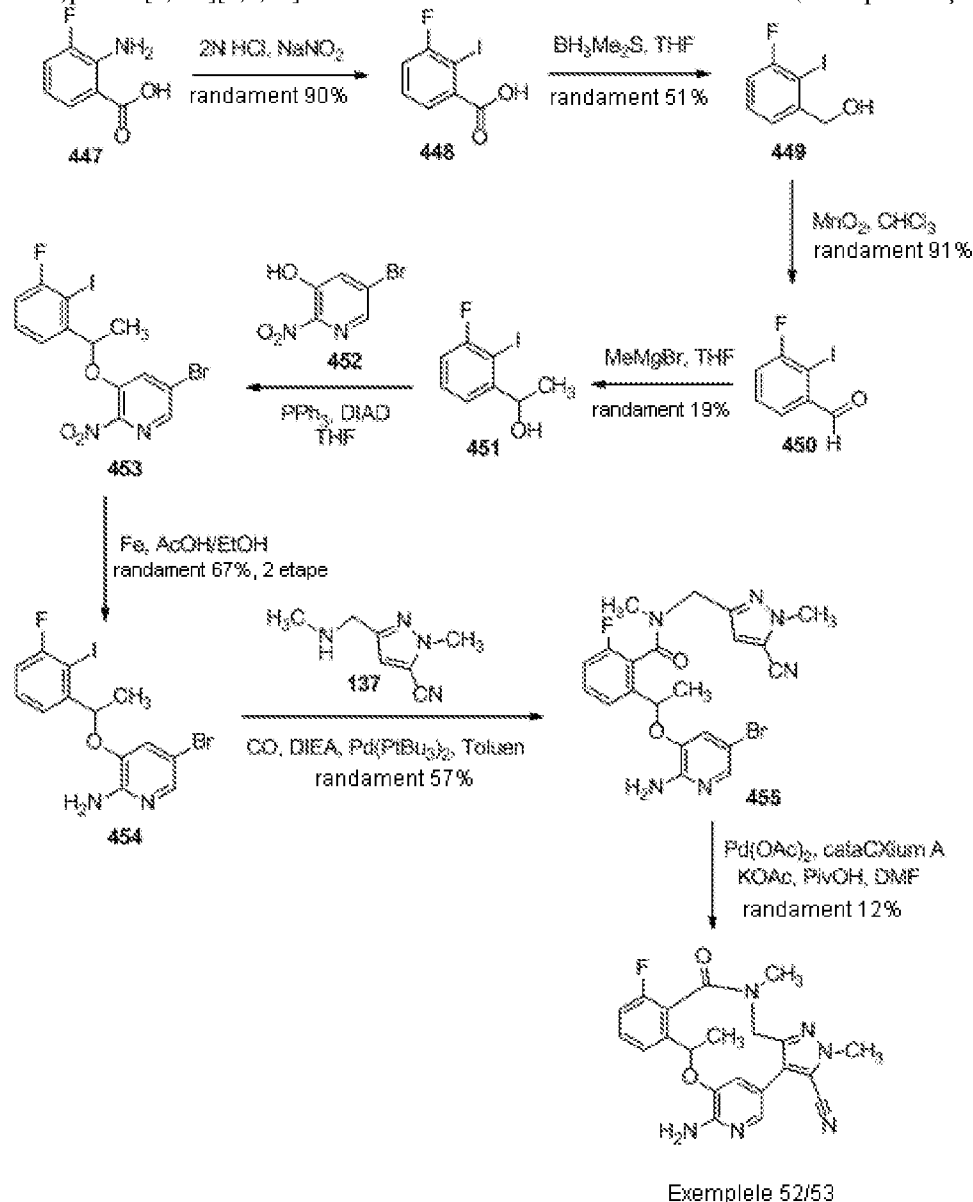
- 25 Compusul 126 (442 mg, 1,01 mmol), compusul 178 (197 mg, 1,01 mmol), DIPEA (0,704 ml, 4,04 mmol), Pd(PtBu₃)₂ (52,7 mg, 0,101 mmol) se dizolvă în toluen (20 ml) într-un vas de oțel inoxidabil. Reactorul se presurizează până la 4 bari de CO și se încălzește până la 85°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NH₄Cl și soluție salină saturată. Straturile organice se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Reziduu compusului 446 se utilizează în etapa
- 30 următoare fără purificare suplimentară. LCMS APCI *m/z* 497 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Compusul 446 (440 mg, 0,886 mmol), KOAc (435 mg, 4,43 mmol), acidul pivalic (22,9 mg, 0,222 mmol) se combină în DMF (9 ml) și soluția se purjează cu azot. Se adaugă apoi Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,089 mmol) și cataCXium A (65,4 mg, 0,177 mmol) și amestecul de reacție se încălzește până la 120°C timp de 60 minute în cuptorul cu microunde. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Purificarea prin HPLC cu fază inversă rezultă cu Exemplul 51 (5,2mg, 2%) sub forma unei substanțe solide incolore.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 (s, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 2.5, 10.1 Hz, 1 H), 7.38 (dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.14 (dt, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1 H), 6.50 (s, 2 H), 5.99 - 5.85 (m, 1 H), 4.36 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 4.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 1.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 416 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-14-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 52 și 53)



Etapa 1:

La o soluție răcită (0°C) de compus 447 (2,5 g, 166 mmol) în HCl apos 2N (32 ml) se adaugă o soluție de NaNO₂ (1,14 g, 16,1 mmol) în 16 ml de apă, menținând temperatura internă la 0-5°C. După terminarea adăugării, amestecul se agită la 0°C timp de 1,5 h Această soluție apoi se adaugă prin picurare (menținând

T internă <10°C) la un amestec de KI (5,35 g, 32,2 mmol) și CuI (1,54 g, 8,06 mmol) în apă (16 ml). Baia de gheață se îndepărtează și amestecul de reacție se agită peste noapte. Amestecul se filtrează, iar substanțele solide formate se suspendă în MTBE și se încălzesc până la 40°C timp de 1 oră. Substanțele solide se filtrează din nou, apoi filtratele se concentrează pentru a da compusul 448 (3,86 g, 90%) sub

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.51 (br. s., 1 H), 7.53 - 7.44 (m, 2 H), 7.43 - 7.32 (m, 1 H).

Etapa 2:

La o (0°C) soluție răcită de compus 448 (3,8 g, 14 mmol) în THF (30 ml) se adaugă BH₃Me₂S (28,6 ml, 1M în THF, 28,6 mmol). Baia de gheață se îndepărtează și soluția se încălzește până la 60°C timp de trei ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se stinge cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl. Amestecul de reacție se extrage cu EtOAc (2x) și straturile organice combinate se spală cu soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-50% EtOAc/heptani), se obține compusul 449 (1,82 g, 51%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 (dt, *J* = 5.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 5.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H).

Etapa 3:

La o soluție de compus 449 (1,82 g, 7,22 mmol) în CHCl₃ (40 ml) se adaugă MnO₂ activat (3,77 g, 43,3 mmol). Amestecul se încălzește până la 50°C peste noapte, se filtrează printr-un filtru de sticlă și se concentrează pentru a obține compusul 450 (1,65 g, 91%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă, care se utilizează fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1 H), 7.66 - 7.61 (m, 1 H), 7.61 - 7.56 (m, 2 H).

Etapa 4:

La o soluție răcită (-78°C) de compus 450 (1,65 g, 6,6 mmol) în THF (33 ml) se adaugă MeMgBr (6,6 ml, 3 M în dietil eter, 19,8 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 2 ore, se stinge cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și apoi se extrage cu EtOAc (2x). Straturile organice se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează până la o gumă brună portocalie. Acest reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-25% acetat de etil/heptan) pentru a obține compusul 451 (330 mg, 19%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 - 7.34 (m, 2 H), 7.13 (dt, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1 H), 5.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 4.90 - 4.81 (m, 1 H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H).

Etapa 5:

La o soluție de compus 452 (302 mg, 1,38 mmol) și compus 451 (333 mg, 1,25 mmol) în THF (6 ml) se adaugă o soluție de PPh₃ (410 mg, 1,56 mmol) și DIAD (330 mg, 1,56 mmol) în THF (6 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 12 ore, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-25% acetat de etil/heptan), se obține compusul 453 (379 mg, 69%) sub forma unei substanțe solide incolore. Materialul conține 10-15% de DIAD redus, dar se utilizează fără purificare suplimentară în etapa următoare.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.48 (dt, *J* = 5.9, 8.0 Hz, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 2 H), 5.92 (q, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H).

Etapa 6:

Un amestec de compus 453 (379 mg, 0,811 mmol) și fier (453 mg, 8,11 mmol) în AcOH/EtOH (5,4 ml/5,4 ml) se încălzește până la 80°C. Reacția se consideră completă peste 1,5 ore. Se adaugă apă și reacția se neutralizează cu Na₂CO₃ solid. Amestecul de reacție se extrage cu EtOAc (2x), se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-50% acetat de etil/heptan), se obține compusul 454 (235 mg, 67%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.37 (m, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (dt, *J* = 1.5, 8.1 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.14 (s, 2 H), 5.54 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 1.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H). LCMS *m/z* 436/438 [M+H]⁺.

Etapa 7:

Compusul 454 (230 mg, 0,526 mmol), compusul 137 (103 mg, 0,552 mmol), DIEA (0,366 ml, 2,1 mmol), Pd(PtBu₃)₂ (27,6 mg, 0,053 mmol) se dizolvă în toluen (20 ml) într-un vas de oțel inoxidabil.

Reactorul se presurizează până la 4 bari de CO și se încălzește până la 85°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție nefiind complet, se adaugă iarăși Pd(PtBu₃)₂ (27,6 mg, 0,053 mmol) și se încălzește la 85°C sub 4 bari de CO timp de încă 4 ore. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă, soluție apoasă saturată de NH₄Cl și soluție salină saturată. Straturile organice se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-75% acetat de etil/heptan, apoi cu 0-10% MeOH/DCM), se obține compusul 455 (198 mg, 57%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

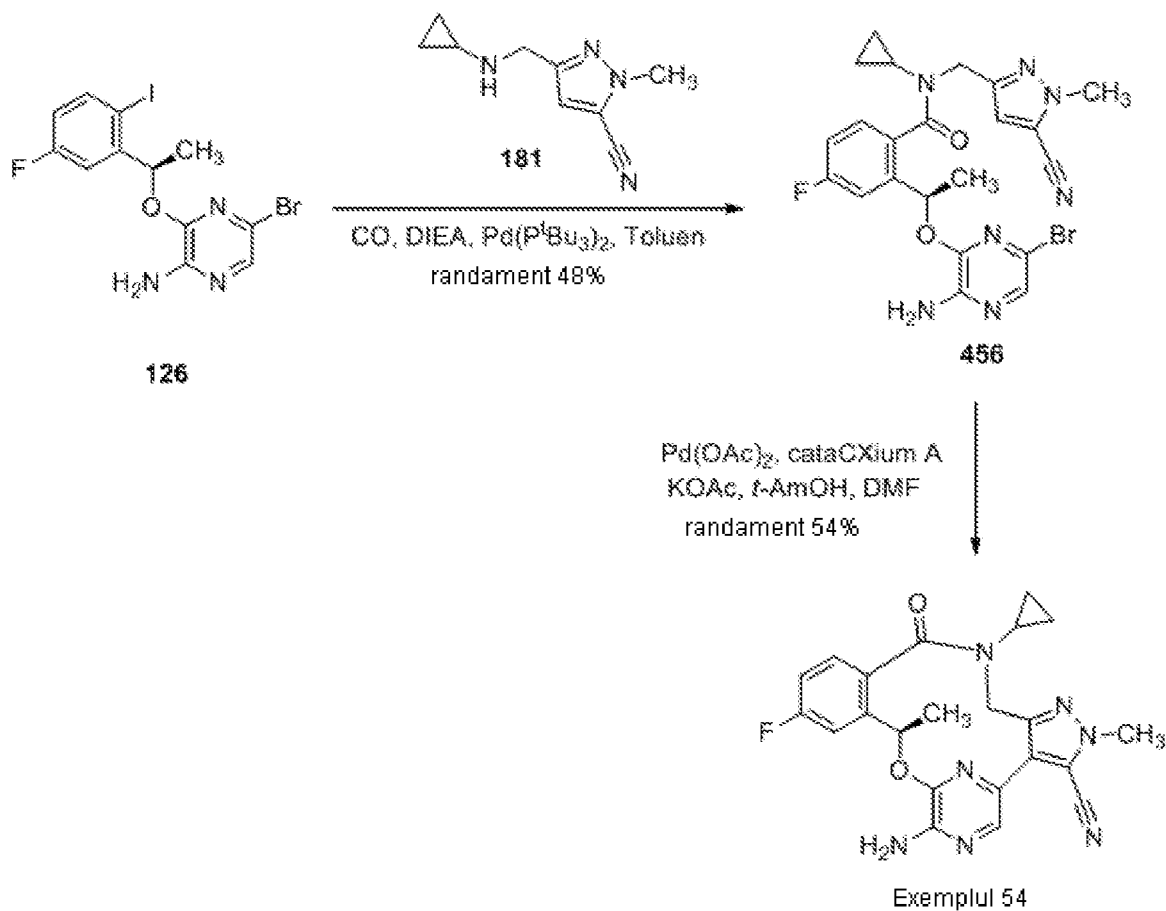
Etapa 8:

Compusul 455 (198 mg, 0,406 mmol), KOAc (199 mg, 2,03 mmol), acidul pivalic (10,5 mg, 0,102 mmol) se combină în alcool t-amilic (6,44 ml) și apă (7,3 μl). Soluția se purjează cu azot. Se adaugă apoi Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol) și cataCXium A (18,9 mg, 0,0510 mmol) și amestecul de reacție se încălzește până la 150°C timp de 60 minute în cuptorul cu microunde. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH/DCM) cu formare de Exemple 52 și 53 ca un amestec de enantiomeri (20 mg, 12%), care se separă chiral prin SFC, se obțin ambii enantiomeri ai compusului din titlu. Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând o coloană Regis Whelk-01 (R,R) (coloană 4,6 mm x 250 mm, dimensiunea particulelor de 5 microni), eludare cu 20% metanol în CO₂ la 25°C sub 140 bari. Debitul fluxului de 3 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 1.28 minute și Rt(Picul 2) = 1.78 minute.

Exemplul 52 (Picul 1): 5.56 mg, >99% ee, randament 8.3%. ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 - 7.46 (m, 3 H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.55 (q, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 4.36 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 4.24 - 4.16 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 1.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 407 [M+H]⁺.

Exemplul 53 (Picul 2): 5.06 mg, 90% ee, randament 7.6%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 - 7.55 (m, 2 H), 7.54 - 7.47 (m, 1 H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 5.55 (q, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.36 (d, *J* = 14.1 Hz, 1 H), 4.24 - 4.15 (m, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.02 (s, 2 H), 1.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H). LCMS ES *m/z* 407 [M+H]⁺.

Prepararea (10*R*)-7-amino-16-ciclopropil-12-fluor-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 54)



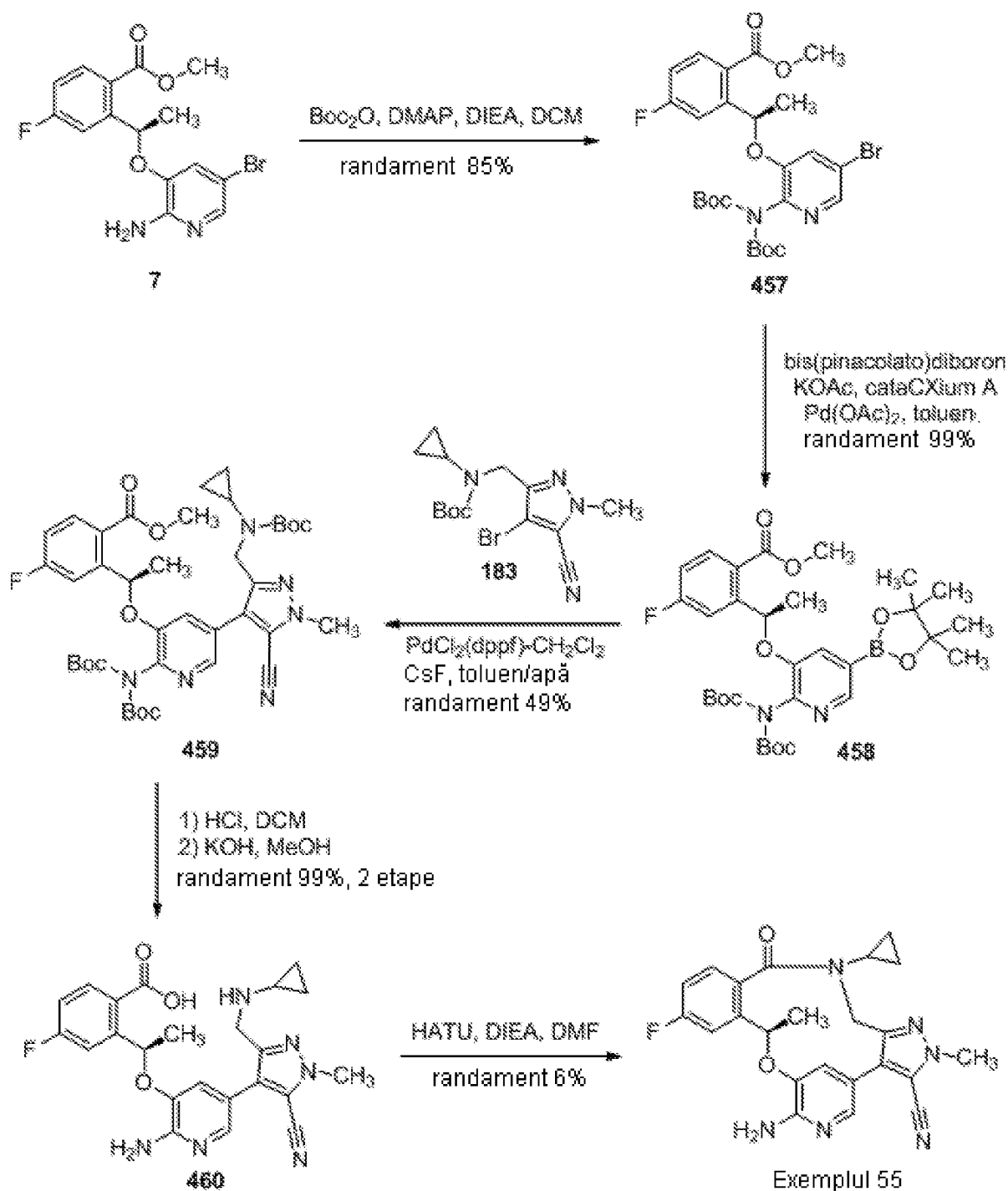
Etapa 1:

- 5 Compusul 126 (300 mg, 0,685 mmol), compusul 181 (146 mg, 0,685 mmol), DIEA (0,597 ml, 3,42 mmol), Pd(PtBu₃)₂ (36 mg, 0,069 mmol) se dizolvă în toluen (20 ml) într-un vas de oțel inoxidabil. Reactorul se presurizează până la 4 bari de CO și se încălzește până la 85°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se cromatografiază pe coloană pe silicagel (0-75% acetat de etil/heptan), se obține compusul 456 (168 mg, 48%) ca o substanță solidă de nuanță crem.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 7.63 - 7.50 (m, 2 H), 7.47 - 7.36 (m, 1 H), 7.14 (dt, *J* = 2.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.41 (br. s., 2 H), 6.17(d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.74 - 4.48 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.83 (br. s., 1 H), 1.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.57 (br. s., 4 H).

Etapa 2:

- 15 Un amestec de compus 456 (165 mg), acid pivalic (9,9 mg, 0,096 mmol) și KOAc (158 mg, 1,6 mmol) în *t*-AmOH (8,68 ml) cu 1 picătură de apă adăugată se purjează cu azot timp de 10 minute. Se adaugă CataCXium A (35,5 mg, 0,096 mmol) și Pd(OAc)₂ (10,8 mg, 0,048 mmol) și flaconul se încălzește până la 140°C timp de 1 oră în cuptorul cu microunde. Amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan). Frațiunile cu conținut
- 20 de produs dezirabil se suspendează în apă, se filtrează și se usucă în cuptorul cu vid pentru a obține Exemplul 54 (75 mg, 54%) ca o substanță solidă de nuanță crem.
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) μ 7.74 (s, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 2.5, 10.1 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (dt, *J* = 2.6, 8.5 Hz, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.16 - 6.05 (m, 1 H), 4.33 - 4.26 (m, 1 H), 4.22 - 4.15 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.16 - 2.06 (m, 1 H), 1.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 1.11 - 1.00 (m, 1 H), 0.97 - 0.84 (m, 1 H), 0.81 - 0.71 (m, 1 H), 0.70 - 0.61 (m, 1 H). LCMS APCI *m/z* 434 [M+H]⁺.
- 25

Prepararea (10*R*)-7-amino-16-ciclopropil-12-fluor-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 55)



Etapa 1:

La o soluție de compus 7 (30 g, 81.3mmol) în DCM (325 ml) se adaugă DIEA (42,5 ml, 244 mmol), DMAP (1,99 g, 16,3 mmol) și $(\text{Boc})_2\text{O}$ (53,2 g, 244 mmol). Amestecul de reacție se agită peste noapte și apoi se concentrează. Purificarea prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-25% acetat de etil/heptan) rezultă cu compusul 457 (39.3g, 85%) sub formă de rășină vâscoasă.

^1H RMN (400 MHz, 30°C , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.00 (dd, $J = 5.9, 8.7$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.25 (m, 2 H), 6.38 - 6.26 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.38 (s, 18 H). LCMS APCI m/z 469 $[\text{M} - \text{Boc}]^+$.

Etapa 2:

Un amestec de compus 457 (22 g, 39 mmol), bis(pinacolato)dibor (10,8 g, 42,5 mmol) și KOAc (11,4 g, 116 mmol) în toluen (260 ml) se barbotează cu azot timp de 30 min, apoi se adaugă cataCXium (1,43 g, 3,86mmol) și Pd(OAc)₂ (434 mg, 1,93mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 100°C folosind o baie de ulei timp de 16 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească și se diluează cu EtOAc. Straturile organice se spală cu apă (2x) și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Purificarea prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH / DCM) rezultă cu compusul 458 (24,9 g, 99%) sub formă de gumă vâscoasă galbenă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ□ 8.17 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J* = 6.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 2 H), 6.38 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 1.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.37 (s, 18 H), 1.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 12 H).

Etapa 3:

Un amestec de compus 458 (684 mg, 0,887 mmol), compus 183 (315 mg, 0,887 mmol) și fluorură de cesiu (404 mg, 2,66 mmol) în toluen/apă (6 ml / 0,2 ml) se spală cu azot. Se adaugă PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (73 mg, 0,089 mmol) și amestecul se încălzește în reflux timp de 16 ore. Amestecul de reacție se răcește, se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Purificarea reziduului prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-50% acetat de etil/heptan) rezultă cu compusului 459 (332 mg, 49%) sub formă de substanță solidă vitroasă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ□ 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 2.8, 10.3 Hz, 1 H), 7.27 - 7.19 (m, 2 H), 6.35 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.36 - 4.26 (m, 1 H), 4.18 - 4.10 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 2.43 - 2.33 (m, 1 H), 1.61 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.43 (s, 18 H), 1.30 (s, 9 H), 0.61 - 0.35 (m, 4 H).

Etapa 4:

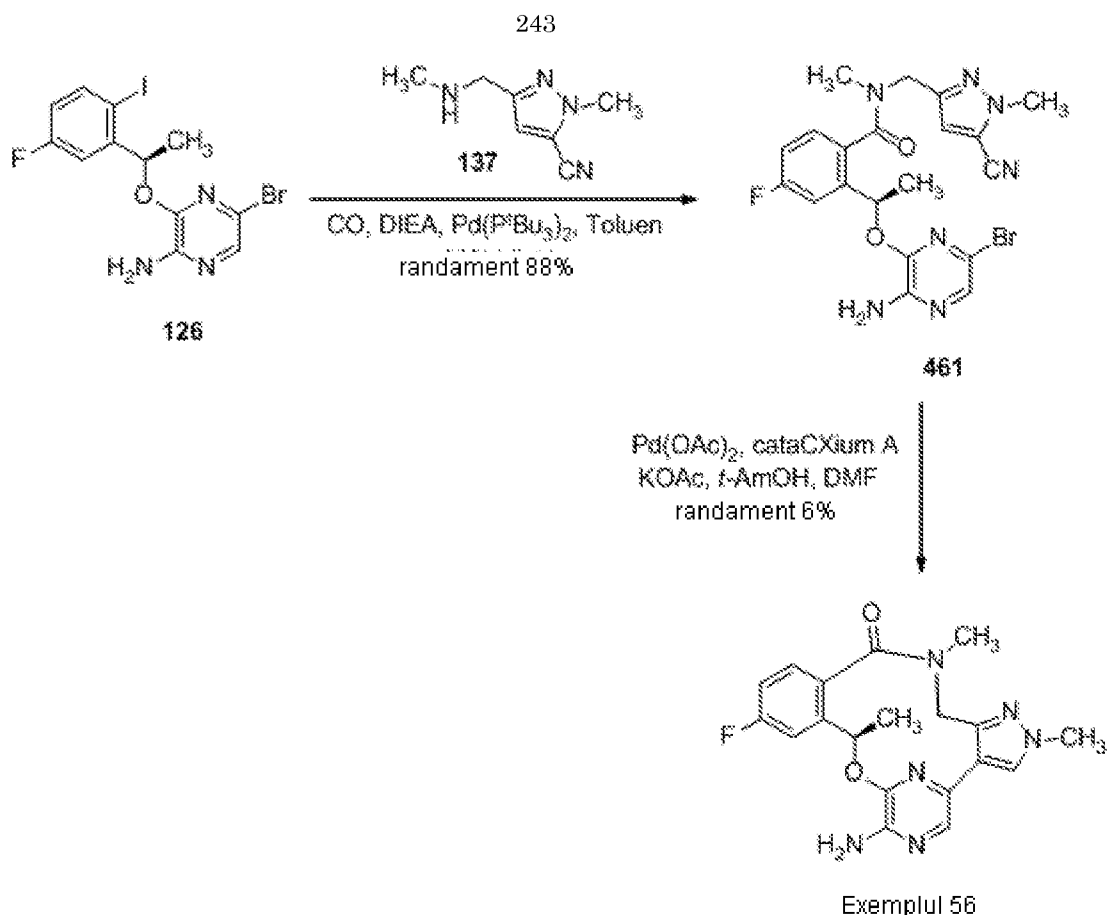
La o soluție răcită (0°C) de compus 459 (330 mg, 0,431 mmol) în DCM (2,16 ml) se adaugă HCl (2,16 ml, 4M în dioxan, 8,63 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi se concentrează. Reziduul se dizolvă în MeOH (2 ml) și se adaugă KOH (0,242 g, 4,31 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 50°C timp de 48 ore. După răcire până la 0°C, amestecul de reacție se neutralizează cu HCl concentrat. Substanțele solide se filtrează și filtratul se concentrează și se usucă în cuptorul cu vid. Acest reziduu se dizolvă în metanol, se filtrează din nou, se concentrează și se usucă pentru a se obține compusul 460 (272 mg, 99%), care se utilizează fără purificare suplimentară. LCMS APCI *m/z* 451 [M + H]⁺.

Etapa 5:

La o soluție răcită (0°C) de HATU (186 mg, 0,474 mmol) în DMF (8,5 ml) se adaugă prin picurare o soluție de compus 460 (200 mg, 0,431 mmol) și DIEA (375 μl, 2,16 mmol) în DMF (8,5 ml). După finalizarea adiției amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 14 ore. Amestecul de reacție apoi se concentrează și reziduul se dizolvă în EtOAc. Straturile organice se spală cu soluție apoasă saturată de Na₂CO₃ (2x) și soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Amestecul de reacție se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (25-100% EtOAc/heptan). Frațiile cu conținut de produs dezirabil se concentrează și se suspendează în apă. Substanțele solide se filtrează și se usucă în cuptor cu vid peste noapte, se obține Exemplul 55 (11 mg, 6%) ca o substanță solidă de nuanță crem.

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ□ 7.60 (dd, *J* = 2.6, 10.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.15 (dt, *J* = 2.5, 8.4Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 5.86 - 5.70 (m, 1 H), 4.47 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H), 4.06 - 3.98 (m, 4 H), 2.40 - 2.23 (m, 1 H), 1.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 1.19 - 1.08 (m, 1 H), 0.99 - 0.87 (m, 1 H), 0.79 (td, *J* = 7.2, 14.5 Hz, 1 H), 0.75 - 0.64 (m, 1 H). LCMS APCI *m/z* 433 [M+H]⁺.

Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2*H*-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 56)



Etapa 1:

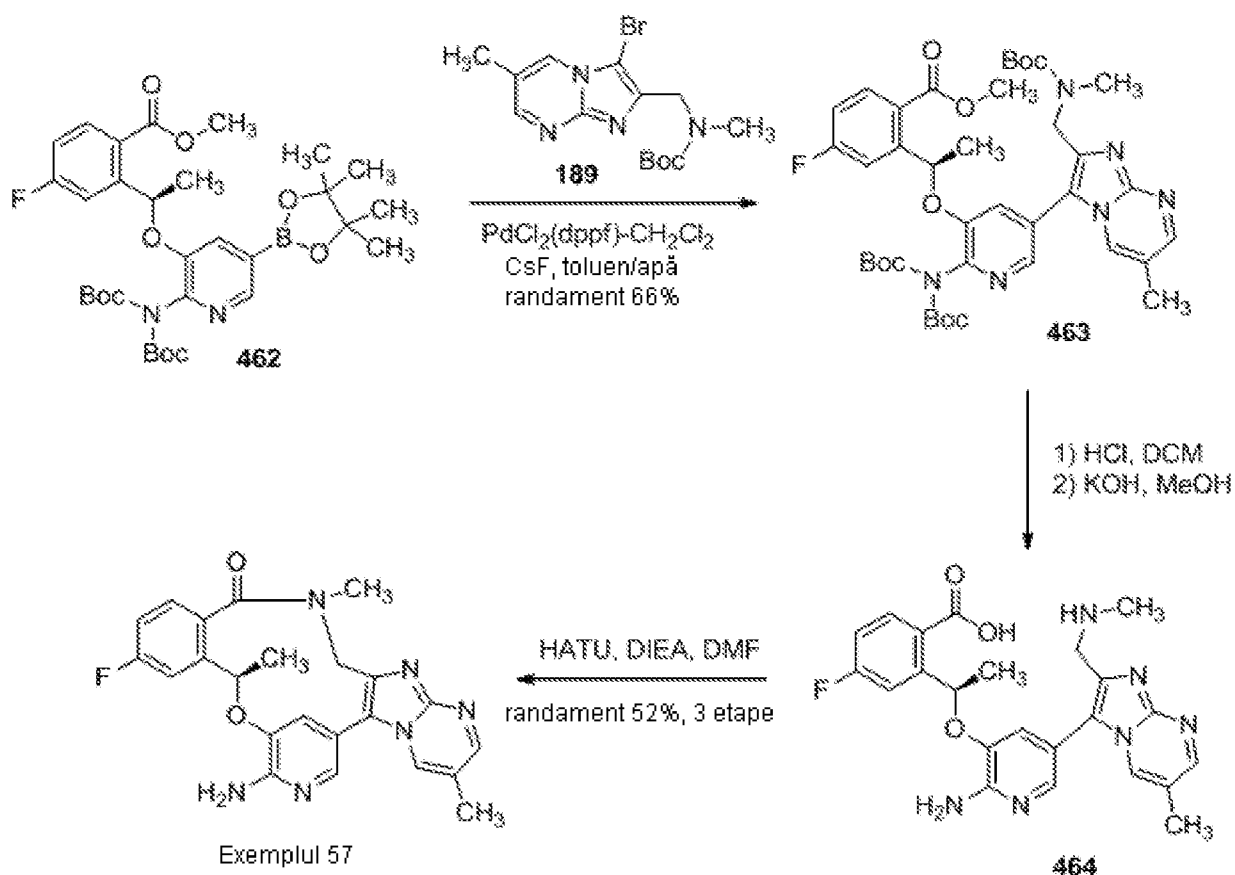
Un amestec de compus 126 (8,5 g, 19 mmol), compus 137 (3,69 g, 19,8 mmol), DIEA (13,5 ml, 77,6 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (1,01 g, 1,94 mmol) în toluen (320 ml) se încălzește până la 85°C sub 4 bari de presiune de CO timp de 4 ore. Amestecul de reacție se răcește, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-60% acetat de etil/heptan), se obține compusul 461 (8,25 g, 88%) sub forma unei substanțe solide albe. LCMS APCI *m/z* 488/490 [M + H]⁺.

Etapa 2:

Compusul 461 (10,23 g, 20,95 mmol), KOAc (10,3 g, 105 mmol), cataCXium A (968 mg, 2,62 mmol) și Pd(OAc)₂ (294 mg, 1,31 mmol) se combină cu alcool *t*-amilic (300 ml) într-un vas de oțel inoxidabil de 500 ml. Vasul de reacție se etanșează și se încălzește până la 120°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească și vasul se deschide. Amestecul se diluează cu EtOAc, se spală cu apă, se usucă (Na₂SO₄) și solventul se evaporă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (1-6% MeOH/EtOAc) pentru a obține Exemplul 56 (415 mg, 6%) sub formă de o substanță solidă de culoare galbenă.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 6.97 (td, *J* = 8.27, 2.65 Hz, 1 H), 6.07 (dd, *J* = 6.57, 1.77 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.60 (d, *J* = 13.39 Hz, 1 H), 4.20 (d, *J* = 13.14 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.38 (d, *J* = 12.38 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 383 [M+H]⁺.

Prepararea (5*R*)-8-amino-3-fluor-5,14,19-trimetil-18,19-dihidro-7,11-(meteno)-pyrimido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-20(5*H*)-onei (Exemplul 57)



Etapa 1:

Compusul 462 (489 mg, 0,56 mmol), compusul 189 (197 mg, 0,56 mmol), fluorura de cesiu (253 mg, 1,66 mmol) se combinată în toluen/apă (3,7 ml/370 μl) și se purjează prin amestec cu azot. Se adaugă $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45,7 mg, 0,056 mmol) și amestecul de reacție se conduce în reflux timp de 14 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească, se diluează cu EtOAc , se spală cu apă (2x) și soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se concentrează. Purificarea prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan) rezultă cu compusul 463 (280 mg, 66%) sub formă de rășină vâscoasă.

^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97 (dd, $J = 6.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.41 - 6.30 (m, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.47 (s, 18H), 1.30 (br. s., 9H).

Etapa 2:

Compusul 463 (280 mg, 0,37 mmol) se dizolvă în DCM (2 ml) și HCl (2 ml, 4M în dioxan, 7,32 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 38 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție apoi se concentrează, reziduul se dizolvă în metanol (2 ml) și se adaugă KOH (0,205 g, 3,66 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 60°C timp de 6 ore, se răcește și se neutralizează cu acid clorhidric concentrat. Substanțele solide se filtrează și filtratul se concentrează și se usucă peste noapte în cuptorul cu vid, se obține compusul 307 ca o substanță solidă brun-portocalie, care se utilizează fără purificare suplimentară.

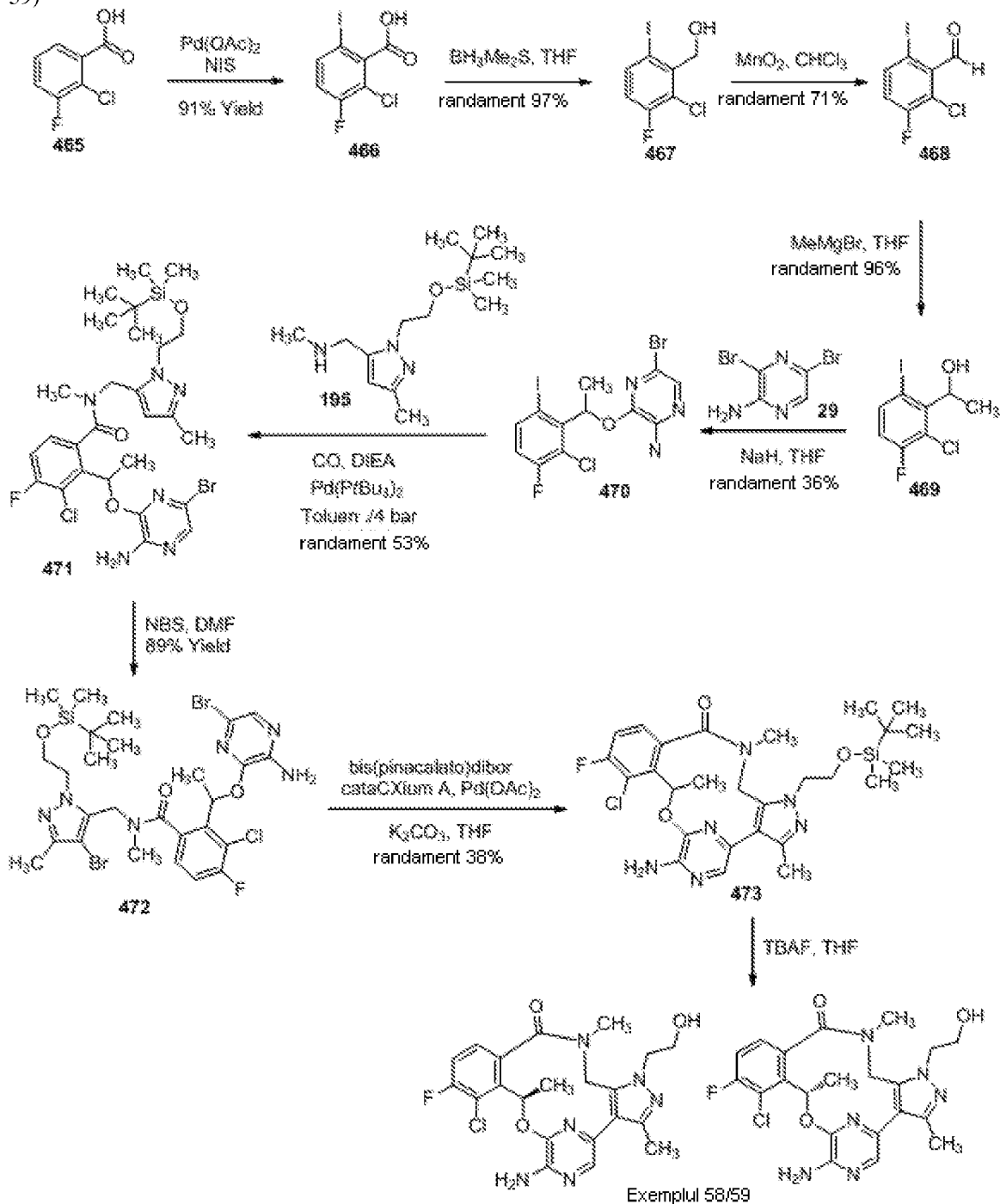
Etapa 3:

La o soluție răcită (0°C) de HATU (158 mg, 0,403 mmol) în DMF (7,3 ml) se adaugă o soluție de compus 464 (165 mg, 0,366 mmol) și DIEA (0,319 ml, 1,83 mmol în DMF (7,3 ml)). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 14 ore. Amestecul se diluează cu EtOAc , se spală cu soluție apoasă saturată de NH_4Cl (3x), Na_2CO_3 apos saturat (3x), soluție salină saturată, se usucă (MgSO_4), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe

coloană pe silicagel (25-100% EtOAc/heptan, apoi cu 0-10% MeOH/DCM), se obține Exemplul 57 (83 mg, 52%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (dd, $J = 1.2, 2.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.6, 10.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 5.8, 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.73 - 5.63 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea (10*R*)-7-amino-11-clor-12-fluor-1-(2-hidroxietyl)-3,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei/(10*S*)-7-amino-11-clor-12-fluor-1-(2-hidroxietyl)-3,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 58 și 59)



Etapa 1:

Pd(OAc)₂ (642 mg, 2,86 mmol) se adaugă la o soluție degazată de compus 465 (4,99 g, 28,61 mmol) și NIS (7,08 g, 31,5 mmol) în DMF (143 ml). Soluția rezultată se agită la 100°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție se filtrează, se diluează cu EtOAc și straturile organice combinate se spală cu apă (3x), soluție salină saturată (2x) și se usucă (Na₂SO₄). Soluția se filtrează, se concentrează și reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan), se obține compusul 466 (7,9 g, 91%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (dd, J = 4.58, 8.74 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.56 Hz, 1H).

Etapa 2:

La o soluție de compus 466 (7,26 g, 24,16 mmol) în THF uscat (100 ml) se adaugă o soluție de BH₃·SMe₂ (5,32 ml, 10 M în THF, 53,2 mmol) prin picurare la 0°C într-o atmosferă de azot. După terminarea adăugării, amestecul se agită la 0°C timp de 30 minute și apoi se conduce în reflux peste noapte. Amestecul se stinge cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl, se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează. Amestecul de reacție se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-30% acetat de etil/heptan) pentru a obține compusul 467 (6,7 g, 97%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (dd, J = 5.07, 8.74 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.50 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 6.97 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 7.03 Hz, 1H).

Etapa 3:

La o soluție de compus 467 (6,67 g, 23,35 mmol) în CHCl₃ (60 ml) se adaugă MnO₂ activat (135 g, 140 mmol) și amestecul de reacție se conduce în refluxat (70°C) timp de 18 ore. Reacția nefiind completă, se adaugă o porție suplimentară de MnO₂ (9 g) și CHCl₃ (5 ml). Amestecul de reacție se conduce în reflux timp de încă 12 ore. Amestecul de reacție se răcește, se filtrează și substanțele solide se spală cu DCM. Substanțele organice se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează pentru a da o substanță solidă galbenă. Aceasta se purifică prin cromatografie în coloană pe silicagel (0-20% acetat de etil/heptan), se obține compusul 468 (4,73 g, 71%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 4.77, 8.68 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.44 Hz, 1H).

Etapa 4:

La o soluție de compus 468 (4,72 g, 16,59 mmol) în THF uscat (70 ml) se adaugă MeMgBr (6,08 ml, 3M în dietil eter, 18,3 mmol) la 0°C într-o atmosferă de azot. Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 10 minute și se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Reacția se stinge cu soluție apoasă saturată de NH₄Cl și se extrage cu EtOAc. Substanțele organice combinate se spală cu saramură, se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-30% acetat de etil/heptan), se obține compusul 469 (4,8 g, 96%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (dd, J = 5.26, 8.68 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.50 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 6.97, 8.93 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 1.62 (d, J = 6.85 Hz, 3H).

Etapa 5:

La o soluție de alcool 469 (4,76 g, 15,85 mmol) în THF (16 ml) se adaugă NaH (697mg, 17,4 mmol, 60% dispersie). Amestecul de reacție se agită timp de 30 minute și apoi se adaugă pirazină 29 solidă (3,81 g, 15,1 mmol). Amestecul de reacție se agită la 55°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească, se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Extractele organice se usucă (Na₂SO₄), se filtrează și se concentrează. Triturarea cu dietil eter rezultă cu compusul 470 (2,8 g, 37%) sub forma unei substanțe solide albe. Lichidele inițiale se combină, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-20% acetat de etil/heptan). Prin triturarea produsului cu conținut de fracții cu eter dietilic rezultă cu a doua porție de compus 470 (2,7 g, 36%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.86 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.82 (t, J = 8.72 Hz, 1H), 6.47-6.60 (m, J = 6.10 Hz, 1H), 4.91 (br. s., 2H), 1.80 (d, J = 6.82 Hz, 3H).

Etapa 6:

Compusul 470 (2,97 g, 6,29 mmol), pirazolul 195 (1,87 g, 6,61 mmol), DIEA (4,39 ml, 25,2 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (161 mg, 0,315 mmol) se combină în toluen (63 ml) într-un vas din oțel inoxidabil. Amestecul de reacție se încălzește până la 85°C sub 4 bari presiune de CO timp de 16 ore. Vasul se lasă să se răcească și amestecul de reacție se filtrează. Filtratul se concentrează și reziduul se cromatografiază

pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan), se obține compusul 471 (2,2 g, 53%) sub formă de rășină vâscoasă. LCMS APCI m/z 655/660 $[M + H]^+$.

Etapă 7:

- 5 La o soluție răcită cu gheață de compus 471 (500 mg, 0,762 mmol) în DMF (15 ml) se adaugă NBS (137 mg, 0,762 mmol). Peste 10 minute amestecul de reacție se diluează cu EtOAc și soluție saturată de NaHCO_3 apos. Faza organică se separă, se spală cu apă, se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan), se obține compusul 472 (498 mg, 89%) ca o substanță solidă galben deschisă. LCMS APCI m/z 737/740 $[M + H]^+$.

Etapă 8:

- 15 La o soluție de compus 472 (400 mg, 0,544 mmol), bis(pinacolato)dibor (414 mg, 1,63 mmol) în THF (5,5 ml) se adaugă K_2CO_3 anhidru (376 mg, 2,72 mmol). Sistemul se purjează cu azot și se adaugă cataCXium A (50,3 mg, 0,136 mmol) și apoi $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15,3 mg, 0,068 mmol). Amestecul de reacție se purjează repetat și se agită la 80°C timp de 7 ore. Reacția fiind la 50% completă se adaugă o porție suplimentară de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15,3 mg, 0,068 mmol), urmată de purjare cu azot. Amestecul de reacție se încălzește la 80°C timp de încă 5 ore. După răcire, amestecul de reacție se filtrează, se concentrează și reziduul se cromatografiază pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan), se obține compusul 473 (120 mg, 38%, 80% pur) sub formă de gumă de culoare galbenă. Acest material se utilizează direct în etapa următoare. LCMS APCI m/z 575/578 $[M + H]^+$.

Etapă 9:

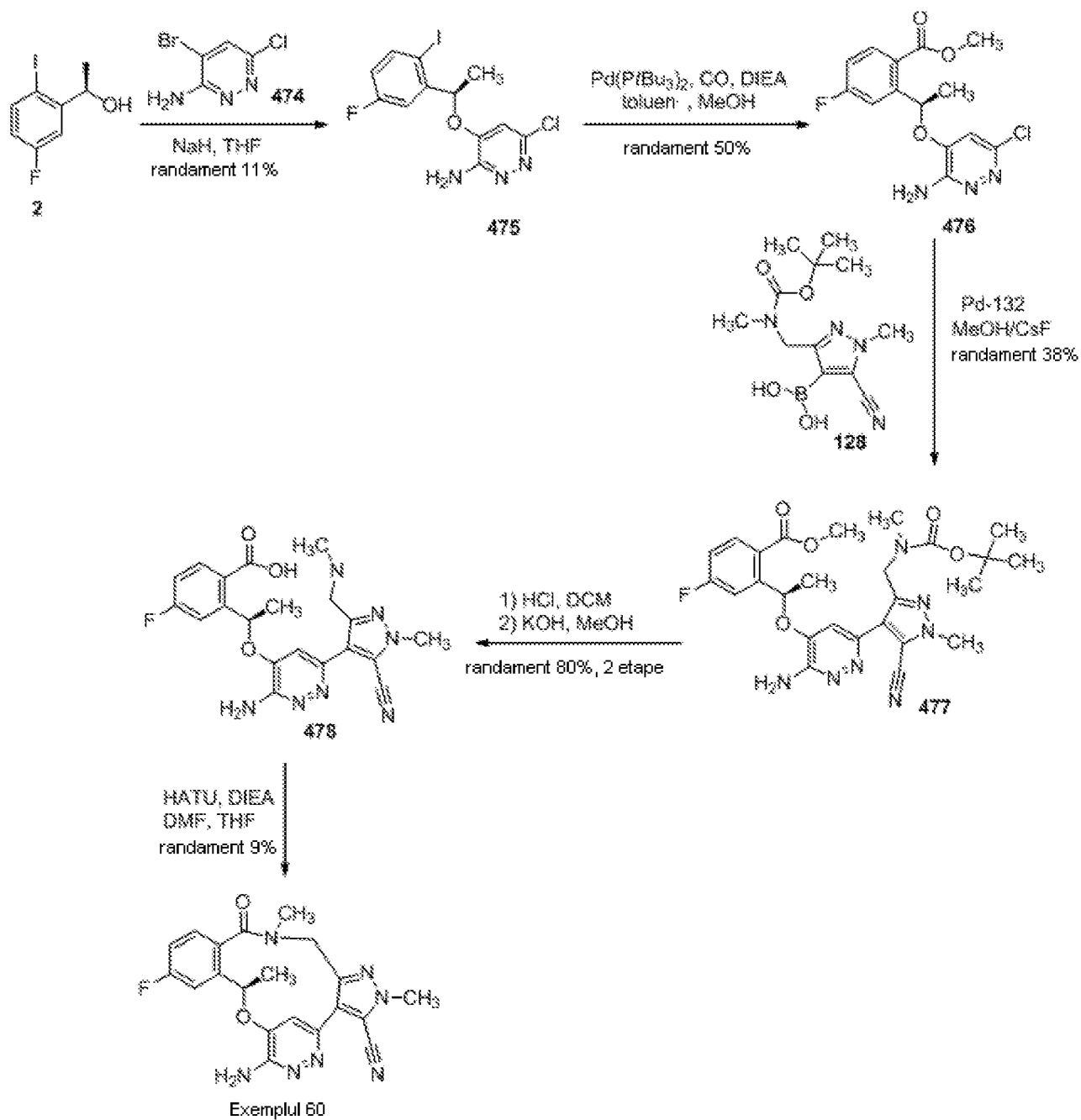
- 25 La o soluție de compus 473 (120 mg, 0,209 mmol) în THF (5 ml) se adaugă TBAF (0,209 ml, 1M în THF, 0,209 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 2 ore și se concentrează. Reziduul se diluează cu DCM, se spală cu apă, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează cu formare de 155 mg de material cu 80% puritate, ca un amestec care se separă chiral prin SFC, se obține ambii enantiomeri ai compusului din titlu. Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând o coloană Regis Whelk-01 (R, R) (coloană 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor de 5 microni), eludare cu 40% metanol în CO_2 la 30 25°C sub 140 bari. Un debit al fluxului de 3 ml/min rezultă cu $R_{t(\text{Picul } 1)} = 2.62$ minute și $R_{t(\text{Picul } 2)} = 3.61$ minute.

