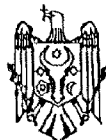




MD 4664 C9 2020.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4664** (13) **C9**

(51) Int.Cl: *C07D 401/06* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

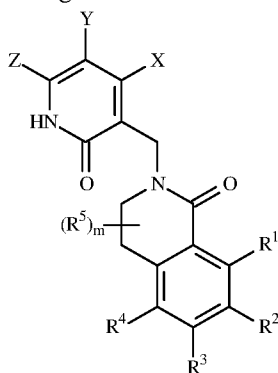
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2015 0052 (22) Data depozit: 2013.12.05 (31) Nr.: 61/740596 (32) Data: 2012.12.21 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2015.12.31, BOPI nr. 12/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.12.31, BOPI nr. 12/2019 (85) 2015.06.05 (86) PCT/IB2013/060682, 2013.12.05 (87) WO 2014/097041 A1, 2014.06.26
(71) Solicitant: PFIZER INC., US (72) Inventatori: EDWARDS Martin Paul, US; KUMPF Robert Arnold, US; KUNG Pei-Pei, US; MCALPINE Indrawan James, US; NINKOVIC Sacha, US; RUI Eugene Yuanjin, US; SUTTON Scott Channing, US; TATLOCK John Howard, US; WYTHES Martin James, US; ZEHNDER Luke Raymond, US (73) Titular: PFIZER INC., US (74) Mandatar autorizat: GLAZUNOV Nicolae	

(54) Lactame aril și heteroaril condensate

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la compuși cu
formula generală:



(II-A)

in care R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m, X, Y și Z au
semnificațiile definite în descriere, și la
sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora,

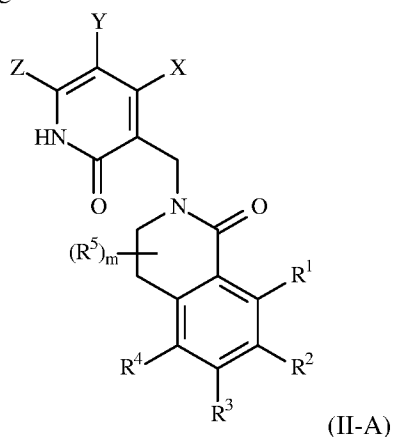
2
la compoziții farmaceutice care conțin acești
compuși și săruri, și la metode de utilizare a
acestor compuși, săruri și compoziții pentru
tratamentul creșterii anormale a celulelor,
inclusiv al cancerului.

Revendicări: 15

MD 4664 C9 2020.07.31

(54) Aryl and heteroaryl fused lactams**(57) Abstract:**

The present invention relates to compounds of general formula:



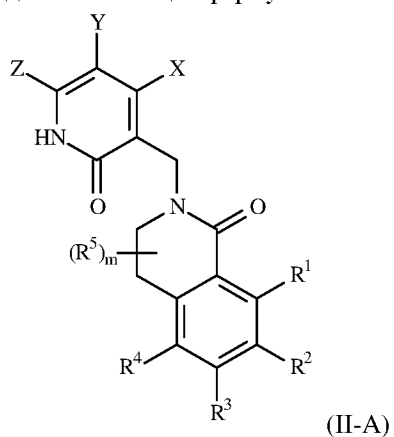
wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , X , Y and Z are as defined in the disclosure, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, to

pharmaceutical compositions comprising such compounds and salts, and to methods of using such compounds, salts and compositions for the treatment of abnormal cell growth, including cancer.

Claims: 15

(54) Конденсированные арил и гетероарил лактамы**(57) Реферат:**

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы:



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , X , Y и Z являются такими, как определено в описании, и к их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим

композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам применения таких соединений, солей и композиций для лечения аномального клеточного роста, включая рак.

П. формулы: 15

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

Prezenta invenție se referă la compuși cu formulele (I)-(IV) și la sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora. Compușii, sărurile și compozițiile prezentei invenții sunt utile pentru tratamentul sau ameliorarea tulburărilor cu proliferare celulară anormală, cum ar fi cancerul.

Modificările epigenetice joacă un rol important în reglarea proceselor celulare, inclusiv în proliferarea celulelor, diferențierea celulară și supraviețuirea celulară. Tăcerea epigenetică a genelor supresoare tumorale și activarea oncogenelor poate avea loc prin alterarea modelelor de metilare a insulei CpG, modificarea histonei și dereglarea proteinei de legare a ADN. Genele Polycomb sunt un set de efectori epigenetici. EZH2 (potențiator de omolog 2 al proteinei zeste) reprezintă o componentă catalitică a Polycomb represor Complex 2 (PRC2), un complex cu multe subunități conservat care reprimă transcripția genei prin metilarea lizinei 27 pe Histon H3 (H3K27). EZH2 intenționează un rol-cheie în reglementarea modelelor de expresia genică regulatoare, care reglementează deciziile privind soarta celulelor, cum ar fi diferențierea și auto-reînnoirea. EZH2 este supraexprimat în anumite celule canceroase, în cazul în care acesta are legătură cu proliferarea celulelor, invazia celulelor, chemorezistența și metastazele.

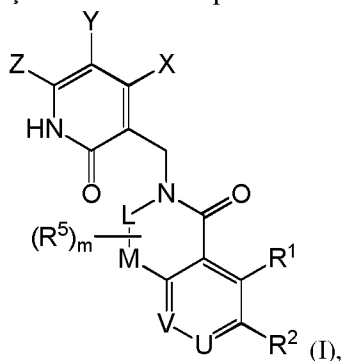
Expresia de EZH2 înalt corela cu un prognostic nefavorabil, cu un grad înalt și un stadiu avansat în mai multe tipuri de cancer, inclusiv mamar, colorectal, endometrial, gastric, hepatic, renal, pulmonar, melanom, cancer ovarian, pancreatic, de prostată și de vezică urinară (Crea et al., Crit. Rev. Oncol.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

Mutații somatice recurente în EZH2 au fost identificate în limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) și în limfoamele foliculare (FL). Mutații, care modifică tirozina 641 EZH2 (de exemplu, Y641C, Y641F, Y641N, Y641S și Y641H), au fost raportate ca fiind observate până la 22% de centrele germinative în DLBCL B celulară și 7% de FL. Morin și colaboratorii.[1] De asemenea, au fost raportate mutațiile alaninei 677 (A677) și alaninei 687 (A687). [2, 3]. Mutații cu activarea EZH2 au fost sugerate la modificarea specificității substratului ca rezultat al nivelurilor înalte de H3K27 trimetilati (H3K27me3).

Prin urmare, compușii care inhibă activitatea EZH2 de tip sălbatic și/sau a formelor mutante prezintă interes pentru tratamentul cancerului.

Prezenta invenție prevede, în parte, noi compuși și săruri farmaceutic acceptabile care pot modula activitatea EZH2, efectuând astfel funcții biologice, inclusiv, dar nefiind exhaustive, inhibarea proliferării celulare și invazivității celulelor, inhibarea metastazelor, inducerea apoptozei sau inhibarea angiogenezei. De asemenea, sunt prezentate compoziții farmaceutice și medicamente, care conțin compuși sau sărurile prezentei invenții, solitar sau în combinație cu alți agenți terapeutici sau agenți paliativi. Prezenta invenție se referă, de asemenea, în parte, la Metode de preparare a noilor compuși, săruri și compozițiile acestora și la Metodele de utilizare menționate.

Intr-un prim aspect invenția se referă la compusul cu formula (I):



sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
în care:

U reprezintă N sau CR³;

V reprezintă N sau CR⁴;

L reprezintă un linker C₁-C₄ alchilen;

M este o legătură sau -O-;

5 R¹ reprezintă C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, halogen, -OH, -CN sau -NR⁷R⁸, în care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²¹;

10 R² este selectat din grupa constand din H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁷SO₂R⁸, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²² și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³²;

R³ reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, halogen, -OH, -CN sau -NR⁷R⁸, în care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²³;

15 R⁴ este selectat din grupa constand din H, halogen, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, -(C₁-C₄ alchil)R^z, -OR^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^y, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^xR^y;

20 fiecare R^x și R^y este independent selectat din grupa constand din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau R^x și R^y luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

fiecare R^z este independent selectat din grupa constand din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; și

25 în care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R⁴, R^x sau R^y și fiecare C₁-C₄ alchil menționat în (C₁-C₄ alchil)R^z este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁴ și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁴, R^x, R^y, R^z, sau R^x și R^y luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R³⁴;

30 fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constand din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰, în care fiecare C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constand din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰;

R⁶ reprezintă -(CR¹¹R¹²)_n-R¹³;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau

35 R⁷ și R⁸ luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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;

40 în care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R⁷ sau R⁸ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁷ și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁷, R⁸ sau R⁷ și R⁸ luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R³⁷;

fiecare R⁹ și R¹⁰ independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil; sau

45 R⁹ și R¹⁰ luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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;

în care fiecare C₁-C₄ alchil menționat în R⁹ sau R¹⁰ și fiecare heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁹ și R¹⁰ luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

50 fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H, halogen sau C₁-C₄ alchil, în care fiecare C₁-C₄ alchil menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²²;

55 R¹³ este selectat din grupa constand din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³²;

m este 0 până la 4;

n este 0 până la 4;

60 fiecare R²¹, R²², R²³ și R²⁴ este independent selectat din grupa constand din halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, =O, -C(O)R^e, -CO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -SR^e, -SOR^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^f, -NO₂, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eSO₂R^f, -NR^eSO₂NR^eR^f, -OC(O)R^e, -

OC(O)NR^eR^f, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri;

fiecare R^e și R^f este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ; sau

5 R^e și R^f luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

10 în care fiecare C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R²¹, R²², R²³, R²⁴, R^e, R^f, sau R^e și R^f luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxi-alchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