- Exemplul 58** (Picul 1): 13.7 mg, >99% ee (-), randament 13%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (s, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.08-6.16 (m, $J = 7.00$ Hz, 1H), 4.78-4.89 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 14.43$ Hz, 1H), 4.14-4.40 (m, 3H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 6.97$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 461/464 $[M+H]^+$.

- Exemplul 59** (Picul 2): 13.9 mg, 97% ee (+), randament 13%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 (s, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.12 (q, $J = 6.72$ Hz, 1H), 4.78-4.91 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 14.43$ Hz, 1H), 4.15-4.38 (m, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 4.03$, 7.46 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (d, $J = 6.85$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 461/464 $[M+H]^+$.

40

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,6,11]benzoxatriazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 60)



Etapa 1:

- La o soluție de compus 2 (2,55 g, 9,6 mmol) în THF (50 ml) la 0°C se adaugă NaH (384mg, 9,6 mmol, dispersie 60%). După agitare la 0°C timp de 30 de minute, se lasă să se încălzească până la temperatura camerei, se adaugă 474 piridazină (2 g, 9,6 mmol). Amestecul brun întunecat se agită la 75°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție se concentrează și reziduul se preia în DCM. Straturile organice se filtrează, se concentrează și reziduul se purifică prin două cromatografii pe coloana pe gel de silice (10-100% EtOAc/heptani, urmată de 10-75% EtOAc/heptani), se obține compusul 475 (451 mg, 11%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (dd, 1 H) 7.44 (dd, *J*=10.11, 3.03 Hz, 1 H) 7.02 (td, *J*=8.46, 3.03 Hz, 1 H) 6.62 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 5.40 - 5.72 (m, 1 H) 1.57 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H).

Etapa 2:

- La o soluție de compus 475 (756 mg, 1,92 mmol) și DIEA (1,27 ml, 7,3 mmol) în toluen (18 ml și metanol (4 ml) într-un vas din oțel inoxidabil se adaugă Pd(PtBu₃)₂ (47 mg, 0,09 mmol). Amestecul de

reacție se încălzește până la 85°C sub 4 bari presiune de CO timp de 16 ore. Reziduul se concentrează, se cromatografiază pe coloană pe silicagel (10-75% acetat de etil/heptan). Fracțiile cu conținut de produs se triturează cu MTBE și se filtrează. Substanțele solide se spală cu MTBE cald. Evaporarea filtratului rezultă cu compusul 476 (314 mg, 50%) sub forma unei substanțe solide brune.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (dd, 1 H) 7.59 (dd, *J*=10.36, 2.78 Hz, 1 H) 7.30 (td, *J*=8.46, 2.78 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.63 (s, 2 H) 6.35 (q, *J*=5.98 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 1.62 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H).

Etapă 3:

La soluția metanolică de compus 476 (9 ml, 1,3 mmol) se adaugă compusul 128 (204 mg, 0,626 mmol) și CSF (400 mg, 2,6 mmol). Amestecul se degazează și se adaugă Pd-132 (22 mg, 0,031 mmol). Amestecul se încălzește la 120°C în cuptorul cu microunde timp de 30 minute. LCMS indică consumul de acid boric, reacția fiind, însă, incompletă. Se adaugă cantități suplimentare de soluție de acid boric (2 ml, 0,288 mmol), fluorură de cesiu (400 mg, 2,6 mmol) și Pd-132 (22 mg, 0,031 mmol) și amestecul de reacție se încălzește până la 120°C în cuptorul cu microunde timp de încă 30 minute. Amestecul de reacție se împarte între acetat de etil/soluție salină saturată și stratul apos se extrage cu EtOAc. Substanțele organice combinate se spală cu soluție salină saturată, se usucă (MgSO₄) și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (10-100% EA/heptan, urmată de 5% metanol/EtOAc) și după triturare cu MBTE se obține compusul 477 (128 mg, 38%) sub forma unei substanțe solide ca o spumă.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (dd, *J*=8.69, 5.92 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=10.32, 2.77 Hz, 1 H) 7.23 (td, 1 H) 6.75 (s, 1 H) 6.39 - 6.54 (m, 1 H) 6.30 (s, 2 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 4.36 (d, *J*=15.86 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 2.73 (s, 3 H) 1.69 (d, *J*=6.29 Hz, 3 H) 1.26 (s, 9 H).

Etapă 4:

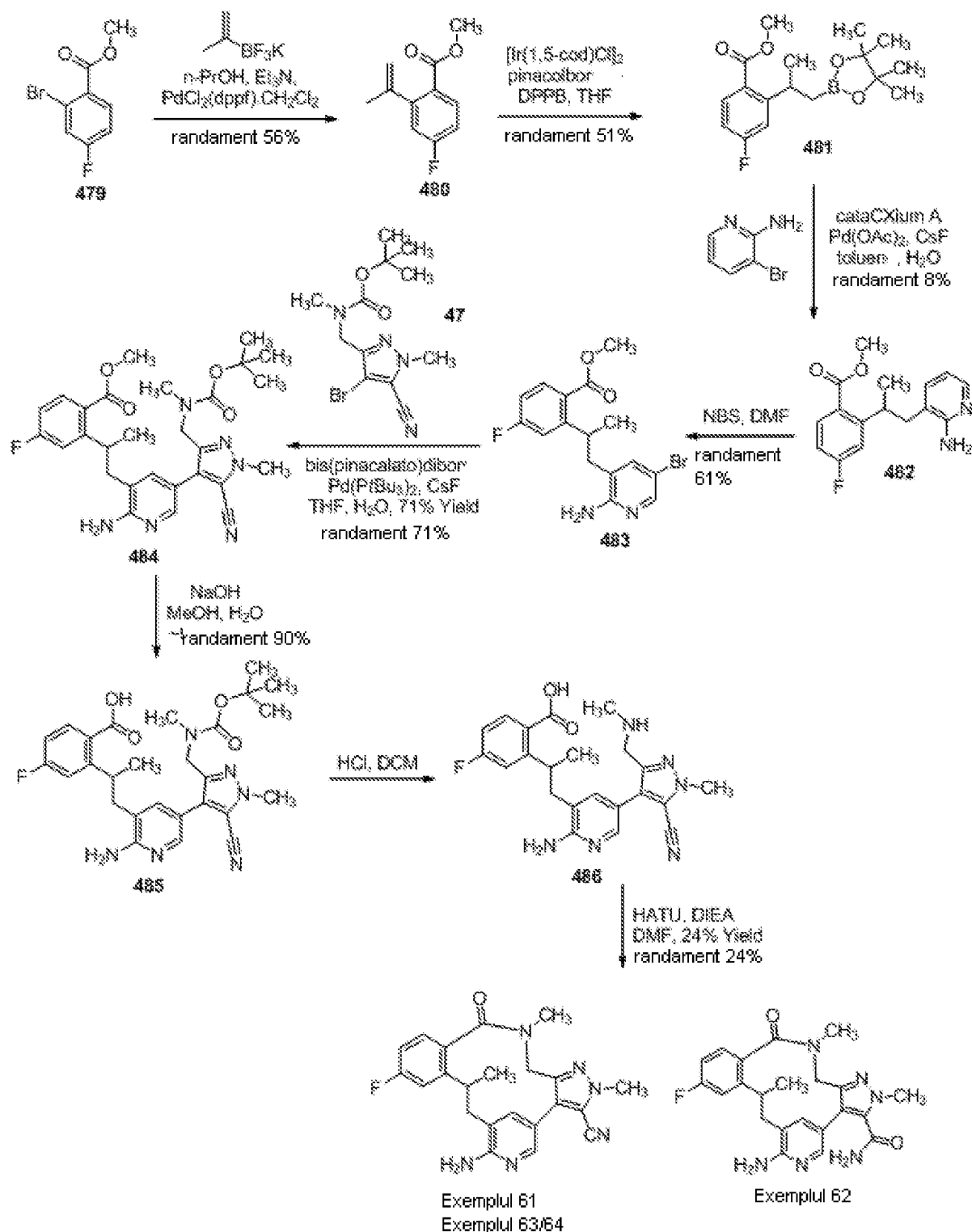
La o soluție de compus 477 (155 mg, 0,287 mmol) în DCM (1,5 ml) se adaugă HCl (1,5 ml, 4M în dioxan, 6 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 1 oră și se concentrează. Reziduul se azeotropează cu MTBE, se concentrează și se usucă la 50°C în cuptorul cu vid timp de 1 oră. Reziduul se dizolvă în metanol (3 ml) și se adaugă KOH (136 mg, 2,41 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 50°C timp de 8 ore. Suspensia se lasă să se răcească și se neutralizează cu HCl 6N. Substanțele solide se elimină prin filtrare și filtratul se concentrează. Reziduul se azeotropează cu toluen, se concentrează și se usucă la 50°C în cuptorul cu vid, se obține compusul 478 (122 mg, 70-80% puritate prin LCMS) sub formă de substanță solidă brună, care se utilizează direct în etapa următoare.

Etapă 5:

La o soluție de HATU (158 mg, 0,402 mmol) în DMF (7 ml) la 0°C se adaugă în picături o soluție de compus 478 (122 mg, 0,287 mmol) și DIEA (0,3 ml, 1 mmol) în DMF/THF (7 ml/1,4 ml). Adăugarea se produce timp de 50 de minute. După adăugare amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 10 minute. Amestecul se toarnă în soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (400 ml) și se filtrează. Filtratul se extrage cu EtOAc (3x) și substanțele organice se spală cu apă (2x) și soluție salină saturată. Substanțele organice combinate se usucă (MgSO₄), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH/DCM:EtOAc 1:1), se obține Exemplul 60 (10 mg, 9%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 - 7.68 (m, 2 H) 7.15 - 7.31 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.49 (br. s., 2 H) 5.61 - 5.88 (m, 1 H) 4.50 (d, *J* = 14.43 Hz, 1 H) 4.29 (d, *J* = 14.55 Hz, 1 H) 4.07 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 1.71 (d, *J* = 5.75 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 408 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-2,9,10,15,16,17-hexahidro-8,4-(meteno)pirazol[3,4-*d*][2,8]benzodiazacicotetradecin-3-carbonitrilului/7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-2,9,10,15,16,17-hexahidro-8,4-(meteno)pirazol[3,4-*d*][2,8]benzodiazacicotetradecin-3-carboxamidei (Exemplul 61 și 62)



Etapa 1:

- 5 Trietilamina (13 ml, 9,44 g, 93,3 mmol), isopropeniltrifluoroborat de potasiu (18,0 g, 121,6 mmol) și $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1,38 g, 1,70 mmol) se adaugă la o soluție de compus 479 (21,8 g, 93,6 mmol) în n-propanol (640 ml) și amestecul se încălzește în reflux timp de 17 ore. Analiza TLC (10% 2-butanonă în heptan) indică materie primă restantă și se adaugă $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,69 g, 0,84 mmol) și încălzirea se continuă timp de încă 4 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează până
- 10 la ~ 100 ml în vacuum și se diluează cu EtOAc (400 ml), apoi se spală cu HCl 1M (250 ml) și soluție

salină saturată (250 ml). Apele de lavaj combinate se extrag cu EtOAc (100 ml) și se spală cu soluție salină saturată (75 ml). Straturile organice combinate se usucă (MgSO_4) și se concentrează în vid pentru a da un ulei brun închis. Purificarea prin cromatografie pe coloană (1500 ml silice, 4% EtOAc în heptan) rezultă cu produsul dezirabil (8,63 g, 47%) sub forma unui lichid incolor, contaminat cu metil-4-fluorobenzoat (<10%) și un amestec de produs dezirabil și materie primă (5,05 g), de asemenea, contaminat cu metil-4-fluorobenzoat. Purificarea ulterioară prin cromatografie pe coloană (500 ml silice, 4% EtOAc în heptan) rezultă cu încă 1,60 g (9%) de produs dezirabil contaminat cu metil-4-fluorobenzoat (<10%). Produsul se purifică în continuare prin distilare Kugelrohr, se descarcă fracțiile precedente (70°C, 4 mmHg) și apoi se ridică temperatura până la 95°C pentru a colecta compusul 480 (recuperare 95%) cu conținut de <5% metil-4-fluorobenzoat.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H) 6.99 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.6 Hz, 1H) 6.93 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H) 5.12 (p, J = 1.6 Hz, 1H) 4.85 (dq, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 2.07 (t, J = 1.2 Hz, 3H). LCMS m/z 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

$\text{Ir}(\text{1,5-cod})\text{Cl}_2$ (751 mg, 1,11 mmol) și DPPB (944 mg, 2,21 mmol) se agită în THF (100 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei timp de 5 minute pentru a da o soluție transparentă. Se adaugă compusul 480 (8,6 g, 44,28 mmol) în THF (10 ml) și soluția se agită timp de 10 minute. Se adaugă în picături pinacolbor (7,95 ml, 53,1 mmol) în THF (20 ml) și soluția galbenă tulbure se agită timp de 48 de ore. Amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană cu silicagel (0-100% DCM/heptan) pentru a rezulta compusul 481 ca un ulei incolor (7.2 g, 51%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (dd, J = 8.68, 6.11 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 10.70, 2.63 Hz, 1H) 6.87 (dt, J = 1.00 Hz, 1H) 3.84 - 3.99 (m, 4H) 1.29 (d, J = 1.00 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 1.00 Hz, 14H). LCMS APCI m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

La compusul 481 (5,7 g, 17,69 mmol) și 2-amino-3-brompiridină (6,12 g, 35,40 mmol) în toluen (300 ml) și apă (60 ml) se adaugă $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (248 mg, 1,11 mmol) și cataCXium A (793 mg, 2,21 mmol), urmat de CsF (6,72 g, 44,20 mmol). Amestecul de reacție bifazic se agită la 120°C timp de 48 ore. LCMS indică doar 20% conversie până la produsul dezirabil. Amestecul de reacție se răcește și stratul organic se extrage. Stratul apos se extrage în continuare cu DCM și straturile organice combinate se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-75% DCM/heptan) pentru a obține compusul 482 sub forma unui ulei brun (401 mg, 8%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, J = 5.01, 1.71 Hz, 1H) 7.91 (dd, J = 8.80, 6.11 Hz, 1H) 7.15 - 7.23 (m, 2H) 6.97 (ddd, J = 8.68, 7.70, 2.57 Hz, 1H) 6.58 (dd, J = 7.21, 5.01 Hz, 1H) 5.21 (brs., 2H) 4.04 - 4.17 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.01 (dd, J = 13.88, 4.34 Hz, 1H) 2.33 (dd, J = 13.88, 11.07 Hz, 1H) 1.16 (d, J = 6.85 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS APCI m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

Compusul 482 (720 mg, 2,50 mmol) se agită în DMF (20 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei. Se adaugă NBS (494 mg, 2,75 mmol) și reacția se agită timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se distribuie între EtOAc și soluția apoasă saturată de NaHCO_3 . Straturile organice se usucă (Na_2SO_4), se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-75% acetat de etil/heptan) pentru a obține compusul 483 ca un ulei brun (558 mg, 61%). (558 mg, 61%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.93 (dd, J = 8.80, 6.11 Hz, 1H) 7.33 (d, J = 2.32 Hz, 1H) 7.17 (dd, J = 10.39, 2.57 Hz, 1H) 6.98 (ddd, J = 8.68, 7.70, 2.57 Hz, 1H) 5.34 (brs., 2H) 4.08 (m, J = 1.50 Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.00 (dd, J = 13.94, 4.16 Hz, 1H) 2.27 (dd, J = 13.82, 11.37 Hz, 1H) 1.17 (d, J = 6.85 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 366/368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5:

Compusul 483 (478 mg, 1,30 mmol), compusul 47 (857 mg, 2,60 mmol), bis (pinacolato)dibor (1 g, 3,91 mmol), fluorură de cesiu (989 mg, 6,51 mmol) și $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (33,9 mg, 0,065 mmol) se combină în THF/apă (70 ml/7 ml) și amestecul se degazează cu azot. Amestecul de reacție se încălzește la 100°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează și reziduul se dizolvă în EtOAc. Straturile organice se spală cu apă, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează, se obține un ulei galben. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan), se obține compusul 484 ca un ulei auriu (495 mg, 71%). LCMS APCI m/z 537 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 6:

Compusul 484 (495 mg, 0,922 mmol) și hidroxidul de sodiu (192 mg, 4,80 mmol) se agită în apă (4,0 ml) și metanol (20 ml) timp de 10 ore la 40°C. Amestecul de reacție se concentrează și se acidulează până la pH 5 cu 1M AcOH. Amestecul de reacție se extrage în EtOAc, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează pentru a obține compusul 485 ca o substanță solidă brună (430 mg 90% - se observa circa 10-15% din amidă, care rezultă din hidroliza cianului). LCMS APCI *m/z* 523 [M + H]⁺.

Etapa 7:

Compusul 485 (430 mg, 0,823 mmol) se agită în HCl 4M în dioxan (2,06 ml) și DCM (10 ml) la temperatura camerei timp de 2 ore. Soluția brună se concentrează și se azeotropează cu toluen pentru a obține compusul 486 ca o substanță solidă de culoare brună, care se utilizează direct în etapa următoare. LCMS APCI *m/z* 423 [M + H]⁺.

Etapa 8:

O soluție de compus 486 (0,823 mmol admisibili) sub formă de sare de HCl și DIEA (2,30 ml, 13,20 mmol) în DMF (10 ml) se adaugă prin picurare la o soluție de HATU (438 mg, 1,15 mmol) în DMF (15 ml) la 0°C timp de 1 oră, folosind o seringă cu piston. După adăugare, soluția transparentă de culoare galbenă se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se adaugă apă. Amestecul se extrage în EtOAc (3x) și straturile organice combinate se spală cu 1M Na₂CO₃ apos (5x), 10% NH₄OH apos, apă și soluție salină saturată, se usucă (Na₂SO₄) și se evaporă cu formarea unei spume brune. Purificarea prin HPLC inversă rezultă cu Exemplul 61 (81 mg, 24%) sub formă de o substanță solidă de nuanță crem și Exemplul 62 (15 mg, 4%) care rezultă din hidroliza amidă, de asemenea, sub formă de o substanță solidă de nuanță crem.

Exemplul 61 (81 mg, 24%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (brs, 1H) 7.39 (dt, *J* = 1.00 Hz, 1H) 7.28 (dd, *J* = 1.00 Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.02 (dt, *J* = 1.00 Hz, 1H) 6.11 (b s, 2H) 4.42 (d, *J* = 14.31 Hz, 1H) 4.24 (d, *J* = 1.00 Hz, 1H) 4.0 (s, 3H) 3.61 (bs, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.89 - 2.96 (m, 1H) 2.64 (bd, *J* = 1.00 Hz, 1H) 1.35 (d, *J* = 6.48 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 405 [M+H]⁺.

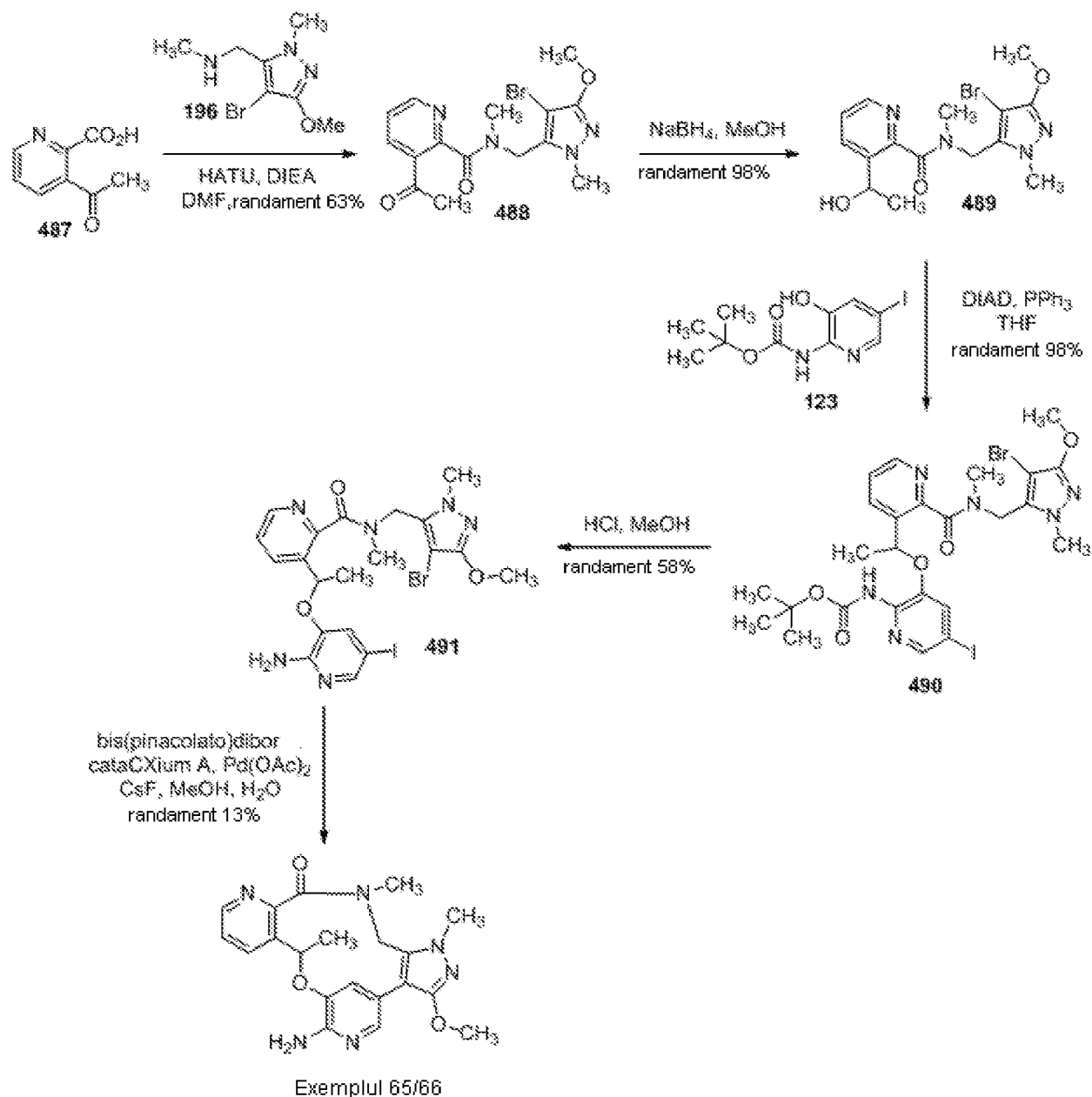
Exemplul 62 (15 mg, 4%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 - 7.90 (m, 3H) 7.24 - 7.40 (m, 2H) 7.08 (s, 1H) 6.94 - 7.04 (m, 1H) 5.81 (bs, 2H) 4.29 (d, *J* = 13.82 Hz, 1H) 4.11 (d, *J* = 13.82 Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 3.61 (bs, 1H) 2.87 - 3.07 (m, 4H) 2.56 - 2.75 (m, 2H) 1.35 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 423 [M+H]⁺.

68 mg de Exemplu 61 se supune separării chirale prin SFC, se obțin ambii enantiomeri ai compusului din titlu. Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând o coloană Regis Whelk-01 (R,R) (coloană de 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂ sub 140 bari. Debitul fluxului de 3 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 3.46 minute și Rt(Picul 2) = 4.76 minute.

Exemplul 63 (Picul 1): 25.0 mg, >99% ee (-). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (brs, 1H) 7.39 (dt, *J* = 1.00 Hz, 1H) 7.28 (dd, *J* = 1.00 Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.02 (dt, *J* = 1.00 Hz, 1H) 6.11 (b s, 2H) 4.42 (d, *J* = 14.31 Hz, 1H) 4.24 (d, *J* = 1.00 Hz, 1H) 4.0 (s, 3H) 3.61 (bs, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.89 - 2.96 (m, 1H) 2.64 (bd, *J* = 1.00 Hz, 1H) 1.35 (d, *J* = 6.48 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 405 [M+H]⁺.

Exemplul 64 (Picul 2): 24.8 mg, 98% ee (+). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (brs, 1H) 7.39 (dt, *J* = 1.00 Hz, 1H) 7.28 (dd, *J* = 1.00 Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.02 (dt, *J* = 1.00 Hz, 1H) 6.11 (b s, 2H) 4.42 (d, *J* = 14.31 Hz, 1H) 4.24 (d, *J* = 1.00 Hz, 1H) 4.0 (s, 3H) 3.61 (bs, 1H) 2.97 (s, 3H) 2.89 - 2.96 (m, 1H) 2.64 (bd, *J* = 1.00 Hz, 1H) 1.35 (d, *J* = 6.48 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 405 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)-pirazol[4,3-*g*]pyrido[2,3-*l*][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 65 și 66)



Etapa 1:

O suspensie de compus 487 (965 mg, 5,84 mmol) și compusul 196 (580 mg, 5,84 mmol) în DMF (40 ml) se agită într-o atmosferă de azot. Se adaugă DIEA (3,05 ml, 17,5 mmol) și suspensia se transformă într-un gel dens. Se adaugă HATU (2,890 mg, 7,60 mmol) și reacția se agită timp de 14 ore. În acest timp substanța solidă se dizolvă lent cu formarea unei soluții transparente de culoare cafenie. Amestecul de reacție se concentrează și reziduul se dizolvă în EtOAc. Extractul organic se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 și se usucă (Na_2SO_4). Straturile organice se filtrează, se concentrează și reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-4% MeOH/DCM), se obține compusul 488 sub forma unei substanțe solide de nuanță crem (1400 mg, 63%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (dd, $J = 4.93, 1.39$ Hz, 1H) 8.11 (dd, $J = 8.08, 1.52$ Hz, 1H) 7.43 (dd, $J = 7.83, 4.80$ Hz, 1H) 4.87 (m, 2H) 4.80-3.95 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 2.59 (s, 3H). LCMS APCI m/z 381/383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2

O suspensie de compus 488 (1324 mg, 3.473 mmol) în MeOH (60 ml) se agită la temperatura camerei într-o atmosferă de azot. Se adaugă NaBH₄ (144 mg, 3,82 mmol), reacția decurge cu degajare viguroasă de gaz și formare de o soluție transparentă și incoloră. Amestecul de reacție se agită timp de încă 2 ore, se concentrează și reziduul se dizolvă în DCM. Faza organică se spală cu apă, se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează pentru a obține compusul 489 sub forma unei substanțe solide de culoare albă (1300 mg, 98%). LCMS APCI *m/z* 382/385 [M + H]⁺.

Etapa 3

La compusul 489 (650 mg, 1,70 mmol) și compusul 123 (570 mg, 1,70 mmol) în THF (40 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei se adaugă trifenilfosfină (489 mg, 1,87 mmol), urmată de adăugarea în picături a unei soluții de DIAD (0,37 ml, 1,87 mmol) în THF (4 ml), rezultă o soluție de culoare galbenă. Amestecul de reacție se agită timp de 14 ore, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (50% DCM/EtOAc), se obține compusul 490 sub forma unei substanțe solide de culoare albă (1800 mg, 151%). RMN (CDCl₃) indică că substanța solidă reprezintă un amestec 1:2 de produs necesar și PPh₃=O. Astfel 1,800 mg de amestec este echivalent cu 1008 mg de produs, randament 85%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (dd, *J* = 4.71, 1.53 Hz, 1H) 8.18 (d, *J* = 1.83 Hz, 1H) 7.86 (dd, *J* = 7.95, 1.47 Hz, 1H) 7.37 (dd, *J* = 8.07, 4.77 Hz, 1H) 7.34 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H) 5.63 (q, *J* = 6.40 Hz, 1H) 4.80 - 5.02 (m, 2H) 3.97 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 2.86 (s, 3H) 1.74 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H) 1.57 (s, 9H). LCMS APCI *m/z* 700/703 [M+H]⁺.

Etapa 4

La o soluție de compus 490 (1800 mg, 1,40 mmol teoretic) în MeOH (30 ml) se adaugă HCl 4M în dioxan (3,6 ml), rezultând o soluție care se agită la temperatura camerei timp de 15 ore. Amestecul de reacție se concentrează, se formează o substanță solidă lipicioasă de nuanță crem. Aceasta se suspendează în DCM și se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ cu formarea unei baze libere. Straturile organice se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-100% EtOAc/DCM), se obține compusul 491 sub formă de spumă crem (500 mg, 58%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (dd, *J* = 4.77, 1.59 Hz, 1H) 7.86 (dd, *J* = 8.07, 1.47 Hz, 1H) 7.81 (d, *J* = 1.71 Hz, 1H) 7.37 (dd, *J* = 7.95, 4.77 Hz, 1H) 7.05 (d, *J* = 1.59 Hz, 1H) 5.56 (q, *J* = 6.40 Hz, 1H) 4.80 - 5.00 (m, 2H) 4.76 (bs, 1H) 3.97 (s, 3H) 3.84 - 3.90 (m, 3H) 2.84 (s, 3H) 1.71 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 601/602 [M+H]⁺.

Etapa 5

Compusul 491 (500 mg, 0,832 mmol), bis (pinacolato)dibor (1,070 mg, 4,16 mmol), cataCXium A (60 mg, 0,166 mmol), fluorură de cesiu (638 mg, 4,16 mmol) și acetat de paladiu (19 mg, 0,830 mmol) în apă (20 ml) metanol (200 ml) se încălzește la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează și se împarte între apă și EtOAc. Substanțele organice se usucă (Na₂SO₄), se concentrează până la un ulei galben, care se purifică prin HPLC preparativă cu fază inversă, se obține Exemplul 65 și Exemplul 66 ca o pulbere albă (43 mg, 13%). (43 mg, 13%).

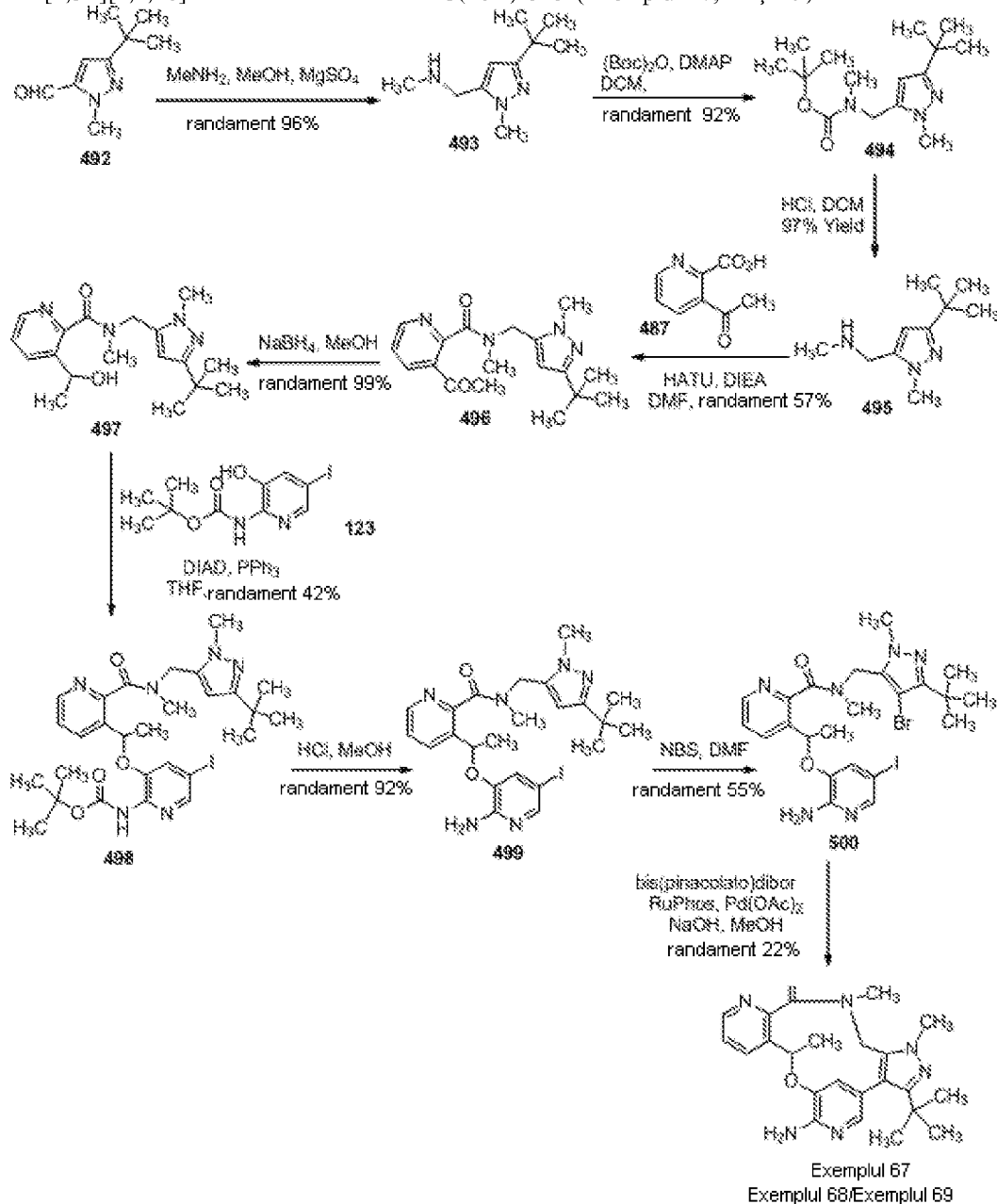
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, *J* = 4.67, 1.39 Hz, 1H) 8.15 (dd, *J* = 8.08, 1.26 Hz, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 2H) 6.75 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H) 5.73 (s, 2H) 5.56 (d, *J* = 6.32 Hz, 1H) 4.59 (d, *J* = 15.66 Hz, 1H) 4.01 (d, *J* = 15.41 Hz, 1H) 3.83 (d, *J* = 7.58 Hz, 5H) 3.0 (s, 3H) 1.69 (d, *J* = 6.32 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 395 [M+H]⁺.

O probă de 43 mg se supune separării chirale prin SFC se obține ambii enantiomeri ai compusul din titlu. Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând colana Regis Whelk-01 (R,R) (coloană de 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor de 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂ sub 140 bari. Debitul fluxului de 3 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 5.77 minute și Rt(Picul 2) = 7.01 minute.

Exemplul 65 (Picul 1): 12 mg, 99% ee (-). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, *J* = 4.67, 1.39 Hz, 1H) 8.15 (dd, *J* = 8.08, 1.26 Hz, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 2H) 6.75 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H) 5.73 (s, 2H) 5.56 (d, *J* = 6.32 Hz, 1H) 4.59 (d, *J* = 15.66 Hz, 1H) 4.01 (d, *J* = 15.41 Hz, 1H) 3.83 (d, *J* = 7.58 Hz, 5H) 3.0 (s, 3H) 1.69 (d, *J* = 6.32 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 395 [M+H]⁺.

Exemplul 66 (Picul 2): 15 mg, 97% ee (+). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (dd, *J* = 4.67, 1.39 Hz, 1H) 8.15 (dd, *J* = 8.08, 1.26 Hz, 1H) 7.43 - 7.54 (m, 2H) 6.75 (d, *J* = 1.26 Hz, 1H) 5.73 (s, 2H) 5.56 (d, *J* = 6.32 Hz, 1H) 4.59 (d, *J* = 15.66 Hz, 1H) 4.01 (d, *J* = 15.41 Hz, 1H) 3.83 (d, *J* = 7.58 Hz, 5H) 3.0 (s, 3H) 1.69 (d, *J* = 6.32 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 395 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-3-*tert*-butil-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*g*]pirdo[2,3-*l*][1,4,10]oxadiazaciclotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 67, 68 și 69)



Etapa 1:

- 5 Compusul 492 (2000 mg, 12,03 mmol) în MeOH (50 ml) se agită într-o atmosferă de azot cu 33% metilamină în EtOH (1,80 ml, 5,09 mmol). Se adaugă MgSO_4 anhidru (3000 mg) și reacția se agită timp de încă 1,5 ore. Balonul de reacție se răcește într-o baie de gheață și se adaugă NaBH_4 (546 mg, 14,40 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 14 ore, se concentrează și se repartizează între apă și DCM. Faza organică se separă și faza apoasă se extrage în continuare cu DCM (x 2). Substanțele organice
- 10 combinate se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează, se obține compusul 493 ca un ulei incolor (2,100 mg, 96%). LCMS APCI m/z 182 [M + H]⁺.

Etapa 2:

- 15 La o soluție de compus 493 (2100 mg, 11,58 mmol) în diclormetan (60 ml) se adaugă DMAP (283 mg, 2,32 mmol), urmat de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4040 mg, 18,50 mmol), rezultă o soluție de culoare galbenă. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și apoi solventul se elimină sub presiune redusă, se formează un ulei galben. Amestecul de reacție se purifică prin cromatografie pe

coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan), se obține compusul 494 ca un ulei incolor (3000 mg, 92%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.97 (s, 1H) 4.40 (s, 2H) 3.77 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 9H). LCMS APCI m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Etapa 3:

La o soluție de compus 494 (3800 mg, 13,50 mmol) în DCM (50 ml) se adaugă HCl 4M în dioxan (34 ml, 135 mmol) și reacția se agită timp de 2 ore. În acest moment amestecul de reacție se face turbid și se adaugă MeOH, se formează o soluție transparentă, care se agită timp de încă 2 ore. Amestecul de reacție se concentrează, se obține o substanță solidă de nuanță crem, care se suspendează în heptan, se filtrează și se usucă, se obține compusul 495 sub forma unei substanțe solide (3318 mg, 97%).

10

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 - 9.49 (m, 1H) 6.29 - 6.39 (m, 1H) 4.15 (t, 2H) 3.79-3.83 (m, 3H) 2.54 (t, 3H) 1.17 - 1.23 (m, 9H). LCMS APCI m/z 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Etapa 4:

La o suspensie de compus 495 (965 mg, 5,84 mmol) și compus 487 (1,490 mg, 5,84 mmol) în DMF (40 ml), într-o atmosferă de azot, se adaugă DIEA (3,05 ml, 17,5 mmol) pentru a se obține o soluție transparentă de culoare cafenie. Se adaugă HATU (2890 mg, 7,60 mmol) și reacția se agită timp de 16 ore. Amestecul de reacție se concentrează și reziduul se dizolvă în acetat de etil. Straturile organice se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO_3 , se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează, se obține un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-4% MeOH/DCM), se obține compusul 496 sub forma unei substanțe solide brune (1100 mg, 57%).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (dd, $J = 4.83, 1.53$ Hz, 1H) 8.11 (dd, $J = 7.95, 1.59$ Hz, 1H) 7.44 (dd, $J = 7.89, 4.83$ Hz, 1H) 6.17 (s, 1H) 4.81 (s, 2H) 3.93 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 1.32 (s, 9H). LCMS APCI m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Etapa 5:

La o soluție de compus 496 (1100 mg, 3,349 mmol) în MeOH (20 ml), într-o atmosferă de azot, se adaugă borhidru de sodiu (152 mg, 4,02 mmol) în porții. Se observă o degajare viguroasă de gaz și amestecul de reacție se transformă rapid într-o soluție galbenă. Amestecul de reacție se agită timp de o oră, se concentrează și reziduul se dizolvă în DCM. Soluția organică se spală cu apă, se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează, se obține compusul 497 (1100 mg, 99%).

30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (dd, $J = 4.71, 1.65$ Hz, 1H) 7.90 (dd, $J = 7.83, 1.47$ Hz, 1H) 7.37 (m, $J = 7.90, 4.70$ Hz, 1H) 4.88 - 4.99 (m, 1H) 4.82 (q, $J = 1.00$ Hz, 2H) 3.92 (s, 3H) 2.86 (s, 3H) 1.55 (d, $J = 6.60$ Hz, 3H) 1.30 (s, 9H). LCMS APCI m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Etapa 6:

La o soluție de compus 497 (1100 mg, 3,329 mmol) și compus 123 (1,120 mg, 3,33 mmol) în THF (40 ml), într-o atmosferă de azot, la temperatura camerei se adaugă trifenilfosfină (960 mg, 3,66 mmol) urmată de adăugarea în picături a unei soluții de DIAD (0,72 ml, 3,66 mmol) în THF (5 ml), rezultă o soluție de culoare galbenă. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 20 ore, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (50:50 DCM/EtOAc), se obține compusul 498 sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă (900 mg, 42%).

40

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 4.65, 1.47$ Hz, 1H) 8.18 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H) 7.85 (dd, $J = 8.01, 1.41$ Hz, 1H) 7.37 (dd, $J = 7.95, 4.77$ Hz, 1H) 7.27-7.33 (m, 3H) 6.14 (s, 1H) 5.62 (q, $J = 6.50$ Hz, 1H) 4.67-5.01 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 2.82-2.89 (m, 3H) 1.75 (d, $J = 6.36$ Hz, 3H) 1.57 (s, 9H) 1.29 (s, 9H). LCMS APCI m/z 649 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45

50

Etapa 7:

La o soluție de compus 498 (900 mg, 1,39 mmol) în MeOH (30 ml) se adaugă HCl 4M în dioxan (3,6 ml), se formează o soluție galbenă, care se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție se concentrează pentru a da un ulei, care se împarte între DCM și soluție apoasă saturată de NaHCO_3 . Faza organică se separată și faza apoasă se extrage în continuare cu DCM (3x). Substanțele organice combinate se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează pentru a obține compusul 499 sub formă de spumă aurie (700 mg, 92%).

55

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (dd, $J = 4.71, 1.53$ Hz, 1H) 7.85 (dd, $J = 8.07, 1.47$ Hz, 1H) 7.80 (d, $J = 1.59$ Hz, 1H) 7.64 - 7.72 (m, 2H) 7.03 (d, $J = 1.59$ Hz, 1H) 6.14 (s, 1H) 5.55 (q, $J = 6.40$ Hz, 1H)

4.94 (d, $J = 15.16$ Hz, 1H) 4.69-4.82 (m, 3H) 3.92 (s, 3H) 2.85 (s, 3H) 1.71 (d, $J = 6.36$ Hz, 3H) 1.29 (s, 9H). LCMS APCI m/z 549 $[M+H]^+$.

Etapă 8:

- 5 Compusul 499 (650 mg, 1,18 mmol) și NBS (234 mg, 1,30 mmol) în DMF (20 ml) se agită într-o atmosferă de azot timp de 1 oră. Amestecul de reacție se concentrează și distribuie între EtOAc și soluția apoasă saturată de NaHCO_3 . Substanțele organice se usucă (Na_2SO_4), se concentrează cu formarea unui ulei brun, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-4% MeOH/DCM) pentru a se obține compusul 500 sub forma unei spume brune (411 mg, 55% - LCMS indică prezența impurității dibrom). LCMS APCI m/z 581/583. $[M+H]^+$.

Etapă 9:

- 15 Compusul 500 (370 mg, 0,590 mmol), bis(pinacolato)dibor (454 mg, 1,77 mmol), RuPhos (36 mg, 0,074 mmol) și acetat de paladiu (8,3 mg, 0,037 mmol) în NaOH 1M (3 ml) și metanol (35 ml) se încălzesc la 100°C timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se împarte între apă și EtOAc. Substanțele organice se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează, se formează un ulei galben, care se purifică prin HPLC preparativă, rezultă Exemplul 67 sub forma unei substanțe solide albe (55 mg, 22%).

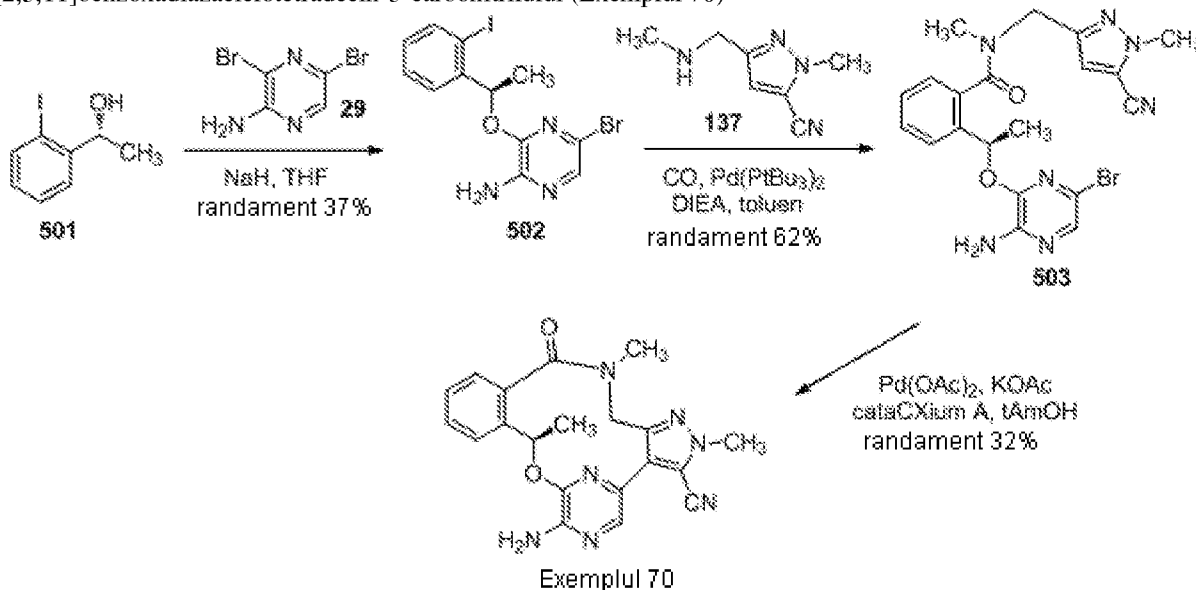
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (dd, $J = 4.66, 1.64$ Hz, 1H) 8.21 (dd, $J = 8.06, 1.51$ Hz, 1H) 7.40 (dd, $J = 8.06, 4.53$ Hz, 1H) 7.33 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 6.85 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H) 5.72 (q, $J = 6.30$ Hz, 1H) 5.49 (s, 2H) 4.43 (d, $J = 15.36$ Hz, 1H) 3.97 (d, $J = 15.11$ Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.73 (d, $J = 1.00$ Hz, 3H) 1.23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

- 25 50 mg de Exemplul 67 se supune separării chirale prin SFC, se obțin ambii enantiomeri ai compusului din titlu. Separarea analitică chirală prin SFC se realizează utilizând coloană Regis Whelk-01 (R,R) (coloană de 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor de 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO_2 sub 140 bari. Debitul fluxului de 3 ml/min rezultă cu $R_{t(\text{Picul } 1)} = 4.87$ minute și $R_{t(\text{Picul } 2)} = 6.99$ minute. Fiecare pic se echilibrează rapid până la un amestec 90:10 de atropizomeri.