15 fiecare R²⁷ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₁-C₄ alcoxi, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxi-alchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

20 fiecare R³², R³⁴ și R³⁷ este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, =O, -C(O)R^c, -CO₂R^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -SR^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -SO₂NR^cR^d, -NO₂, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cSO₂R^d, -NR^cSO₂NR^cR^d, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ;

25 fiecare R^c și R^d este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ; sau

R^c și R^d luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

30 în care fiecare C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R³², R³⁴, R³⁷, R^c, R^d, sau R^c și R^d luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxi-alchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

35 X și Z sunt selectați independent din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, halogen, CN, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NO₂, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a sau -OC(O)NR^aR^b;

40 în care fiecare grupă C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționată este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -CN, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NO₂, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -

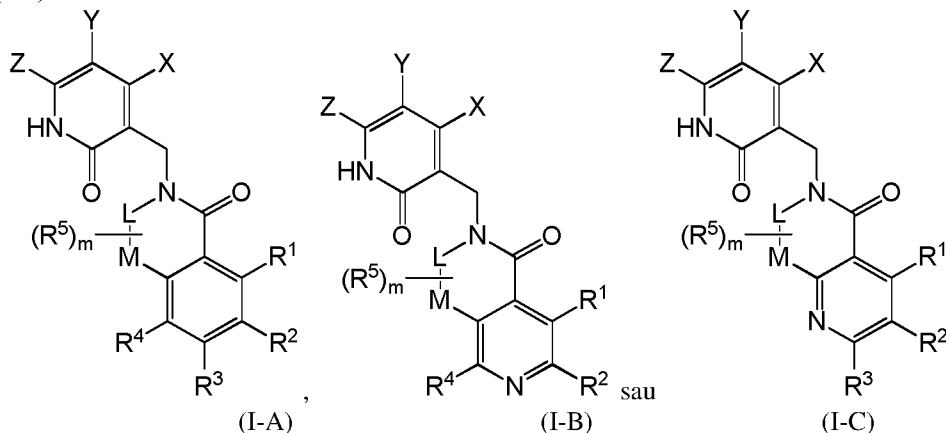
45 OC(O)NR^aR^b, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ;

fiecare R^a și R^b independent reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri, în care 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 cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, C₁-C₄ alchil, -OR¹⁴, -NR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁴, -SO₂R¹⁴ și -SO₂NR¹⁴, în care fiecare R¹⁴ independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil; sau

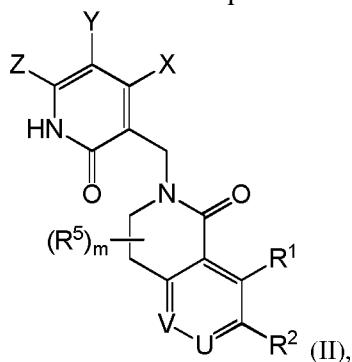
50 R^a și R^b luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S, în care heterocicil sau heteroaril menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxi-alchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂; și

60 Y reprezintă H, halogen, -OH sau C₁-C₄ alcoxi.

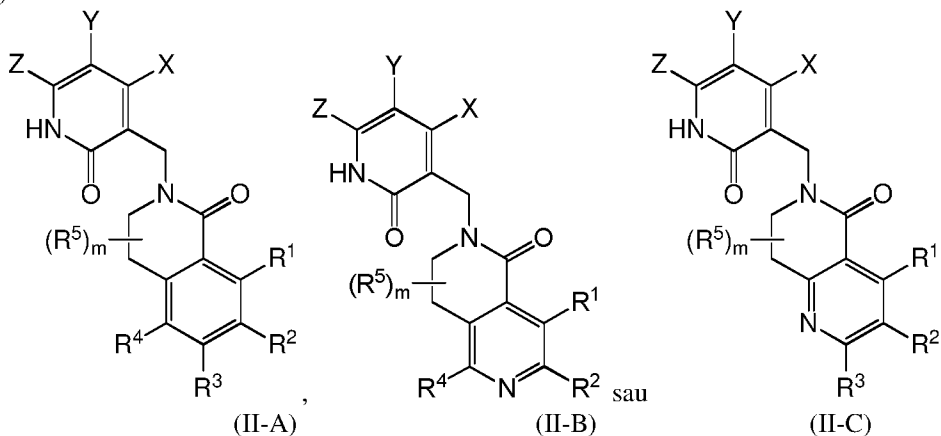
În unele aspecte compusul cu formula (I) reprezintă un compus cu formula (I-A), (I-B) sau (I-C):



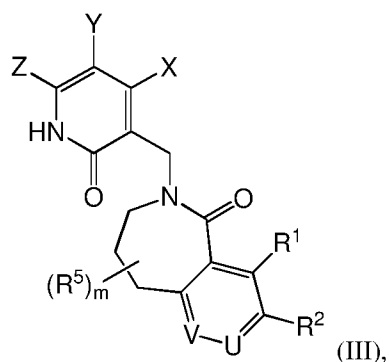
5 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
in care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L, M, m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).
Intr-un alt aspect invenția se referă la un compus cu formula (II):