- 30 **Exemplul 68** (Picul 1): 12 mg, 95% ee (-). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (dd, $J = 4.66, 1.64$ Hz, 1H) 8.21 (dd, $J = 8.06, 1.51$ Hz, 1H) 7.40 (dd, $J = 8.06, 4.53$ Hz, 1H) 7.33 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 6.85 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H) 5.72 (q, $J = 6.30$ Hz, 1H) 5.49 (s, 2H) 4.43 (d, $J = 15.36$ Hz, 1H) 3.97 (d, $J = 15.11$ Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.73 (d, $J = 1.00$ Hz, 3H) 1.23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

- 30 **Exemplul 69** (Picul 2): 13 mg, 95% ee (+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (dd, $J = 4.66, 1.64$ Hz, 1H) 8.21 (dd, $J = 8.06, 1.51$ Hz, 1H) 7.40 (dd, $J = 8.06, 4.53$ Hz, 1H) 7.33 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 6.85 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H) 5.72 (q, $J = 6.30$ Hz, 1H) 5.49 (s, 2H) 4.43 (d, $J = 15.36$ Hz, 1H) 3.97 (d, $J = 15.11$ Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 1.73 (d, $J = 1.00$ Hz, 3H) 1.23 (s, 9H). LCMS APCI m/z 421 $[M+H]^+$.

- 35 Prepararea (10R)-7-amino-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3- h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 70)



Etapa 1:

La o soluție răcită cu gheață de compus 501 (1593 mg, 6.422 mmol) în THF (30 ml), într-o atmosferă de azot, se adaugă NaH (282 mg, 7.06 mmol, 60% dispersie), se formează o suspensie de culoare albă, cu degajare foarte lentă de gaz. Suspensia se agită timp de 30 minute și apoi se adaugă o soluție de compus 29 (1,620 mg, 6.42 mmol) în THF (8 ml) prin picurare. Soluția portocaliu deschisă se încălzește până la 50°C timp de 48 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se împarte între EtOAc și soluție salină saturată. Substanțele insolubile se filtrează și se separă substanțele organice, stratul apos se extrage suplimentar cu acetat de etil. Substanțele organice combinate se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (DCM) se formează compusul 502, (R)-5-brom-3-(1-(2-iodfenil)etoxi)pirazin-2-amină, ca un ulei galben pal (1000 mg, 37%). LCMS APCI m/z 419/421 [m + H]⁺.

Etapa 2:

Un amestec de compus 502 (1000 mg, 2.381 mmol), compus 137 (692 mg, 3.10 mmol), DIEA (1.66 ml, 9.52 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (124 mg, 0.238 mmol) în toluen (25 ml) se agită la 85°C sub 4 bari CO timp de 2 ore. Amestecul de reacție se concentrează pentru a da un ulei roșu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-25% acetat de etil/heptan), se obține compusul 503, (R)-2-(1-(3-amino-6-brompirazin-2-iloxi)etil)-N-((5-cian-1-metil-1H-pirazol-3-il)-metil)-N-metilbenzamidă, ca un ulei galben pal (689 mg, 62%)

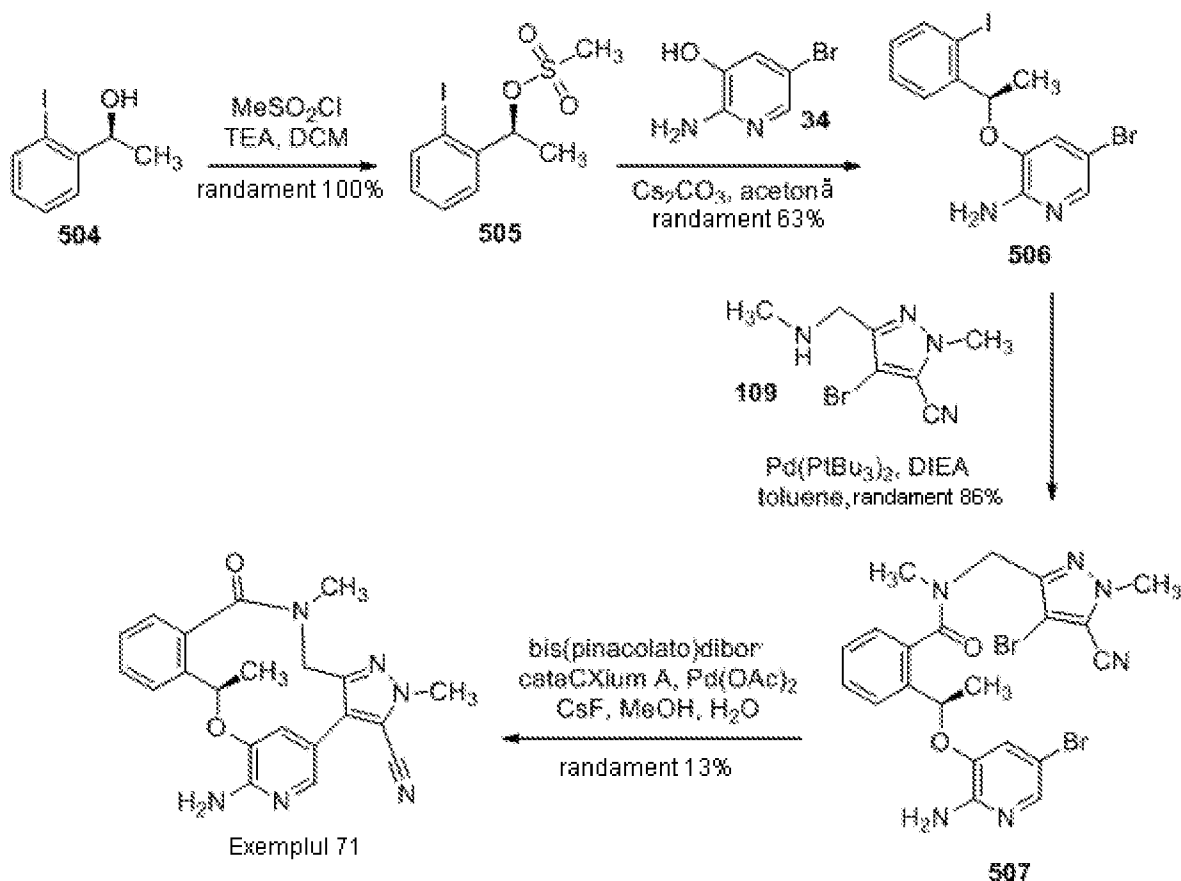
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.43 (dt, J = 1.00 Hz, 1H) 7.35 (m, 1H) 7.21-7.29 (m, 1H) 6.92-7.09 (m, 1H) 6.28 (bs, 2H) 6.10 (q, J = 1.00 Hz, 1H) 4.70 (bs, 2H) 3.97 (s, 3H) 2.86 (bs, 3H) 1.61 (d, J = 6.55 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 470/472 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Compusul 503 (689 mg, 1.46 mmol), KOAc (733 mg, 7.47 mmol) și cataCXium A (163 mg, 0.440 mmol) se combină în alcool terț-amilic (30 ml) și se barbotează cu azot prin soluție, apoi se adaugă Pd(OAc)₂ (49 mg, 0.220 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la 120°C timp de 3 ore în cuptor cu microunde. Amestecul de reacție se concentrează și distribuie între apă și EtOAc. Substanțele insolubile se filtrează și substanțele organice se usucă (Na₂SO₄), se formează produsul brut ca un ulei galben, care se purifică prin HPLC preparativă pentru a da macrociclul ca o spumă galbenă. Acesta se suspendează în apă timp de 30 minute după care se filtrează, se spală în continuare cu apă și se usucă sub vid peste noapte pentru a da Exemplul 70 (185 mg, 32%) sub forma unei pulberi de culoare galbenă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (s, 1H) 7.65 (d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.39-7.46 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 2H) 6.73 (bs, 2H) 5.91 (q, J = 6.50 Hz, 1H) 4.38 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 4.28 (d, J = 1.00 Hz, 1H) 4.03 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 1.65 (d, J = 6.60 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 390 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 71)



Etapa 1:

La o soluție răcită de compus 504 (1283 mg, 5,172 mmol) și trietilamină (1,44 ml, 10,30 mmol) în DCM (15 ml), într-o atmosferă de azot, se adaugă lent în picături clorură de metansulfonil (0,60 ml, 7,76 mmol), rezultă o suspensie de nuanță crem. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 15 ore. Amestecul de reacție se spală cu 1M HCl apos și soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Substanțele organice se usucă (Na₂SO₄) și se concentrează pentru a obține compusul 505 sub forma unui ulei de culoare portocalie (1,704 mg, 100%), care se folosește direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 2:

Compusul 34 (815 mg, 4,31 mmol) și compusul 505 (1,687 mg, 5,172 mmol) se agită la 50°C în acetonă (50 ml) cu carbonat de cesiu (2,810 mg, 8,62 mmol) timp de 6 ore. Amestecul de reacție se filtrează și substanțele solide se spală cu acetonă. Filtratul se concentrează pentru a da un reziduu de culoare întunecată, care se purifică prin cromatografie pe coloană cu silicagel (0-25% EtOAc/heptani), se obține compusul 506 sub forma unui ulei de culoare portocalie (1144 mg, 63%). LCMS APCI m/z 418/420 [M + H]⁺.

Etapa 3:

Un amestec de compus 506 (1144 mg, 1,60 mmol), compus 109 (447 mg, 1,68 mmol), DIEA (1,14 ml, 6,55 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (86 mg, 0,164 mmol) în toluen (20 ml) se încălzește până la 85°C în atmosferă de 4 bar CO timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează, se formează un ulei roșu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-100% acetat de etil/heptan), se obține compusul 507 sub forma unei substanțe solide galbene (770 mg, 86%). RMN (CDCl₃) indică prezența de rotameri. LCMS APCI m/z 548/550 [M + H]⁺.

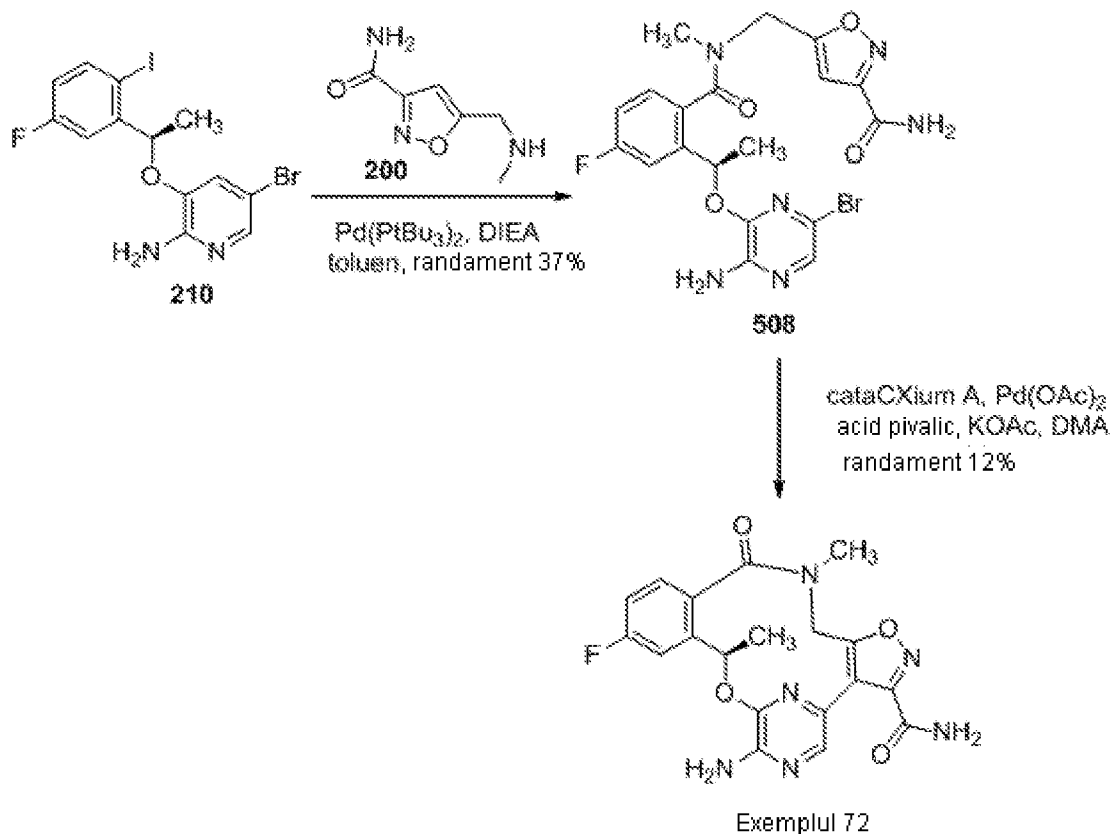
Etapa 4:

Compusul 507 (770 mg, 1,40 mmol), bis(pinacolato)dibor (1,800 mg, 7,02 mmol), cataCXium A (101 mg, 0,281 mmol), fluorură de cesiu (1,070 mg 7,02 mmol) și acetat de paladiu (32 mg, 0,14 mmol) în apă (10 ml) metanol (100 ml) se încălzește la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție apoi se concentrează

și se împarte între apă și EtOAc. Substanțele organice se usucă (Na_2SO_4) și se concentrează pentru a da un ulei galben, care se cromatografiază pe coloană pe silicagel (0-5% MeOH/DCM) și HPLC preparativă cu fază inversă. Materialul obținut se suspendează în heptan, se filtrează și se usucă în vid, se obține Exemplul 71 (43 mg, 13%) sub forma unei pulberi de culoare albă.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.72 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H) 7.57 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H) 7.44 (dt, $J = 1.00$ Hz, 1H) 7.29 - 7.39 (m, 2H) 6.83 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H) 6.11 (bs, 2H) 5.59 (q, $J = 6.30$ Hz, 1H) 4.45 (d, $J = 14.35$ Hz, 1H) 4.24 (d, $J = 14.10$ Hz, 1H) 4.03 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 1.69 (d, $J = 6.29$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacitetradecin-3-carboxamidei (Exemplul 72)



Etapa 1:

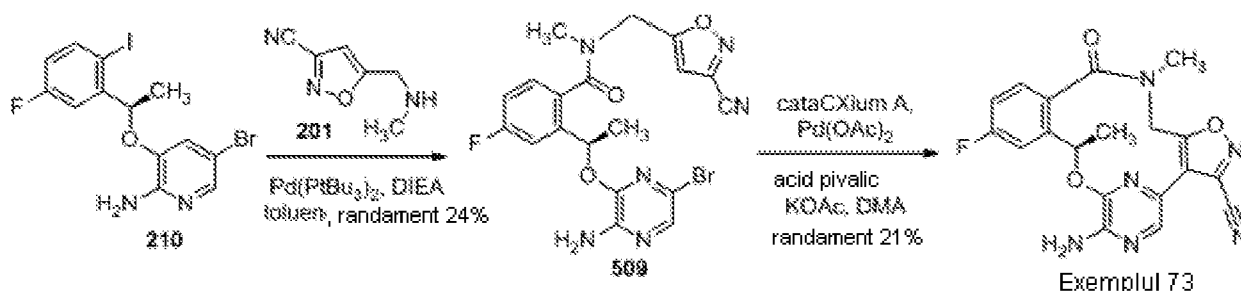
- 15 La compusul 210 (150 mg, 0,342 mmol) în toluen (10 ml) se adaugă compusul 200 (55,7 mg, 0,359 mmol), DIEA (0,238 ml, 1,37 mmol) și $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (17,7 mg, 0,034 mmol). Amestecul se încălzește într-un vas etanș la 85°C sub 4 bari CO timp de 16 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-40% acetat de etil/heptan - două coloane), se obține compusul 508 (62 mg, 37%) sub formă de gumă de culoare galbenă. LCMS APCI m/z 493 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2:

- 20 La compusul 508 (62,0 mg, 0,13 mmol) în DMA (2,5 ml) se adaugă KOAc (61,8 mg, 0,63 mmol), acid pivalic (3,9 mg, 0,038 mmol), cataCXium A (14,0 mg, 0,038 mmol) și $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,3 mg, 0,019 mmol). Amestecul se purjează cu azot și apoi se încălzește în cuptor cu microunde la 120°C timp de 1 oră. În amestecul de reacție se adaugă apă și se extrage cu acetat de etil (3x), se usucă (Na_2SO_4), se concentrează și se purifică prin HPLC cu fază inversă, se obține Exemplul 72 (6,48 mg, 12%) sub forma unei substanțe solide albe.

- 25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.52 (dd, $J = 10.03$, 2.57 Hz, 1 H) 7.41 (dd, $J = 8.50$, 5.69 Hz, 1 H) 7.20 (td, $J = 8.53$, 2.63 Hz, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 5.89 (dd, $J = 6.54$, 1.77 Hz, 1 H) 4.44 - 4.57 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 1.65 (d, $J = 6.48$ Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30

Prepararea (10*R*)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 73)



5

Etapa 1:

La o soluție de compus 210 (800 mg, 1,83 mmol) în toluen (50 ml) se adaugă compusul 360 (686 mg, 2,73 mmol), DIEA (1,27 ml, 7,30 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (95,4 mg, 0,183 mmol). Amestecul se încălzește într-un vas etanș la 85°C sub 4 bari CO timp de 16 ore. Amestecul de reacție se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-40% acetat de etil/heptan) se obține compusul 509 (212 mg, 24%) sub formă unei substanțe solide gălbui. LCMS APCI *m/z* 476 [M + H]⁺.

10

Etapa 2:

La o soluție de compus 509 (188 mg, 0,395 mmol) în DMA (7,92 ml) se adaugă KOAc (194 mg, 1,98 mmol), acid pivalic (12,3 mg, 0,119 mmol), cataCXium A (44,0 mg, 0,30 mmol) și Pd(OAc)₂ (13,2 mg, 0,059 mmol). După purjare cu azot, amestecul se încălzește într-un cuptor cu microunde la 120°C timp de 1 oră. Se adaugă apă și amestecul de reacție se extrage cu EtOAc (3x). Substanțele organice combinate se usucă (Na₂SO₄), se concentrează și se purifică prin HPLC cu fază inversă, se obține Exemplul 73 (32,12 mg, 21%) sub formă unei substanțe solide albe.

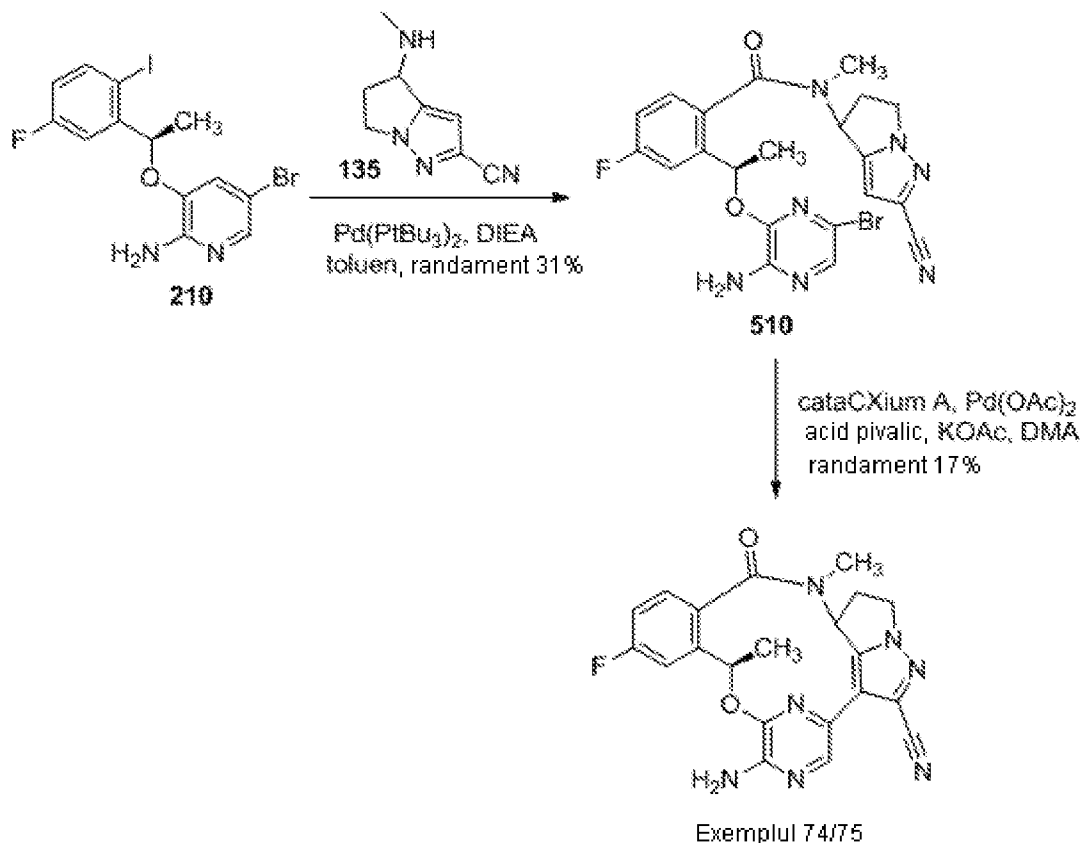
15

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, 1 H) 7.48 (dd, *J* = 10.03, 2.57 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J* = 8.50, 5.69 Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 6.93 (bs., 2 H) 5.85 (dd, *J* = 6.60, 1.59 Hz, 1 H) 4.54 - 4.69 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 1.65 (d, *J* = 6.48 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 395 [M+H]⁺.

20

Prepararea (9*R*)-6-amino-11-fluor-9,15-dimetil-14-oxo-9,14,15a,16,17-hexahidro-7,3-(azeno)-8-oxa-1,5,15,17a-tetraazabenz[11,12]ciclotetradeca[1,2,3-*cd*]pentalen-2-carbonitrilului (Exemplul 74 și 75)

25



Etapa 1:

La compusul 210 (250 mg, 0,571 mmol) în toluen (20 ml) se adaugă compusul 135 (140 mg, 0,685 mmol), DIEA (0,398 ml, 2,28 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (29,7 mg, 0,057 mmol). Amestecul se încălzește într-un vas etanș la 85°C sub 4 bari presiune de CO timp de 16 ore. Acesta se concentrează și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-70% acetat de etil/heptan), se obține compusul 510 (88 mg, 31%) sub formă de rășină incoloră. LCMS ES *m/z* 500 [M + H]⁺.

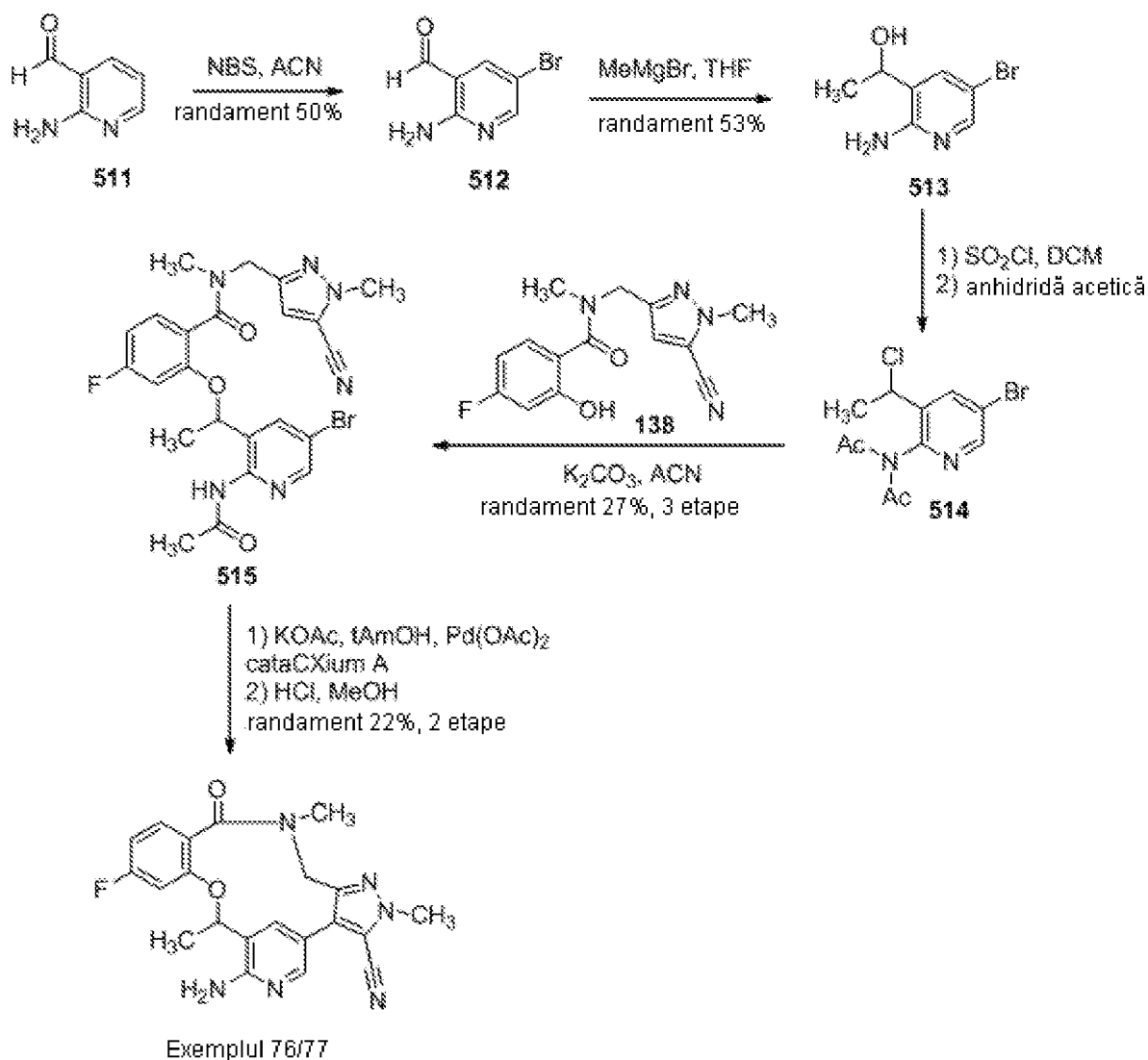
Etapa 2:

La o soluție de compus 510 (88 mg, 0,18 mmol) în alcool t-amilic (6 ml) se adaugă KOAc (86,4 mg, 0,88 mmol), cataCXium A (8,10 mg, 0,022 mmol) și Pd(OAc)₂ (8,1 mg, 0,022 mmol). După purjare cu azot, amestecul se încălzește într-un cuptor cu microunde la 140°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție se filtrează și se supune separării chirale prin SFC, se obține atât Exemplul 74, cât și Exemplul 75. Separarea chirală prin SFC se realizează utilizând coloana Chiralcel OD-H (coloană 21,2 mm x 250 mm, dimensiunea particulelor de 5 microni), eludare cu 34% metanol în CO₂ sub 100 bar. Debitul fluxului de 62 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 3.11 minute și Rt(Picul 2) = 4.80 minute.

Exemplul 74 (Picul 1): 4.97 mg, > 99% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1 H) 7.42 (dd, *J* = 9.60, 2.53 Hz, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.06 (td, *J* = 8.21, 2.53 Hz, 1 H) 6.83 (t, *J* = 8.72 Hz, 1 H) 6.59 - 6.67 (m, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 4.25 (td, *J* = 10.80, 7.20 Hz, 1 H) 3.06 - 3.21 (m, 1 H) 2.55 - 2.68 (m, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 1.69 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 420 [M+H]⁺.

Exemplul 75 (Picul 2): 7.44 mg, > 99% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1 H) 7.33 (dd, *J* = 9.60, 2.27 Hz, 1 H) 7.17 (dd, *J* = 8.46, 5.43 Hz, 1 H) 7.03 (td, *J* = 8.21, 2.27 Hz, 1 H) 5.80 (d, *J* = 5.56 Hz, 1 H) 5.35 (d, *J* = 8.84 Hz, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 4.44 - 4.56 (m, 1 H) 4.23 (t, *J* = 10.61 Hz, 1 H) 3.08 (dd, *J* = 14.02, 9.47 Hz, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.69 (dd, *J* = 14.15, 7.58 Hz, 1 H) 1.72 (d, *J* = 6.57 Hz, 3 H). LCMS ES *m/z* 420 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-2,9,16-trimetil-15-oxo-2,15,16,17-tetrahidro-9*H*-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][1,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 76 și 77)



Etapa 1:

Un amestec de compus 511 (1,0 g, 8,2 mmol) și NBS (1,5 g, 8,6 mmol) în acetonitril (16 ml) se încălzește în reflux timp de 1 oră. Amestecul de reacție se reduce până la jumătate din volum și substanțele solide se colectează prin filtrare, se obține compusul 512, 2-amino-5-brompiridin-3-carbaldehidă (820 mg, 50%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (s, 1 H) 8.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H).

Etapa 2:

La un amestec răcit (-50°C) de compus 512 (1,1 g, 5,4 mmol) în THF (36 ml) se adaugă prin picurare MeMgBr (3 M în Et_2O , 18 ml, 54 mmol), menținând $T < -40^\circ\text{C}$. Amestecul de reacție se agită la 50°C timp de 1 oră, apoi la 0°C timp de 1 oră, după care reacția se stinge cu clorură de amoniu apoasă saturată. Stratul apos se extrage cu Et_2O (3x) și straturile organice combinate se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează. Rezidul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silica gel, eludare cu DCM/MeOH (0-5%), se obține compusul 513, 1 (2-amino-5-brompiridin-3-il) etanol (630 mg, 53%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H) 5.95 (s, 2 H) 5.33 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H) 4.75 - 4.63 (m, 1 H) 1.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H).

Etapa 3:

La o soluție răcită (0°C) de compus 513 (260 mg, 1,2 mmol) în diclormetan (12 ml) se adaugă clorură de tionil (180 μl , 2,4 mmol). Baia de gheață se îndepărtează și după agitare timp de ~ 4 ore, soluția se

concentrează utilizând vid profund. Reziduul se dizolvă în anhidridă acetică și se încălzește până la 100°C peste noapte. Soluția se concentrează și se azeotropează cu toluen (2x), se obține compusul 514, N-acetil-N-[5-brom-3-(1-cloretil) piridin-2-il] acetamidă, care se utilizează direct în etapa următoare.

5 Etapa 4:

Un amestec de compus 514 (~ 1,2 mmol), de compus 138 (350 mg, 1,2 mmol) și carbonat de potasiu (830 mg, 6,0 mmol) în acetonitril (8,0 ml) se încălzește până la 60°C. După ~ 5 h amestecul de reacție se răcește și se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Materialul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu heptan/acetat de etil (0-100%), se obține compusul 515, 2-{1-[2-(acetilamino)-5-brompiridin-3-il]etoxi}-N-[(5-cian-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-4-fluor-N-metilbenzamidă (170 mg, 27% în 3 etape).

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (br. s., 1 H) 8.47 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.25 (dd, *J* = 6.8, 8.3 Hz, 1 H) 7.07 - 6.84 (m, 2 H) 6.83 - 6.69 (m, 1 H) 5.56 (q, *J* = 6.3 Hz, 1 H) 4.84 - 4.55 (m, 1 H) 4.31 (br. s., 1H) 3.98 (br. s., 3 H) 2.79 (br. s., 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H).
15 LCMS APCI *m/z* 529/531 [M+H]⁺.

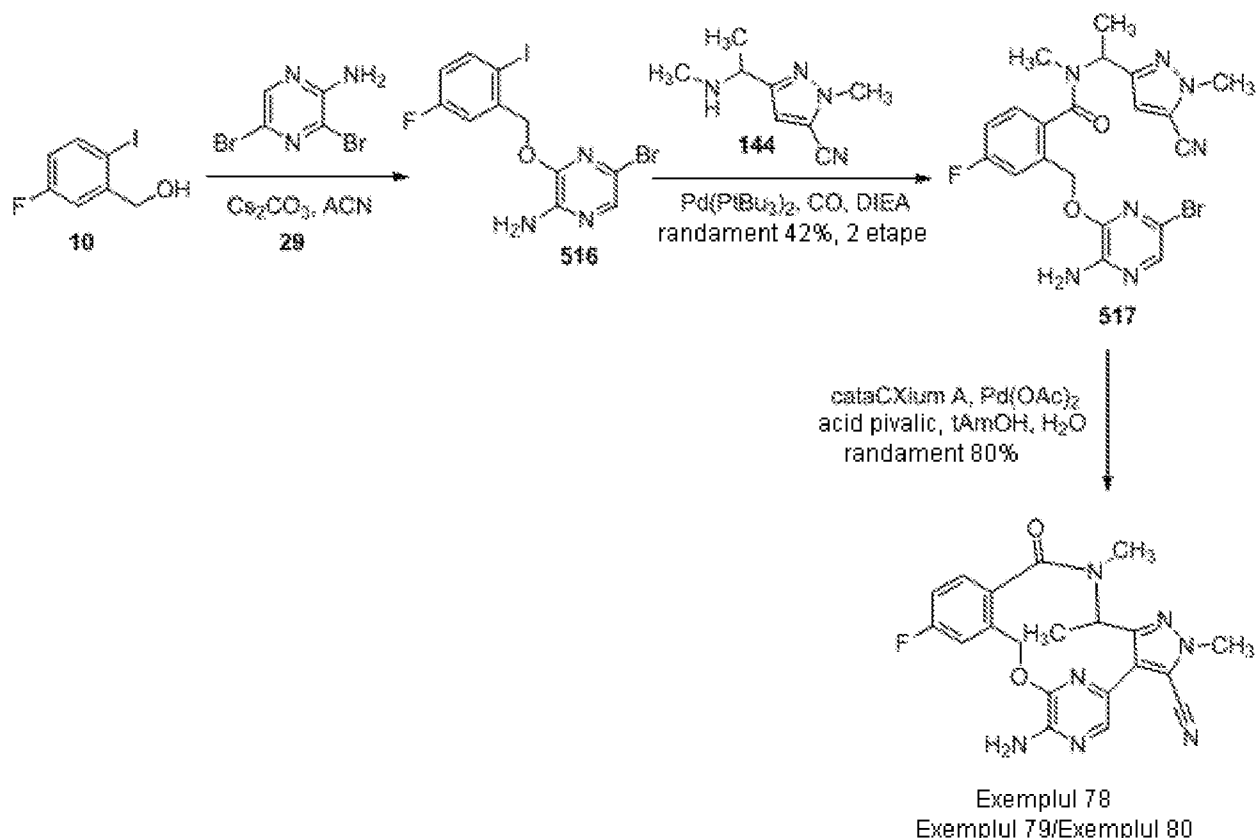
Etapa 5:

Intr-un flacon cu microunde se încarcă compusul 515 (120 mg, 0,23 mmol), KOAc (110 mg, 1,10 mmol) și tAmOH (2,3 ml). Amestecul se barbotează cu azot, apoi se adaugă acetat de paladiu (II) (5,2 mg, 0,023 mmol) și cataCXium A (17 mg, 0,045 mmol). Flaconul se etanșează și amestecul de reacție se iradiază în cuptorul cu microunde timp de 30 min la 150°C. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și soluție salină saturată, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, eludare cu DCM/MeOH (0-10%), se obține un compus intermediar protejat. Reziduul se dizolvă în metanol (1,0 ml), apoi se adaugă HCl (4 N în dioxan, 1,0 ml) și soluția se încălzește până la 50°C peste noapte. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc, se spală cu soluție apoasă saturată de NaHCO₃ (2x) și soluție salină saturată, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, eludare cu DCM/MeOH (0-6%), se obține un amestec de Exemplul 76 și Exemplul 77. Separarea chirală prin SFC se realizează utilizând o coloană Regis Whelk-01 (R, R) (coloană 4,6 mm x 100 mm, dimensiunea particulelor 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂ sub 140 bari. Debitul fluxului de 3 ml/min rezultă cu Rt(Picul 1) = 2.68 minute și Rt(Picul 2) = 4.65 minute.

Exemplul 76 (Picul 1): 10 mg (11%), > 99% ee. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H) 7.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H) 7.33 (dd, *J* = 6.9, 8.4 Hz, 1H) 7.21 (dd, *J* = 2.3, 11.3 Hz, 1H) 6.85 (dt, *J* = 2.0, 8.3 Hz, 1H) 6.26 (s, 2H) 5.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H) 4.30 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) 4.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H) 4.04 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 1.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 407 [M+H]⁺.

Exemplul 77 (Picul 2): 11 mg (11%), ~ 98% ee. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H) 7.33 (dd, *J* = 6.9, 8.4 Hz, 1 H) 7.21 (dd, *J* = 2.3, 11.3 Hz, 1 H) 6.85 (dt, *J* = 2.3, 8.3 Hz, 1 H) 6.26 (s, 2 H) 5.88 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H) 4.30 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H) 4.13 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 1.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 407 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-2,16,17-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 78, 79 și 80)



Etapa 1:

Un amestec de compus 10 [1,89 g, ~ 7,5 mmol, (conținând ~ 25% (5-fluor-2-brom-fenil)metanol)], compus 29 (2.28g, 9 mmol) și carbonat de cesiu (6.11g, 18.7 mmol) în acetonitril (7 ml) se încălzește la 80°C timp de 18 ore. Suspensia brută se adaugă la soluția salină saturată (~ 400 ml) și substanțele solide colorate ruginiu formate se colectează prin filtrare și se clătesc cu apă. Substanțele solide parțial uscate se introduc în acetonitril fierbinte (~ 200 ml) și se filtrează componentele insolubile întunecate fine, care ulterior se elimină. Filtratul se lasă la temperatura camerei peste noapte. Unele cristale se evidențiază în balon a doua zi. Supernatantul se elimină și se concentrează până la sec, se obține compusul 516 sub forma unei substanțe solide roșietice (2.822g), care utilizează ulterior fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (dd, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H) 7.05 (td, *J* = 8.65, 3.24 Hz, 1 H) 6.69 (s, 2 H) 5.27 (s, 2 H).

Etapa 2:

Un amestec de compus 516 (616 mg, ~ 1,45 mmol), compus 144 (228 mg, 1,14 mmol), DIEA (0,792 ml, 4,54 mmol) și Pd(PtBu₃)₂ (59 mg, 0,114 mmol) în toluen se încălzește la 85°C sub 4 bari CO peste noapte. Amestecul se concentrează și se purifică prin flash cromatografie, utilizând un gradient de 25-100% acetat de etil/heptan ca eluant. Frațiunile dezirabile se concentrează până la sec, se obține compusul 517 (233 mg, 42%) sub formă de substanță solidă poroasă.

¹H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (s, 1 H), 7.51 (dd, *J* = 10.20, 2.64 Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 7.24 (td, *J* = 8.62, 2.39 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.25 (br. s., 2 H), 5.86 (s, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.65 (br. s., 3 H), 1.49 (d, *J* = 7.05 Hz, 3 H).

Etapa 3:

La o soluție de compus 517 (179 mg, 0,367 mmol) în alcool t-amilic (10 ml) se adaugă cataCXium A (40 mg, 0,1 mmol), acid pivalic (11 mg, 0,11 mmol), acetat de potasiu (180 mg, 1,8 mmol) și apă (40 ml). Suspensia rezultată se barbotează cu un barbotor de azot timp de ~ 5 minute. Apoi se adaugă acetat de paladiu (12 mg, 0,055 mmol). Amestecul se etanșează prin strangere și se încălzește la 140°C cu iradiere cu microunde timp de 1 oră. LCMS indică produsul dezirabil ca vârf major. Amestecul se reduce până la volum minim. Reziduul se suspendează în DCM, se filtrează și filtratul se concentrează, se purifică prin

cromatografie pe coloană pe silicagel, folosind un gradient de 25-100% (EtOAc, conținând 10% metanol)/heptani) ca eluant. Frațiile dezirabile se reduc până la un volum minim pentru a forma:

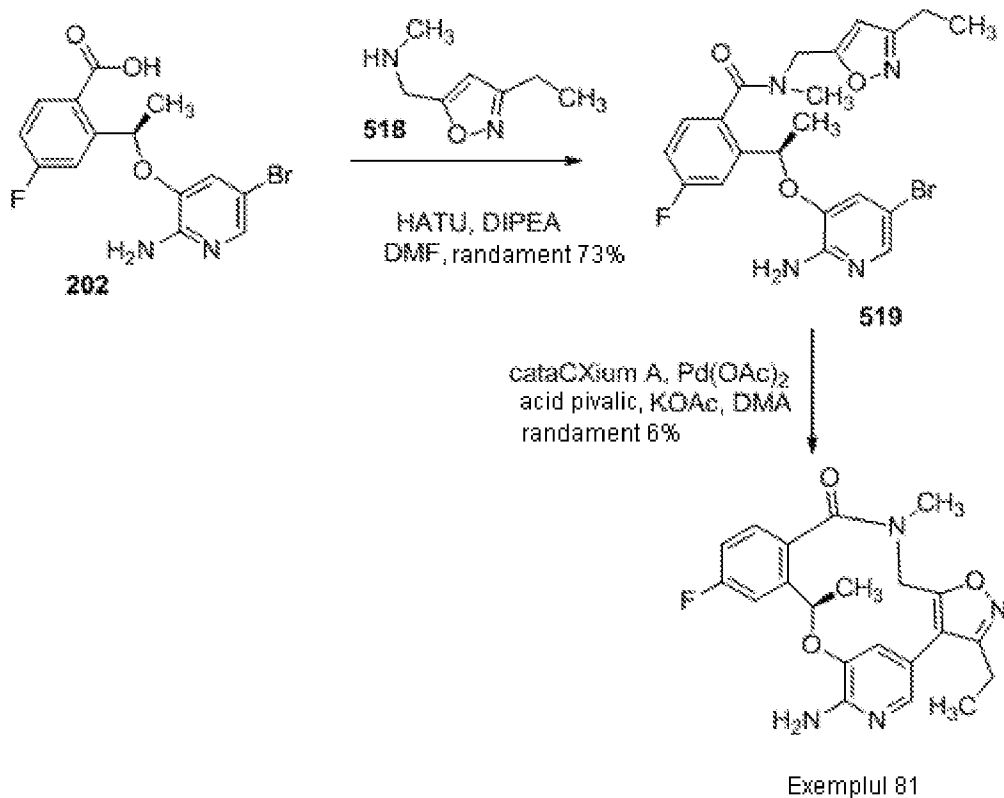
Exemplul 78 (120 mg, 0.294 mmol, 80%) sub forma unei substanțe solide galben pală. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (s, 1 H) 7.40 - 7.60 (m, 2 H) 7.18 (td, *J* = 8.44, 3.02 Hz, 1 H) 6.75 (s, 2 H) 5.60 (dd, *J* = 12.46, 1.64 Hz, 1 H) 5.07 (d, *J* = 12.09 Hz, 1 H) 4.59 - 4.77 (m, 1 H) 4.04 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H) 1.61 (d, *J* = 6.80 Hz, 3H).

Separarea chirală prin SFC se realizează utilizând o coloană Chiralcel OJ-H (coloană 4,6 mm x 250 mm, dimensiunea particulelor 5 microni), eludare cu 30% metanol în CO₂ sub 140 bari. Debitul fluxului de 3 ml/min rezultă cu *R*_{t(Picul 1)} = 3.67 minute și *R*_{t(Picul 2)} = 4.97 minute.

Exemplul 79 (Picul 1): 44.9 mg > 99% ee (-). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (s, 1 H) 7.41 - 7.58 (m, 2 H) 7.18 (td, *J* = 8.52, 2.54 Hz, 1 H) 6.78 (s, 2 H) 5.55 (d, *J* = 12.46 Hz, 1 H) 5.08 (d, *J* = 12.46 Hz, 1 H) 4.64 (q, *J* = 6.87 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 1.59 (d, *J* = 6.87 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 407 [M+H]⁺.

Exemplul 80 (Picul 2): 45.2 mg > 99% ee (+). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (s, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H) 7.17 (td, *J* = 8.52, 2.54 Hz, 1 H) 6.78 (s, 2 H) 5.55 (d, *J* = 12.46 Hz, 1 H) 5.08 (d, *J* = 12.46 Hz, 1 H) 4.64 (q, *J* = 7.04 Hz, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 1.59 (d, *J* = 6.87 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 407 [M+H]⁺.

Prepararea (10*R*)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,5-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 81)



Etapa 1:

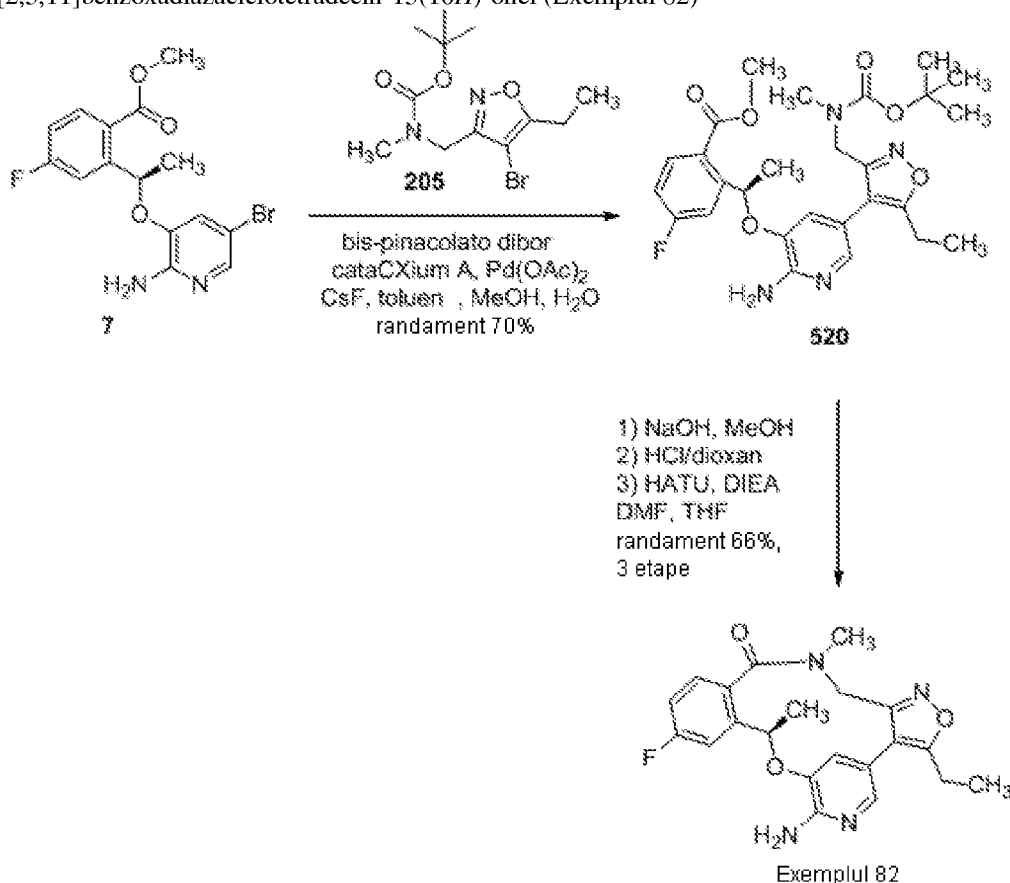
Intr-o soluție de compus 518 (41 mg, 0,3 mmol), compus 202 (70 mg, 0,2 mmol), DIPEA (76 mg, 3,0 echiv) în DMF (0,8 ml, 0,25 M) se adaugă HATU (90 mg, 1,2 echiv). Amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul se elimină sub presiune redusă. Reziduul se diluează cu EtOAc și se spală cu apă, soluție saturată de NaHCO₃ apoasă și soluție salină saturată. Concentrarea și purificarea prin HPLC preparativă cu fază inversă furnizează compusul 519 (69 mg, 73%) sub formă de substanță solidă de culoare albă. LCMS APCI *m/z* 477 [M + H]⁺.