10 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
in care R^1 , R^2 , U, V, R^5 , m, X, Y și Z are semnificațiile definite în formula (I).
In unele aspecte compusul cu formula (II) este un compus cu formula (II-A), (II-B) sau (II-C):



15 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
in care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).
Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la un compus cu formula (III):

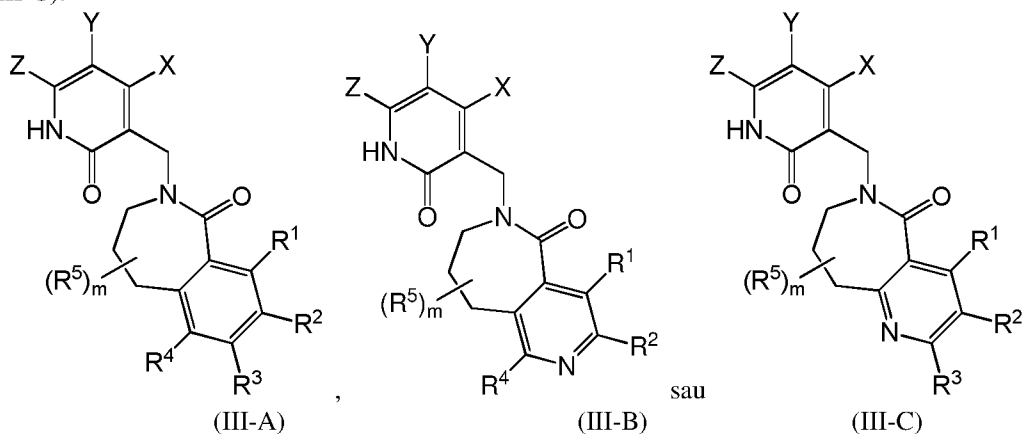


sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

in care R^1 , R^2 , U, V, R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

In unele aspecte compusul cu formula (III) este un compus cu formula (III-A), (III-B) sau

5 (III-C):

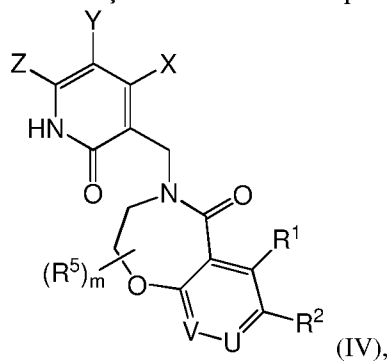


sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

in care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la un compus cu formula (IV):

10

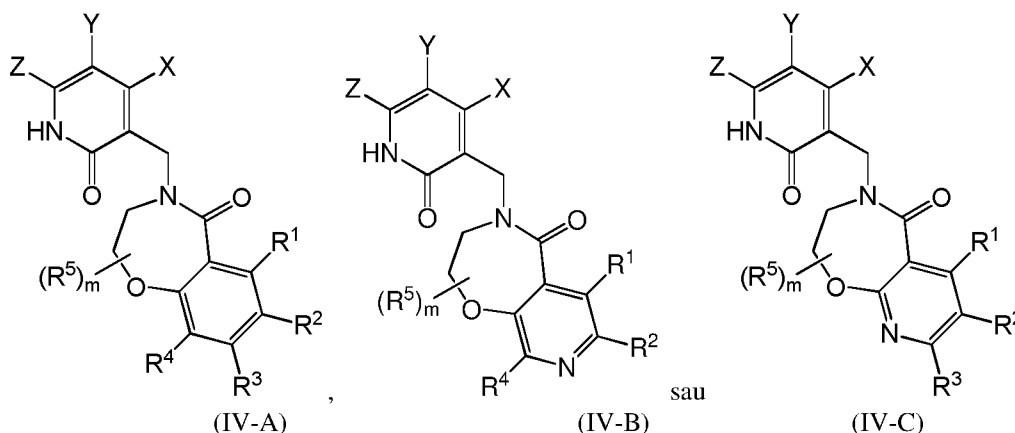


sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

in care R^1 , R^2 , U, V, R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

In unele aspecte compusul cu formula (IV) este un compus cu formula (IV-A), (IV-B) sau

15 (IV-C):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

in care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , X , Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

5 Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică cu conținut de compus cu una din formulele prezentate 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 sau excipienți farmaceutic acceptabili.

10 Invenția se referă, de asemenea, la Metode terapeutice și folosește administrarea compusului prezentei invenții sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia.

Intr-un aspect prezenta invenție se referă la o Metodă de tratament al creșterii celulare anormale la un subiect, care prevede administrarea la subiect a unei cantități terapeutic eficiente de un compus al prezentei invenției sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

15 Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o Metodă de tratament al creșterii celulare anormale la un subiect, care prevede administrarea la subiect a unei cantități de compus al prezentei invenții sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în combinație cu o cantitate de agent antitumoral, cantități care împreună sunt eficiente în tratarea creșterii celulare anormale menționate. În unele variante de realizare agentul antitumoral este selectat din grupa constând din:

20 inhibitori mitotici, agenți de alchilare, antimetaboliți, antibiotice de intercalare, inhibitori ai factorului de creștere, ai radiației, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori de răspuns biologic, anticorpi, citotoxice, antihormoni și antiandrogeni.

În realizările frecvente ale Metodelor, prevăzute aici, creșterea celulară anormală este cancer. În unele realizări Metodele prevăd ca rezultat unul sau mai multe dintre următoarele efecte:

25 (1) inhibarea proliferării celulelor canceroase; (2) inhibarea invazivității celulelor canceroase; (3) inducerea apoptozei celulelor canceroase; (4) inhibarea metastazării celulelor canceroase sau (5) inhibarea angiogenezei.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o Metodă de tratament al tulburărilor mediate de EZH2 la un subiect, care prevede administrarea la subiect a compusului prezentei invenții sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate eficientă pentru tratarea tulburării menționate. Compușii și sărurile prezentei invenții inhibă formele de tip sălbatic și anumite forme mutante de EZH2 histonă metiltransferază umană.

30

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la un compus cu una din formulele descrise aici sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru utilizare în tratamentul creșterii celulare anormale la un subiect.

35

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la utilizarea unui compus cu una din formulele descrise aici sau unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia pentru tratamentul creșterii celulare anormale la un subiect.

40 Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la utilizarea unui compus cu una din formulele descrise aici sau unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul creșterii celulare anormale.

În realizările frecvente creșterea celulară anormală reprezintă cancer și subiectul este o ființă umană.

45 În unele realizări Metodele, conform prezentei invenții, adițional prevăd administrarea la un subiect a unei cantități de un agent terapeutic anticanceros sau de un agent paliativ, cantități la care împreună sunt eficiente în tratarea creșterii celulare anormale menționate. În unele variante de asemenea realizări unul sau mai mulți agenți terapeutici anticancerosi sunt selectați din grupa constând din: agenți antitumorali, agenți de inhibare a angiogenezei, inhibitori ai transducției

semnalului și agenți antiproliferativi, cantități la care împreună sunt eficiente în tratarea creșterii celulare anormale menționate.

În alte realizări prezenta invenție se referă la utilizarea unui compus cu una din formulele descrise aici sau unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia în combinație cu una sau mai multe substanțe selectate dintre: agenți antitumorali, agenți de inhibare a angiogenezei, inhibitori ai transducției semnalului și agenți antiproliferativi.

În unele realizări medicamentele prezentei invenții sunt adaptate pentru utilizare în combinație cu una sau mai multe substanțe descrise aici selectate dintre: agenți antitumorali, agenți de inhibare a angiogenezei, inhibitori ai transducției semnalului și agenți antiproliferativi.

Fiecare dintre variantele de realizare ale compuşilor prezentei invenții, descrise în continuare, pot fi combinate cu unul sau mai multe alte exemple de realizare ale compuşilor prezentei invenții descrise aici, care sunt compatibile cu exemplul (exemplele) de realizare cu care este (sunt) combinat(e). În plus, fiecare din variantele, prezentate în continuare, includ și sărurile farmaceutic acceptabile ale compuşilor invenției. Prin urmare, expresia "sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia" este implicită în descrierea tuturor compuşilor descriși aici.

Prezenta invenție poate fi înțeleasă mai ușor prin referire la următoarea descriere detaliată a exemplelor de realizare preferate ale invenției și exemplele incluse aici. Se va înțelege că terminologia utilizată aici este doar pentru a descrie realizările specifice și nu se intenționează de o limita. În continuare se va înțelege, că în cazul în care lipsește o definiție specifică, se va utiliza terminologia cu semnificația tradițională, cunoscută în domeniul relevant.

Așa cum este utilizat aici, forma pentru singular "o", "un" include referiri la plural, 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, incluzând grupele cu catenă liniară și 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 preferați fiind 1 până la 8 atomi de carbon ("C₁-C₈ alchil") sau 1 până la 6 atomi de carbon ("C₁-C₆ alchil"), sau 1 până la 4 atomi de carbon ("C₁-C₄ alchil"). Exemplele de grupe alchil includ metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izo-butil, terț-butil, n-pentil, izopentil, neopentil, n-hexil, n-heptil, n-octil, etc. Grupele alchil pot fi substituite sau nesubstituite. În particular, dacă nu se specifică altceva, grupele alchil pot fi substituite cu una sau mai multe grupe halogen, până la numărul total de atomi de hidrogen prezenți în fragmentul alchil. Astfel, C₁-C₄ alchil include grupe alchil halogenate, cum ar fi trifluormetil sau difluoretil (de exemplu, CF₃ și -CH₂CHF₂).