Etapa 2:

La o soluție de compus 519 (63 mg, 0,13 mmol) și acid pivalic (6 mg, 0,4 echiv) în DMA (2,6 ml) se adaugă KOAc solid (65 mg, 5 echiv), urmat de Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,20 echiv) și cataCXium A (20 mg, 0,4 echiv) într-o atmosferă de argon. Amestecul de reacție se încălzește în cuptorul cu microunde la 160°C timp de 65 minute și se purifică prin HPLC cu fază inversă pentru a obține Exemplul 81 (3,3mg, 6%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (dd, *J* = 2.5, 10.4 Hz, 1H) 7.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H) 7.42 (dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz, 1H) 7.18 (dt, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.07 (s, 2H) 5.57 - 5.67 (m, 1H) 4.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H) 4.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H) 3.02 (s, 3H) 2.69 - 2.85 (m, 2H) 1.66 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H) 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 397 [M+H]⁺.

Prepararea (10*R*)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10*H*)-onei (Exemplul 82)



Etapa 1:

Acetat de paladiu (II) (82,4 mg, 0,367 mmol) și cataCXium A (271 mg, 0,733 mmol) se amestecă împreună în toluen (3,0 ml, degazat) și soluția rezultată se adaugă cu o pipetă într-o soluție agitată de compus 7 (1,35 g, 3,67 mmol), bis-pinacolato dibor (1,86 g, 7,33 mmol) și CsF (2,23 g, 14,7 mmol) în MeOH/H₂O (4:1, 25,5 ml, degazat) la 50°C. Peste 5 minute se adaugă o soluție de compus 205 (900 mg, 2,82 mmol) în MeOH (5,8 ml, degazat). Amestecul rezultat se agită la 80°C. După agitare timp de 1,5 ore, reacția se consideră a fi completă prin analizele LCMS. După răcire la temperatura camerei, amestecul se diluează cu EtOAc, se spală cu apă, soluție salină saturată, se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-5% MeOH/DCM), se obține compusul 520 (1,045 g, 70%).

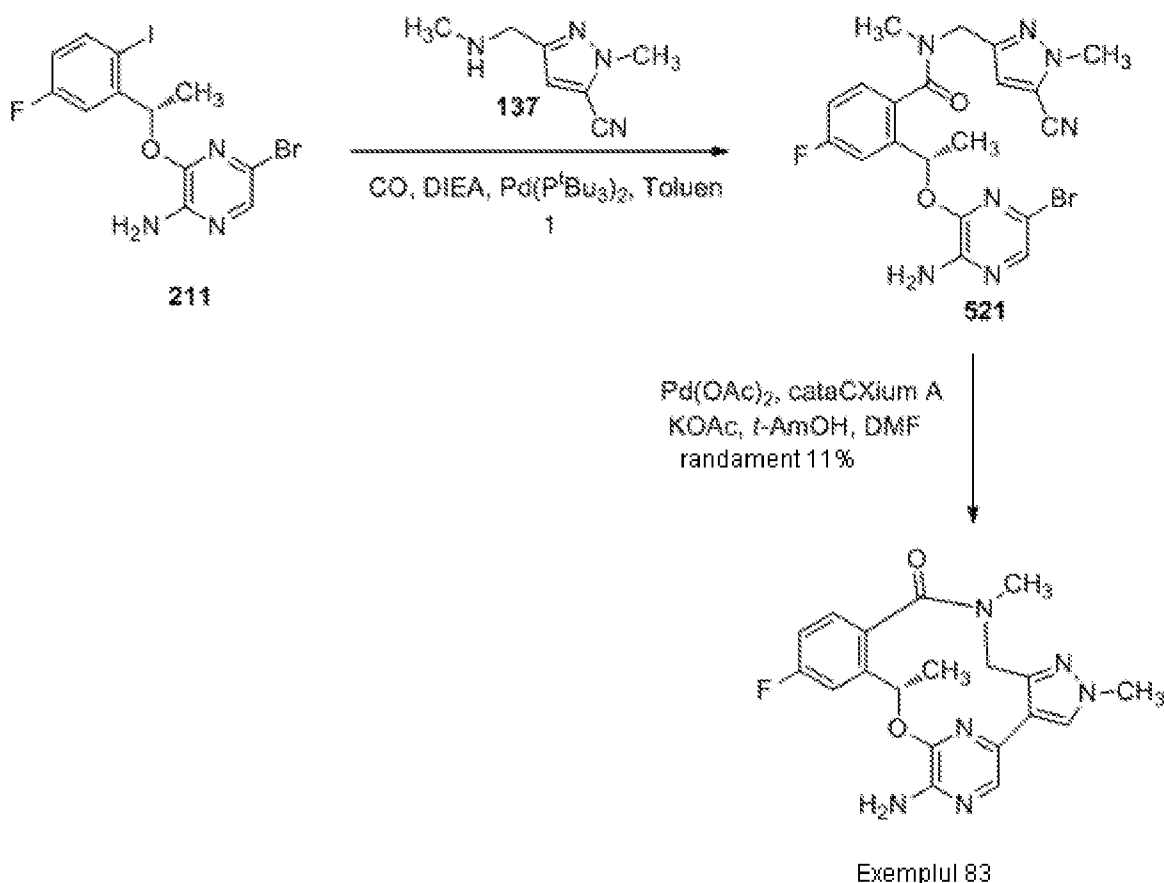
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 - 7.99 (m, 1 H) 7.50 (dd, *J* = 10.48, 2.65 Hz, 1 H) 7.39 (d, *J* = 1.77 Hz, 1 H) 7.24 (td, *J* = 8.46, 2.53 Hz, 1 H) 6.54 (br. s., 1 H) 6.22 (br. s., 1 H) 6.08 (br. s., 2 H) 3.85 (s, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.43 - 2.48 (m, 2 H) 1.62 (d, *J* = 6.32 Hz, 3 H) 1.31 (br. s., 3 H) 1.12 - 1.28 (m, 6 H) 1.00 (t, *J* = 7.58 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 529 [M+H]⁺.

Etapă 2:

NaOH (1,84 g, 46,1 mmol) în 1 ml de apă se adaugă la o soluție de compus 520 (995 mg, 1,8 mmol) în MeOH (30 ml) și apă (3 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei. După agitare timp de 2,5 ore, reacția se consideră completă, și lent se adaugă HCl 4M în dioxan (15 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 20 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă pentru a obține produsul brut deprotejat, care se folosește direct la etapa de ciclizare fără purificare suplimentară. La o soluție de HATU (1,0 g, 2,56 mmol) în DMF (76 ml) se adaugă, în picături, o soluție de produs brut și DIEA (5,1 ml, 29,3 mmol) în DMF (76 ml) și THF (7,6 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 1 oră. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (400 ml) și stratul apos se extrage cu EtOAc. Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată, se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (0-10% MeOH/DCM). După purificare, ¹⁹F RMN indică produs contaminat cu PF₆⁻. Produsul ca un adeziv se dizolvă în EtOAc și se spală cu soluție apoasă 10% Na₂CO₃ (3x) și apoi se usucă pe sulfat de sodiu și se concentrează sub presiune redusă, se obține Exemplul 82 sub forma unei substanțe solide albe (480 mg, 66%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (dd, *J* = 10.32, 2.77 Hz, 1H) 7.47 (dd, *J* = 8.56, 5.79 Hz, 1H) 7.40 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H) 7.17 (td, *J* = 8.50, 2.64 Hz, 1H) 6.78 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H) 6.03 (s, 2H) 5.65 (dd, *J* = 6.29, 1.76 Hz, 1H) 4.47 (d, *J* = 14.35 Hz, 1H) 4.21 (d, *J* = 14.35 Hz, 1H) 3.01 (s, 3H) 2.82 - 2.92 (m, 2H) 1.67 (d, *J* = 6.29 Hz, 3H) 1.22 (t, *J* = 7.55 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 397 [M+H]⁺.

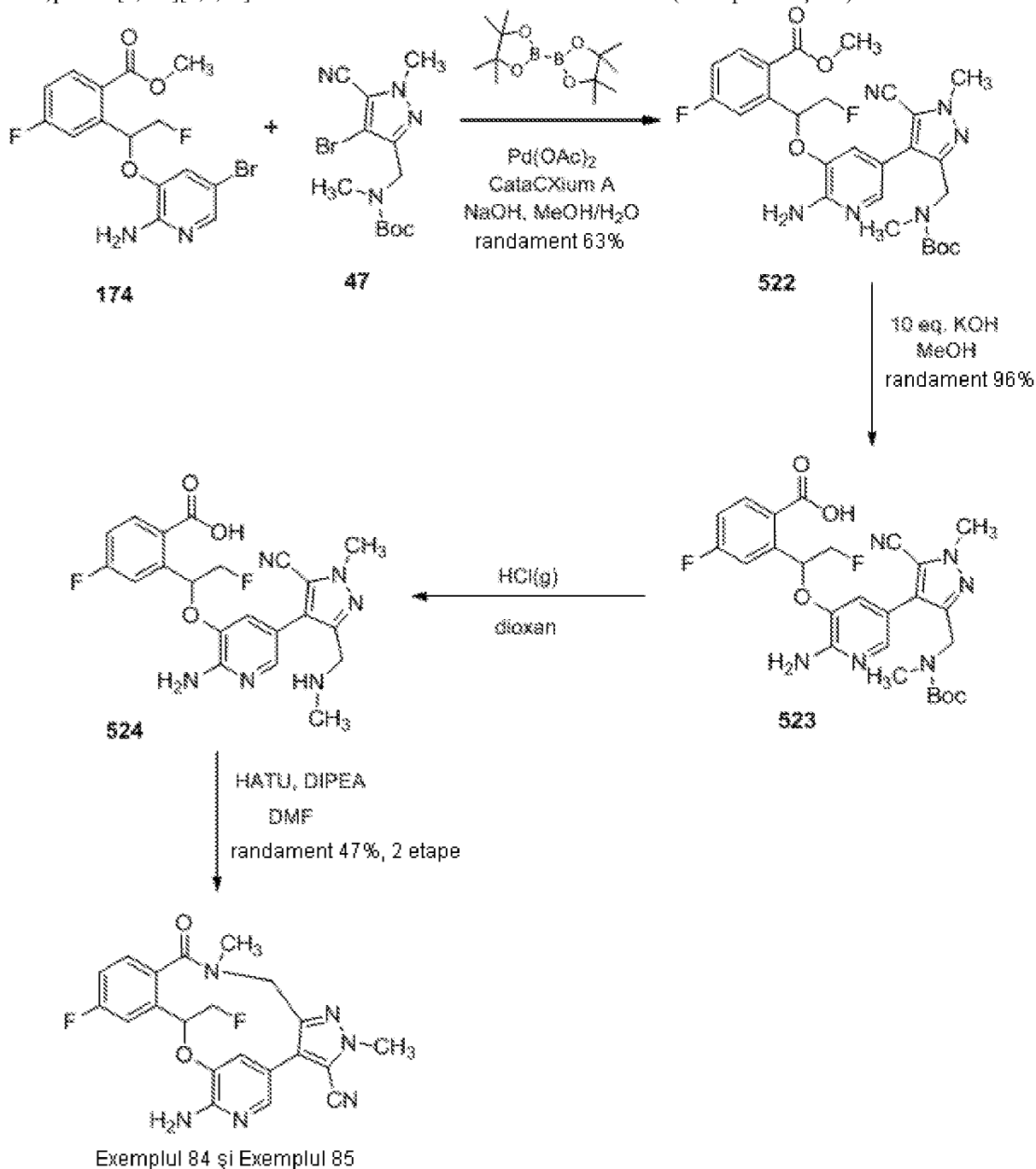
Prepararea (10S)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-16,17-dihidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 83)



Utilizând etapa a doua din metoda pentru Exemplul 56, Exemplul 83 (41.4 mg, 11%) se prepară sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H) 7.44 (dd, *J* = 10.09, 2.63 Hz, 1H) 7.40 (dd, *J* = 8.57, 5.53 Hz, 1H) 7.15 (td, *J* = 8.57, 2.76 Hz, 1H) 6.25 (s, 2H) 5.74 - 6.04 (m, 1H) 4.33 (d, *J* = 13.27 Hz, 1H) 4.18 (d, *J* = 13.27 Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 2.87 (s, 3H) 1.62 (d, *J* = 6.36 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 383 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-10-(fluormetil)-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 84 și 85)



5 Etapa 1:

La o soluție de compus 174 (0,7 g, 1,81 mmol), compus 47 (1,22 g, 3,07 mmol) și bis(pinacolato) dibor (1,38 g, 5,42 mmol) în metanol uscat (280 ml) se adaugă NaOH (145 mg, 3,62 mmol) în apă (10 ml), într-o atmosferă de azot gazos, la temperatura camerei. După ce amestecul se degazează de trei ori cu azot, se adaugă cataCXium A (68 mg, 0,18 mmol) și Pd(OAc)₂ (21 mg, 0,09 mmol). Amestecul rezultat se degazează cu azot de trei ori și apoi se conduce în reflux timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (300 ml). Amestecul apoi se spală cu soluție salină saturată(2x), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid cu formarea unui reziduu, care se purifică prin Biotage (eter de petrol/EtOAc = 1:1, R_f = 0,1), se obține compusul 522 (0,7 g, 62,8 %) sub formă de substanță solidă brună. LCMS m/z 579 [M + Na]⁺

Etapa 2:

Un amestec de compus 522 (0,5 g, 0,90 mmol) și KOH (0,5 g, 8,99 mmol) în metanol (20 ml) se încălzește până la 50°C timp de 24 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid pentru a se obține un reziduu. Reziduu se acidulează cu HCl 1N până la pH ~ 5. Amestecul se extrage cu EtOAc (3x). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată, se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid, se formează un reziduu, care se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (DCM / MeOH = 25: 1, R_f = 0,3), se obține compusul 523 (320 mg, 95,5% puritate, 62%) sub forma unei substanțe solide galbene. LCMS m / z 543 [M + H]⁺.

Etapa 3:

La o soluție agitată de compus 523 (320 mg, 95% pur, 0,56 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă în picături ~ 4M HCl (g) în dioxan (2 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid, se obține compusul brut 524, care se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS m/z 443 [M + H]⁺.

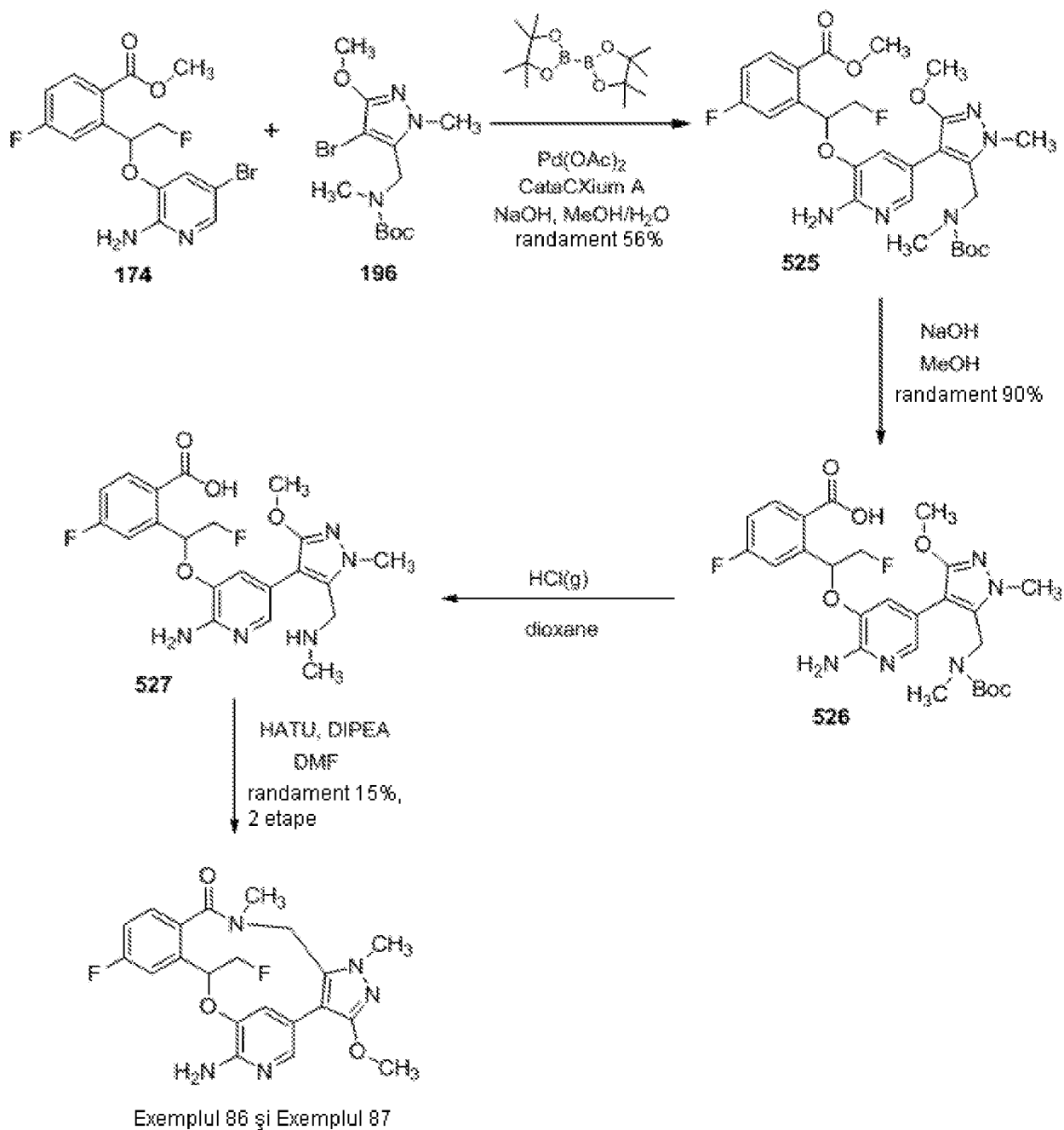
Etapa: 4

La o soluție de HATU (155 mg, 0,4 mmol) în DMF (8 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 424 (~ 0,29 mmol) și DIEA (0,60 g, 4,64 mmol) în DMF anhidru (8 ml) și THF uscat (1 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la aceeași temperatură timp de 1 oră. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (30 ml). Amestecul se extras cu EtOAc (30 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (30 ml x 5), se usucă peste Na₂SO₄ și se concentrează sub vid cu obținerea unui reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (DCM / MeOH = 25:1, R_f = 0,3), se obține un amestec de Exemplul 84 și Exemplul 85 (80 mg, 52,6%) sub forma unei substanțe solide galbene. Separarea chirală prin SFC preparativă pe o coloană Chiralcel OJ-H (50 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 micron), eludare cu 5-40% metanol (0,05% DEA) în @ 140 bar CO₂ cu un debit al fluxului de 4 ml/min. Rt(Picul 1) = 5.93 minute și Rt(Picul 2) = 9.28 minute, Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (33 mg, 27%) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (30 mg, 20%).

Exemplul 84 (Picul 1): 100% ee. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.70 (bs, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.91-5.90 (m, 1H), 5.16-4.98 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.57-4.53 (d, 1H), 4.49-4.48 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 425 [M+H]⁺.

Exemplul 85 (Picul 2): 100% ee. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.71 (bs, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.232-7.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.92-5.56 (dd, 1H), 5.12-4.95 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.53-4.50 (d, 1H), 4.43-4.40 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 425 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-10-(fluormetil)-3-metoxi-1,16-dimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 86/Exemplul 87)



Etapa 1:

La o soluție de compus 174 (0,98 g, 2,5 mmol), compus 196 (1,01 g, 3,03 mmol) și bis(pinacolato)dibor (1,905 g, 7,5 mmol) în metanol (320 ml) se adaugă NaOH (200 mg, 5 mmol) în apă (11 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei. După degazarea amestecului de trei ori cu azot, se adaugă cataCXium A (116 mg, 0,325 mmol) și $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (74 mg, 0,325 mmol). Amestecul rezultat se degazează cu azot de trei ori și se conduce în reflux timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/ EtOAc 1/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (300 ml). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (100 ml x 2), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/ EtOAc de la 3/1 la 1/1), se obține compusul 525 (800 mg, puritate 94%, 56%) sub forma unei substanțe solide brune.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07-8.03 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.28 (dd, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.55-6.54 (d, 1H), 6.53-6.42 (d, 1H), 6.43-6.37 (dd, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.89-3.85 (t, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Etapa 2:

Un amestec de compus 525 (800 mg, 1,42 mmol) și NaOH (1,14 g, 28,5 mmol) în metanol (30 ml) și apă (10 ml) se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. MeOH se elimină sub vid cu formarea unui reziduu. Reziduul se acidulează cu HCl 6N până la pH ~ 5. Amestecul se saturează cu NaCl solidă și apoi se extrage cu EtOAc (30 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid, se obține compusul 526 (700 mg, 89,7%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă. LCMS m/z 514 [M + H]⁺.

Etapa 3:

La o soluție de compus 526 (700 mg, 1,28 mmol) în dioxan (5 ml) se adaugă în picături ~ 4M HCl (g) în dioxan (10 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei pentru 18 ore. TLC (EtOAc) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid, se obține compusul brut 527, care se utilizează pentru etapa următoare fără purificare suplimentară. LCMS m/z 448 [M + H]⁺.

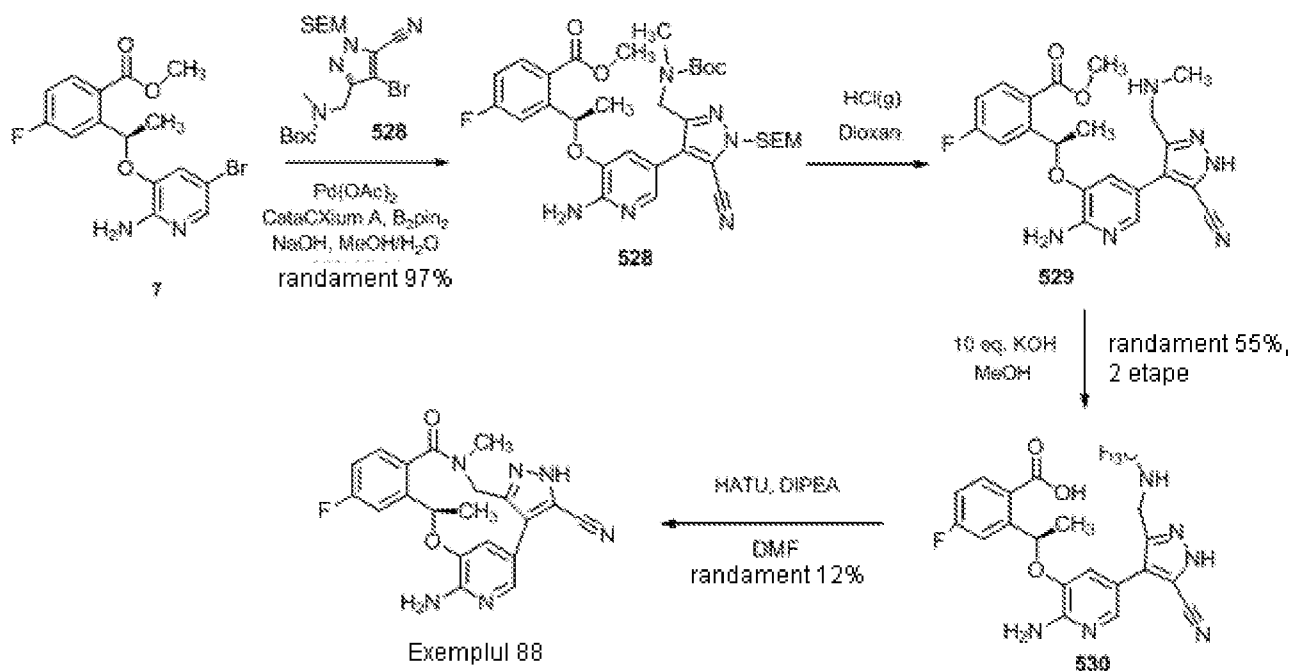
Etapa 4:

La o soluție de HATU (813mg, 2,14 mmol) în DMF (80 ml) se adaugă prin picurare amestecul de compus 527 (~ 636 mg, 1,13 mmol) și DIPEA (3,69 g, 28,6 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (50 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă peste Na₂SO₄ și se concentrează în vid cu formarea unui reziduu. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană (silica gel, eter de petrol/EtOAc 30-70%), se obține un amestec de Exemplul 86 și Exemplul 87 (0,2 g, 36,3%) sub forma unei substanțe solide de culoare roz. Separarea chirală prin SFC preparativă pe o coloană Chiralcel OD-3 (50 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 micron), eludare cu 5-40% etanol (0,05% DEA) în CO₂ cu debitul fluxului de 4 ml/min. Rt(Picul 1) = 1.47 minute și Rt(Picul 2) = 1.71 minute, rezultă Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă de culoare roz (38 mg, 7%) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă de culoare roz (42 mg, 8%).

Exemplul 86 (Picul 1): 100% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.86 (d, 1H), 7.34-7.31 (dd, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.78-5.73 (d, 1H), 4.91-4.78 (m, 4H), 4.45-4.41 (d, 1H), 4.33-4.30 (d, 1H), 3.94-3.91 (d, 3H), 3.74 (d, 3H), 3.16 (s, 3H). LCMS ES m/z 430 [M+H]⁺.

Exemplul 87 (Picul 2): 100% ee. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (s, 1H), 7.27-7.24 (dd, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.03-7.0 (m, 1H), 6.76-6.75 (s, 1H), 5.71-5.67 (d, 1H), 4.85-4.72 (m, 4H), 4.38-4.35 (d, 1H), 4.27-4.23 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (s, 3H). LCMS ES m/z 430 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 88)



Etapa 1:

La o soluție de compus 7 (600 mg, 1,62 mmol), compus 214 (1,08 g, 2,44 mmol) și bis (pinacolato) dibor (1,23 g, 4,86 mmol) în metanol (120 ml) se adaugă cataCXium A (80 mg, 0,2 mmol) și Pd (OAc) 2 (50 mg, 0,20 mmol). După degazarea amestecului de trei ori cu azot, se adaugă o soluție de NaOH (130 mg, 3,2 mmol) în apă (10 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei. Amestecul rezultat se degazează cu azot de trei ori și apoi se conduce în reflux timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil (100 ml x 3). Straturile EtOAc combinate se spală cu saramură (50 ml x 3), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/acetat de etil = 1:1, R_f=0,3), se obține compusul 528 (650 mg, purificare 96,8%, 59%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă. LCMS m/z 655 [M + H]⁺.

Etapa 2:

La o soluție de compus 529 (350 mg, purificare 96,8%, 0,55 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă în picături ~ 4M HCl (g) în dioxan (5 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid pentru a se obține compusul brut 529, care se utilizează în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. LCMS m/z 424 [M + H]⁺

Etapa 3:

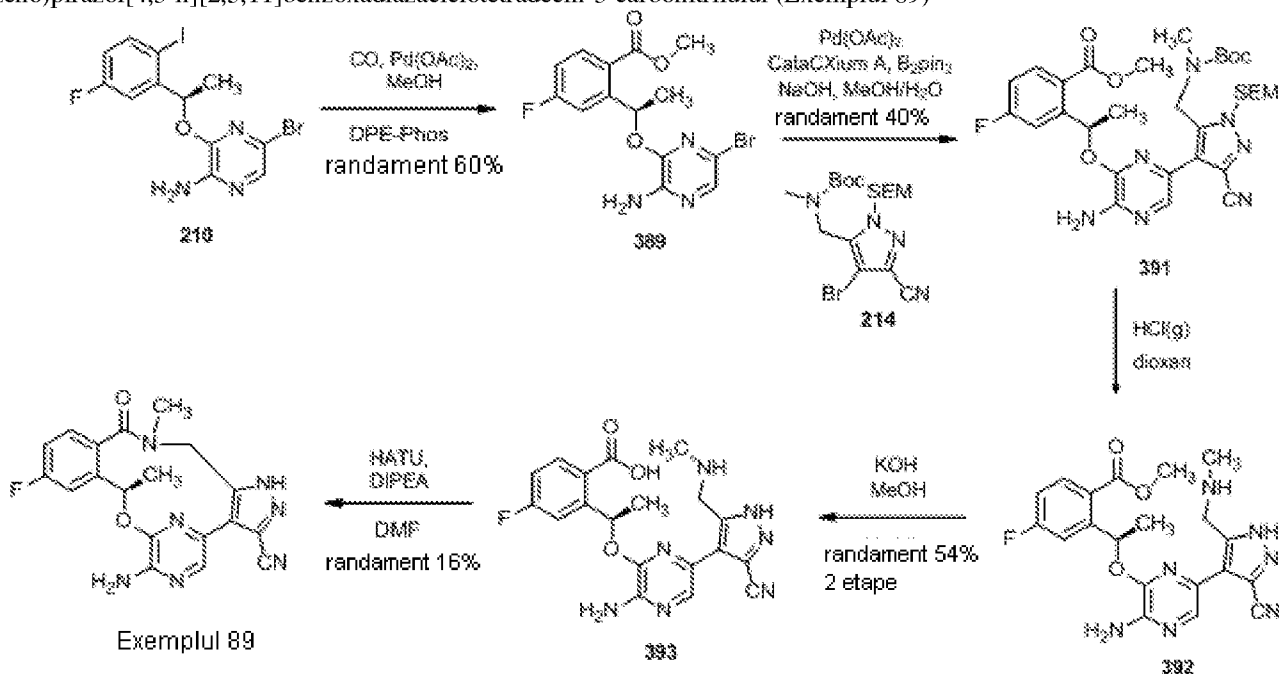
Un amestec de compus 529 (~ 0,47 mmol) și KOH (0,65 g, 11,7 mmol) în metanol (15 ml) se agită la 50°C timp de 36 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. MeOH se elimină în vid cu formarea unui reziduu, care se acidulează cu 1N HCl apos până la pH ~ 6. Amestecul se extrage cu acetat de etil (20 ml x 2). Stratul apos se liofilizează, se obține produsul brut, care se diluează cu DCM/MeOH (5:1,20 ml) și se filtrează. Filtratul se concentrează pentru a obține compusul 530 (140 mg, purificare 75%, 54,4%) sub formă de o substanță solidă brună. LCMS m/z 411 [M + H]⁺.

Etapa 4:

La o soluție de HATU (137 mg, 0,35 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 530 (140 mg, purificare 75%, 0,25 mmol) și DIEA (516 mg, 4 mmol) în DMF (10 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la 0°C timp de 1 oră. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă (50 ml). Amestecul se extrage cu acetat de etil (50 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (40 ml x 5), se usucă peste Na₂SO₄ și se concentrează în vid cu formarea unui reziduu. Reziduu se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (DCM/MeOH = 25:1, R_f=0,3), materialul brut format se purifică în continuare prin SFC preparativă (Chiralcel OD-3, 150 x 4,6 mm I.D., 3 μm. Timpul de retenție 6,93 min, faza mobilă: metanol (0,05% DEA) în CO₂ de la 5% până la 40%; debitul fluxului de 3 ml/min), urmată de HPLC preparativă pentru a obține Exemplul 88 (12 mg, 12%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.70 (s, 1H), 7.54-7.51 (dd, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.76-5.73 (t, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.81-1.80 (d, 3H). LCMS *m/z* 392 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacitetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 89)



Etapa 1:

Un amestec de compus 210 (1,5 g, 3,42 mmol), DIPEA (1,76 g, 13,68 mmol), DPE-Phos (0,3 g, 0,58 mmol) și Pd(OAc)₂ (77 mg, 0,34 mmol) în MeOH (50 ml) se agită la 40°C sub 10 bar de presiune CO peste noapte. TLC (eter de petrol/EtOAc = 3:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează, iar filtratul se concentrează. Reziduu se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eter de petrol/acetat de etil = 3:1, R_f: 0,5) pentru a obține 531 (0,76 g, 60%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

Etapa 2:

La o soluție de compus 531 (300 mg, 0,81 mmol), compus 214 (541 mg, 1,22 mmol) și bis(pinacolato)-dibor (617 mg, 2,43 mmol) în metanol (60 ml) se adaugă cataCXium A (40 mg, 0,1053 mmol) și Pd(OAc)₂ (25 mg, 0,1053 mmol). După degazarea amestecului de trei ori cu azot, se adaugă o soluție de NaOH (65 mg, 1,62 mmol) în apă (12 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei. Amestecul rezultat se degazează cu azot de trei ori și apoi se conduce în reflux timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/acetat de etil 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (50 ml x 3). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 3), se usucă pe Na₂SO₄ și se

concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/acetat de etil de la 10/1 până la 3/1), se obține compusul 532 (400 mg, purificare 53%, 40%) sub forma unei substanțe solide brune. LCMS m/z 655 $[M + H]^+$.

Etapă 3:

- 5 La o soluție agitată de compus 532 (400 mg, purificare 53%, 0,32 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă în picături ~ 4M HCl (g) în dioxan (10 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție a se concentrează în vacuum pentru a se obține compusul brut 533, care se utilizează în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. LCMS m/z 425 $[M + H]^+$.

10 Etapă 4:

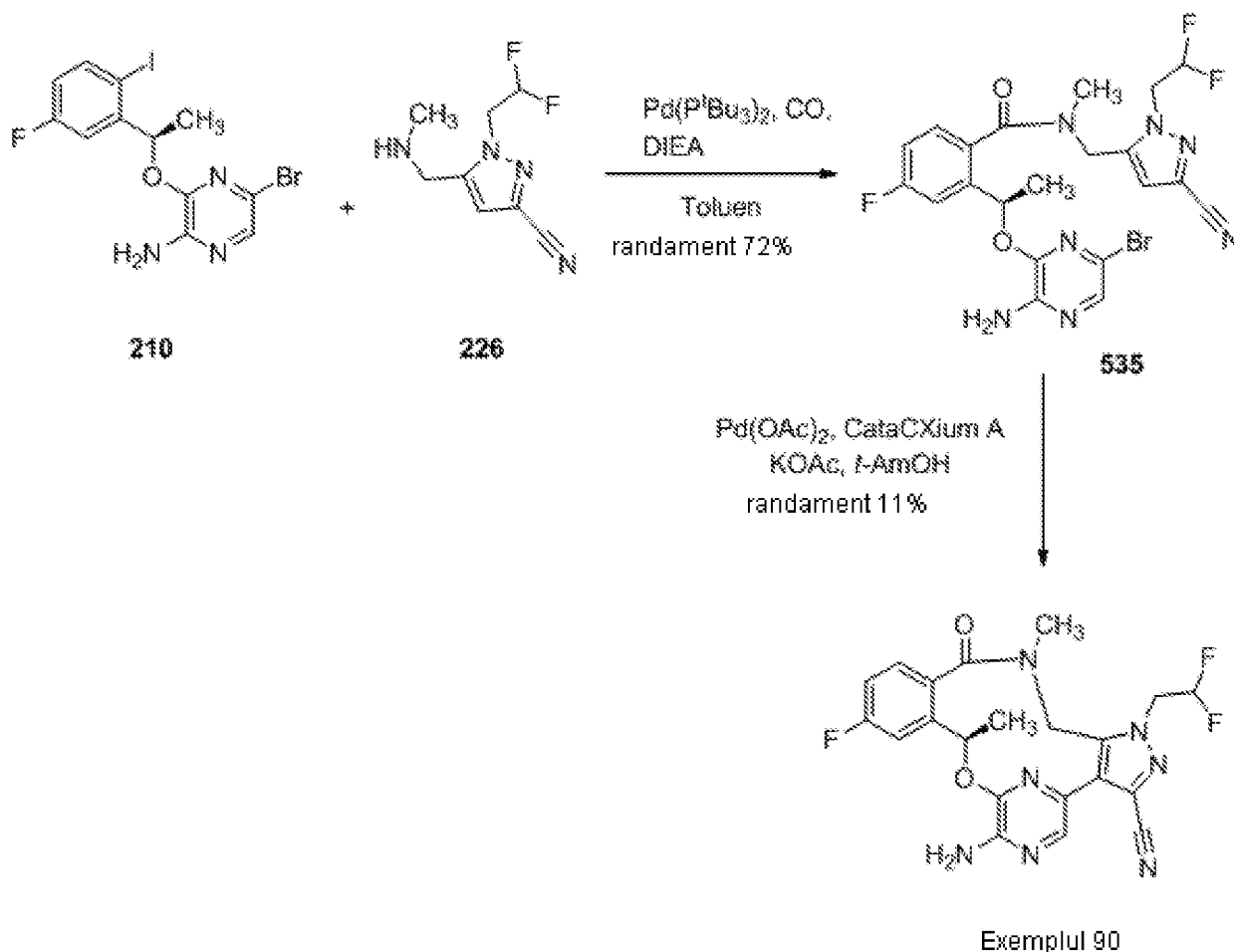
- Un amestec de compus 533 (~ 300 mg) și KOH (0,395 g, 7,0 mmol) în metanol (15 ml) se agită la 50°C timp de 36 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. MeOH se elimină în vid cu formarea unui reziduu, care se acidulează cu 1N HCl apos până la pH ~ 5. Amestecul se saturează cu NaCl solid și apoi se extrage cu EtOAc (30 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a se obține compusul 534 (180 mg, purificare 39,8%, 53,8%) sub formă de o substanță solidă brună. LCMS m/z 411 $[M + H]^+$.

Etapă 5:

- 20 La o soluție de HATU (250 mg, 0,66 mmol) în DMF (25 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 534 (180 mg, 0,44 mmol) și DIEA (908 mg, 7,04 mmol) în DMF (10 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (50 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid cu formarea unui reziduu. Reziduu se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc 2:1 ~ 1:2) se obține Exemplul 89 (10,5mg, 15,8%) sub forma unei substanțe solide albe.

- 25 ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (s, 1H), 7.30-7.26 (dd, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.75-4.72 (d, 1H), 4.28-4.25 (d, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.17-1.15 (d, 3H). LCMS ES m/z 393 $[M+H]^+$.

- 30 Prepararea (10R)-7-amino-1-(2,2-difluoretil)-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 90)



Etapa 1:

- 5 Pd(PtBu)₃ (97 mg, 0,191 mmol) se adaugă la un amestec de compus 226 (450 mg, 1,91 mmol), compus 210, (R)-5-brom-3-(1-(5-fluor-2 -iodfenil)etoxi)pirazin-2-amină (838 mg, 1,91 mmol) și DIEA (1,23 g, 9,55 mmol) în toluen degazat (50 ml) și amestecul se agită în atmosferă de CO (4 bar) la 80°C timp de 18 ore. După răcire, substanțele volatile se elimină și reziduul se purifică prin flash cromatografie pe silicagel (1:1 acetat de etil/heptan), se obține compusul 535 (750 mg, 72%) sub formă de spumă de culoare crem.
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 – 7.08 (m, 5H), 6.75 (s, 2H), 6.51 (tt, *J* = 54.4, 3.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.01 – 4.35 (m, 4H), 2.95 (d, *J* = 44.5 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS *m/z* 538/540 [M+H]⁺.

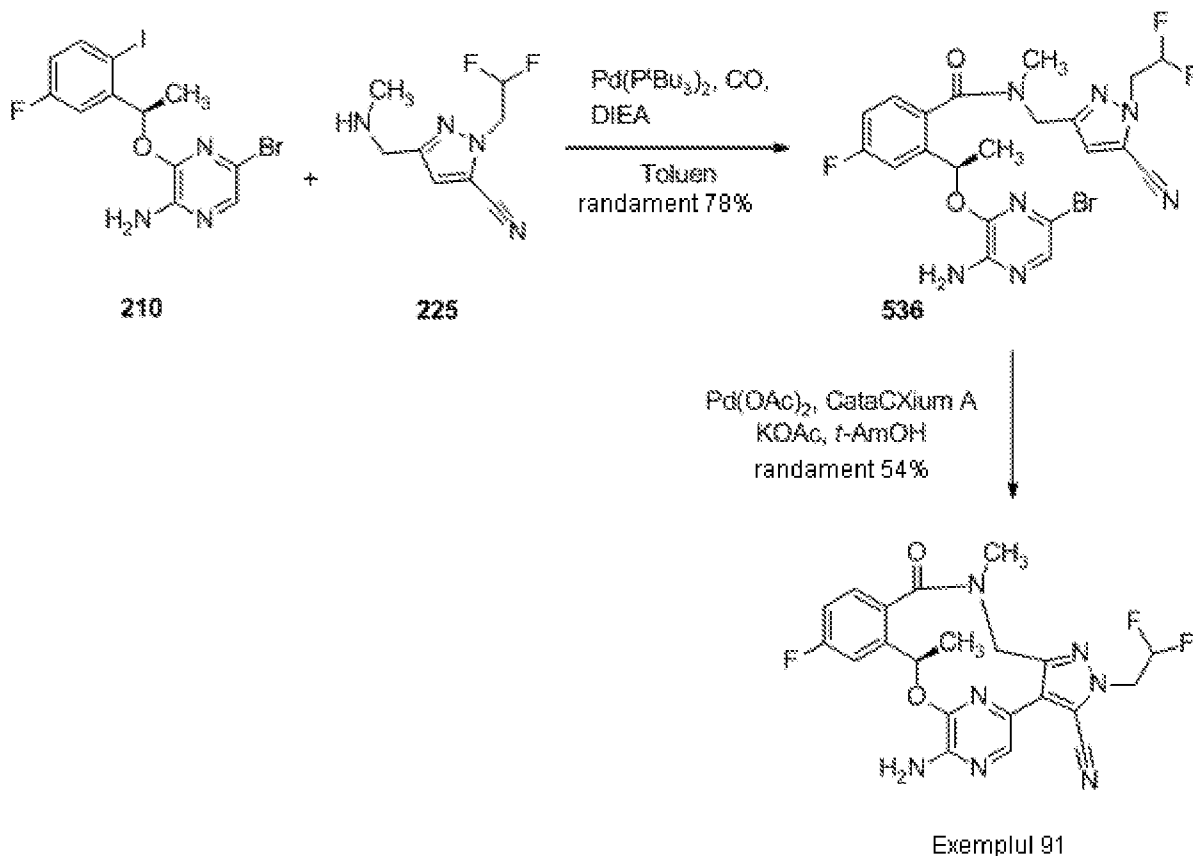
Etapa 2:

- 15 Pd(OAc)₂ (24,0 mg, 0,11 mmol) și cataCXium A (78,0 mg, 0,22 mmol) se adaugă la un amestec de compus 535 (300 mg, 0,56 mmol), KOAc (274 mg, 2,8 mmol) și alcool t-amilic degazat (12,0 ml) într-un flacon de 20 ml cu microunde și se agită sub iradiere cu microunde (130°C) timp de 2,5 ore. După răcire, se elimină substanțele volatile și reziduul format se purifică prin cromatografie pe coloană (70% EtOAc în heptan). Frațiile care conțin produsul (*R_f* = 0,35) se evaporă (TLC indică un produs impur). Reziduul
- 20 se purifică repetat prin cromatografie pe coloană (20% acetona în DCM). Frațiile care conțin produsul se evaporă (TLC încă indică prezența impurității). Reziduul se purifică repetat prin cromatografie pe coloană (70% TBME în heptan). Frațiile care conțin produsul se evaporă și reziduul se dizolvă în metanol (1,0 ml). Se adaugă lent apă (aproximativ 4 ml.) sub agitare pentru a precipita produsul. Solventul se decantează cu precauție din produsul solid rezultat, se usucă sub vid peste noapte, se obține Exemplul 90
- 25 (28,0 mg, randament 11%) sub forma unei pulberi de culoare galben deschisă.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.66 – 6.32 (m, 1H), 5.93 – 5.78 (m, 1H), 5.19 – 4.87 (m, 2H), 4.72 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LCMS ES m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Prepararea (10R)-7-amino-2-(2,2-difluoretil)-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciclo-tetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 91)



Etapa 1:

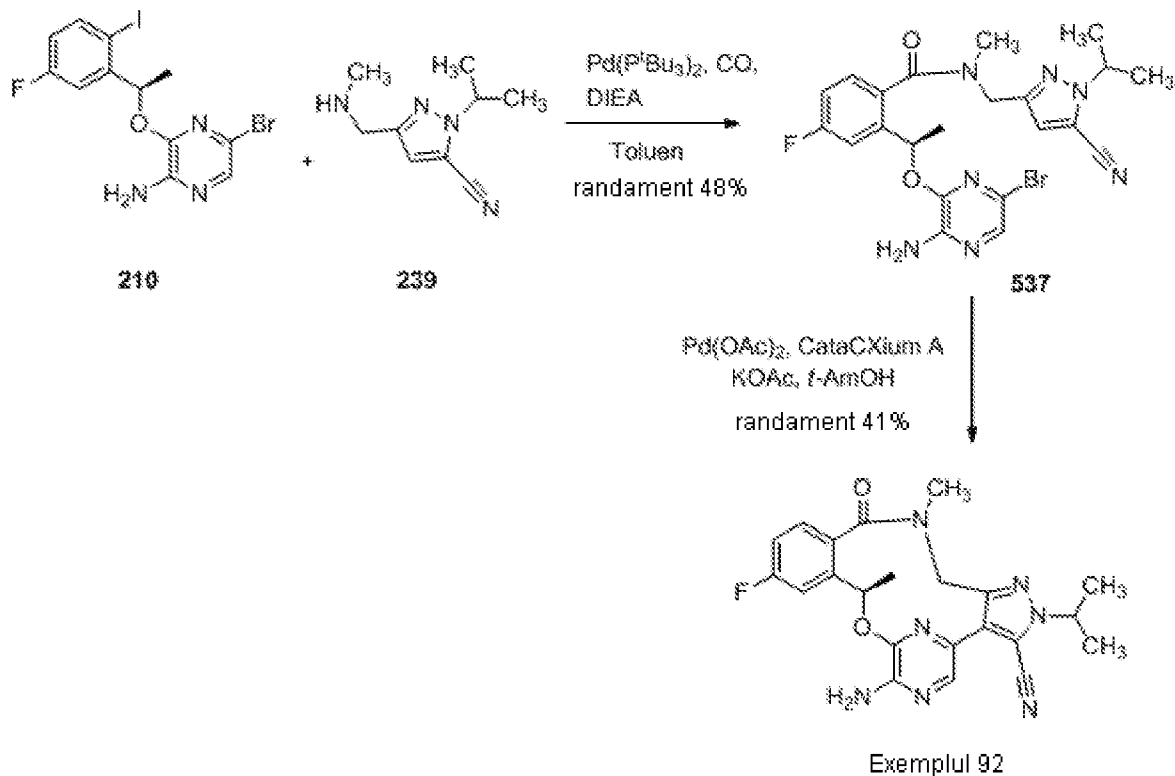
- 10 $\text{Pd(PtBu}_3)_2$ (32 mg, 0,064 mmol) se adaugă la un amestec de compus 210, (R)-5-brom-3-(1-(5-fluor-2-iodfenil)etoxi)pirazin-2-amină (280 mg, 0,64 mmol), compus 225 (150 mg, 0,64 mmol) și DIEA (413 mg, 3,2 mmol) în toluen degazat (20 ml). Amestecul se agită sub atmosferă de CO (4 bar) la 80°C timp de 6 ore. Amestecul se concentrează și reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană (40% până la 75% EtOAc în heptan), se obține compusul 536 (270 mg, 78%) ca o gumă galben deschisă.
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 – 7.06 (m, 5H), 6.73 (s, 2H), 6.43 (tt, J = 54.0, 3.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.95 – 4.27 (m, 4H), 2.93 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS m/z 538/540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

- 20 Un amestec de compus 536 (108 mg, 0,20 mmol), Pd(OAc)_2 (6,60 mg, 0,03 mmol), cataCXium A (21,4 mg, 0,06 mmol), KOAc (98 mg, 1,0 mmol) în alcool t-amilic degazat (7,0 ml) se agită sub iradiere cu microunde (120°C) timp de 2 ore. După răcire, amestecul se concentrează, apoi se purifică prin cromatografie pe coloană (1:1 EtOA heptan), se obține Exemplul 91 (75 mg, 54%) ca o pulbere de nuanță crem.
- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (tt, J = 53.9, 2.8 Hz, 1H), 5.91 (qd, J = 6.5, 1.8

Hz, 1H), 4.88 (td, $J = 15.8, 2.8$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LCMS m/z 458 $[M+H]^+$.

5 Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-2-(propan-2-il)-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 92)



Etapa 1:

10 Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 91** se utilizează pentru prepararea compusului **537** (200 mg, 48%) ca o spumă galben deschisă.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.69 – 6.98 (m, 5H), 6.74 (s, 2H), 6.17 – 5.90 (m, 1H), 4.95 – 4.22 (m, 3H), 2.93 (m, 3H), 1.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.42 (dd, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 6H). LCMS ES m/z 516/518 $[M+H]^+$.

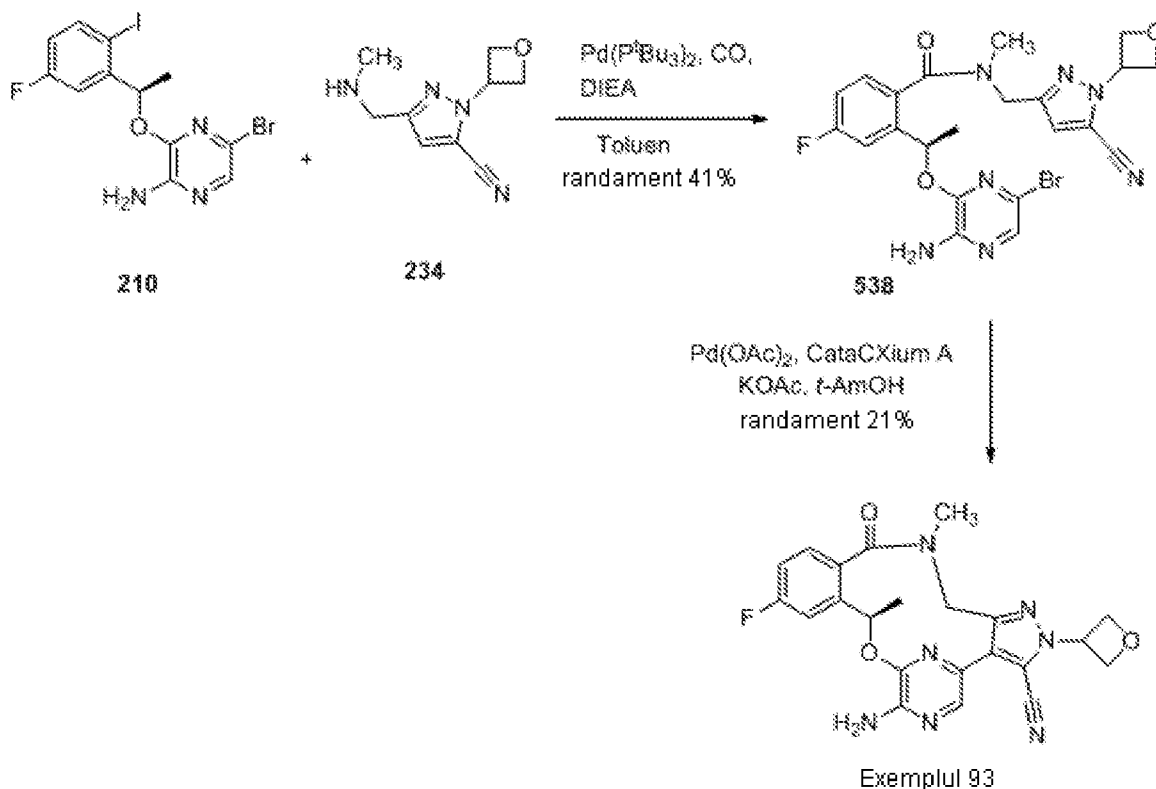
15

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 91** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 92** (70 mg, 41%) sub formă de pulbere de nuanță crem.

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 10.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.90 (qd, $J = 6.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.77 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.41 – 4.24 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.50 (dd, $J = 6.6, 1.1$ Hz, 6H). LCMS ES m/z 436 $[M+H]^+$.

25 Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-2-(oxetan-3-il)-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 93)



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 91** se utilizează pentru prepararea compusului **538** (376 mg, 41%).

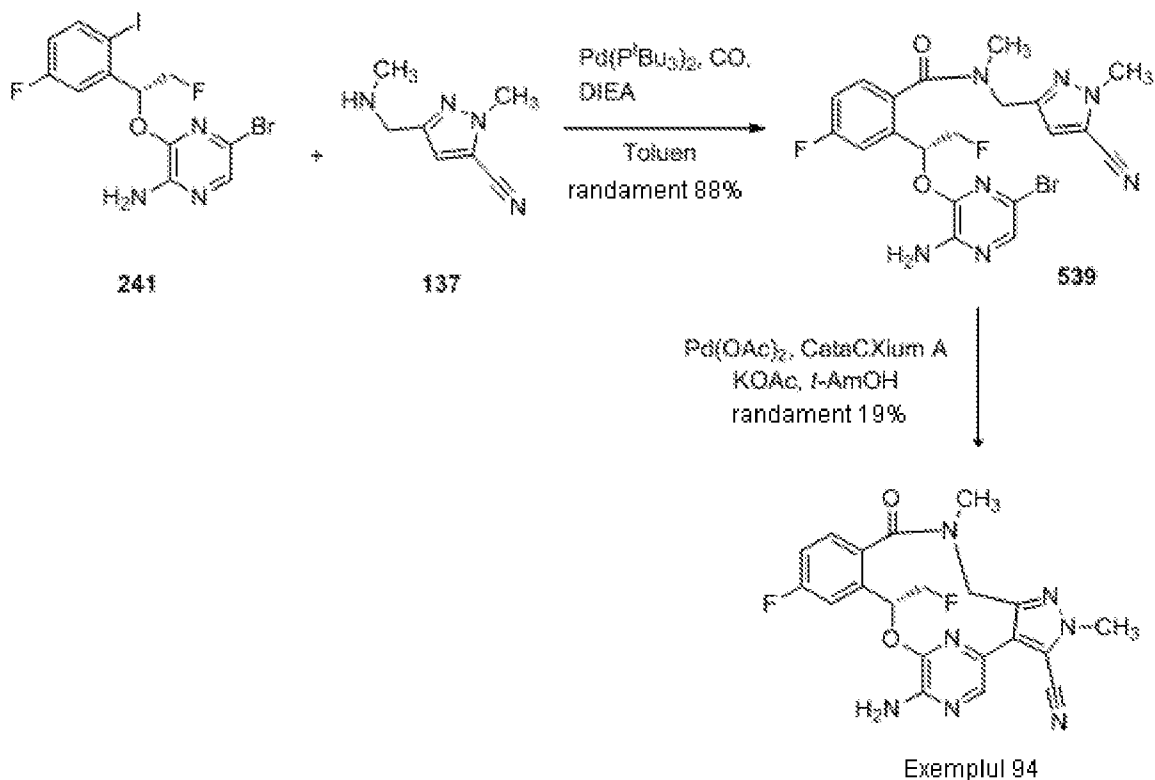
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 9.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.10 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.66 (tt, $J = 7.7, 6.2$ Hz, 1H), 5.17 – 4.98 (m, 7H), 4.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LCMS ES m/z 530/532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 91** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 93** sub forma unei substanțe solide galbene (63 mg, randament 21%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.96 – 5.87 (m, 1H), 5.76 (tt, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS ES m/z 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10-(fluormetil)-2,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciclo-tetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 94)

**Etapa 1:**

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 91** se utilizează pentru prepararea compusului **539** (0.08 g, 88%) sub forma unei substanțe solide galbene.

5

Etapa 2:

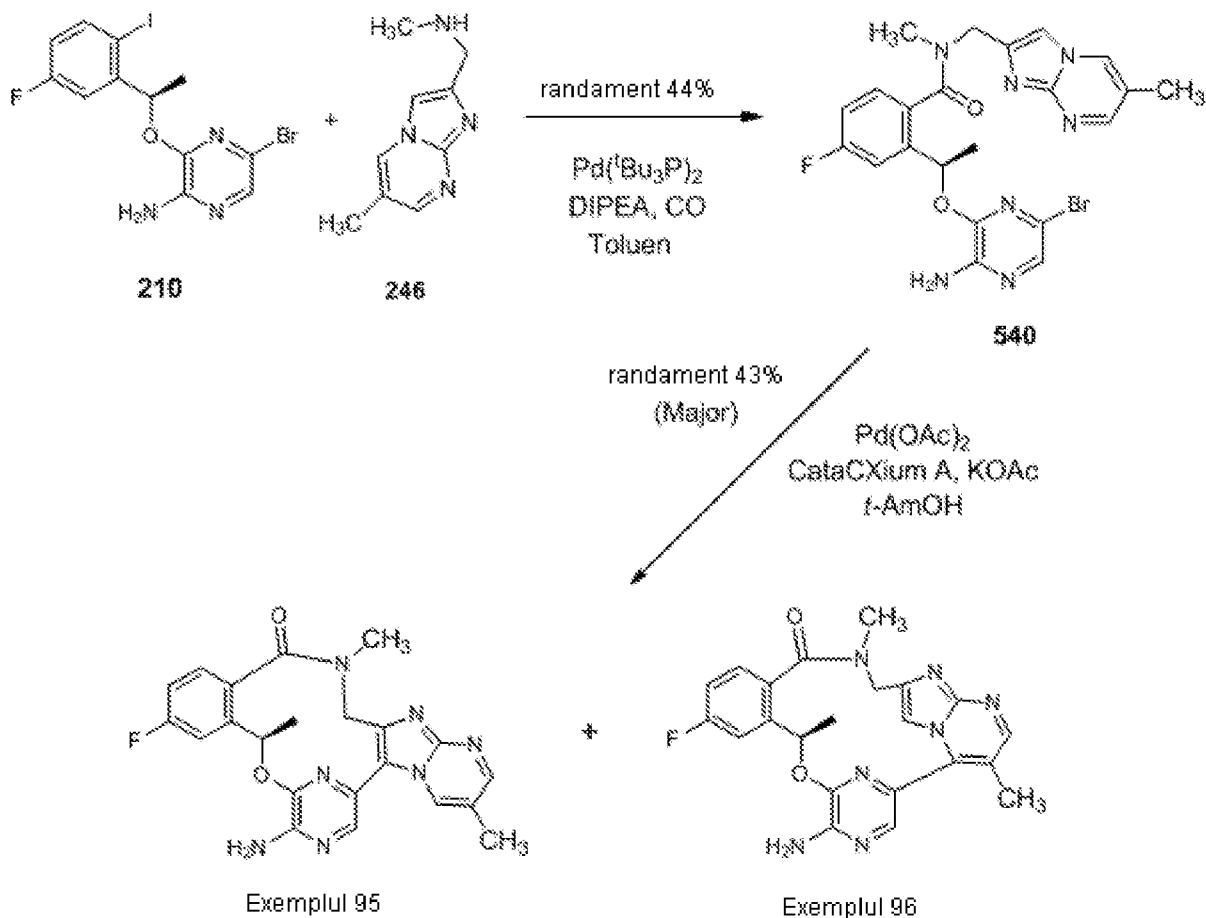
Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 91** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 94** (16 mg, 19%) sub forma unei substanțe solide (63 mg, randament 21%).

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) $\square$ 7.94 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.56-4.53 (d, 1H), 4.40-4.37 (d, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). LCMS ES m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Prepararea 12-fluor-1,14-dimetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-14H-16,20-(meteno)-pirazol[4,3-g][1,14,11]benzodioxazacicloheptadecin-17-aminei (Exemplul 95) și (11R)-8-amino-13-fluor-4,11,17-trimetil-17,18-dihidro-9,5:19,1-di(azeno)pyrimido[6,1-h][2,5,9,13]benzoxatriazaciclohexadecin-16(11H)-onei (Exemplul 96)

15



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 91** se utilizează pentru prepararea compusului **540** (245 mg, 44%) ca o spumă galben deschisă.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (dt, $J = 2.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 – 8.25 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.3, 5.8$ Hz, 0H), 7.27 – 7.05 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.09 (t, $J = 6.5$ Hz, 0H), 6.00 (d, $J = 16.3$ Hz, 0H), 4.97 – 4.67 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.28 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.59 (dt, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 4H). LCMS ES m/z 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

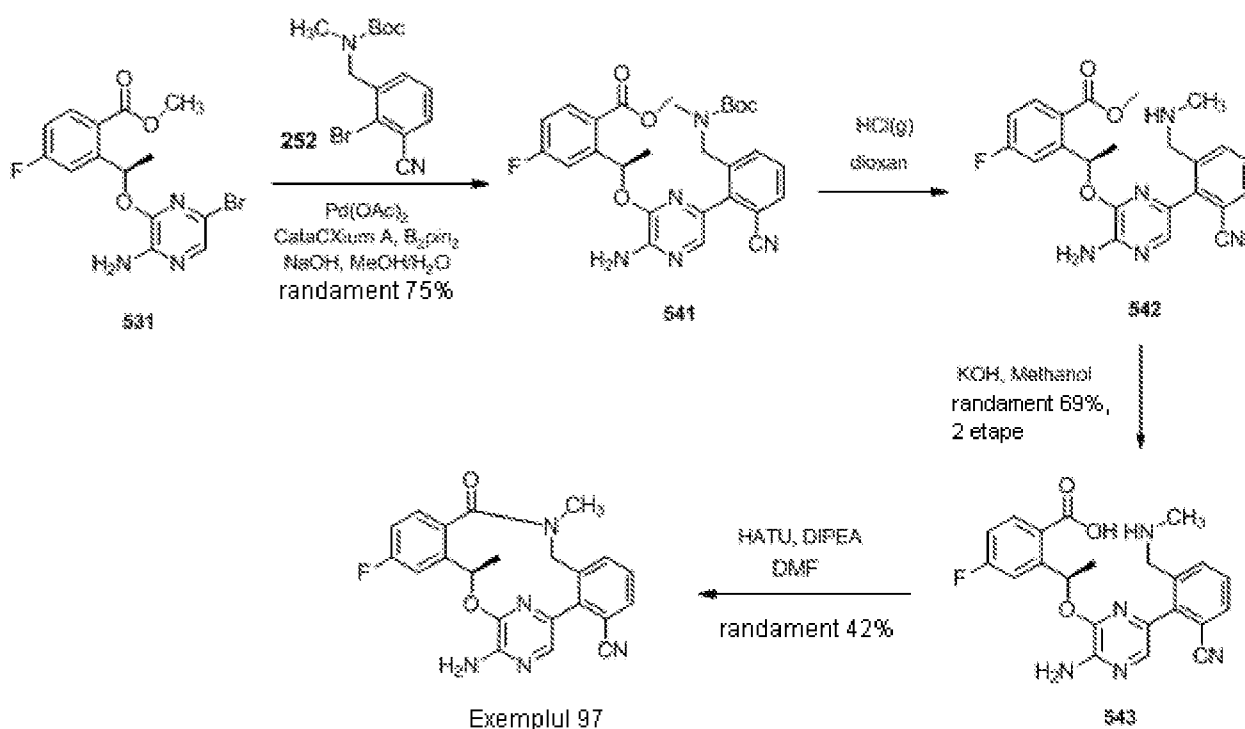
Compusul 540 (230 mg, 0,45 mmol) și KOAc (219 mg, 2,23 mmol) se amestecă în alcool terț-amilic (15 ml). Amestecul se degazează (barbotare cu azot timp de 30 minute) apoi se adaugă $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,09 mmol) și cataCXium A (64 mg, 0,18 mmol). Amestecul se degazează din nou, apoi se încălzește în cuptorul cu microunde timp de 2 ore la 120°C. LC-MS a amestecului brut indică finalizarea reacției. Amestecul se filtrează printr-un strat de celite și se clătește cu EtOAc (50 ml). Filtratul se spală cu apă (100 ml), se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană (eluant EtOAc/MeOH de la 100:0 până la 90:10). Sticla galbenă obținută (macrociul pur care conține încă EtOAc) se dizolvă în MeOH (20 ml) și se adaugă apă (20 ml). Amestecul se concentrează sub vid, apoi se congelează. usucă, se obține Exemplul 95 sub forma unei substanțe solide galben pale (82 mg, randament 43%, puritate 97% prin LC-MS).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.18 – 5.92 (m, 1H), 4.62 – 4.19 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LCMS ES m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Fracțiile mixte din coloana se purifică prin HPLC cu fază inversă, se obține Exemplul 96 (15 mg, randament 7%, puritate 92% prin LC-MS) ca un amestec de două variante prin ^1H RMN (amestec de circa 1:1).

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 0.5H), 7.48 (dd, $J = 10.4, 2.7$ Hz, 0.5H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 0.5H), 7.34 (s, 0.5H), 7.04 (td, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.5H), 6.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 0.5H), 5.24 (dd, $J = 15.9, 8.5$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 38.3, 15.9$ Hz, 1H), 2.97 (s, 1.5H), 2.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1.5H), 2.39 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 1.63 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1.5H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 1.5H). LCMS ES m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea (5R)-8-amino-3-fluor-5,17-dimetil-18-oxo-5,16,17,18-tetrahidro-7,11-(azeno)dibenzo[g,1][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-12-carbonitrilului (Exemplul 97)



Etapa 1:

La o soluție de compus 531 (300 mg, 0,81 mmol), compus 252 (393 mg, 1,21 mmol) și bis(pinacolato)dibor (610 mg, 2,43 mmol) în metanol (60 ml) se adaugă catacxiu A (38 mg, 0,1053 mmol) și $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 mg, 0,1053 mmol). După degazarea amestecului de trei ori cu azot, se adaugă o soluție de NaOH (65 mg, 1,62 mmol) în apă (12 ml) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei. Amestecul format se degazează cu azot de trei ori și apoi se conduce în reflux timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (50 ml x 3). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 2), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc de la 10/1 până la 5/1), se obține compusul 541 (400 mg, puritate 80%, 75%) sub forma unei substanțe solide brune. LCMS m/z 535 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 2:

La o soluție agitată de compus 541 (400 mg, puritate 80%, 0,61 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă în picături ~ 4M HCl (g) în dioxan (10 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție a se concentrează în vacuum, se obține compusul brut 542, care se utilizează în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. LCMS m/z 435 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Etapa 3:

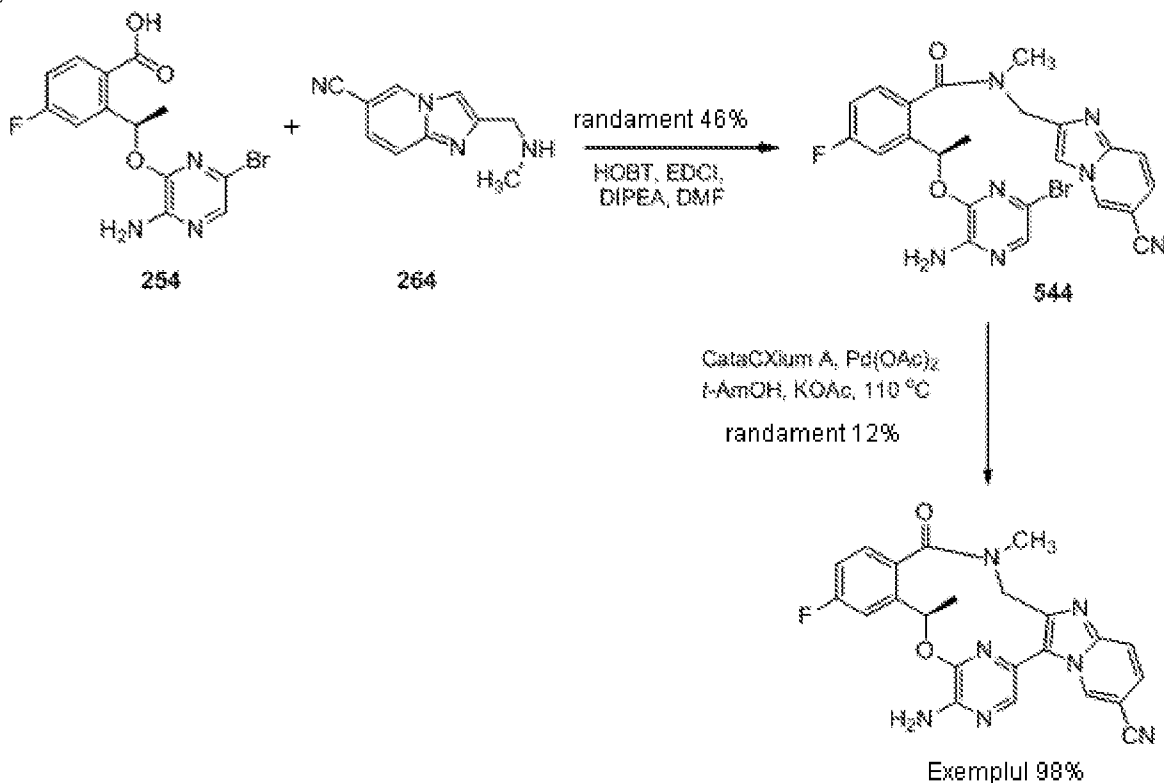
Un amestec de compus 542 (~ 300 mg) și KOH (316 mg, 5,65 mmol) în metanol (20 ml) se agită la temperatura camerei timp de 36 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se concentrează în vid. Reziduul se diluează cu apă și se ajustează până la pH ~ 5 cu 0.5N.HCl. Stratul apos se extrage cu EtOAc (30 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid, se obține compusul 543 (0,2 g, 69%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă. LCMS m/z 422 [M + H]⁺.

Etapa 4:

La o soluție de HATU (271 mg, 0,69) în DMF (60 ml) se adaugă în picături soluția de amestec de compus 543 (200 mg, 0,47 mmol) și DIPEA (980 mg, 7,6 mmol) în DMF (10 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (20 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid, se formează un reziduu. Reziduul se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc 5:1 ~ 1:1), se obține Exemplul 97 (80,8 mg, 42%) sub forma unei substanțe solide albe.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.65-4.62 (d, 1H), 4.15-4.12 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.79-1.78 (d, 3H). LCMS ES m/z 404 [M+H]⁺.

Prepararea (5R)-8-amino-3-fluor-5,19-dimetil-20-oxo-5,18,19,20-tetrahidro-7,11-(azeno)pirido[2',1':2,3]imidazo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-14-carbonitrilului (Exemplul 98)



Etapa 1:

La un amestec de compus 254 (0,217 g, 0,611 mmol), compus 264 (0,15 g, 0,673 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă EDCI (0,176 g, 0,916 mmol), HOBt (0,124 g, 0,916 mmol) și DIPEA (0,394 g, 3,055 mmol) la -35°C. Amestecul rezultat se agită la -30°C timp de 30 min și apoi se agită la temperatura camerei peste noapte. TLC (eter de petrol/EtOAc = 1:1) indică consumul în mare parte a compusului 254. Amestecul se diluează cu EtOAc (50 ml) și H₂O (10 ml). Stratul organic se separă și stratul apos se extrage cu EtOAc (20 ml x 2). Straturile organice se combină, se spală cu soluție salină saturată (10 ml x

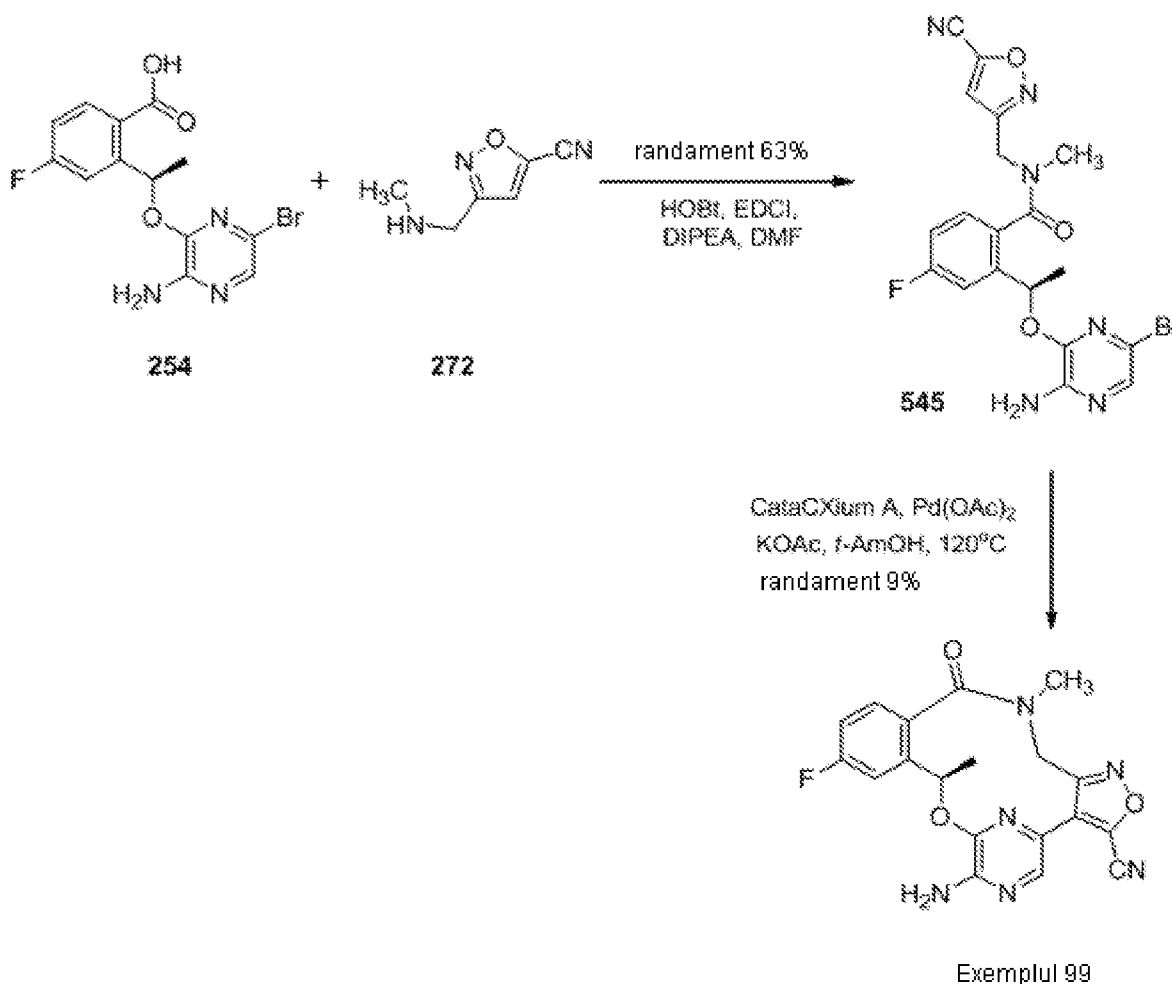
5), se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează în vid, se obține produsul brut, care se purifică prin TLC preparativă, se obține compusul 544 (150 mg, 46%) sub forma unei substanțe solide albe.

Etapa 2:

Reacția se realizează pe trei loturi de 50 mg în condiții identice. La un amestec de compus 544 (0,05 g, 0,095 mmol), cataCXium (4,25 mg, 0,0118 mmol), t-AmOH (1,94 mg, 0,019 mmol) și KOAc (46,55 mg, 0,475 mmol) în DMAc proaspăt distilată (8 ml) se adaugă $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,66 mg, 0,0118 mmol) la temperatura camerei sub atmosferă de azot. Amestecul rezultat se etanșează și se încălzește la 110°C timp de 12 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se diluează cu EtOAc (25 ml) și apoi se spală cu soluție salină saturată (5 ml x 4). Stratul organic se separă și se usucă pe Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează în vid pentru a da produsul brut, care se purifică prin TLC prep. și apoi se repurifică prin fază inversă. După HPLC se obține Exemplul 98 (15,4 mg, 12%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

^1H RMN (400 MHz, Metanol d_4 + D_2O): δ 9.38-9.37 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.25-6.15 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.84-1.82 (dd, 3H). LCMS m/z 444 $[\text{M}+1]^+$.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(azeno)[1,2]oxazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 99)



Etapa 1:

La o soluție agitată de compus 254 (250 mg, 0,7 mmol), compus 272 (145 mg, 0,7 mmol) și DIPEA (271 mg, 2,1 mmol) în DMF (15 ml) se adaugă HOBt (143 mg, 1,05 mmol) și EDCI (135 mg, 1,05 mmol) la -35°C sub N_2 . După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. TLC

(eter de petrol/EtOAc = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (20 ml), se extrage cu EtOAc (20 ml x 5), straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă pe Na₂SO₄, se concentrează pentru a obține un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silica gel R_f = 0,3, eter de petrol/EtOAc = 2:1-1:1), se obține compusul 545 (210 mg, 63%) sub formă de ulei galben deschis.

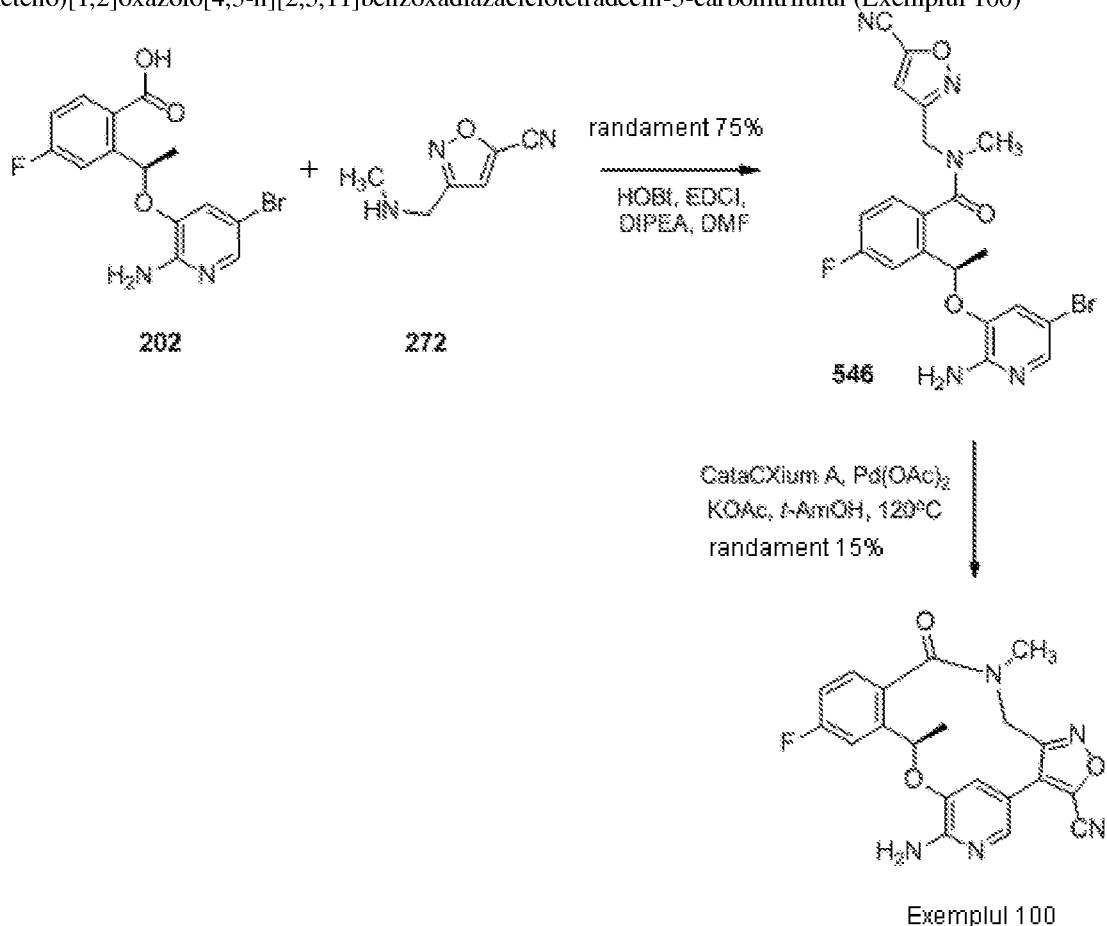
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.22-7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.02-4.98 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.77-4.74 (d, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.74-1.72 (d, 3H).

Eta 2:

Un amestec de compus 545 (200 mg, 0,42 mmol), KOAc (0,21 g, 2,15 mmol), cataCXium A (18 mg, 0,0504 mmol) și Pd(OAc)₂ (5,6 mg, 0,025 mmol) în t-AmOH (20 ml) se agită la 120°C timp de 18 ore. LC-MS indică ~30% de compus dezirabil. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (20 ml), se extrage cu EtOAc (30 ml x 5), straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (5 ml), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează cu formarea unui reziduu, care se purifică prin HPLC preparativă cu fază inversă, se obține Exemplul 99 (14,1 mg, 9%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.29-7.28 (d, 1H), 7.23-7.22 (d, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.08-6.05 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.7-4.45 (dd, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). LCMS *m/z* 395 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 100)



Eta 1:

La o soluție agitată de compus 202 (400 mg, 1,13 mmol), compus 272 (234 mg, 1,13 mmol) și DIPEA (437 mg, 3,4 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă HOBt (230 mg, 1,7 mmol) și EDCI (219 mg, 1,7 mmol) la -35°C sub N₂. După adăugare, amestecul se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. TLC (eter de

petrol/EtOAc = 1:1) indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (20 ml), se extrage cu EtOAc (20 ml x 5), straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă pe Na₂SO₄, se concentrează pentru a obține un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silica gel R_f = 0,2, eter de petrol/EtOAc = 2:1-1:1), se obține compusul 546 (400 mg, 75%) sub formă de ulei galben deschis.

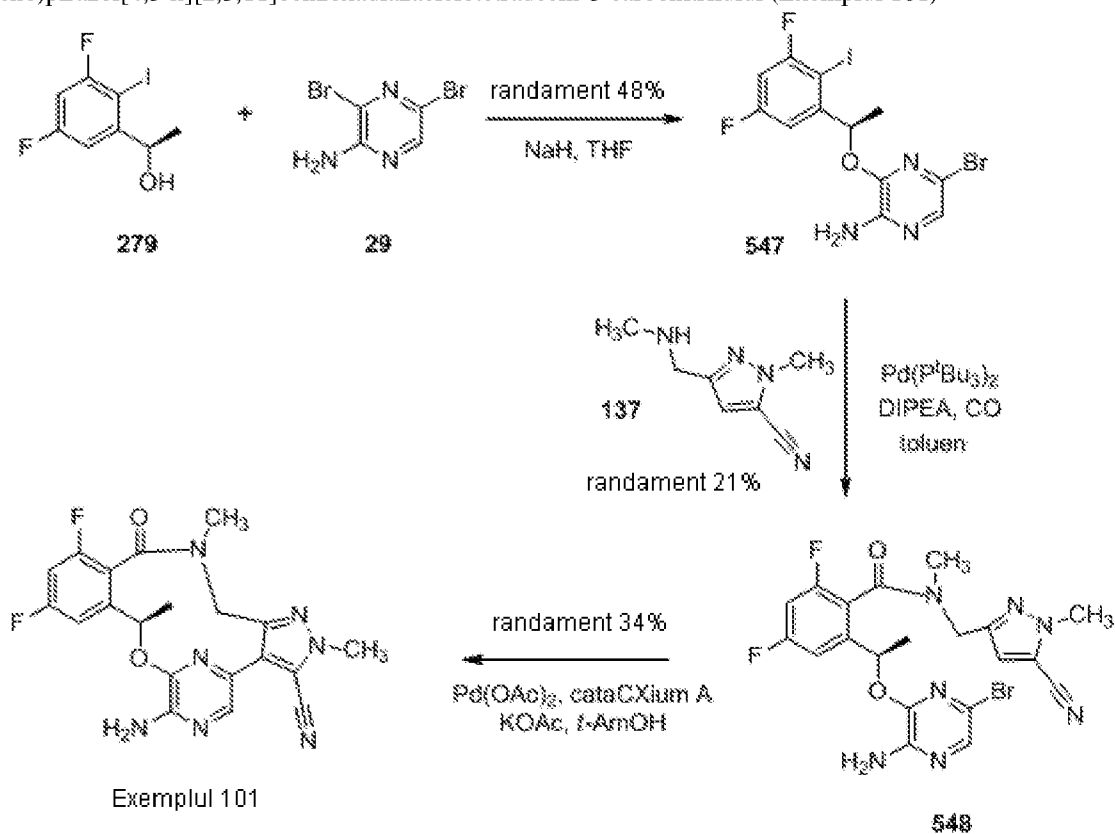
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 4.94-4.91 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.80-4.76 (d, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.66-1.65 (d, 3H)

Etapă 2:

Un amestec de compus 546 (170 mg, 0,358 mmol), KOAc (0,175 g, 1,8 mmol), cataCXium A (15 mg, 0,043 mmol) și Pd (OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol) în t-AmOH (20 ml) se agită la 120°C timp de 18 ore. LC-MS indică ~30% de compus dezirabil. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (20 ml), se extrage cu EtOAc (30 ml x 5), straturile organice reunite se spală cu soluție salină saturată (5 ml), se usucă pe Na₂SO₄, se concentrează de un reziduu, care se purifică prin cromatografia pe coloană pe silicagel (R_f ~ 0,38, eter de petrol/EtOAc = 3:1), se obține Exemplul 100 (21 mg, 15%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92-7.91 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.72-5.70 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.81-1.79 (d, 3H). LCMS *m/z* 394 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-12,14-difluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 101)



Etapă 1:

O soluție de compusul 279 (4,24 g, 14,9 mmol) în THF uscat (24 ml) se adaugă în picături la o suspensie răcită (0°C) de NaH (60% în ulei, 746 mg, 18,6 mmol) în THF uscat (24 ml). Amestecul se agită 10 min la 0°C, apoi 30 min la temperatura camerei, apoi se adaugă o soluție de compus 29 (3,14 g, 12,4 mmol) în THF uscat (24 ml) într-o singură etapă. Amestecul se agită la 60°C timp de 18 ore, apoi se răcește până la temperatura camerei. Se adaugă cu precauție soluția salină saturată (200 ml) și amestecul se extrage cu EtOAc (3 x 200 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se

concentrează sub vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie de coloană (eluant: heptani/EtOAc de la 98:2 până la 75:25). Substanța solidă lipicioasă obținută (4,6 g) se suspendă în heptan (~ 100 ml) timp de 72 ore. Suspensia obținută se filtrează și substanța solidă se usucă sub vid, se obține compusul 547 (2,73 g, randament 48%, puritate 99% prin LC-MS) ca o pulbere bej.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (s, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 1H), 7.31 (td, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.23 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z 455/457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapă 2:

10 Compusul 547 (2,0 g, 4,4 mmol), compusul 137 (Sare de HCl, 974 mg, 4,4 mmol) și DIEA (3,8 ml, 21,9 mmol) se dizolvă în toluen (127 ml). Se adaugă Pd(PtBu₃)₂ (224 mg, 0,44 mmol) (amestecul de reacție devine negru) și amestecul se încălzește la 85°C sub CO (4 bar) timp de 18 ore. Amestecul se răcește până la temperatura camerei, se filtrează printr-un strat de arbocel, se clătește cu EtOAc (~ 100 ml) și lichidele inițiale se concentrează. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluanți heptani/EtOAc de la 4:1 până la 1:1), se obține compusul 548 (460 mg, randament 21%, puritate 89% prin LC-MS) sub formă de spumă solidă incoloră.

15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 5.98 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H). LCMS m/z 506/508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

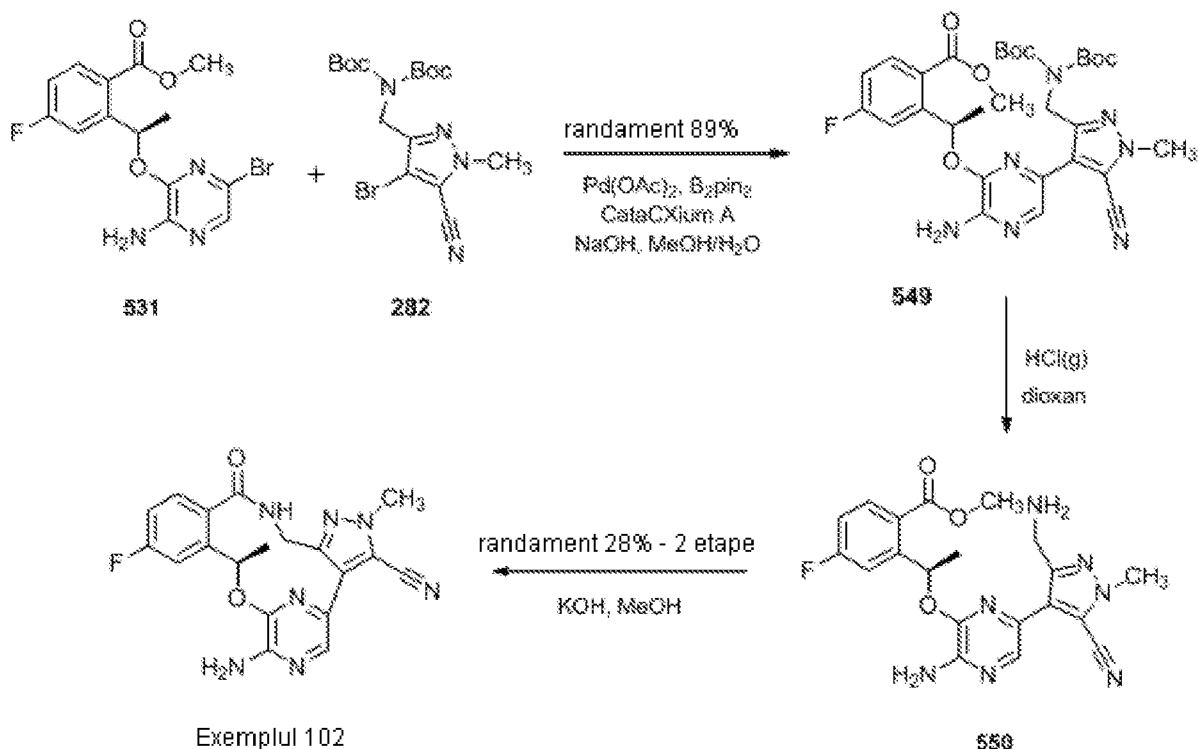
20 Etapă 3:

O soluție de compus 548 (230 mg, 0,45 mmol) în alcool terț-amilic (9 ml) se degazează (3 cicluri N₂/vid) la 100°C. Se adaugă Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,07 mmol), cataCXium A (49 mg, 0,14 mmol) și KOAc (227 mg, 2,3 mmol) și amestecul se degazează (3 cicluri N₂/vid) la 100°C. Amestecul se încălzește într-un cuptor cu microunde la 120°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se concentrează sub vid, se adaugă DCM (50 ml) și suspensia filtrează. Lichidele inițiale se concentrează sub vid și uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană (eluanți: heptani/EtOAc de la 3:1 până la 1:1), se formează macrociclu sub formă de pulbere de culoare bej (102 mg, randament 53%, puritate 99% prin LC-MS). Această pulbere se suspendează în MeOH (~ 2 ml) și se lasă peste noapte. Suspensia se filtrează și substanțele solide albe obținute se usucă cu precauție sub vid (0,3 mbar) la 80°C timp de 6 ore. Exemplul 101 se obține sub forma unei pulberi albe (65 mg, randament 34%, puritate 100% prin LC-MS).

30 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.94 – 5.73 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 13.8, 1.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 3H). LCMS ES m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 102)



Etapa 1:

- La o soluție de compus 531 (0,2 g, 0,54mmol), compus 282 (336 mg, 0,81 mmol) și bis(pinacolato)dibor (407 g, 1,62 mmol) în metanol (40 ml) se adaugă cataCXium A (25 mg, 0,07 mmol) și Pd (OAc) 2 (16 mg, 0,07 mmol). După degazarea amestecului de trei ori cu azot, se adaugă o soluție de NaOH (65 mg, 1,62 mmol) în apă (12 ml) într-o atmosferă de azot gazos la temperatura camerei. Amestecul rezultat se degazează cu azot de trei ori și apoi se conduce în reflux timp de 16 ore. TLC (eter de petrol/EtOAc 3/1) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (500 ml x 3). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (100 ml x 2), se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid, obținându-se un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc de la 10/1 până la 5/1), se obține compusul 549 (400 mg, puritate 75%, 89%) sub forma unei substanțe solide brune. LCMS m/z 648 [M + Na]⁺.

Etapa 2:

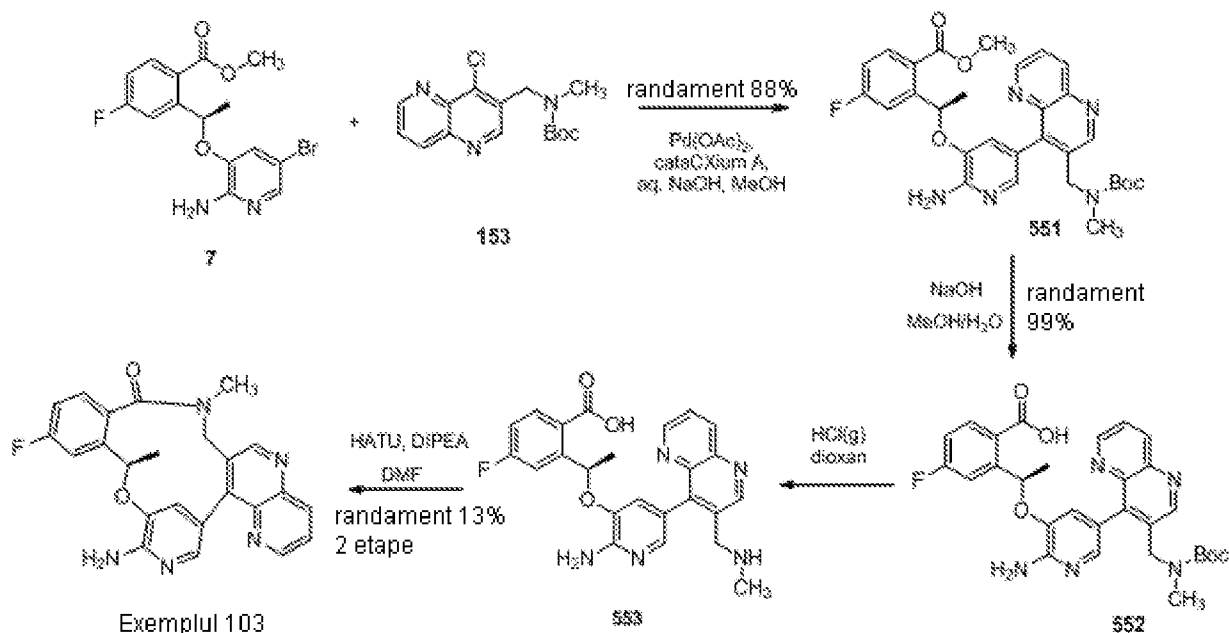
- La o soluție agitată de compus 549 (400 mg, puritate 75%, 0,48 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă în picături ~ 4M HCl (g) în dioxan (10 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție a se concentrează în vacuum pentru a se obține compusul brut 550, care se utilizează în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. LCMS m/z 426 [M + H]⁺.

Etapa 3:

- Un amestec de compus 550 (~ 300 mg) și KOH (316 mg, 5,65 mmol) în metanol (20 ml) se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în HCl 0,5 N (20 ml), se extrage cu EtOAc (30 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se usucă pe Na₂SO₄ și se concentrează în vid pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană (silicagel, eter de petrol/EtOAc de la 5/1-1/1), se obține Exemplul 102 (53,5 mg, 28%) ca o substanță solidă brună.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.30-4.26 (d, 1H), 4.22-4.18 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS m/z 394 [M+H]⁺.