Grupele alchil, descrise aici ca fiind substituite cu una sau mai multe grupe substituențe, sunt selectate independent dacă nu se indică altceva. Numărul total de grupe substituențe poate fi egal cu numărul total de atomi de hidrogen pe radicalul alchil, în măsura în care o 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 până la 5 substituenți opționali, de preferință de la 1 până la 4 substituenți opționali sau mai preferabil fiind de la 1 până la 3 substituenți opționali.

Grupele substituențe opționale potrivite pentru alchil includ, dar nefiind exhaustive, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, halogen, =O (oxo), =S (tion), =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 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 luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează 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; 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', =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 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 în prezenta descriere.

De obicei grupele substituențe pe alchil includ 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 luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional

conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali 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 selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În unele realizări alchil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți și de preferință cu 1 până la 3 substituenți, care sunt selectați independent 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 luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S; și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri și heterocicil cu 3-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

În alte realizări alchil este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți și de preferință cu 1 până la 3 substituenți independent selectați 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 luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S; și în care fiecare cicloalchil, heterocicil, aril sau heteroaril menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

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

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

"Alcoialchil" se referă la o grupă alchil având numărul specificat de atomi de carbon, care este substituită cu unul sau mai mulți substituenți alcoxi. Grupele alcoialchil, de obicei, conțin 1-6 atomi de carbon în porțiunea alchil și sunt substituite cu 1, 2 sau 3 substituenți C₁-C₄ alchiloxi. Asemenea grupe sunt în același timp descrise ca C₁-C₄ alchiloxi-C₁-C₆ alchil.

"Aminoalchil" se referă la grupa 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 sunt substituite cu 1, 2 sau 3 substituenți amino. Astfel, o grupă C₁-C₆ aminoalchil include, de exemplu, aminometil (-CH₂NH₂), *N,N*-dimetilamino-etil (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(*N*-ciclopropilamino)propil (-CH₂CH₂CH₂NH-^oPr) și *N*-pirolidinilet (-CH₂CH₂-*N*-pirolidinil).

"Alchenil" se referă la o grupă alchil, cu semnificația definită aici, constând din cel puțin doi atomi de carbon și cel puțin o legătură dublă carbon-carbon. De regulă, grupele alchenil conțin 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, dar nefiind exhaustive, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-, 2- sau 3-butenil, etc. Grupele alchenil pot fi nesubstituite sau substituite cu grupe identice celor descrise ca fiind potrivite pentru alchil.

"Alchinil" se referă la o grupă alchil, cu 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 alchenil pot fi nesubstituite sau substituite cu grupe identice celor descrise ca fiind potrivite pentru alchil.

"Alchilen", cum se utilizează în prezentul context, se referă la o grupă de hidrocarbură bivalentă având numărul specificat de atomi de carbon, care poate cupla două alte grupe împreună. Uneori se referă la $-(CH_2)_n-$ în care n este 1-8 și de preferință n este 1-4. Acolo unde este specificat, un alchilen poate fi substituit cu alte grupe și poate include unul sau mai multe grade de nesaturare (adică, un fragment de alchenilen sau alchinilen) sau inele. Valențele libere ale alchilenei nu trebuie să fie la capetele opuse ale catenei. Astfel, $-CH(Me)-$ și $-C(Me)_2-$ sunt de asemenea incluse în semnificația termenului "alchilen", cum sunt grupele ciclice, cum ar fi ciclopropan-1,1-diil și grupele nesaturate, cum ar fi etilen($-CH=CH-$) sau propilen($-CH_2-CH=CH-$). Când grupa alchilen este descrisă ca opțional substituită, substituenții includ acei, care de obicei, sunt prezenți pe grupele alchil, cum se descrie în prezenta descriere.

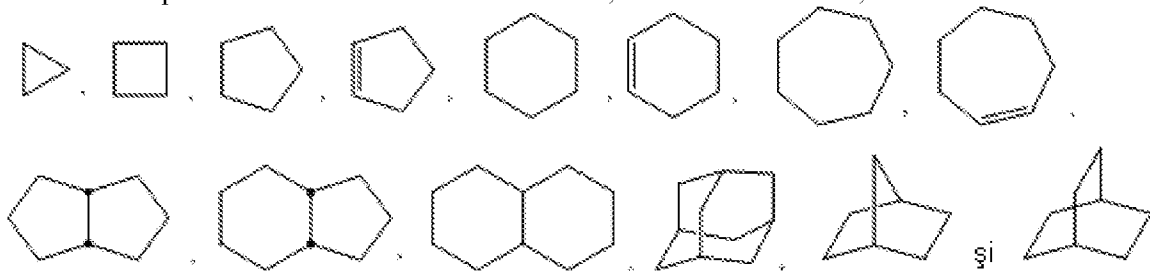
"Heteroalchilen" se referă la o grupă alchilen, având semnificațiile definite anterior, în care unul sau mai mulți atomi de carbon necontigui în catena de alchilen sunt înlocuiți cu $-N(R)-$, $-O-$ sau $-S(O)_q-$, în care R reprezintă H sau C_1-C_4 alchil și q este 0-2. De exemplu, grupa $-O-(CH_2)_{1-4}-$ reprezintă o grupă " C_2-C_5 "-heteroalchilen, în care unul din atomii de carbon ai alchilenei corespunzătoare este înlocuit cu O .