- Prepararea (11R)-8-amino-13-fluor-11,17-dimetil-17,18-dihidro-9,5-(meteno)-[1,5]naphthyridino[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-16(11H)-onei (Exemplul 103)



Etapa 1:

La o soluție de compus 7 (0,3 g, 0,81 mmol), compus 153 (400 mg, 1,29 mmol) și bis(pinacolato)dibor (618 mg, 2,43 mmol) în metanol (100 ml) se adaugă cataCXium A (37,8 mg, 0,105 mmol) și $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23,7 mg, 0,105 mmol) într-o atmosferă de azot la temperatura camerei. După degazarea amestecului de trei ori cu azot, se adaugă NaOH (64,8 mg, 1,62 mmol) în apă (12 ml). Amestecul rezultat se degazează cu azot de trei ori și se conduce în reflux timp de 3 ore. TLC (EtOAc) indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (300 ml). Amestecul apoi se spală cu soluție salină saturată (100 ml x 2), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid, se obține un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (DCM/MeOH 20:1, R_f, 0,41), se obține compusul 551 (400 mg, 88%) sub forma unei substanțe solide brune. LCMS m/z 308 [M + Na]⁺.

Etapa 2:

Un amestec de compus 551 (400 mg, 0,71 mmol) și NaOH (0,57 g, 14,2 mmol) în metanol (15 ml) și apă (2 ml) se agită la 40°C timp de 3 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid cu formare de un reziduu. Reziduu se dizolvă cu apă (20 ml) și se extrage cu MTBE (20 ml). Partea apoasă apoi se acidulează cu HCl 6N până la pH ~ 5. Amestecul se saturează cu NaCl solid și apoi se extrage cu EtOAc (20 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid pentru a se obține compusul 552 (388 mg, 99%) sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă. LCMS m/z 548 [M + H]⁺.

Etapa 3:

La o soluție de compus 552 (388 mg, 0,7 mmol) în dioxan (5 ml) se adaugă în picături ~ 4M HCl (g) în dioxan (20 ml) la temperatura camerei. După adăugare, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul de reacție se concentrează în vid cu formarea unui reziduu, care se azeotropează cu toluen de trei ori pentru a da compusul brut 553, care se utilizează în etapa următoare fără nici o purificare suplimentară. LCMS m/z 448 [M + H]⁺.

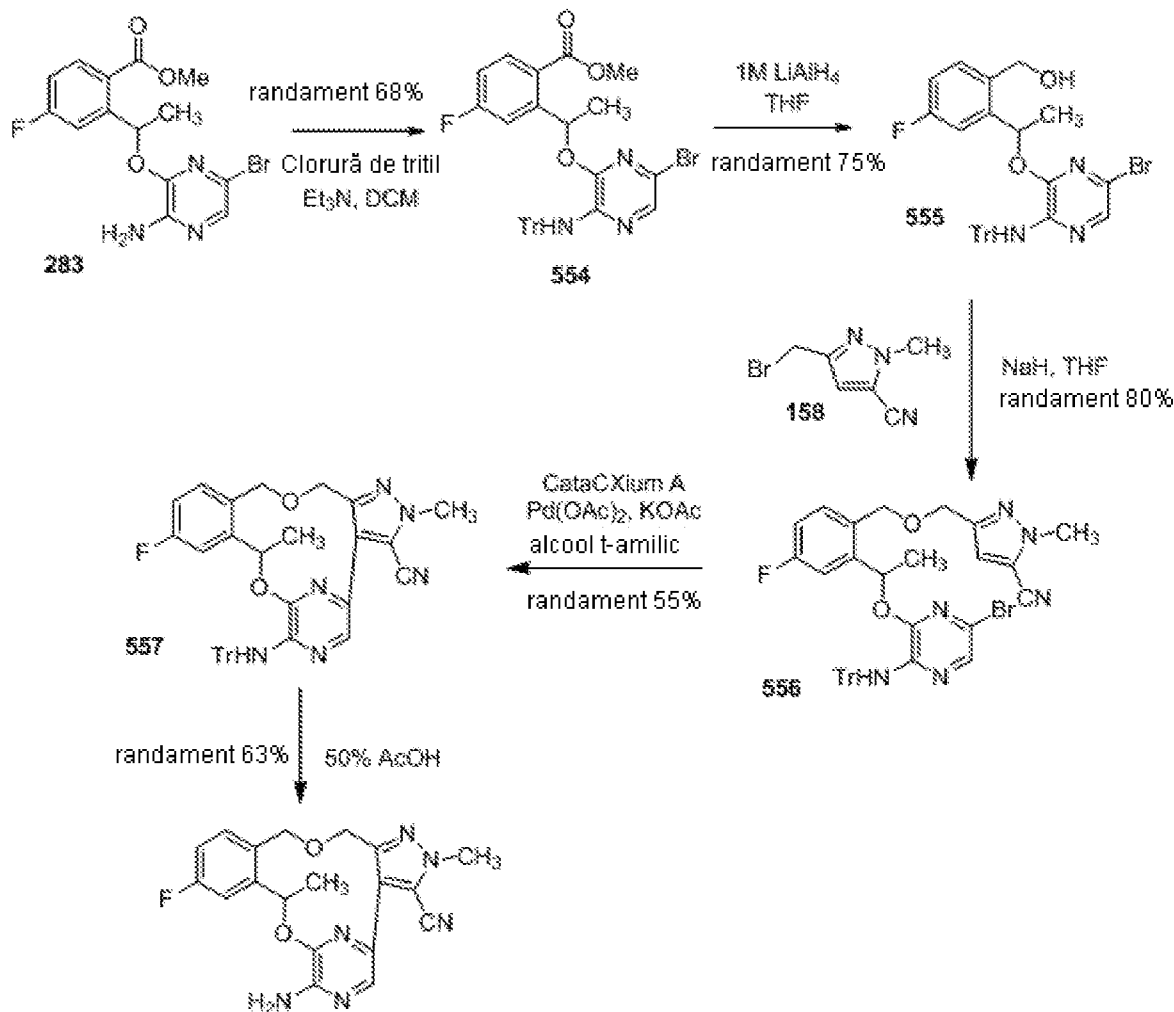
Etapa 4:

La o soluție de HATU (400 mg, 0,313 mmol) în DMF (60 ml) se adaugă în picături o soluție de compus 553 (~ 0,7 mmol) și DIEA (1,43 g, 11,2 mmol) în DMF (20 ml) la 0°C. După adăugare, amestecul rezultat se agită la această temperatură timp de 1 oră. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (50 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml), se usucă pe Na_2SO_4 și se concentrează în vid

pentru a da un reziduu, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (DCM / MeOH 20:1 Rf, 0,27), se obține Exemplul 103 (40 mg, 13%) sub forma unei substanțe solide aproape albe.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01-9.00 (m, 2H), 8.44-8.42 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.90-5.88 (m, 1H), 4.94 (br s, 2H), 4.67-4.47 (dd, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.83-1.81 (d, 3H). LCMS m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea 7-amino-12-fluor-2,10-dimetil-2,10,15,17-tetrahidro-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,11,5]benzodioxazaciclotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 104, 105 și 106)



Exemplul 104, Exemplul 105 și Exemplul 106

10 Etapa 1:

La soluția de compus 283 (1,48 g, 3,99 mmol) în DCM (25 ml) se adaugă Et_3N (0,84 ml, 5,98 mmol) și DMAP (20 mg, 0,163 mmol), urmat de clorură de tritil (1,68 g, 5,98 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 16 ore la temperatura camerei. Se adaugă o cantitate suplimentară de clorură de tritil (0,56 g, 1,99 mmol) și se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție se diluează cu DCM (20 ml), urmată de extragere cu apă (10 ml) și soluție salină saturată (10 ml). Stratul organic se elimină și se evaporă după uscare pe sulfat de sodiu anhidru. Produsul brut obținut sub forma unei substanțe solide de culoare galbenă se purifică prin flash cromatografie pe silicagel (8% acetat de etil în toluen), se obține compusul 554 ca o substanță solidă incoloră (1,67 g, randament 68%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (dd, $J = 8.7, 5.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.16 (m, 17H), 7.01 (ddd, $J = 8.7, 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (qd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

Etapă 2:

Compusul 554 (1,6 g, 2,60 mmol) se dizolvă în THF uscat (15 ml) și răcit până la 0°C într-o atmosferă de azot. Se adaugă lent o soluție 1M de LiAlH₄ în THF (2,0 ml, 2,0 mmol) timp de 15 minute și amestecul de reacție se agită timp de 5 minute la temperatura de 0°C. Amestecul de reacție se stinge prin adăugarea cu precauție a H₂O (1 ml) și se agită timp de 10 minute, apoi se adaugă EtOAc (40 ml) MgSO₄. Sărurile se filtrează, iar filtratul se evaporă pentru a da un ulei galben pal, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (heptan/EtOAc, 5:1), se obține compusul 555 sub forma unei substanțe solide incolore (1,13 g, randament 75%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.20 (m, 16H), 7.09 (dd, *J* = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.31 (qd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 12.3, 7.1 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 584/586 [M+H]⁺.

Etapă 3:

La o soluție de compus 555 (1,1 g, 1,189 mmol) în THF uscat (15 ml) se adaugă lent NaH (60%, 0,15 g, 3,78 mmol) în porții la 0°C timp de 3 minute. Reacția se agită timp de 30 minute la 0°C, apoi se adaugă lent soluție de compus 158 (0,452 g, 2,26 mmol) în THF uscat (5 ml). Amestecul de reacție se lasă sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se stinge cu precauție cu apă (10 ml), apoi se extrage cu EtOAc (2 x 20 ml). Faza organică se elimină, se spală cu apă (10 ml) și soluție salină saturată (10 ml). Extractul de EtOAc se evaporă după uscare pe sulfat de sodiu anhidru. Produsul brut obținut sub formă de gumă de culoare galben deschisă se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, folosind 15% acetonă în heptan, se obține compusul 556 ca o substanță solidă incoloră (1,06 g, randament 80%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.19 (m, 16H), 7.14 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.32 – 6.22 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.65 – 4.42 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Etapă 4:

Reacția se efectuează în două loturi, folosind compusul 556 (0,5 g, 0,71 mmol). Într-un flacon cu microunde (volum de 20 ml) se introduce compusul 556 (0,5 g, 0,71 mmol), KOAc (0,35 g, 3,55 mmol), cataCXium A (0,0763 g, 0,213 mmol) și alcool terț-amilic (degazat, 14,5 ml). Amestecul de reacție se degazează în continuare timp de 3 minute, apoi se adăuga Pd(OAc)₂. Flaconul se etanșează și se iradiază în cuptorul cu microunde timp de 2 ore la 120°C. Amestecurile de reacție se combină, se diluează cu EtOAc (50 ml) și se filtrează prin celite pentru a elimina substanțele anorganice. Filtratul transparent de culoare galbenă se spală cu apă (2x10 ml), soluție salină saturată (20 ml), se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se evaporă pentru a da produsul brut sub formă de substanță solidă de culoare galbenă. Substanța solidă se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel, folosind 25% acetonă în heptan, se obține compusul 557 ca o substanță solidă de culoare galben deschisă (0,483 mg, randament 54,6%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.42 – 7.19 (m, 17H), 6.94 (td, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.72 (qd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.35 – 5.23 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 623 [M+H]⁺.

Etapă 5:

O suspensie de compus 557 (0,476 g, 0,76 mmol) în 50% AcOH în apă (20 ml) se încălzește la 80°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se diluează cu apă (20 ml). Amestecul de reacție cu precauție se neutralizează până la pH ușor bazic (pH = 8) prin adăugarea lentă a NaHCO₃ solid în porții. Amestecul de reacție rezultat se extrage cu EtOAc (2x 20 ml). Faza organică se elimină, se spală cu apă (5 ml), soluție salină saturată (10 ml). Extractul EtOAc limpede de culoare galbenă se separă și se evaporă după uscare pe sulfat de sodiu anhidru, produsul brut obținut sub forma unei substanțe solide galben deschise la purificare prin cromatografie pe coloană pe silicagel, folosind 25% acetonă în heptan, rezultă cu Exemplul 104 sub formă de substanță solidă incoloră (0.183 mg, 63%).

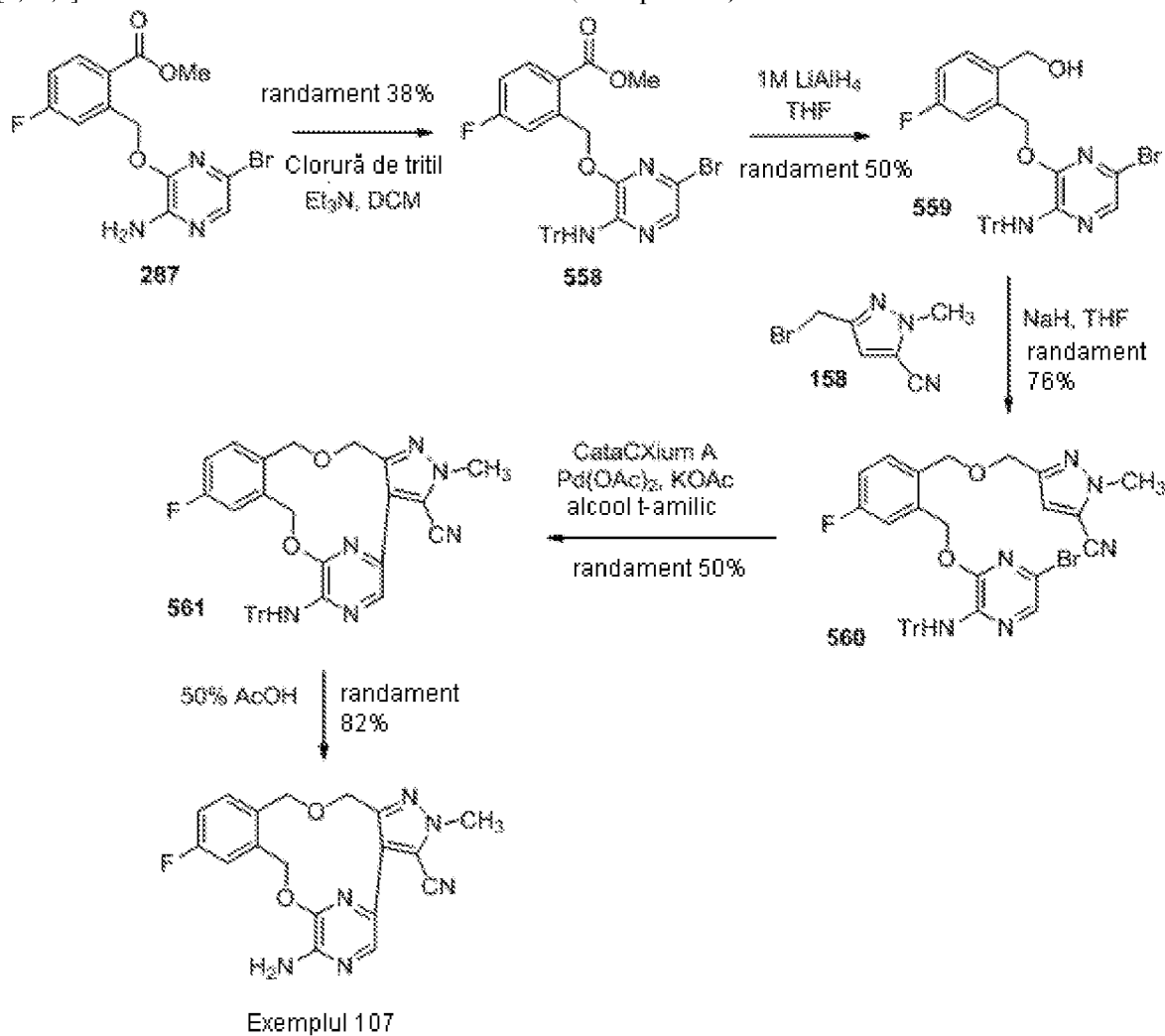
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H), 7.07 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 381 [M+H]⁺.

Separarea chirală realizată prin SFC preparativă pe o coloană Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 micron), eludare cu 20% metanol @ 140 bar CO₂ cu debitul fluxului de 3 ml/min. Rt(Picul 1) = 3.77 minute și Rt(Picul 2) = 4.95 minute, rezultă cu Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (59 mg, 20%) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (58 mg, 20%).

Exemplul 105 (Picul 1): > 99% ee. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Exemplul 106 (Picul 2):** ~ 99% ee. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 5.9$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.61 (qd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). LCMS APCI m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Prepararea 7-amino-12-fluor-2-metil-2,10,15,17-tetrahidro-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,11,5]benzodioxazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 107)**



Etapa 1:

15 Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **558** (1.77 g, 38%) sub forma unei substanțe solide galbene.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 8.7, 5.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.13 (m, 17H), 7.06 (td, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **559** (0.084 g, 50%) sub forma unei substanțe solide incolore (835 mg, randament 50%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 – 7.14 (m, 16H), 7.03 (td, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H). LCMS ES *m/z* 570/572 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **560** (0.77 g, 76%) sub forma unei substanțe solide incolore.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.14 (m, 18H), 7.01 (td, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.00 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 689/691 [M+H]⁺.

Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **561** (0.31 g, 50%) sub forma unei substanțe solide galbene.

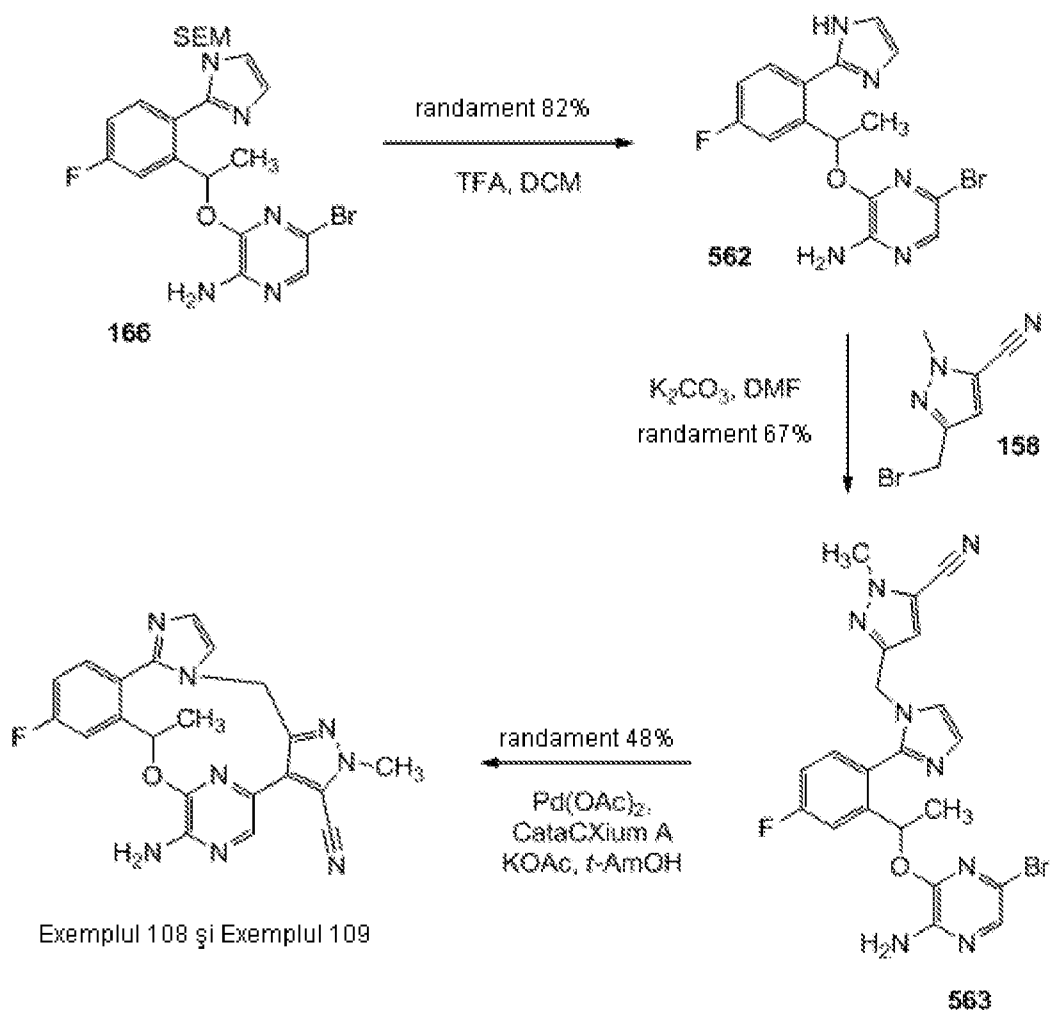
¹RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 – 7.16 (m, 16H), 7.10 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.19 – 6.06 (m, 1H), 5.38 – 5.04 (m, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 1H), 4.37 – 4.23 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 4H). LCMS ES *m/z* 609 [M+H]⁺.

Etapa 5:

Metoda descrisă în Etapa 5 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 107** (143 mg, 82%) sub forma unei substanțe solide galben deschise.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.13 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.23 – 5.95 (m, 1H), 5.44 – 5.17 (m, 1H), 5.16 – 4.90 (m, 1H), 4.61 – 4.21 (m, 2H), 4.00 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 367 [M+H]⁺.

Prepararea 8-amino-3-fluor-5,13-dimetil-13,15-dihidro-5H-7,11-(azeno)imidazo[1,2-*k*]pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-12-carbonitrilului (Exemplul 108/109)



Etapa 1:

Compusul 166 (1,5 g, 2,96 mmol) se dizolvă în DCM (7 ml) apoi la această soluție se adaugă TFA (15 ml) în picături. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 20 ore (TLC indică conversia completă). Amestecul de reacție se concentrează sub vid, se diluează cu EtOAc (100 ml) și se spală cu o soluție apoasă saturată de $NaHCO_3$ (100 ml, apoi 50 ml). Faza apoasă se extrage cu EtOAc (2 x 50 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe $MgSO_4$, se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluanți heptani/EtOAc 1:1 până la 1:2), se obține compusul 562 sub formă de spumă solidă (919 mg, randament 82%).

^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.42 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 10.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (td, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 1.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

Etapa 2:

Compusul 562 (919 mg, 2,43 mmol), compusul 158 (513 mg, 2,56 mmol) și K_2CO_3 (503 mg, 3,64 mmol) se amestecă în DMF (50 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 20 ore (LCMS indică conversie completă). Se adaugă apă (300 ml) și se extrage cu Et_2O (5 x 100 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe $MgSO_4$, se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluanți heptani/EtOAc 1:1 până la 0:1). Compusul 563 se obține sub forma unei pulberi de culoare albă (805 mg, randament 67%).

^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.66 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 7.22 (td, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.85 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LCMS m/z 497/499 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

O reacție identică se repetă de patru ori din cauza volumului limitat în flacoanele cu microunde. Compusul 563 (200 mg, 0,4 mmol) se amestecă cu KOAc (197 mg, 2,0 mmol) în alcool terț-amilic (10 ml). Amestecul de reacție se degazează timp de 30 minute (prin barbotare cu azot prin), apoi se adaugă Pd(OAc)₂ (18 mg, 0,08 mmol) și cataCXium A (58 mg, 0,16 mmol). Amestecul de reacție se degazează din nou timp de 30 minute, flaconul cu microunde se etanșează și se încălzește la 120°C timp de 2 ore (LCMS indică 96% de produs așteptat). Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se filtrează printr-un strat de celite și se clătește cu EtOAc (100 ml). Filtratul se spală cu apă (50 ml) și soluție salină saturată (50 ml), se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Uleiul obținut se combină cu celelalte amestecuri de reacție și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluanți heptani/EtOAc de la 1:2 până la 0:1). Se obține un amestec de Exemplul 108 și Exemplul 109 ca o pulbere de culoare bej (320 mg, randament 48%).

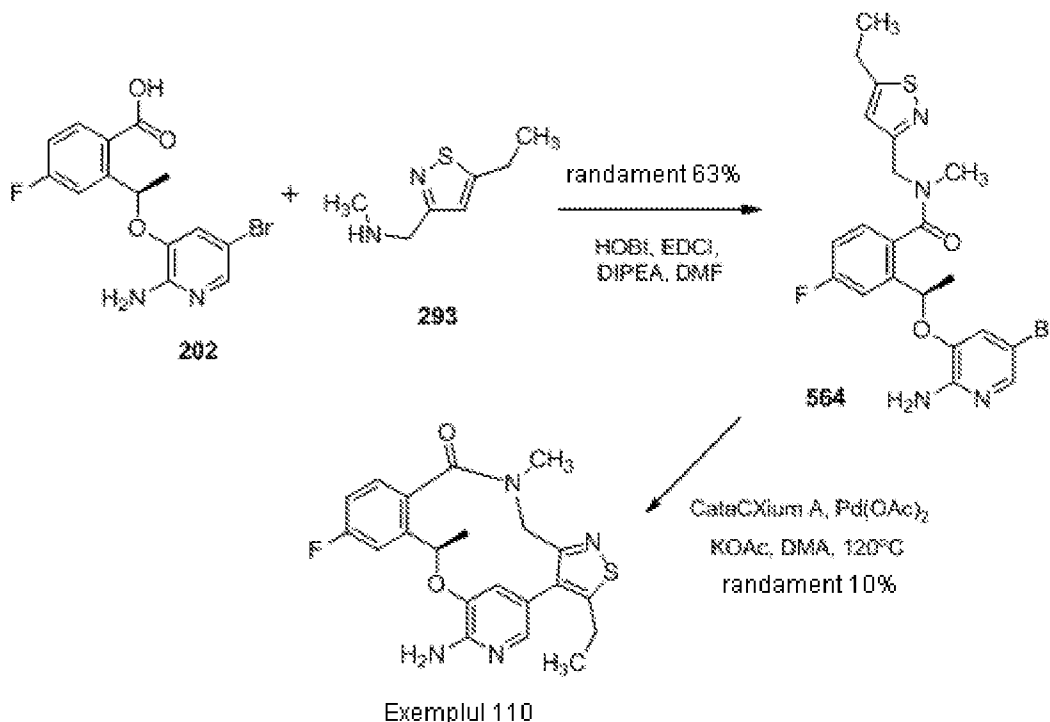
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 7.24 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.71 – 5.46 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS *m/z* 417 [M+H]⁺.

Separarea chirală se realizează pe 32 mg de material prin SFC preparativă pe o coloană Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 micron), eludare cu 30% metanol @ 140 bar CO₂ cu un debit al fluxului de 3 ml/min. Rt(Picul 1) = 3.00 minute și Rt(Picul 2) = 3.86 minute, rezultă Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (14,4 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (14,7 mg).

Exemplul 108 (Picul 1): > 99% ee. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.6, 9.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J* = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 5.62 – 5.51 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 417 [M+H]⁺.

Exemplul 109 (Picul 2): ~ 95% ee. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 2.6, 9.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.8, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dt, *J* = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 5.62 – 5.49 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). LCMS APCI *m/z* 417 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]thiazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 110)



Etapa 1:

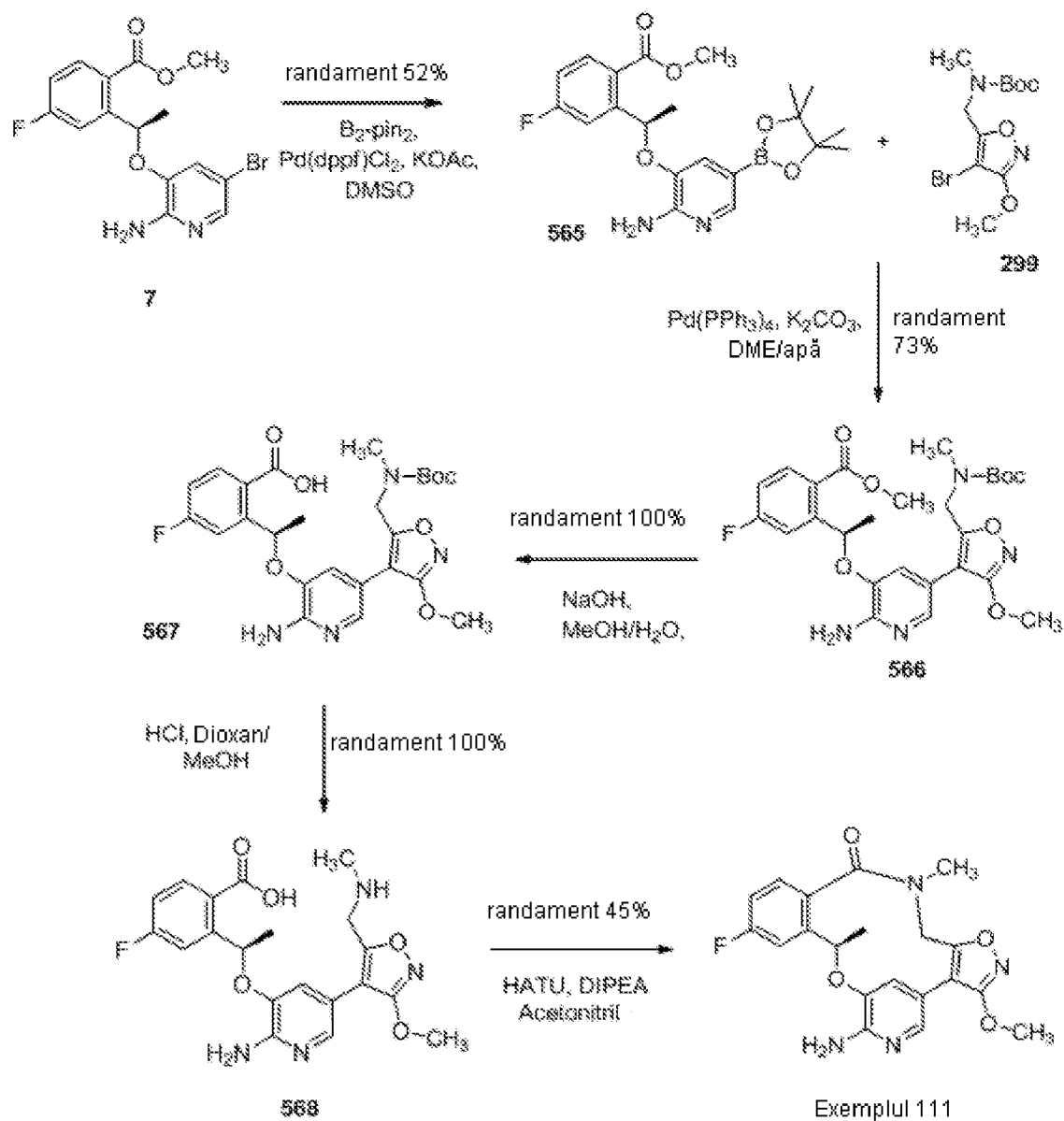
Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 100** se utilizează pentru prepararea compusului **564** sub forma unei substanțe solide galbene (0.5 g, 63%). LCMS m/z 493 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 100** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 110** sub forma unei substanțe solide (16.8 mg, 10%).

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.59-7.56 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.99-5.98 (d, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 2H), 1.88-1.87 (d, 3H), 1.38-1.35 (t, 3H). LCMS m/z 413 $[M+H]^+$.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-3-metoxi-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (**Exemplul 111**)



Etapa 1:

La o soluție de compus 7 (200 mg, 0,54 mmol) în DMSO anhidru (2 ml) se adaugă bis(pinacolato)dibor (635 mg, 2,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (40 mg, 0,054 mmol) și apoi KOAc (178 mg, 1,82 mmol) și amestecul se agită într-o atmosferă de azot și se încălzește la 80°C timp de 1 oră. Amestecul se răcește, se adaugă EtOAc (40 ml) și se filtrează prin arbocel. Filtratul se spală cu apă, apoi cu soluție salină saturată, apoi stratul organic se extrage în HCl apos 1M (2x). Faza apoasă se răcește în gheață, se neutralizează până la pH 7 prin adăugarea cu precauție a unei soluții 1 M de NaOH și precipitatul rezultat se extrage în EtOAc (2x). Substanțele organice combinate se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și solventul se elimină în vid. Reziduul uleios se redizolvă în EtOAc (1 ml) și se adaugă heptan (15 ml), formând un precipitat aproape alb. Solventul se elimină sub vid, se obțin 115 mg (52%) de compus 565.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.26 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.57 (d, 3H), 1.21 (d, 12H). LCMS *m/z* 335 [M+H]⁺.

Etapă 2:

O soluție de compus 299 (1,26 g 3,92 mmol), carbonat de potasiu (811mg, 5,88 mmol) în dimetoxietan (20 ml) și apă (15 ml) se încălzește până la 40°C și se degazează prin barbotare cu azot prin amestec timp de 20 de minute. La amestec se adaugă o soluție de compus 565 (68 mg, 0,16 mmol) în dimetoxietan degazat (1 ml) apoi Pd(PPh₃)₄. Amestecul se agită într-o atmosferă de azot și se încălzește în continuare până la 100°C. În acest timp, la intervale de 5 minute se fac încă 4 adiții de compus 565 (68 mg, 0,16 mmol) în dimetoxietan degazat (1 ml) și după ce reacția atinge 100°C, la intervale de 5 minute se fac alte 7 adiții de compus 565 (68 mg, 0,16 mmol) în dimetoxietan degazat (1 ml). (Se adaugă în total 820 mg, 1,96 mmol de compus 565 în 12 ml de DME). După adiția finală amestecul se agită la 100°C într-o atmosferă de azot timp de 1,5 ore, apoi se răcește. Se adaugă EtOAc (120 ml), apoi amestecul se spală cu apă (2x 50 ml), se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și solventul se elimină în vid. Purificarea reziduului prin cromatografie pe coloană pe silicagel și eluare cu heptan: EtOAc 100:0 - 30:70 rezultă cu compusul 566 ca o substanță solidă incoloră (750 mg, 73%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 – 7.93 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.25 (td, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.24 (q, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.59 – 4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.70 (m, 3H)*, 1.61 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.42-1.08 (m, 9H). LCMS *m/z* 531 [M+H]⁺.

Etapă 3:

La o soluție de compus 566 (1,05 g, 1,98 mmol) în metanol (25 ml) la temperatura camerei se adaugă o soluție de hidroxid de sodiu (1,2 g, 30 mmol) în apă (3,5 ml) și amestecul se agită timp de 18 ore la temperatura camerei. La acest amestec se adaugă apă (100 ml), apoi amestecul se spală cu TBME (10 ml). Stratul apos se ajustează până la pH 4 prin adiția cu precauție a HCl 1N, se formează un precipitat. Amestecul se extrage cu EtOAc (80 ml), apoi se adaugă clorură de sodiu (20 g) la stratul apos, care apoi se extrage cu EtOAc (80 ml). Straturile organice reunite se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se elimină solventul în vid pentru a obține compusul 567 sub forma unei substanțe solide galben pală (1,02 g, 100%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (dd, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.21 (td, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.37 (q, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.81 – 3.95 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 3H), 1.60 (d, 3H), 1.36 -1.07 (m, 9H). LCMS *m/z* 517 [M+H]⁺.

Etapă 4:

La o soluție de compus 567 (1,02 g, 1,98 mmol) în metanol (10 ml) și dioxan (10 ml) se adaugă o soluție de HCl 4N în dioxan (6 ml) și amestecul se agită la 45°C sub azot timp de 1,5 ore. Solventul se elimină sub vid, apoi se azeotropează suplimentar cu dioxan (2 x 25 ml) pentru a obține compusul 568 (1,2 g, 100%) ca o substanță solidă cafeniu deschisă. Substanța solidă nu se purifică în continuare și se utilizează în reacția următoare.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.67 (s, 2H), 8.28 – 8.18 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.56 (q, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.66 (d, 3H). LCMS *m/z* 417 [M+H]⁺.

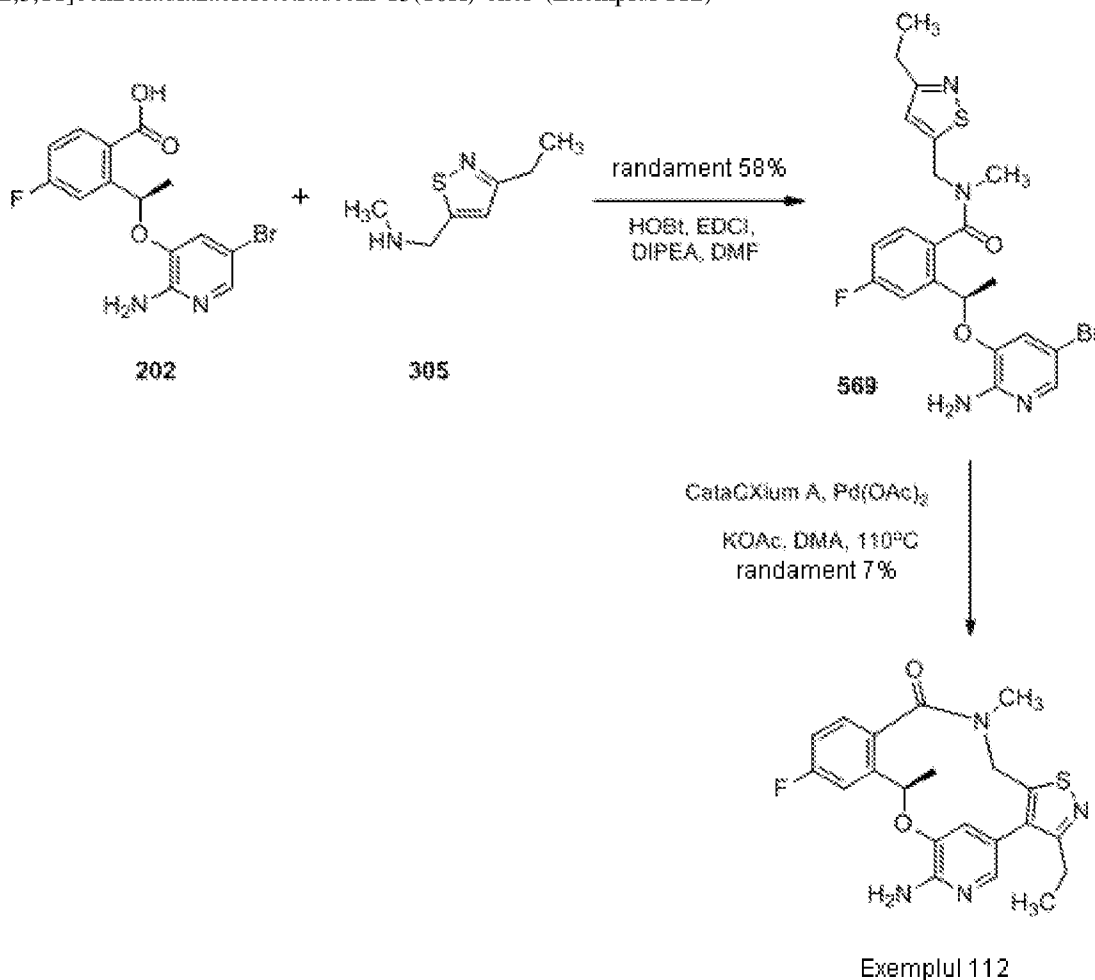
Etapă 5:

La o suspensie de compus 568 (1,1 g, 1.654 mmol cu impurități) în acetonitril (1,05 l) la temperatura camerei se adaugă DIEA (1,92 g, 2,59 ml, 14.88 mmol) și amestecul se transformă într-o soluție. La amestec se adaugă HATU (660 mg, 1,74 mmol) și amestecul se agită sub azot la temperatura camerei timp de 1 oră. Solventul se elimină sub vid, apoi reziduul redizolvă în EtOAc (200 ml), se spală cu apă (3 x 40 ml), soluție salină saturată (20 ml), se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se înlătură solventul în

vid. Purificarea reziduului prin cromatografie pe coloană pe silicagel și eluare cu EtOAc, apoi azeotropizarea fracțiilor cu hexan (30 ml) conduce la formarea produsului dezirabil sub formă de substanță solidă. ^1H și ^{19}F RMN indică o urmă de sare PF_6 , astfel încât materialul se redizolvă în EtOAc (100 ml), se spală cu soluție apoasă 10% Na_2CO_3 (3x 40 ml), soluție salină saturată (2 x 20 ml), se usucă pe sulfat de sodiu, se filtrează și se înlătură solventul în vid. Apoi reziduul se redizolvă în EtOAc (2 ml), se adaugă hexan (30 ml) și se formează un precipitat alb. Solventul se elimină sub vid, rezultă Exemplul 111 ca o substanță solidă incoloră (323 mg, 45%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 (dd, $J = 10.3, 2.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.60 – 5.49 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LCMS ES m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea (10R)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-8,4-(meteno)[1,2]thiazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 112)



Etapa 1:

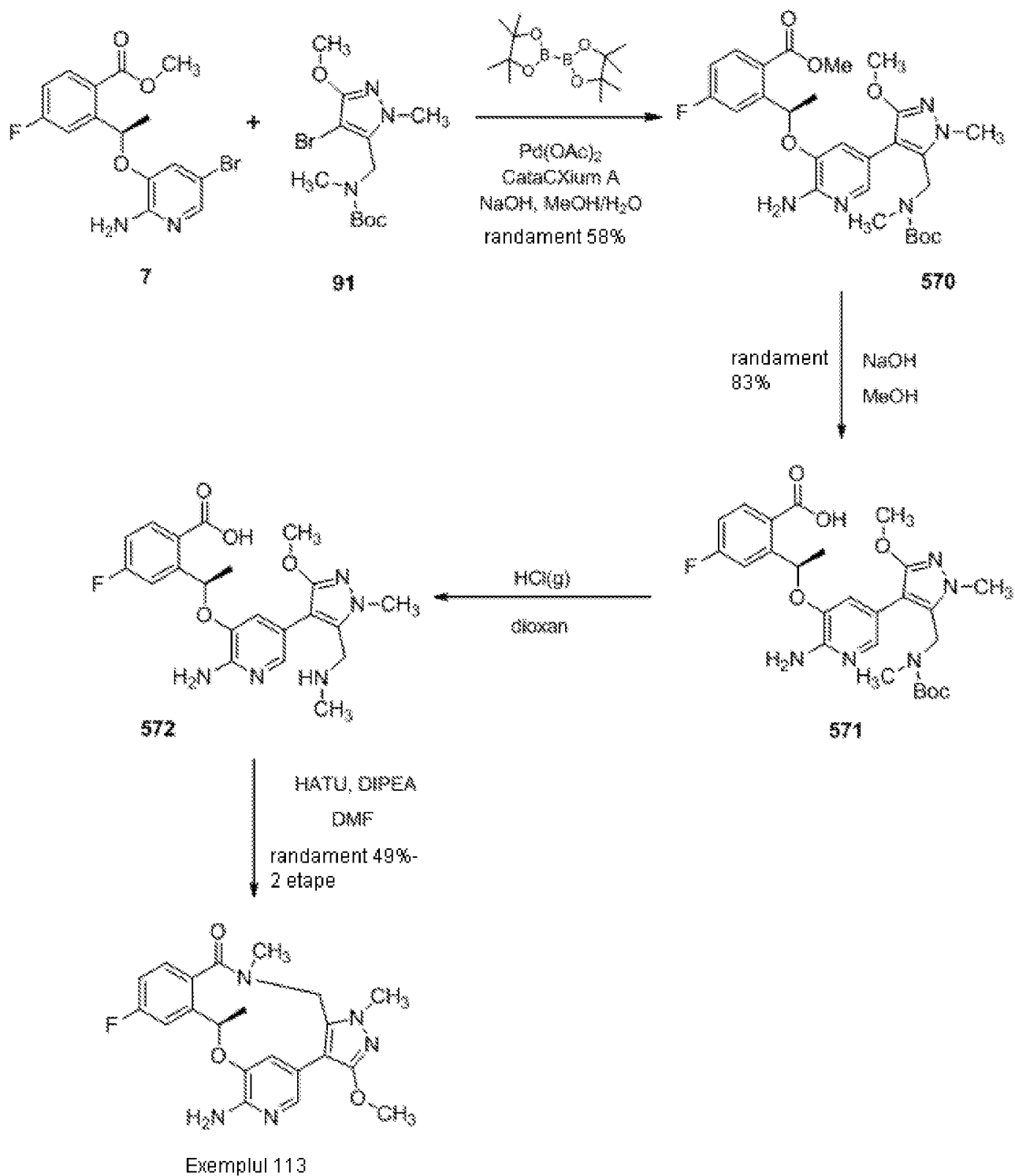
Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 100** se utilizează pentru prepararea compusului **569** (0.4 g, 58%) ca o substanță solidă galbenă. LCMS ES m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 100** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 112** (12.5 mg, 7%) ca o substanță solidă albă.

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.60-7.57 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.1-7.09 (d, 1H), 7.02-7.01 (d, 1H), 5.85-5.84 (d, 1H), 4.73-4.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.87 (d, 2H), 1.82-1.81 (d, 3H), 1.29-1.26 (t, 3H). LCMS ES m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-3-metoxi-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 113)



5

Etapă 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 86** și **Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea compusului **570** (1.4 g, 58%) ca o substanță solidă brună. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.95 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21-7.18 (dd, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.53-6.52 (d, 1H), 6.31-6.26 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.87-3.83 (t, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.61-1.57 (t, 3H), 1.39 (s, 9H).

10

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 86** și **Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea compusului **571** (1.0 g, 83%) ca o substanță solidă galbenă. LCMS ES m/z 530 $[M+H]^+$.

5

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 86** și **Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea compusului **572**, care se utilizează direct în etapa următoare. LCMS m/z 430 $[M+H]^+$.

Etapa 4:

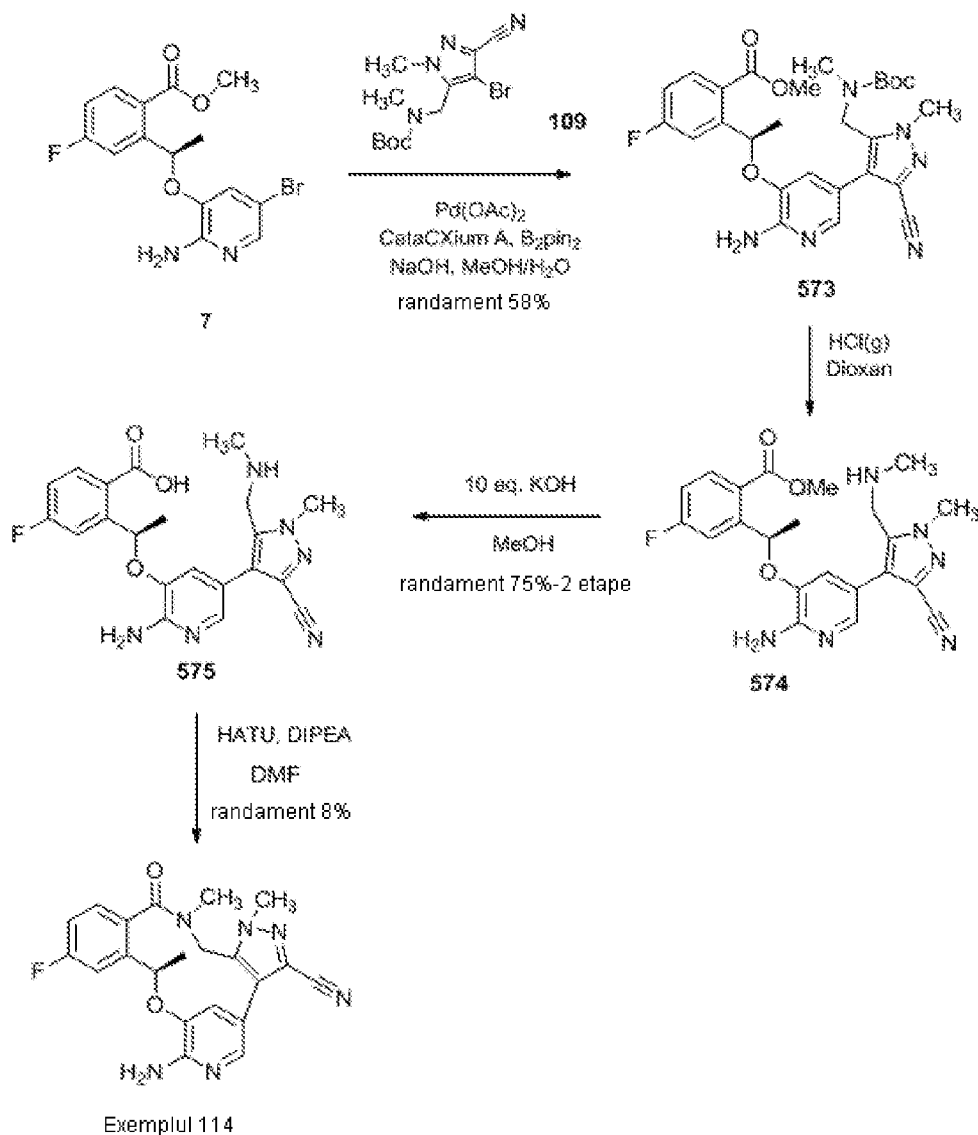
10

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 86** și **Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 113** ca o substanță solidă aproape albă (380 mg, 49%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 6.74-6.73 (d, 1H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.42-4.21 (dd, 2H), 3.87-3.84 (d, 3H), 3.80-3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.70-1.69 (d, 3H). LCMS ES m/z 412 $[M+H]^+$.