"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 (" C_1-C_8 alcoxi") sau 1 până la 6 atomi de carbon (" C_1-C_6 alcoxi"), sau 1 până la 4 atomi de carbon (" C_1-C_4 alcoxi"). De exemplu, C_1-C_4 alcoxi include $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, etc. Așa grupe pot fi denumite aici, de asemenea, ca metoxi, etoxi, izopropoxi, *terț*-butiloxi, etc. Grupele alcoxi pot fi nesubstituie sau substituie pe porțiunea alchil cu aceleași grupe descrise aici ca fiind potrivite pentru alchil. În particular grupele alcoxi pot fi substituie cu una sau mai multe grupe halogen, până la un număr total de atomi de hidrogen prezent pe porțiunea alchil. Astfel, C_1-C_4 alcoxi include grupe alcoxi halogenate, cum ar fi trifluormetoxi și 2,2-difluoretoxi (de exemplu, $-OCF_3$ și $-OCH_2CHF_2$).

În mod similar, "tioalcoxi" se referă la o grupă $-S$ -alchil monovalentă, în care porțiunea alchil conține numărul specificat de atomi de carbon și poate fi opțional substituită pe porțiunea alchil cu aceleași grupe descrise aici ca fiind potrivite pentru alchil. De exemplu, C_1-C_4 tioalcoxi include $-SCH_3$ și $-SCH_2CH_3$.

"Cicloalchil" se referă la un sistem de inel carbociclic saturat sau parțial nesaturat nearomatic, conținând numărul specificat de atomi de carbon, care poate fi un sistem de inel monociclic, biciclic sau policiclic cu punte sau fuzionat, care este cuplat la molecula de bază printr-un atom de carbon al inelului cicloalchil. De obicei grupele cicloalchil, conform prezentei invenții, conțin 3 până la 12 atomi de carbon (" C_3-C_{12} cicloalchil"), de preferință 3 până la 8 atomi de carbon (" C_3-C_8 cicloalchil"). Exemplele reprezentative includ, de exemplu, ciclopropan, ciclobutan, ciclopentan, ciclohexan, ciclohexen, ciclohexadien, cicloheptan, cicloheptatrien, adamantan, etc. Grupele cicloalchil pot fi substituie sau nesubstituie cu aceleași grupe descrise aici ca fiind potrivite pentru alchil.

Exemplele ilustrative de inele cicloalchil includ, dar nefiind exhaustive, următoarele:

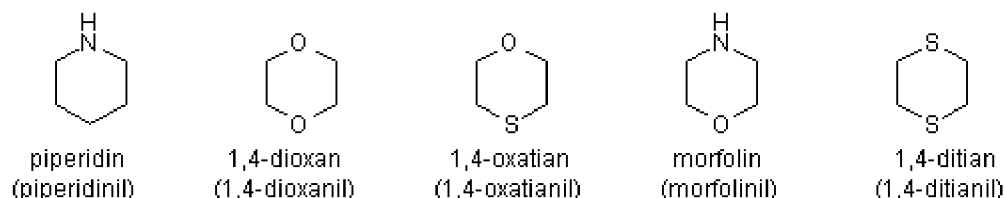
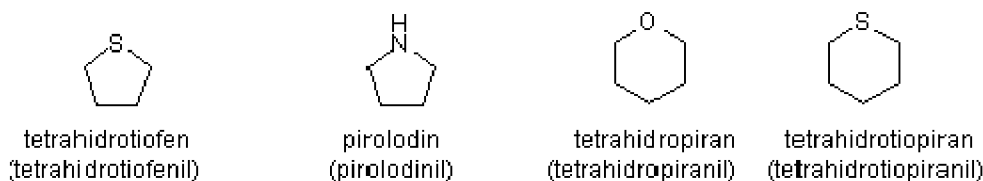
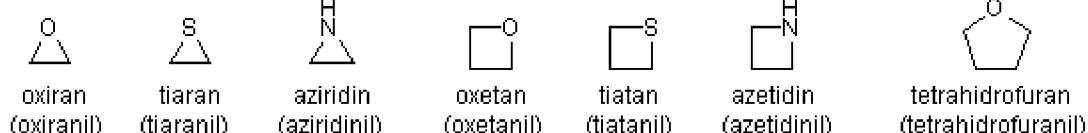


"Cicloalchilalchil" poate fi utilizat la descrierea inelului, de obicei C_3-C_8 cicloalchil, care este cuplat la molecula de bază prin linkerul alchilen, de obicei C_1-C_4 alchilen. Grupele cicloalchilalchil sunt descrise de numărul total de atomi de carbon în inelul carbociclic și linker și de obicei conțin 4-12 atomi de carbon (" C_4-C_{12} cicloalchilalchil"). Așa o grupă ciclopropilmetil reprezintă grupa C_4 -cicloalchilalchil și ciclohexilmetil reprezintă C_8 -cicloalchilalchil. Grupele cicloalchilalchil pot fi substituie sau nesubstituie pe porțiunea cicloalchil și/sau alchilen cu aceleași grupe descrise aici ca fiind potrivite pentru grupe alchil.