15

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-1,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (**Exemplul 114**)



20

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **573** (600 mg, 58%) ca o substanță solidă brună.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04-7.99 (m, 1H), 7.57-7.56 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.63-6.62 (d, 1H), 6.42-6.40 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.54-4.31 (m, 2H), 3.99-3.95 (d, 3H), 3.94-3.86 (m, 3H), 2.307 (s, 3H), 1.69-1.64 (d, 3H), 1.29 (s, 9H)

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **574**, care se utilizează în etapa următoare fără orice purificare ulterioară. LCMS *m/z* 439 [M+H]⁺.

Etapa 3:

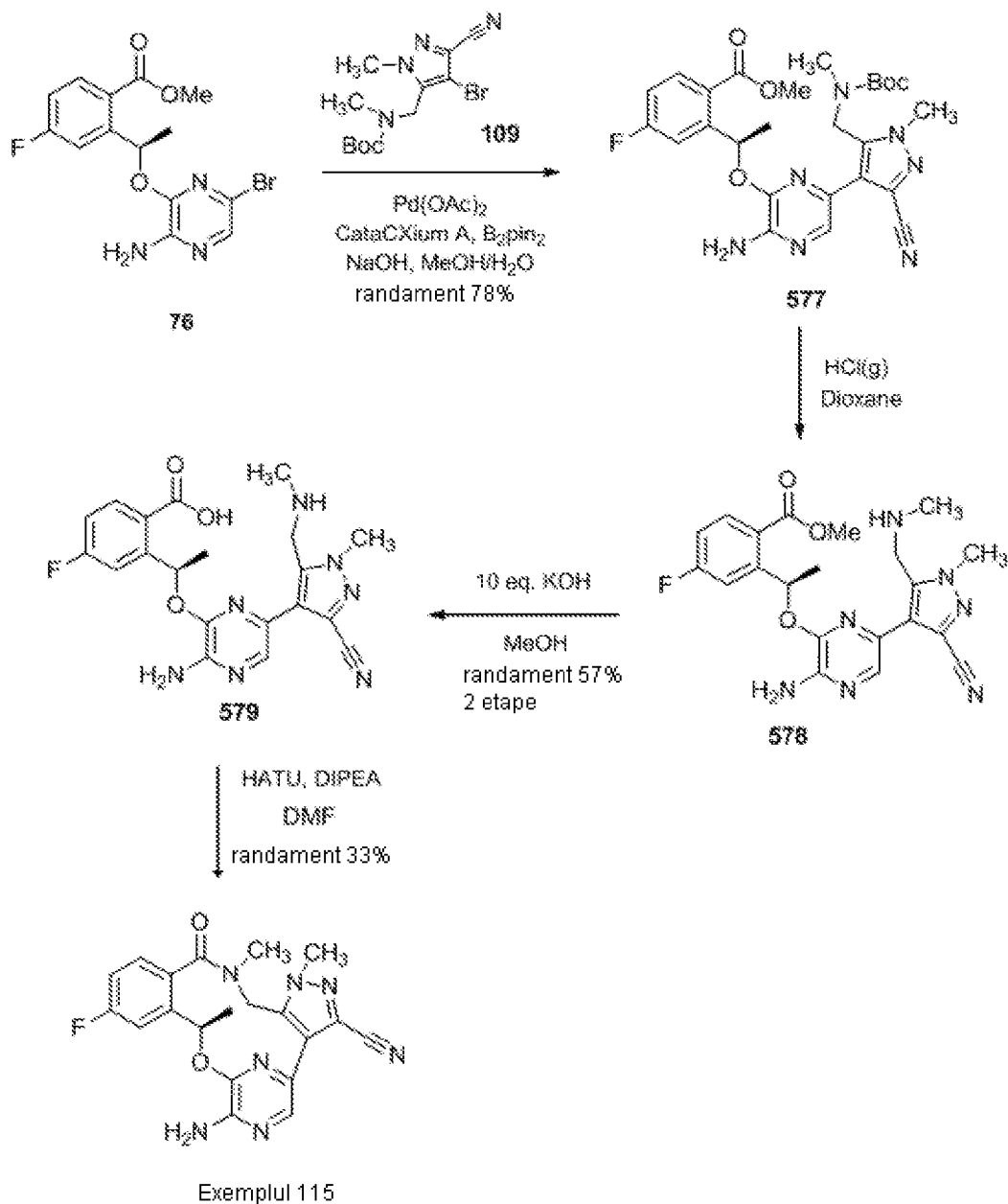
Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **575** (320 mg, 75%) ca o substanță solidă brună. LCMS *m/z* 425 [M+H]⁺.

Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 114** (24.1mg, 8%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.33-7.30 (d, 1H), 7.26-7.024 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.71-5.70 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.59-4.37 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.79-1.64 (d, 3H). LCMS *m/z* 407 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-1,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-1H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 115)



Exemplul 115

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **577** (400 mg, 78%) ca o substanță solidă brună. LCMS m/z 562 $[M+Na]^+$.

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **578**, care se utilizează în etapa următoare fără orice purificare ulterioară. LCMS m/z 440 $[M+H]^+$.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **579** (300 mg, puritate 65%, randament 57%) ca o substanță solidă brună. LCMS m/z 426 $[M+H]^+$.

10

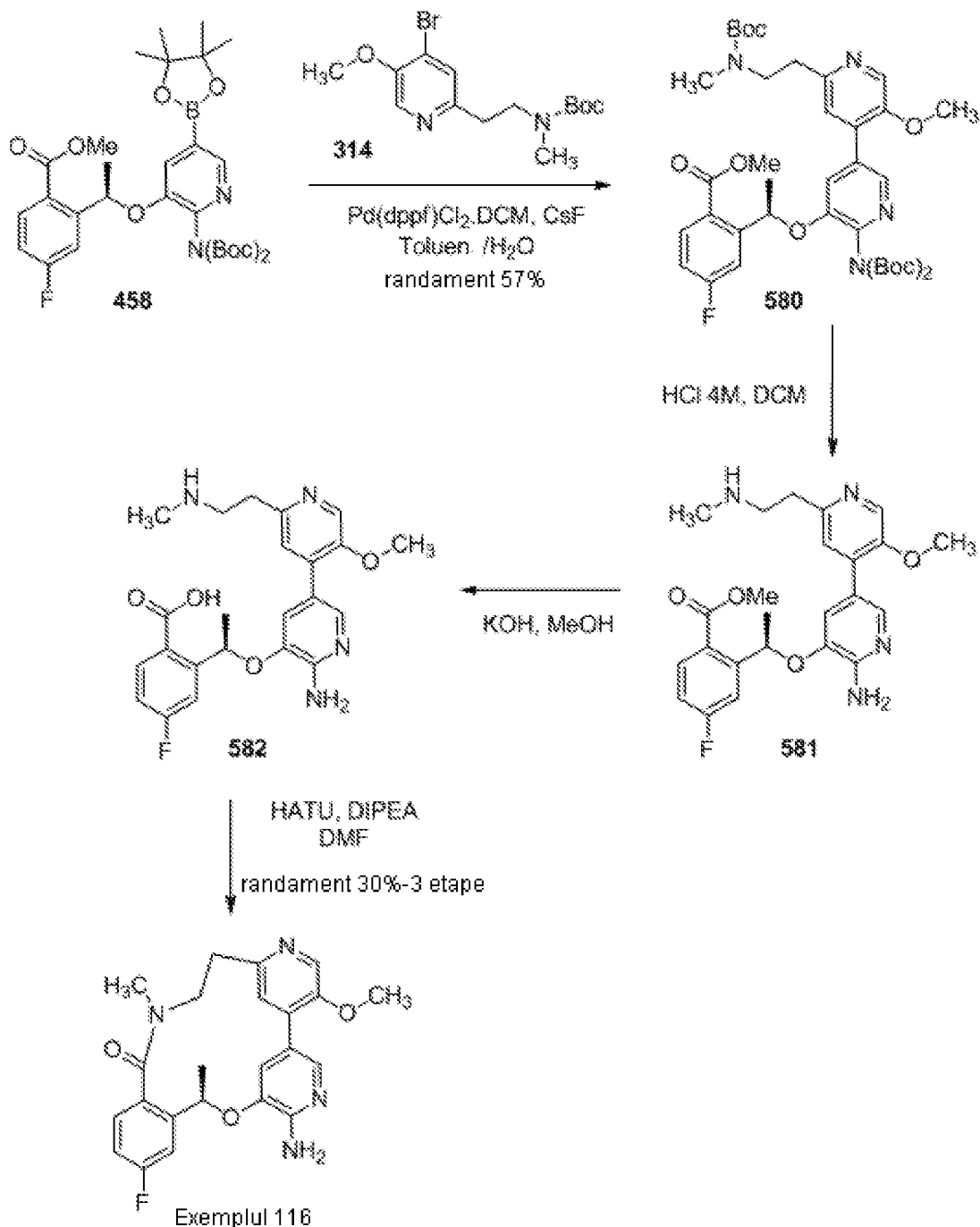
Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 115** (61.5 mg, 33%) ca o substanță solidă albă.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.76-4.24 (dd, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.76-1.74 (d, 3H). LCMS ES m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Prepararea (1R)-4-amino-19-fluor-9-metoxi-1,15-dimetil-14,15-dihidro-1H-3,7:8,12-di(meteno)-2,5,11,15-benzoxatriazaciclooctadecin-16(13H)-onei (Exemplul 116)



Etapa 1:

- 10 Compusul 458 (475 mg, 0,77 mmol), compusul 314 (280 mg, 0,81 mmol) și CsF (351 mg, 2,3 mmol) se dizolvă într-un amestec de toluen/ H_2O (6,6 ml, 10:1). Soluția se încălzește la 60°C și degazează (3 cicluri N_2/vid). Se adaugă $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (69 mg, 0,08 mmol), amestecul se degazează (3 cicluri

N₂/vid) și se încălzește la 100°C timp de 18 ore. Amestecul se răcește până la temperatura camerei apoi se filtrează printr-un strat de silice, se clătește cu EtOAc (~ 100 ml). Fazele se separă și faza apoasă se extrage cu EtOAc (2 x 50 ml). Fazele organice reunite se usucă pe MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub vid pentru a da un ulei brun, care se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluant heptani/EtOAc de la 1:1 până la 0:1). Compusul 580 se obține sub formă de spumă solidă de culoare portocalie (870 mg, randament 57%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 7.46-7.16 (m, 5H), 6.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 16H), 1.34-0.92 (m, 10H). LCMS ES *m/z* 755 [M+H]⁺.

Etapă 2:

Compusul 580 (876 mg, 1,16 mmol) se dizolvă în DCM (6 ml) și soluția se răcește până la 0°C. Se adaugă HCl 4 M în dioxan (5,8 ml) în picături. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 18 ore, apoi se concentrează sub vid. Sarea de HCl a compusului 581 se obține ca o substanță solidă albă (713 mg, puritate 100% prin LC-MS) și se utilizează în etapa următoare fără purificare suplimentară.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48-8.90 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 37.4 Hz, 3H), 7.98-7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.41 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 455 [M+H]⁺.

Etapă 3:

Compusul 581 (713 mg, 1,16 mmol) și KOH (520 mg, 9,3 mmol) se dizolvă în MeOH (12,3 ml) utilizând ultrasunete. Soluția se încălzește la 50°C timp de 5 ore, 40°C timp de 18 ore, apoi la 60°C timp de 2 ore. Amestecul se răcește la 0°C, apoi se acidulează cu precauție cu HCl concentrat până la pH 4 (formarea de substanțe solide albe). Suspensia se filtrează. Soluțiile inițiale se concentrează sub vid pentru a da o substanță solidă bej, care se suspendează în MeOH (5 ml). Substanțele solide se filtrează. Lichidele inițiale se concentrează sub vid, se obține sarea de hidrociorură a compusului 582, sub forma unei substanțe solide cafeniu deschise (640 mg).

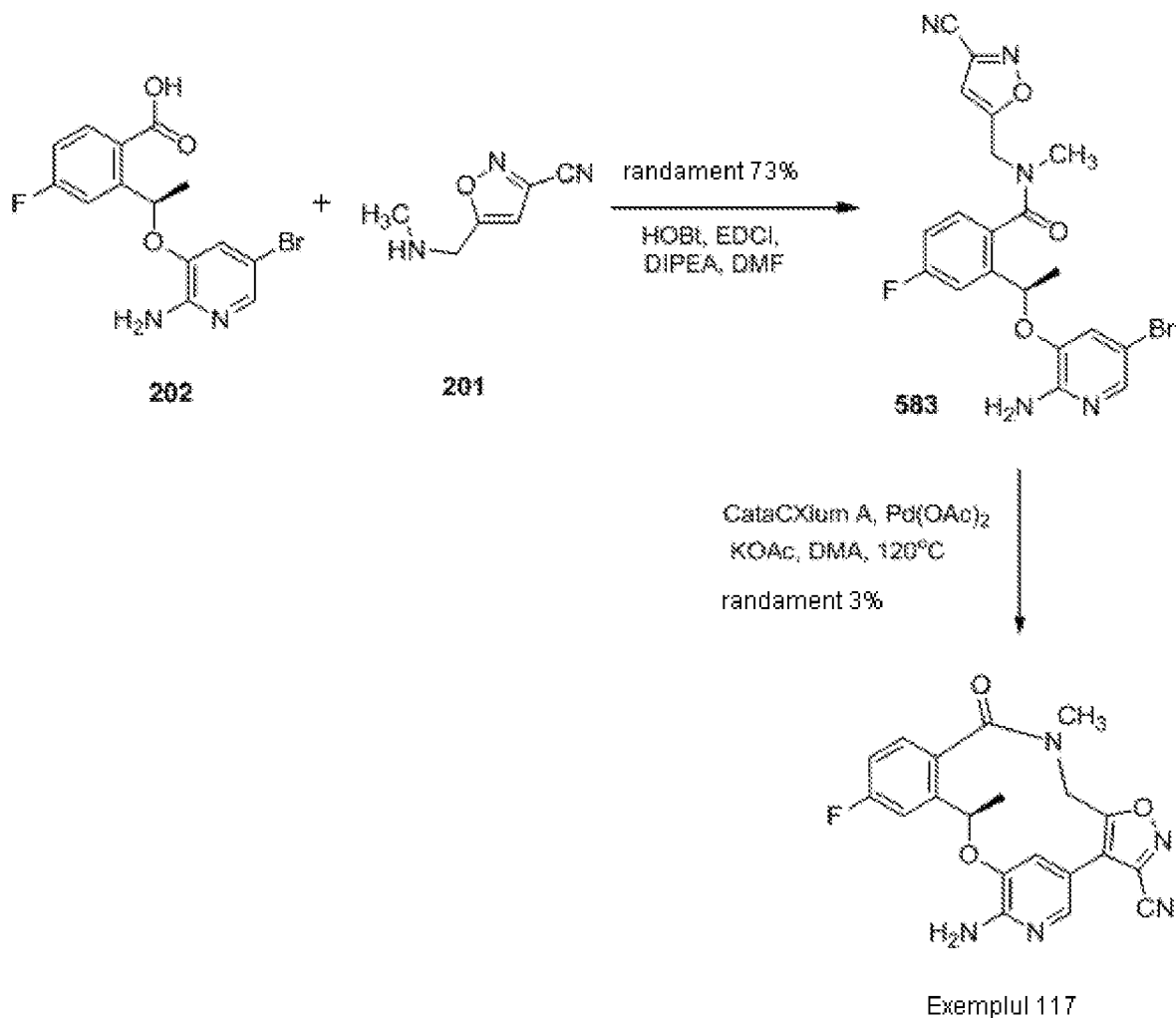
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 2H), 8.49 (d, *J* = 22.0 Hz, 4H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.75-7.50 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36-3.19 (m, 4H), 2.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 441 [M+H]⁺.

Etapă 4:

La o soluție răcită de HATU (390 mg, 1,0 mmol) în DMF (12 ml) la 0°C se adaugă în picături o soluție de compus 582 (450 mg, 0,82 mmol) și DIPEA (0,68 ml, 4,1 mmol) în DMF (21 ml) timp de 1 oră. Peste 10 minute după terminarea adăugării, se adaugă H₂O (300 ml) și amestecul se extrage cu EtOAc (6 x 50 ml). Fazele organice se combină, se usucă pe MgSO₄ și se purifică direct fără a fi concentrate prin coloană SCX-2 (10 g, eluanți: EtOAc (de la cea de lucru ascendent), apoi cu MeOH/MeOH/NH₃). Frațiile obținute prin eludare cu MeOH/NH₃ se combină, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografie pe coloană pe silicagel (eluanți DCM/MeOH de la 95:5 până la 90:10), se obține Exemplul 116 ca o substanță solidă galben pală (146 mg, randament 42%, puritate 90% prin ¹H RMN). Această probă se suspendează în apă (2 ml), se filtrează, se suspendează în TBME (3 ml) apoi se usucă. Exemplul 116 se obține sub forma unei pulberi galben pale (106 mg, randament 30% în ultimele trei etape).

¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 5.66 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.93 – 3.65 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 423 [M+H]⁺.

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-8,4-(meteno)[1,2]oxazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 117)



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 99** se utilizează pentru prepararea compusului **583** (400 mg, 73%) ca un ulei incolor.

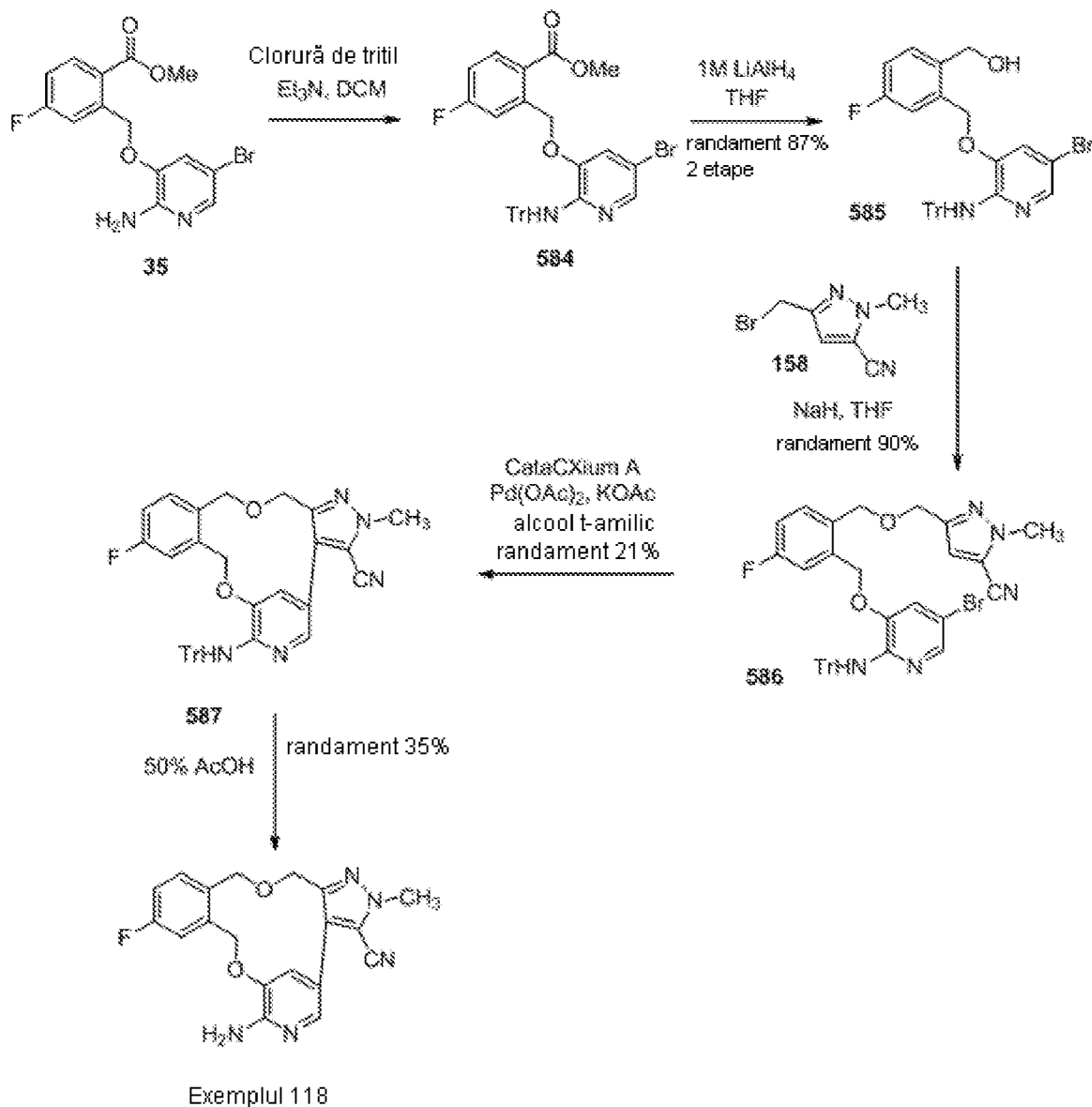
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.55-6.52 (s, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 4.98-4.86 (dd, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.88 (s, 3H) □ 1.66-1.64 (d, 3H)

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 99** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 117** (4.2 mg, 3%) ca o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.79 (s, 1H), 7.56--7.59 (d, 1H), 7.39-7.49 (d, 1H), 7.12-7.21 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.79-5.71 (s, 1H), 4.7-4.65 (dd, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). LCMS m/z 394 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-2-metil-2,10,15,17-tetrahidro-8,4-(meteno)pirazol-[4,3-h][2,11,5]benzodioxazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 118)



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **584** ca o substanță solidă cristalină aproape albă (5.23 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.17 (m, 16H), 7.08 (ddd, *J* = 8.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 597/599 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **585** ca o substanță solidă cristalină aproape albă (3.86 g, 87%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.14 (m, 17H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). LCMS ES *m/z* 569/571 [M+H]⁺.

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **586** ca o spumă incoloră (1.23 g, 90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J* = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.15 (m, 17H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.99 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 766/768/770 [M+H]⁺.

5 Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **587** (206 mg, 21%) ca o substanță solidă galbenă.

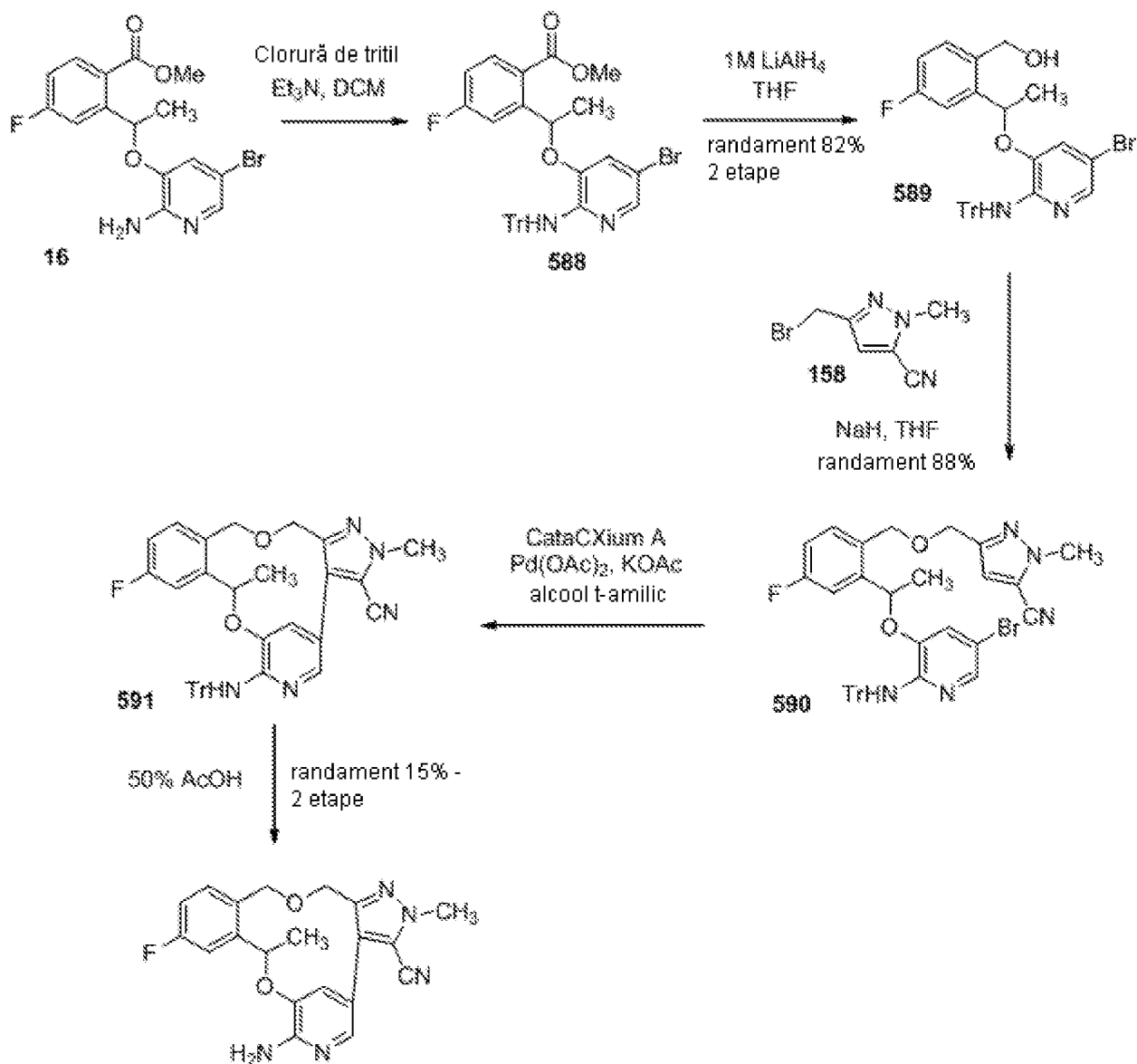
10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.12 (m, 17H), 6.97 (td, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.34 – 5.16 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 608 [M+H]⁺

Etapa 5:

15 Metoda descrisă în Etapa 5 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 118** ca o substanță solidă incoloră (43 mg, 35%).

20 ¹H RMN (400 MHz, Acetonă-*d*₆) δ 8.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.05 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.37 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). LCMS ES *m/z* 366 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-3-tert-butil-1,10,16-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(meteno)-pirazol[4,3-g]pirido[2,3-l][1,4,10]oxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 119 și 120)



Exemplul 119 și Exemplul 120

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **588** ca o substanță solidă bej (5.82 g, cantitativ).

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.18 (m, 17H), 7.03 (ddd, $J = 8.7, 7.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.35 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). LCMS ES m/z 611/613 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **589** ca o substanță solidă incoloră, în două loturi cu purități puțin diferite (5.43 g, 82%).

- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.16 (m, 17H), 7.13 (dd, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 8.2, 2.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.70 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 12.3, 6.1$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 12.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LCMS ES m/z 583/585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **590** ca o substanță solidă incoloră (5.88 g, randament 88%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.17 (m, 17H), 7.11 (dd, *J* = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.67 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 778/780/781 [M+H]⁺.

Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea compusului **591** (1.19 g), care se utilizează fără orice purificare ulterioară. LCMS ES *m/z* 622 [M+H]⁺.

Etapa 5:

Metoda descrisă în Etapa 5 pentru **Exemplul 104** se utilizează pentru prepararea amestecului de **Exemplul 119** și **Exemplul 120** ca o substanță solidă incoloră (185 mg, randamentul 15% în două etape).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 6.02 – 5.92 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES *m/z* 380 [M+H]⁺.

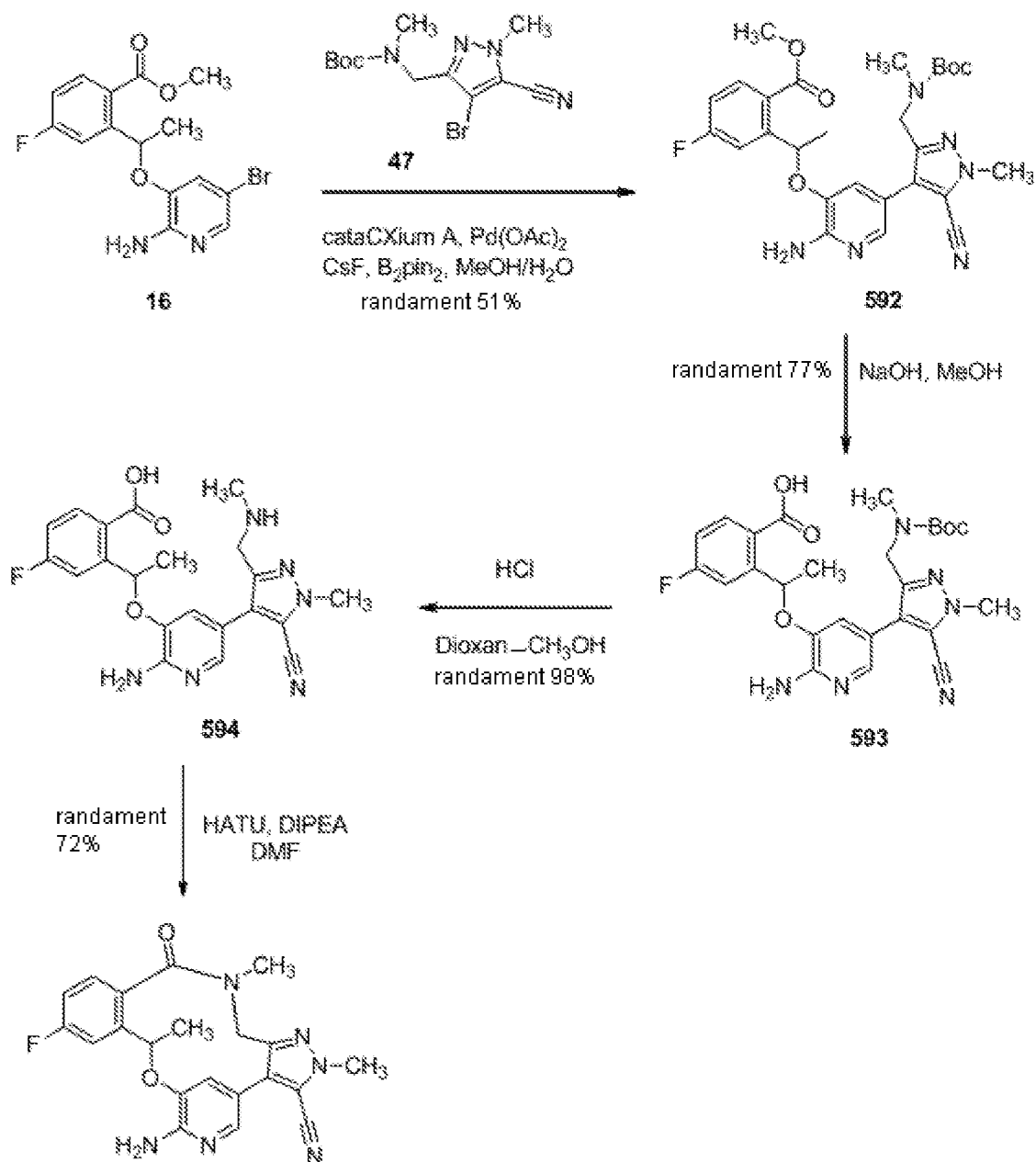
Separarea chirală a 146 mg de material prin SFC preparativă pe o coloană Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 micron), eludare cu 20% metanol @ 140 bar CO₂ cu debitul fluxului de 3 ml/min. Rt(Picul 1) = 4.51 minute și Rt(Picul 2) = 6.00 minute, rezultă Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (58 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (57 mg). Substanțele solide corespunzătoare ambelor Picuri se suspendează în apă și se usucă peste noapte în cuptorul cu vid.

Exemplul 119 (Picul 1): > 99% ee (47 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.63 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.55 (dd, *J* = 10.39, 2.57 Hz, 1 H) 7.38 (dt, *J* = 2.20 Hz, 1 H) 7.07 (dt, *J* = 2.60 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 5.91 - 6.01 (m, 1 H) 5.24 (d, *J* = 12.10 Hz, 1 H) 4.47 (dd, *J* = 13.63, 11.68 Hz, 2 H) 3.89 - 4.02 (m, 4 H) 1.65 (d, *J* = 6.11 Hz, 3 H).

LCMS APCI *m/z* 380 [M+H]⁺.

Exemplul 120 (Picul 2): ~ 98% ee (45 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 1.52 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J* = 1.52 Hz, 1 H) 7.55 (dd, *J* = 10.48, 2.65 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J* = 8.59, 6.06 Hz, 1 H) 7.07 (dt, *J* = 2.50 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 5.97 (m, *J* = 5.80 Hz, 1 H) 5.24 (d, *J* = 11.87 Hz, 1 H) 4.47 (dd, *J* = 14.02, 11.49 Hz, 2 H) 3.85 - 4.03 (m, 4 H) 1.65 (d, *J* = 6.06 Hz, 3 H). LCMS APCI *m/z* 380 [M+H]⁺.

Prepararea (10S)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 121)



Exemplul 2 și Exemplul 121

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 2** se utilizează pentru prepararea compusului **592** (800 mg, 51%) ca o spumă galbenă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 8.7, 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.05-4.65 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 1.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.25-1.45 (m, 9H). LCMS ES *m/z* 539 [M+H]⁺.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 2** se utilizează pentru prepararea compusului **593** (1060 mg, randament 77%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.36 (s, 1H), 7.94 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.43 (m, 2H), 7.01–7.25 (m, 2H), 6.75 – 7.0 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 4.59 – 4.03 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.79 – 2.51 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.34 – 1.01 (m, 9H). LCMS ES m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 2** se utilizează pentru prepararea compusului **594** (910 mg, 98%) sub formă de sare de hidrociorură.

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.38 (s, 1H), 9.36 – 9.16 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 10.3, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 12.5, 6.6, 3.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.54 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.18 (d, J = 90.0 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

15 Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 2** se utilizează pentru prepararea amestecului de **Exemplul 2 și Exemplul 121** sub forma unei substanțe albe (570 mg, 72%).

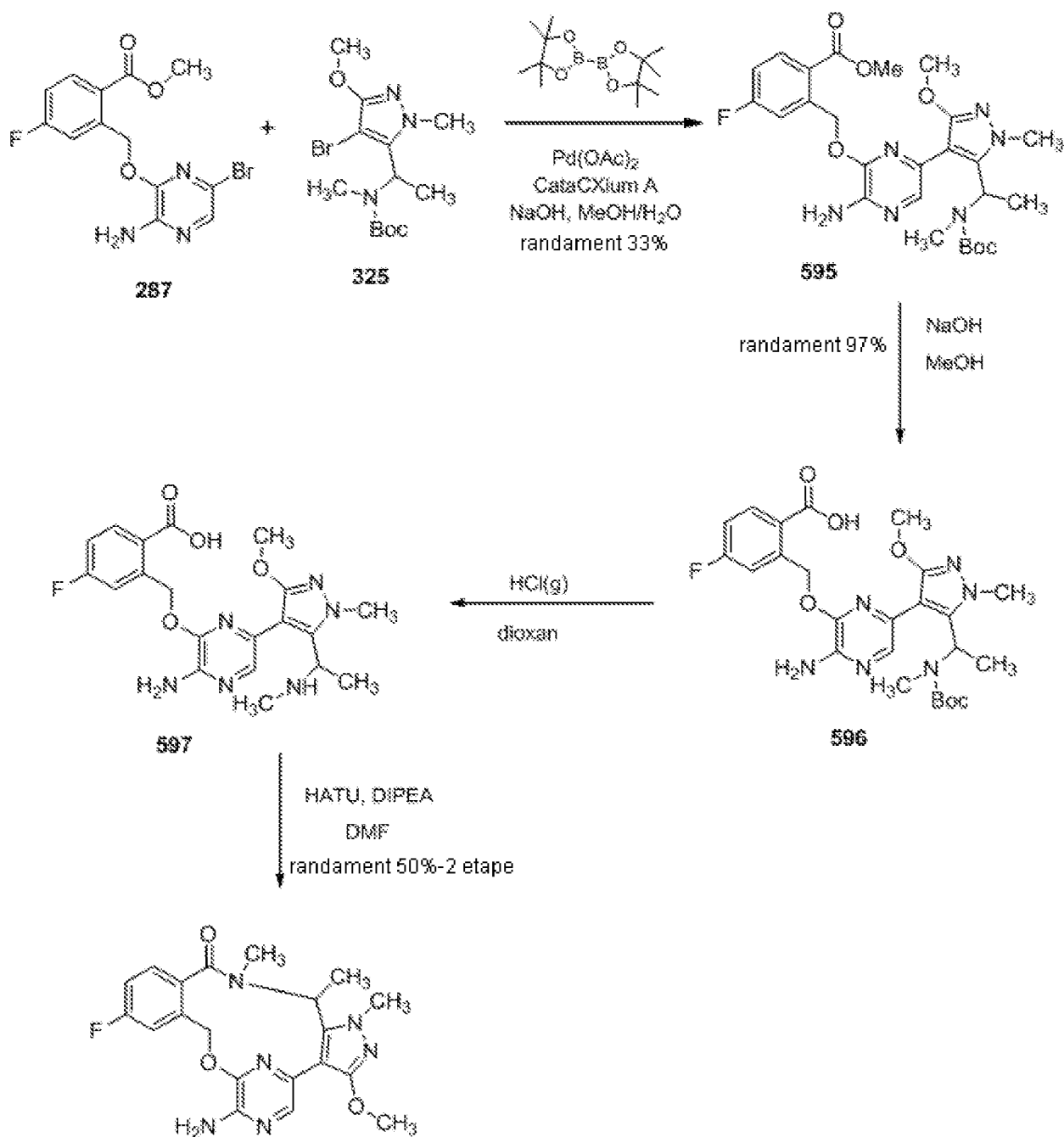
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.60 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS ES m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Separarea chirală a 570 mg de material prin SFC preparativă pe o coloană Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 3 micron), eludare cu 30% metanol @ 140 bar CO_2 cu debitul fluxului de 3 ml/min. $\text{Rt}_{(\text{Picul } 1)} = 3.06$ minute și $\text{Rt}_{(\text{Picul } 2)} = 4.38$ minute, rezultă Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (263 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (262 mg).

Exemplul 2 (Picul 1): > 99% ee (263 mg).

25 **Exemplul 121 (Picul 2):** ~ 98% ee (262 mg). ^1H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 5.8, 8.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.66 - 5.55 (m, 1H), 4.43 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LCMS APCI m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Prepararea 7-amino-12-fluor-3-metoxi-1,16,17-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 122 și 123)



Exemplul 122 și Exemplul 123

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 86** și **Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea compusului **595** (500 mg, 33%, $R_f = 0.3$) ca o substanță solidă brună. LCMS m/z 567 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 86** și **Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea compusului **596** (470 mg, 97%) ca o substanță solidă albă. LCMS ES m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Etapa 3:

Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 86** și **Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea compusului **597**, care se utilizează direct în etapa următoare. LCMS m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 86 și Exemplul 87** se utilizează pentru prepararea amestecului de **Exemplul 122 și Exemplul 123** ca o substanță solidă aproape albă (190.1 mg, 50% în două Etape).

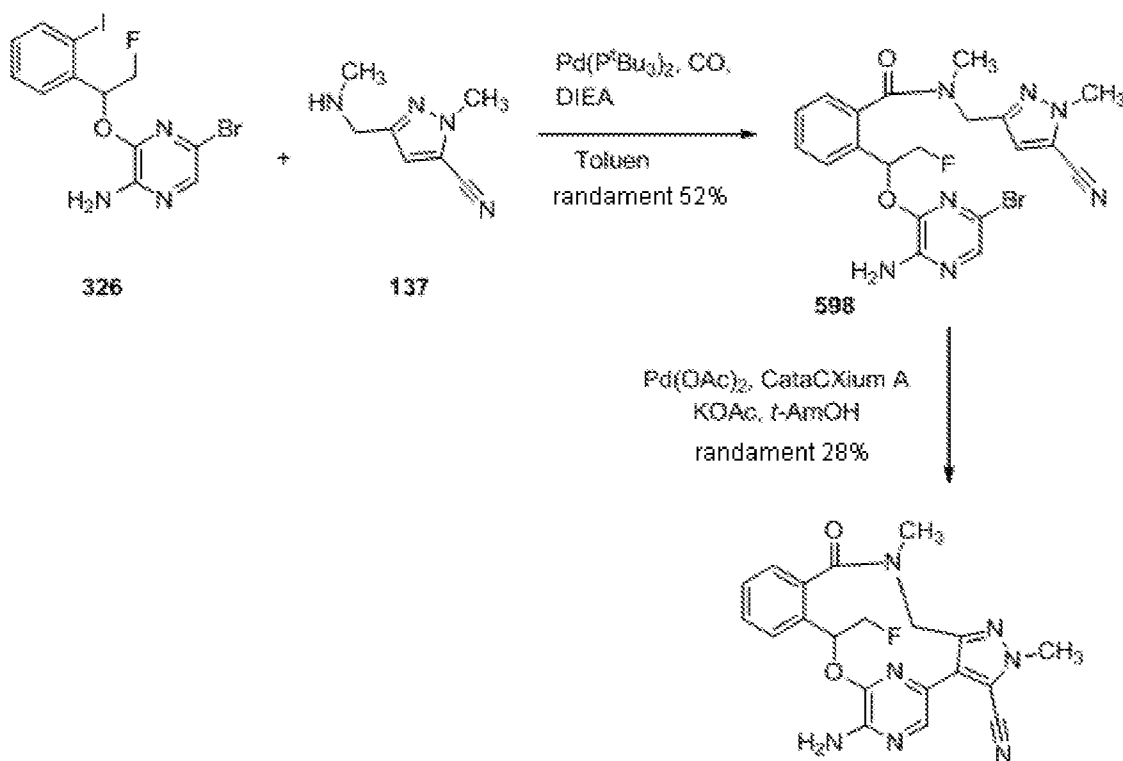
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.54-5.51 (d, 1H), 5.03-5.00 (d, 1H), 4.81-4.79 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.67-1.65 (d, 3H). LCMS *m/z* 413 [M+H]⁺.

Separarea chirală a 70 mg de material prin SFC preparativă pe o coloană Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 5 micron), eluare cu 5-40% etanol (0.05% DEA)@ 140 bar CO₂ cu debitul fluxului de 4 ml/min. Rt(Picul 1) = 6.93 minute și Rt(Picul 2) = 8.52 minute, rezultă Picul 1 corespunzător pentru o substanță solidă albă (9 mg) și Picul 2 corespunzător pentru o substanță solidă albă (6 mg). Separarea necesită două repetări. Fiecare Pic corespunde pentru un amestec echilibrat 90:10 de atropizomeri izolat.

Exemplul 122 (Picul 1): > 99% ee. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.79 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). LCMS APCI *m/z* 413 [M+H]⁺.

Exemplul 123 (Picul 2): ~ 98% ee. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.79 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.78-1.76 (d, 3H). LCMS APCI *m/z* 413 [M+H]⁺.

Prepararea 7-amino-12-fluor-3-metoxi-1,16,17-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 124, 125 și 126)



Exemplul 124, Exemplul 125 și Exemplul 126

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 90** se utilizează pentru prepararea compusului **598** ca o spumă albă (117 mg, 52%).

¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄, 2 rotameri) δ 7.63 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.54 și 7.51 (2 x s, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 3H), 6.98 și 6.79 (2 x s, 1H), 6.33 (ddd, *J* = 16.1, 7.6, 2.6 Hz) și 6.29 – 6.11 (m) (1H),

5.04 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.94 – 4.65 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.02 și 3.99 (2 x s, 3H), 3.17 și 3.01 (2 x s, 3H). LCMS ES m/z 488/490 $[M+H]^+$

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 90** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 124** ca o substanță solidă incoloră (26 mg, 28%).

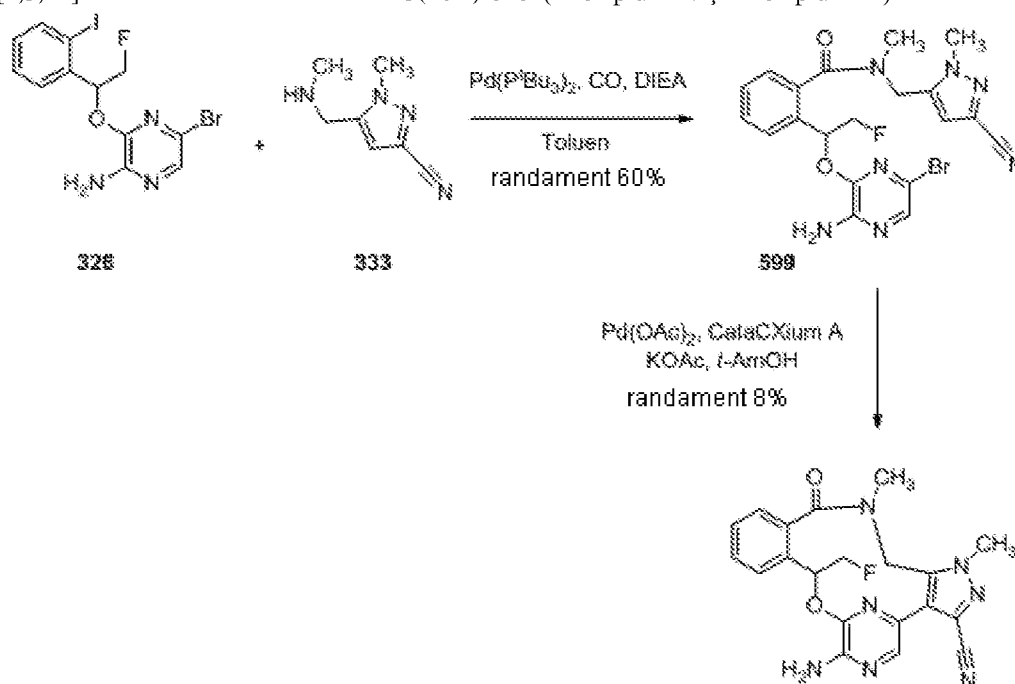
^1H RMN (400 MHz, Acetonă- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 6.21 (ddd, $J = 17.7, 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.96 (ddd, $J = 48.6, 10.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.71 (ddd, $J = 46.2, 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS ES m/z 408 $[M+H]^+$

Separarea chirală a 23 mg de material prin SFC preparativă pe o coloană Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 5 micron), eludare cu 35% metanol @ 140 bar CO_2 cu debitul fluxului de 62 ml/min. $\text{Rt}_{(\text{Picul } 1)} = 3.06$ minute și $\text{Rt}_{(\text{Picul } 2)} = 4.60$ minute, rezultă Picul 1 corespunzător unei substanțe solide albe (8 mg) și Picul 2 corespunzător unei substanțe solide albe (8, 23 mg).

Exemplul 125 (Picul 1): > 99% ee (-). ^1H RMN (400 MHz, Acetonă- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 6.21 (ddd, $J = 17.7, 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.96 (ddd, $J = 48.6, 10.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.71 (ddd, $J = 46.2, 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS ES m/z 408 $[M+H]^+$

Exemplul 126 (Picul 2): ~ 98% ee (+). ^1H RMN (400 MHz, Acetonă- d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 6.21 (ddd, $J = 17.7, 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.96 (ddd, $J = 48.6, 10.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.71 (ddd, $J = 46.2, 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS ES m/z 408 $[M+H]^+$

Prepararea 7-amino-12-fluor-3-metoxi-1,16,17-trimetil-16,17-dihidro-1H-8,4-(azeno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 127 și Exemplul 128)



Exemplul 127 și Exemplul 128

Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 90** se utilizează pentru prepararea compusului **599** ca o substanță solidă albă (723 mg, 60%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.20 – 6.00 (m, 1H), 5.06 – 4.64 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). LCMS m/z 488/490 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 90** se utilizează pentru prepararea amestecului de **Exemplul 127 și Exemplul 128** ca substanțe solide bej deschise (33 mg, 8%).

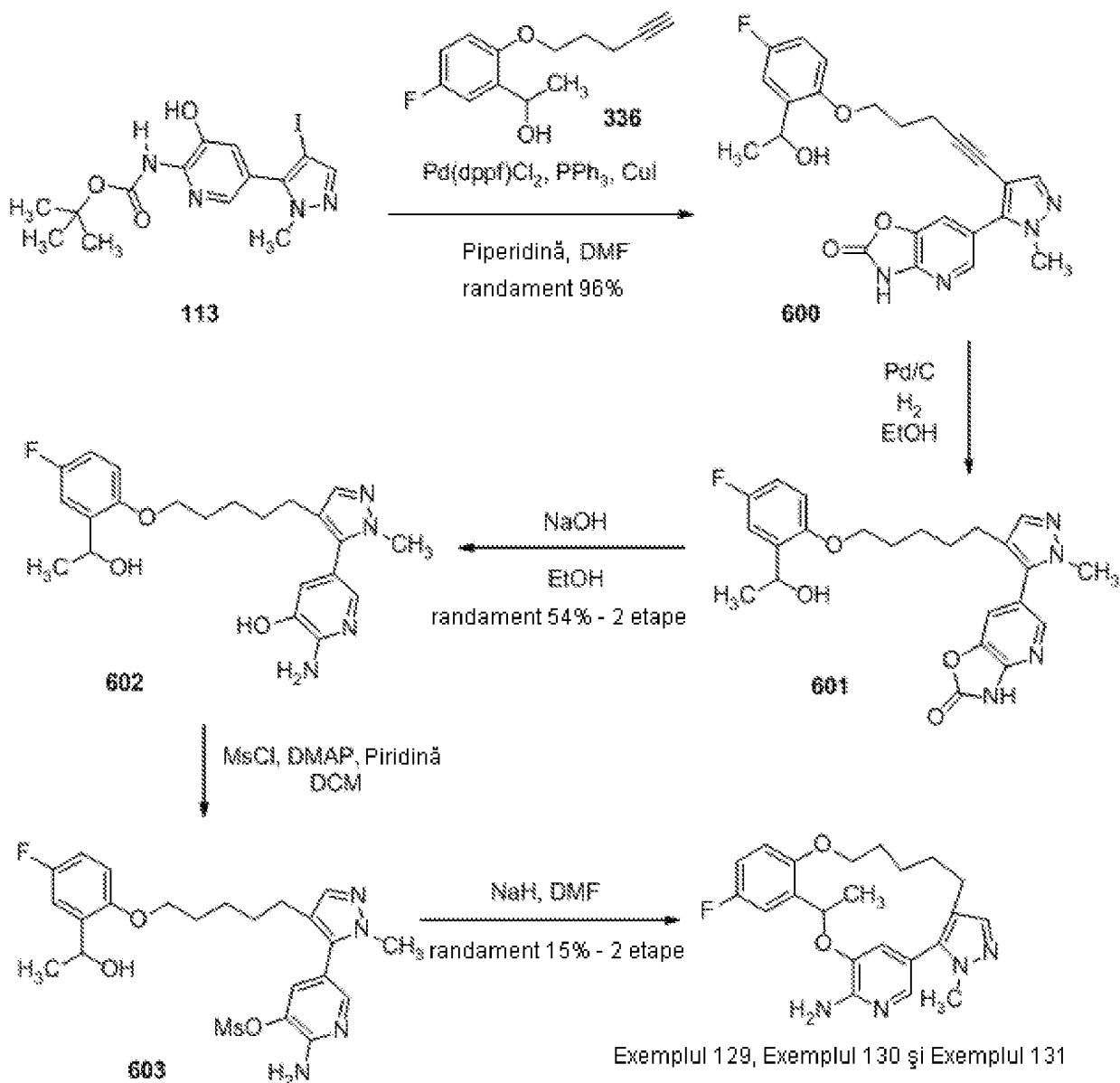
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 3H), 6.79 (s, 2H), 6.01 (ddd, *J* = 17.3, 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J* = 48.3, 10.2, 8.3 Hz, 1H), 4.76 – 4.53 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). LCMS *m/z* 408 [M+H]⁺.

Separarea chirală a 27 mg de material prin SFC preparativă pe o coloană Whelk-O1 (R,R) (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 5 micron), eludare cu 38% metanol @ 120 bar CO₂ cu debitul fluxului de 62 ml/min. Rt_(Picul 1) = 4.19 minute și Rt_(Picul 2) = 5.50 minute, rezultă Picul 1 corespunzător unei substanțe solide albe (11.99 mg) și Picul 2 corespunzător unei substanțe solide albe (10.99 mg).

Exemplul 127 (Picul 1): > 99% ee (-). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 6.80 (br. s., 2H), 6.01 (dd, *J* = 7.8, 17.4 Hz, 1H), 5.11-4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). LCMS APCI *m/z* 408 [M+H]⁺

Exemplul 128 (Picul 2): > 99% ee (+). ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 6.80 (br. s., 2H), 6.01 (dd, *J* = 7.8, 17.4 Hz, 1H), 5.11 -4.84 (m, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). LCMS APCI *m/z* 408 [M+H]⁺

Prepararea 12-fluor-1,14-dimetil-1,4,5,6,7,8-hexahidro-14H-16,20-(meteno)-pirazol-[4,3-g][1,14,11]benzodioxazacicloheptadecin-17-aminei (Exemplul 129/Exemplul 130/Exemplul 131)



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 37** se utilizează pentru prepararea compusului **600** ca un ulei galben (709 mg, 96%).

- 5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.7$, 3.3 Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 8.5$, 3.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.0$, 4.6 Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.91 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.61 (q, $J = 6.0$, 4.9 Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LCMS m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2:

- 10 Metoda descrisă în Etapa 2 for **Exemplul 37** se utilizează pentru prepararea compusului **601** ca un ulei galben (603 mg). Acesta se utilizează în etapa următoare fără purificare ulterioară. LCMS m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 3:

- 15 Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 37** se utilizează pentru prepararea compusului **602** ca o substanță solidă albă (350 mg, 54%).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 9.7$, 3.2 Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 8.5$, 3.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 9.0$, 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.11 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.91 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz,

2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LCMS m/z 413 $[M+H]^+$

Etapă 4:

- 5 Metoda descrisă în Etapa 4 pentru **Exemplul 37** se utilizează pentru prepararea compusului **603** ca un ulei incolor (233 mg, cantitativ).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 6.87 (ddd, $J = 8.9, 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.05 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.00 – 3.86 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.39 (h, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.77 (dd, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LCMS m/z 493 $[M+H]^+$

Etapă 5:

- 15 Metoda descrisă în Etapa 5 pentru **Exemplul 37** se utilizează pentru prepararea **Exemplului 129** ca o substanță solidă albă (29 mg, 15%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J = 8.9, 7.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.73 – 5.65 (m, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 3.94 – 3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.64 – 2.43 (m, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.33 (dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, 2H). LCMS m/z 397 $[M+H]^+$

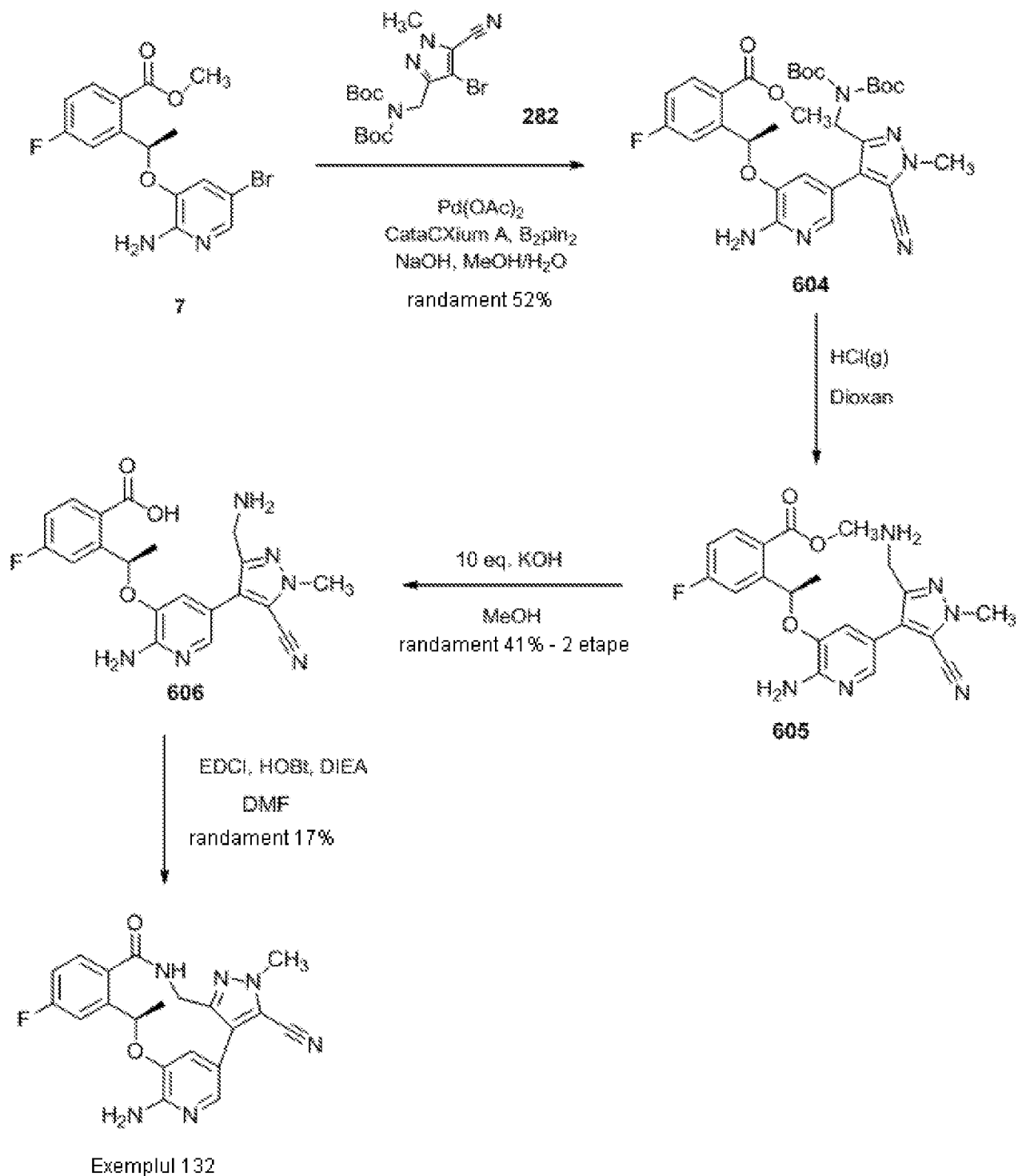
- 20 Separarea chirală a 27 mg de material prin SFC preparativă pe o coloană Chiralpak AD-H (250 x 4,6 mm I.D., dimensiunea particulelor 5 micron), eludare cu 38% metanol @ 140 bar CO_2 cu debitul fluxului de 3 ml/min. $\text{Rt}_{(\text{Picul } 1)} = 2.37$ minute și $\text{Rt}_{(\text{Picul } 2)} = 5.70$ minute, rezultă Picul 1 corespunzător unei substanțe solide albe (4.9 mg) și Picul 2 corespunzător unei substanțe solide albe (4.9 mg).

Exemplul 130 (Picul 1): > 99% ee (+). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.86 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.44 (m, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 1H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$

Exemplul 131 (Picul 2): > 99% ee (-). ^1H RMN (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.86 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.44 (m, 6H), 1.34 - 1.20 (m, 1H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$

Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-2,10-dimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazol[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-3-carbonitrilului (Exemplul 132)

318



Etapa 1:

Metoda descrisă în Etapa 1 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **604** (340 mg, 52%) ca o substanță solidă brună. LCMS m/z 647 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

5

Etapa 2:

Metoda descrisă în Etapa 2 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **605**, care se utilizează în etapa următoare fără oricare purificare ulterioară. LCMS m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

Etapa 3:

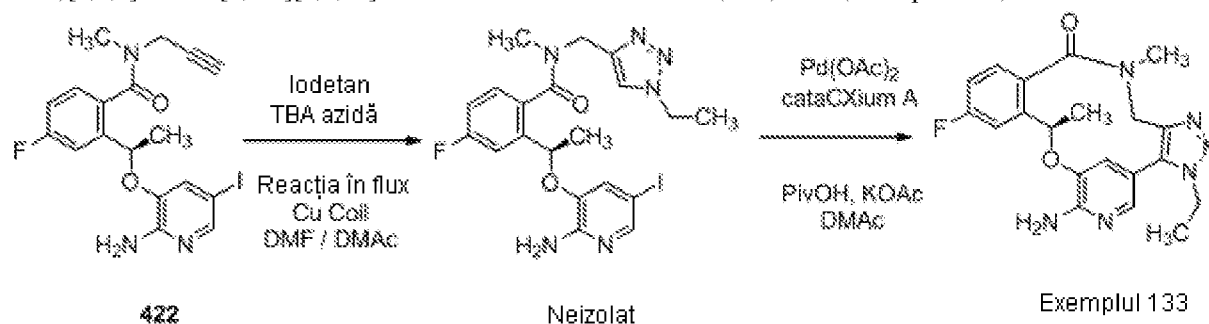
Metoda descrisă în Etapa 3 pentru **Exemplul 88** se utilizează pentru prepararea compusului **606** (70 mg, 41%) ca o substanță solidă albă. LCMS m/z 411 $[M+H]^+$

5 Etapa 4:

La o soluție de compus **606** (70 mg, 0,17 mmol) și DIPEA (33 mg, 0,256 mmol) în DMF (25 ml) se adaugă HOBt (35 mg, 0,256 mmol) și EDCI (33 mg, 0,256 mmol) în DMF (10 ml) la -35°C . După adăugare, amestecul rezultat se agită la 80°C timp de 72 de ore. LC-MS indică finalizarea reacției. Amestecul se toarnă în apă cu gheață (50 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (40 ml x 5). Straturile EtOAc combinate se spală cu soluție salină saturată (20 ml x 5), se usucă peste Na_2SO_4 și se concentrează în vid cu formarea unui reziduu. Reziduu se purifică prin TLC prep. și apoi prin HPLC preparativă cu fază inversă, se obține Exemplul 132 (11.5mg, 17%) sub forma unei substanțe solide albe.

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4 – proba reprezintă un amestec de rotameri) δ 7.8-7.75 (m, 1H), 7.70-7.6 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 7.01-7.00 (m, 1H), 6.39-6.24 (m, 1H), 5.66-5.64 (d, 1H), 4.45-4.32 (d, 1H), 4.05-4.02 (s, 1H), 1.77-1.75 (d, 3H). LCMS m/z 392 $[M+H]^+$

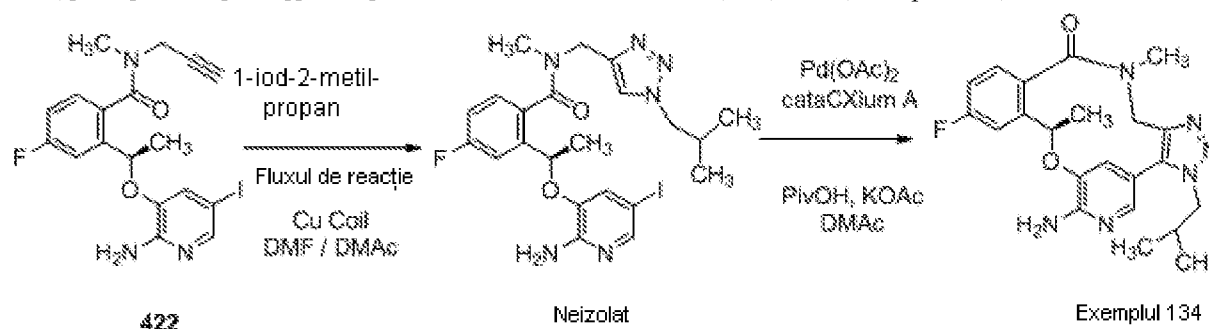
Prepararea (10R)-7-amino-3-etil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-4,8-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacitotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 133)



20 Combinarea Etapei 3 și 4 din Exemplul 41 într-un protocol de bibliotecă se obține Exemplul 133 ca o substanță solidă albă (35.47 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62-7.64 (m, 2 H), 7.44 (dd, $J = 5.7, 8.5$ Hz, 1 H), 7.17 (dt, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1 H), 6.77 (bs, 1 H), 6.35 (bs, 2 H), 5.65 (q, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 4.35 - 4.46 (m, 2 H), 4.13 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 1.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 1.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 397 $[M+H]^+$.

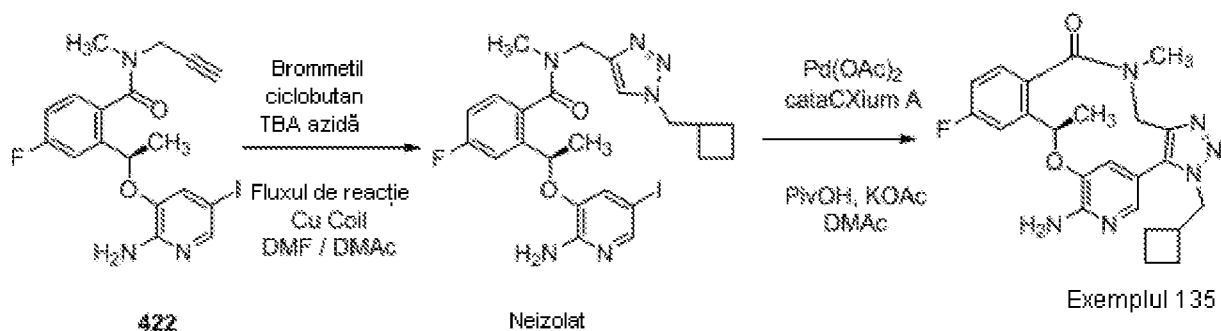
Prepararea (10R)-7-amino-12-fluor-10,16-dimetil-3-(2-metilpropil)-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacitotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 134)



30 Combinarea Etapei 3 și 4 din Exemplul 41 într-un protocol de bibliotecă se obține Exemplul 134 ca o substanță solidă albă (47.09 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.43 (dd, $J = 5.7, 8.5$ Hz, 1 H), 7.16 (dt, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.33 (s, 2 H), 5.64 (q, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 4.27 - 4.31 (m, 1 H), 4.19 - 4.21 (m, 1 H), 4.13 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.03-2.07 (m, 1 H), 1.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 0.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H). LCMS APCI m/z 425 $[M+H]^+$.

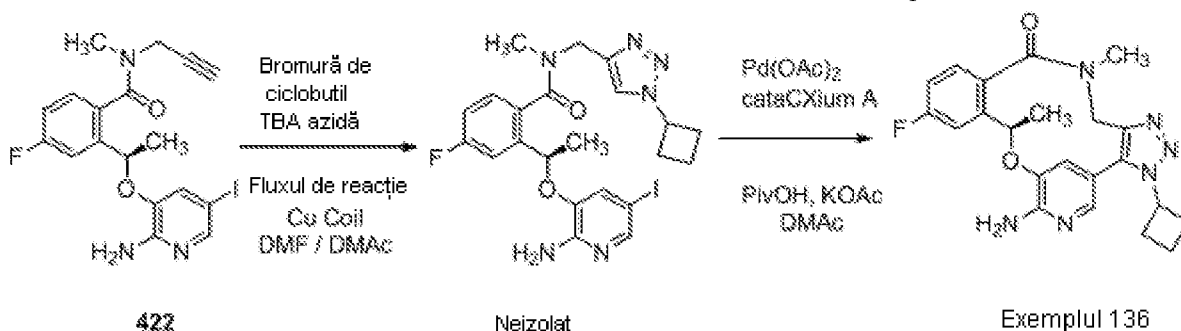
Prepararea (10R)-7-amino-3-(ciclobutilmetil)-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacitotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 135)



Combinarea Etapei 3 și 4 din Exemplul 41 într-un protocol de bibliotecă se obține Exemplul 135 ca o substanță solidă albă. (8.3 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.62-7.64 (m, 2 H), 7.43 (dd, $J = 5.7, 8.5$ Hz, 1 H), 7.16 (dt, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 5.65 (q, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1 H), 4.51 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 4.38-4.47 (m, 2 H), 4.14 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.71 (m, 1 H), 1.73 - 1.90 (m, 2 H), 1.64-1.73 (m, 7 H). LCMS APCI m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

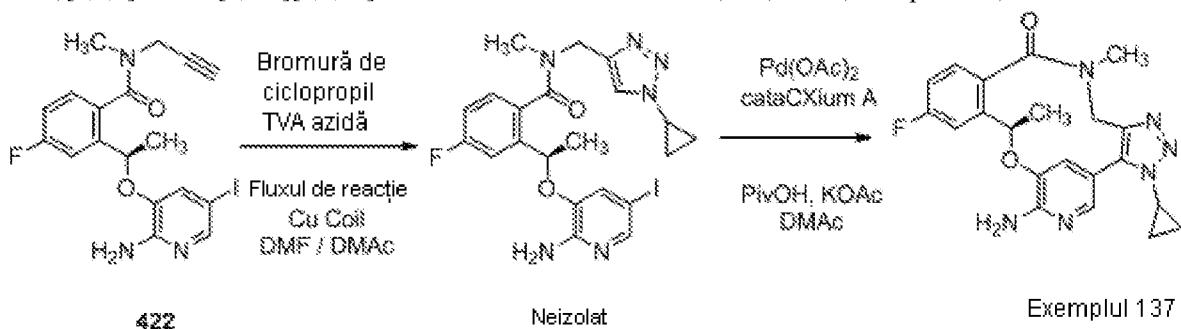
Prepararea (10R)-7-amino-3-ciclobutil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 136)



Combinarea Etapei 3 și 4 din Exemplul 41 într-un protocol de bibliotecă se obține Exemplul 136 ca o substanță solidă albă (56.97 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.57 - 7.61 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.38 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 (dt, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.31 (s, 2 H), 5.60 (q, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.47 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 4.09 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.52 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.62 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Prepararea (10R)-7-amino-3-ciclopropil-12-fluor-10,16-dimetil-16,17-dihidro-3H-8,4-(meteno)[1,2,3]triazolo[4,5-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecin-15(10H)-onei (Exemplul 137)



Combinarea Etapei 3 și 4 din Exemplul 41 într-un protocol de bibliotecă se obține Exemplul 137 ca o substanță solidă albă (11.55 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.59 - 7.62 (m, 2 H), 7.45 (dd, $J = 5.7, 8.5$ Hz, 1 H), 7.16 (dt, $J = 2.8, 8.5$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 6.01-6.05 (m, 1 H), 5.62 (q, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 1 H), 5.19 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1 H), 5.13 - 5.16 (m, 1 H), 4.98 - 4.99 (m, 1 H), 4.84 (dd, $J = 2.2, 18$ Hz, 1 H), 4.53 (d,

$J = 14.4$ Hz, 1 H), 4.17 (d, $J = 14.7$ Hz, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 1.67 (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H). LCMS APCI m/z 409 $[M+H]^+$.

Exemple biologice

5 Cercetările enzimei ALK de tip sălbatic și L1196M mutantului ALK

Inhibarea enzimei ALK de tip sălbatic și L1196M mutantului ALK a fost măsurată folosind un test de modificare a mobilității microfluidice. Reacțiile s-au realizat în volume de 50 μ l pe plăci cu 96 de godeuri, conținând domeniul kinazei ALK (aminoacizii 1093-1411) preactivat recombinant uman de tip sălbatic (1,3 nM) sau L1196M (0,5 nM), 1,5 μ M fosfoacceptor peptidic, 5 'FAM-KKSRGDYMTMQIG-CONH2 (CPC Scientific, Sunnyvale, CA), compus pentru testare (11- doze cu diluții triple în serie, 2% DMSO final) sau numai DMSO, 1 mM DTT, 0,002% Tween-20 și 5 mM $MgCl_2$ în 25 mM Hepes, pH 7,1, inițiere prin aditie de ATP (60 μ M concentrație finală, $\sim$ nivel K_m), după o preincubare timp de 20 min. Amestecurile de reacție au fost incubate timp de 1 oră la temperatura camerei, reacția fiind stopată prin aditie a 0,1 M EDTA, pH 8, și amplexarea reacțiilor ($\sim$ 15-20% conversie fără inhibitor) s-a determinat după separarea electroforetică a substratului peptidic marcat fluorescent și fosforilarea produsă pe LabChip EZ Reader II (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA). Inhibitorii s-au dovedit a fi ATP-competitivi în studiile cinetice și cristalografice. Valorile K_i au fost calculate prin selectarea % de conversie la ecuația de inhibare competitivă folosind metoda de regresie neliniară (GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA) și s-a măsurat experimental ATP $K_m = 58$ μ M pentru enzima de tip sălbatic și de 55 μ M pentru L1196M. Enzimele ALK au fost produse intern (expresie baculovirală) și preactivate prin auto-fosforilarea a 16 μ M de enzimă neactivată în prezența a 2 mM ATP, 10 mM $MgCl_2$ și 4 mM DTT în 20 mM Hepes, pH 7,5, la temperatura camerei pentru $\sim$ 1 oră și fosforilarea completă ($\sim$ 4 fosfați per molecula de proteină) a domeniului ALK kinazei a fost verificată prin Q-TOF-spectrometrie de masă.

25 Testul ELISA celular fosfo-ALK (Tyr1604) pentru EML4-ALK:

Liniile celulare:

Celulele NIH-3T3 EML4-ALK wt v1 și NIH-3T3 EML4-ALK v1 L1196M reprezintă linii celulare stabile umane de la Pfizer - La Jolla, CA. Celulele au fost menținute la 37°C într-un incubator cu 5% CO_2 în mediul DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplimentat cu 1% L-glutamină, 1% penicilină și streptomycină, 1 μ g/ml puromicină și 10% ser de vițel nou născut (NCS) în T-75 de flacoane.

Analiza:

Celulele au fost spălate cu PBS și resuspendate în mediul DMEM suplimentat cu 0,5% NCS și 1% pen/strep și cultivate pe plăci cu 96 de godeuri la o densitate de 20.000 celule/godeu/100 μ l incubate în incubator la 37° C și 5% CO_2 . Peste 20 ore de incubare 100 μ l de mediu de analiză (DMEM) în prezența unor concentrații desemnate de PF-compuși sau controale (DMSO) au fost adăugate în plăci și incubate timp de 1 oră în incubator. Apoi s-a îndepărtat mediul și tamponul de liză, care conține inhibitori ai fosfatazei și fenilmetansulfonil fluorură (PMSF), s-a adăugat în godeuri și s-a agitat la 4°C timp de 30 minute pentru a genera lizate proteice. Ulterior, s-a utilizat kitul ELISA cu sandwich chimioluminescent PathScan fosfo-ALK (Tyr1604) (Cell Signal Technology Inc, cat # 7020) a pentru a evalua fosforilarea ALK, după cum urmează:

Cu un anticorp fosfo-ALK (Tyr1604) de iepure s-au acoperit microplăcile cu 96-godeuri. 50 μ l de lizate celulare au fost adăugate pe placa acoperită cu anticorp și incubate la temperatura camerei timp de 2 ore. După spălare extensivă cu 0,1% Tween 20 în PBS pentru a îndepărta materiale necuplate, s-au adăugat ALK de șoarece mAb pentru a detecta proteinele de fuziune fosfo-ALK (Tyr1604) și fosfo-ALK capturate. Anticorpul anti-șoarece IgG, HRP-legat s-a utilizat apoi pentru a recunoaște anticorpul de detecție cuplat. În cele din urmă, s-a adăugat reagentul de chimioluminescență și s-a incubat timp de 10 minute pentru dezvoltarea semnalului. Plăcile de testare au fost citite în cititorul de plăci Envision a luminescenței. Valorile IC_{50} au fost calculate printr-o curbă concentrație-răspuns folosind o metodă analitică cu patru parametri.

Datele K_i și IC_{50} , obținute cu testele enzimactice ALK 1 și 2 și testul ELISA fosfo-ALK (Tyr1604) celular pentru WT EML4-ALK și L1196M EML4-ALK, descrise mai sus, sunt prezentate în tabelul următor. În cazul, în care în tabel pentru compuși nu sunt indicate datele, aceasta indică, că acei compuși nu au fost testați în analizele prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Exemplul	Testul pentru enzima WT ALK (Ki)	Testul pentru enzima L1196M ALK (Ki)	Testul ELISA pentru WT EML4-ALK (IC ₅₀)	Testul ELISA pentru L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
1	<0.200 nM	0.26 nM	1.39 nM	22.8 nM
2	<0.200 nM	0.78 nM	1.33 nM	20.7 nM
3	<0.200 nM	0.20 nM	0.99 nM	22.2 nM
4	<0.200 nM	1.20 nM	28.1 nM	184 nM
5	0.340 nM	3.40 nM	12.1 nM	156 nM
6	<0.200 nM	1.93 nM	6.41 nM	97.1 nM
7	NA	14.0 nM	155 nM	2.68 µM
8	0.90 nM	10.0 nM	12.1 nM	0.68 µM
9	0.20 nM	1.06 nM	0.35 nM	9.29 nM
10	13.0 nM	34.0 nM		
11	<0.200 nM	1.10 nM	1.21 nM	27.7 nM
12	10.0 nM	29.0 nM	34.9 nM	0.70 µM
13	<0.200 nM	0.29 nM	0.70 nM	13.9 nM
14	17.0 nM	61.2 nM		
15	<0.200 nM	2.50 nM		
16	213 nM	>2.27 µM		
17	<0.200 nM	<0.100 nM	0.30 nM	4.25 nM
18	5.20 nM	24.0 nM		
19	<0.200 nM	0.90 nM	4.89 nM	110 nM
20	34.0 nM	450 nM		
21	<0.200 nM	<0.100 nM	0.18 nM	2.13 nM
22	12.0 nM	17.0 nM	192 nM	305 nM
23	<0.200 nM	0.29 nM	0.77 nM	10.1 nM
24	4.60 nM	14.0 nM		
25	<0.200 nM	0.56 nM	1.35 nM	21.9 nM
26	3.30 nM	15.0 nM	50.5 nM	0.511 µM
27	0.380 nM	5.30 nM	9.15 nM	157 nM
28	<0.200 nM	0.11 nM	<0.205 nM	1.40 nM
29	19.0 nM	31.0 nM		
30	<0.200 nM	0.67 nM	2.64 nM	67.2 nM
31	5.96 nM	15.8 nM	53.2 nM	0.66 µM
32	<0.200 nM	<0.100 nM	0.841 nM	5.36 nM
33	1.01 µM	>2.68 µM		

MD 4590 B1 2018.08.31

323

Exemplul	Testul pentru enzima WT ALK (Ki)	Testul pentru enzima L1196M ALK (Ki)	Testul ELISA pentru WT EML4-ALK (IC ₅₀)	Testul ELISA pentru L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
34	0.56 nM	15.0 nM	36.1 nM	0.89 µM
35	<0.261 nM	1.10 nM	0.98 nM	14.3 nM
36	<0.200 nM	0.560 nM	0.18 nM	2.64 nM
37	3.80 nM	29.0 nM	86.0 nM	0.654 µM
38	0.610 nM	5.70 nM	12.0 nM	201 nM
39	0.220 nM	<0.100 nM	14.9 nM	112 nM
40	0.360 nM	1.60 nM	21.8 nM	101 nM
41	1.50 nM	19.0 nM	33.1 nM	0.68 µM
42	500 nM	2.89 nM		
43	5.23 nM	35.6 nM	0.52 µM	3.66 µM
44	12.0 nM	70.0 nM		
45	> 3.0 µM	500 nM		
46	0.15 nM	1.10 nM	10.42 nM	44.70 nM
47	0.29 nM	3.60 nM	16.41 nM	208.0 nM
48	0.2 nM	1.20 nM	6.75 nM	68.9 nM
49	0.17 nM	1.50 nM	4.08 nM	80.8 nM
50	0.14 nM	1.2 nM	2.37 nM	29.7 nM
51	0.13 nM	0.28 nM	0.95 nM	6.25 nM
52	1.20 nM	10.2 nM	4.78 nM	296.4 nM
53	25.8 nM	164.0 nM		
54	< 0.07 nM	0.06 nM	0.332 nM	3.03 nM
55	< 0.07 nM	0.24 nM	1.03 nM	13.38 nM
56	0.2 nM	0.88 nM	1.83 nM	35.03 nM
57	0.14 nM	2.0 nM	6.79 nM	0.365 µM
58	< 0.1 nM	< 0.1 nM	0.33 nM	2.06 nM
59		14.4 nM	12.98 nM	155.93 nM
60	4.6 nM	21.5 nM		
61	0.15 nM	0.17 nM	4.82 nM	17.07 nM
62	137 nM	253.0 nM	7.605 µM	> 10 µM
63	0.12 nM	0.13 nM	1.95 nM	8.70 nM
64	34.4 nM	33.3 nM	0.407 µM	1.19 µM
65	0.88 nM	9.8 nM	9.36 nM	0.313 µM
66	19.3 nM	122.0 nM		
67	411 nM	> 1.5 µM		

MD 4590 B1 2018.08.31

324

Exemplul	Testul pentru enzima WT ALK (Ki)	Testul pentru enzima L1196M ALK (Ki)	Testul ELISA pentru WT EML4-ALK (IC ₅₀)	Testul ELISA pentru L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
68	207 nM	> 1.5 µM		
69	> 3.0 µM	> 3.0 µM		
70	< 0.16 nM	0.96 nM	6.52 nM	78.54 nM
71	< 0.249 nM	3.73 nM	10.16 nM	169.09 nM
72	5.1 nM	28.0 nM	0.347 µM	4.266 µM
73	0.33 nM	2.4 nM	12.75 nM	0.169 µM
74	0.30 nM	0.86 nM	11.41 nM	51.93 nM
75	0.065 nM	0.095 nM	0.902 nM	7.06 nM
76	3.1 nM	1.9 nM	95.65 nM	108.89 nM
77	75.0 nM	45.8 nM	3.39 µM	3.32 µM
78	2.93 nM	9.61 nM	40.83 nM	0.350 µM
79	1.18 nM	2.9 nM	42.79 nM	179.84 nM
80	> 3.0 µM	> 3.0 µM		
81	< 1.88 nM	3.9 nM	2.25 nM	51.98 nM
82	< 0.2 nM	2.39 nM	11.15 nM	182.59 nM
83	47.6 nM	74 nM		
84	29.3 nM	90.2 nM		
85	0.070 nM	0.13 nM	0.55 nM	6.72 nM
86	< 0.2 nM	0.10 nM	0.45 nM	2.57 nM
87	270.0 nM	51.0 nM		
88	0.2 nM	0.39 nM	15.51 nM	190.94 nM
89	0.339 nM	0.275 nM	6.43 nM	56.05 nM
90	0.079 nM	0.249 nM	1.32 nM	13.00 nM
91	0.177 nM	0.315 nM	0.68 nM	5.88 nM
92	0.23 nM	0.21 nM	0.47 nM	3.66 nM
93	0.048 nM	0.3 nM	3.23 nM	31.67 nM
94	0.93 µM	0.698 µM		
95	0.35 nM	1.9 nM	10.37 nM	169.25 nM
97	3.50 nM	24.7 nM		
98	0.115 nM	0.404 nM	2.21 nM	32.28 nM
99	3.2 nM	11.7 nM	52.38 nM	0.531 µM
100	3.1 nM	24.2 nM	146.29 nM	1.48 µM
101	0.12 nM	0.41 nM	0.92 nM	8.77 nM
102	0.33 nM	1.41 nM	11.62 nM	83.82 nM

MD 4590 B1 2018.08.31

325

Exemplul	Testul pentru enzima WT ALK (Ki)	Testul pentru enzima L1196M ALK (Ki)	Testul ELISA pentru WT EML4-ALK (IC ₅₀)	Testul ELISA pentru L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
103	9.1 nM	131.0 nM		
104	8.4 nM	57.5 nM		
105	3.0 nM	16.7 nM	115.04 nM	0.642 µM
106	> 3 µM	> 3 µM		
107	88.5 nM	179.0 nM		
108	< 0.06 nM	< 0.05 nM	0.068 nM	0.50 nM
109	8.1 nM	4.7 nM	11.029 nM	55.56 nM
110	0.56 nM	7.3 nM	9.99 nM	0.447 µM
111	0.059 nM	0.54 nM	1.42 nM	32.49 nM
112	0.32 nM	3.4 nM	9.67 nM	247.76 nM
113	0.20 nM	0.46 nM	0.68 nM	9.56 nM
114	0.271 nM	1.36 nM	3.29 nM	78.24 nM
115	< 0.08 nM	0.09 nM	0.96 nM	8.18 nM
116	> 1.5 µM	> 3 µM	> 10 µM	> 10 µM
117	2.18 nM	17.8 nM	35.22 nM	393.0 nM
118	17.8 nM	64.7 nM	217.23 nM	1.402 µM
119	1.6 nM	13.4 nM	7.79 nM	264.0 nM
120	146.0 nM	0.821 µM	2.11 µM	> 10 µM
121	132.0 nM	273.0 nM		
122	0.27 nM	0.70 nM	9.27 nM	52.31 nM
123	205.0 nM	333.0 nM	4.79 µM	> 10 µM
124	2.10 nM	7.4 nM	56.17 nM	0.873 µM
125	0.11 nM	0.49 nM	2.30 nM	49.08 nM
126	0.54 µM	1.07 µM		
127	0.099 nM	0.52 nM	2.50 nM	64.97 nM
128	138.0 nM	386.0 nM		
129	353.0 nM	> 1.5 µM		
130	> 3 µM	> 3 µM		
131	78.3 nM	0.794 µM		
132	3.32 nM	16.52 nM	35.27 nM	0.892 µM
133	3.06 nM	32.75 nM	95.77 nM	0.997 µM
134	3.0 nM	20.5 nM		
135	2.1 nM	12.6 nM	45.89 nM	0.814 µM
136	0.6 nM	4.8 nM	28.47 nM	0.419 µM

Exemplul	Testul pentru enzima WT ALK (Ki)	Testul pentru enzima L1196M ALK (Ki)	Testul ELISA pentru WT EML4-ALK (IC ₅₀)	Testul ELISA pentru L1196M EML4-ALK (IC ₅₀)
137	6.1 nM	72.4 nM		2.28 μM

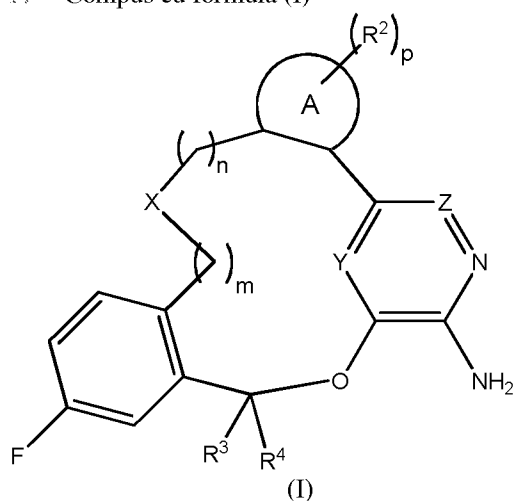
Toate publicațiile și cererile de brevet citate în descriere sunt încorporate aici prin referință, fiecare publicație sau cerere de brevet au fost indicate în mod specific și individual prin referință. Deși invenția a fost descrisă detaliat prin ilustrări și exemple, va fi evident pentru un specialist în domeniu, în contextul acestei invenții, că pot fi făcute anumite schimbări și modificări fără a se îndepărta de la spiritul sau scopul revendicărilor anexate.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Kostich M et al. Genome Biology, 2002, 3, p. 1-12
2. Stoica G.E. et al. J. Biol. Chem., 2001, 276, p. 16772-16779
3. Stoica G.E. et al. J. Biol. Chem., 2002, 277, p. 35990-35999
4. Mewng K. et al. PNAS, 2000, 97, p. 2603-2608
5. Perez-Pinera P. et al. J. Biol. Chem., 2007, 282, p. 28683-28690
6. Turner S.D. et al. Cell Signal, 2007, 19, p. 740-747
7. Iwahara T. et al. Oncogene, 1997, 14, p. 439-449
8. Vernersson E. et al. Gene Expression Patterns, 2006, 6, p. 448-461
9. Webb T.R. et al. Expert Reviews in Anticancer Therapy, 2009, 9, p. 331-355
10. Soda M. et al. Nature, 2007, 448, p. 561-567
11. Kwak et al. New Eng. J. of Med., 2010, 363, 18, p. 1693-1703
12. WO 2006021884 A2 2006.03.02
13. US 2006046991 A1 2006.03.02
14. Choi YL et al. N. Engl. J. Med., 2010, 363, 18, p. 1734-1739
15. US 2011256546 A1 2011.10.20

(57) Revendicări:

i. Compus cu formula (I)



în care:

X se selectează din grupa constând din: $-(CR^5R^6)_qO(CR^5R^6)_r-$, $(CR^5R^6)_qN(R^1)(CR^5R^6)_r-$, $-(CR^5R^6)_qC(O)N(R^1)(CR^5R^6)_r-$ și $-(CR^5R^6)_qN(R^1)C(O)(CR^5R^6)_r-$;

Y și Z fiecare independent reprezintă N sau CH, cu condiția că în cazul, în care Y reprezintă N, Z reprezintă CH și când Z reprezintă N, Y reprezintă CH;

A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ se selectează din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constând din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ și R⁴ este fiecare independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, în care fiecare hidrogen în C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

m este 0, 1, 2 sau 3;

n este 0, 1, 2 sau 3;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

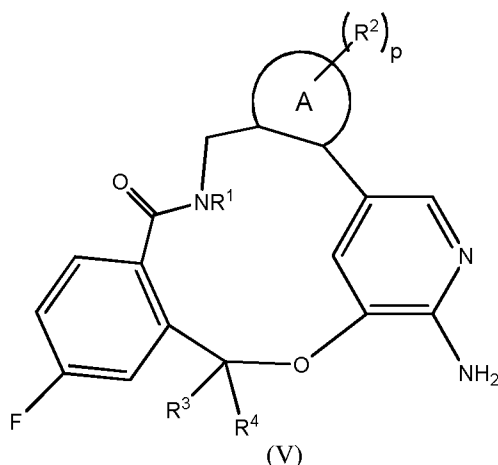
fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3;

fiecare r este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

2. Compus conform revendicării 1 cu formula (V)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_tR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qOR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)_qR⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)_qR⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)_qC(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)_qNR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)_qC(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ și R⁴ fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_tR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalichil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

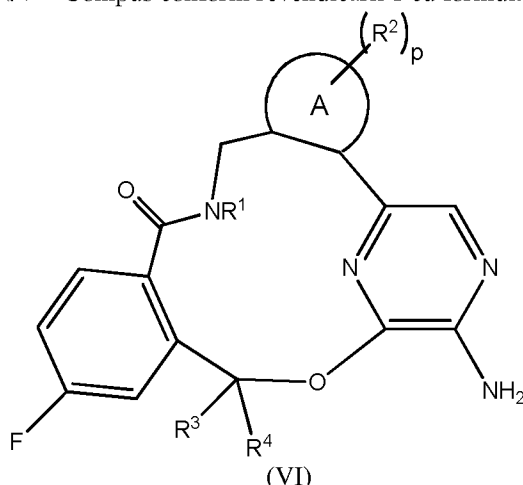
p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

3. Compus conform revendicării 1 cu formula (VI)



in care:

A reprezintă un inel selectat dintre C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-6 membri;

R¹ este selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R² este independent selectat din grupa constand din: halogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -S(O)_iR⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -S(O)₂OR⁷, -NO₂, -(CR⁵R⁶)₄NR⁷R⁸, -N(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)₄NR⁷R⁸, -OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)₄OR⁷, -O(CR⁵R⁶)(CR⁵R⁶)₄R⁷, -CN, -C(O)R⁷, -OC(O)R⁷, -O(CR⁵R⁶)₄R⁷, -NR⁷C(O)R⁸, -(CR⁵R⁶)₄C(O)OR⁷, -(CR⁵R⁶)₄NR⁷R⁸, -C(=NR⁷)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸ și -(CR⁵R⁶)₄C(O)NR⁷R⁸; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

R³ și R⁴ fiecare independent este selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil și C₃-C₆ cicloalchil poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁵ și R⁶ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri, heteroaril cu 5-6 membri, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰; in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din: hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri, in care fiecare hidrogen in C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, -OH, -NH₂, -S(O)_iR⁹, -S(O)₂NR⁹R¹⁰, -S(O)₂OR⁹, -NO₂, -OR⁹, -CN, -C(O)R⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R¹⁰, -C(O)OR⁹, -C(=NR⁹)NR⁹R¹⁰, -NR⁹C(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)₂R¹⁰ sau -C(O)NR⁹R¹⁰;

fiecare R⁹ și R¹⁰ este independent selectat dintre hidrogen, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroalchil cu 3-12 membri și heteroaril cu 5-6 membri;

p este 0, 1, 2, 3 sau 4;

fiecare q este independent 0, 1, 2 sau 3 și

fiecare t este independent 0, 1 sau 2;

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

4. Compus, conform revendicării 1, 2 sau 3, în care R^1 este selectat din grupa constând din: hidrogen, C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

5. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-4, în care fiecare R^2 este independent selectat din grupa constând din: C_1 - C_6 alchil, C_3 - C_6 cicloalchil, $-S(O)_tR^7$, $-S(O)_2NR^7R^8$, $-OR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qOR^7$, $-O(CR^5R^6)(CR^5R^6)_qR^7$ și $-CN$; în care fiecare hidrogen în C_1 - C_6 alchil și C_3 - C_6 cicloalchil menționat poate fi independent opțional substituit cu halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-S(O)_tR^9$, $-S(O)_2NR^9R^{10}$, $-S(O)_2OR^9$, $-NO_2$, $-OR^9$, $-CN$, $-C(O)R^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^9C(O)R^{10}$, $-C(O)OR^9$, $-C(=NR^9)NR^9R^{10}$, $-NR^9C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

6. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care A reprezintă un inel selectat din grupa constând din: fenil, piridină, pirimidină, piridazin, pirazin, triazin, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, tiazol, izotiazol, oxazol și izoxazol, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

7. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-6, în care R^3 și R^4 fiecare independent este selectat din grupa constând din: hidrogen și C_1 - C_6 alchil, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

8. Compus, conform revendicării 1, care reprezintă (10*R*)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meten)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciclo-tetradecin-3-carbonitril sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

9. Compus, conform revendicării 1, care reprezintă (10*R*)-7-amino-12-fluor-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(azeno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciclo-tetradecin-3-carbonitril.

10. Compoziție farmaceutică ce conține un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1 - 9, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător sau un excipient farmaceutic acceptabil.

11. Compus, conform oricăreia dintre revendicările 1 - 9, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru utilizare ca medicament, de preferință în tratamentul cancerului la un mamifer.

12. Compus conform revendicării 11, în care cancerul este mediat de kinaza limfomului anaplastic (ALK).

13. Compus conform revendicării 11, în care cancerul este mediat de o proteină de fuziune EML4-ALK.

14. Compus conform revendicării 11, în care cancerul este mediat de o proteină de fuziune EML4-ALK având cel puțin o mutație.

15. Compus conform revendicării 14, în care mutația menționată este L1196M sau C1156Y.

16. Compus conform oricăreia dintre revendicările 11 - 15, în care cancerul este selectat din grupa constând din cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), carcinom cu celule scuamoase, cancer de prostată hormono-refractor, carcinom cu celule renale papilare, adenocarcinom colorectal, neuroblastoame, limfom anaplastic cu celule mari (ALCL) și cancer gastric.

17. O combinație a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 - 9, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un agent anticancer suplimentar.