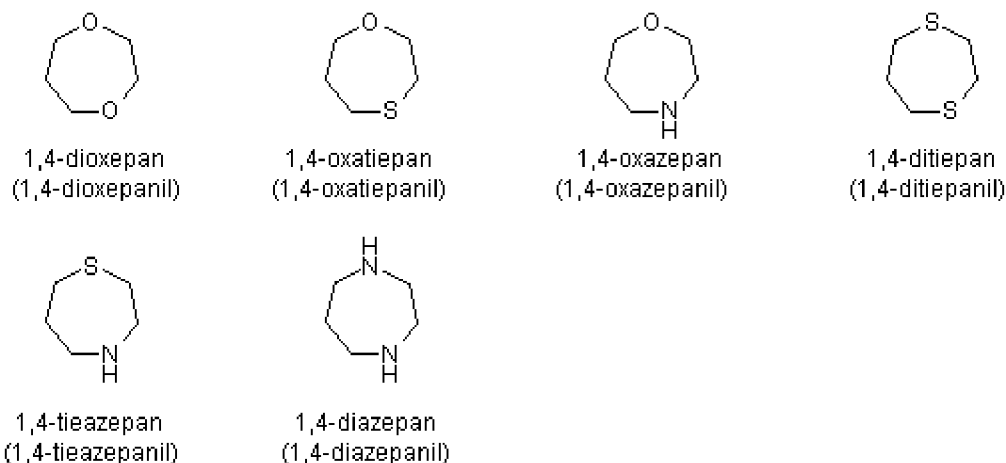
Termenii "heterociclic", "heterociclic" sau "heteroalchilic" pot fi utilizați interschimbabil aici cu referire la un sistem de inel saturat sau parțial nesaturat, nearomatic, cu conținut de un număr specificat de atomi în inel, inclusiv cel puțin un heteroatom selectat dintre N , O și S ca membru al inelului, în care inelul heterociclic este cuplat la molecula de bază printr-un atom din

- inel, care poate fi C sau N. Inelele heterociclice pot fi fuzionate cu unul sau mai multe alte inele heterociclice sau carbociclice, inelele fuzionate pot fi saturate, parțial nesaturate sau aromatice. De preferință, inelele heterociclice conțin 1 până la 4 heteroatomi selectați dintre N, O și S ca membri ai inelului și mai preferați fiind 1 până la 2 heteroatomi ai inelului, cu condiția că așa inele heterociclice nu conțin doi atomi de oxigen contigui. Grupele heterociclice pot fi aceleași grupe substituie sau nesubstituie descrise aici ca fiind potrivite pentru alchil, aril sau heteroaril.
- 5 Adițional, atomii de N din inel pot fi opțional substituiți cu grupe potrivite pentru o amină, cum ar fi substituenții alchil, acil, carbamoil, sulfonil, etc. și atomii de S din inel pot fi opțional substituiți cu una sau două grupe oxo (de exemplu, $S(O)_q$, în care q este 0, 1 sau 2). Heterociclurile preferate
- 10 includ grupe heterociclice cu 3-12 membri, în conformitate cu prezenta definiție.

Exemplele ilustrative de grupe heterociclice saturate includ, dar nefiind exhaustive:



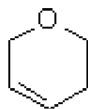
15



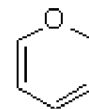
Exemplele ilustrative de grupe heterociclice nesaturate includ, dar nefiind exhaustive:



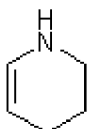
3,4-dihidro-2H-piran
(3,4-dihidro-2H-piranil)



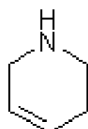
5,6-dihidro-2H-piran
(5,6-dihidro-2H-piranil)



2H-piran
(2H-piranil)

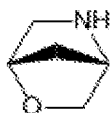


1,2,3,4-tetrahidropiridin
(1,2,3,4-tetrahidropiridinil)



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

5 Exemplele ilustrative de grupe heterociclice cu punte și fuzionate includ, dar nefiind exhaustive:



2-oxa-5-azabiciclo-
[2.2.1]heptan



3-oxa-8-azabiciclo-
[3.2.1]octan



3-azabiciclo-
[3.1.0]hexan



2-azabiciclo-
[3.1.0]hexan

10 În realizări frecvente grupele heterociclice conțin inel cu 3-12 membri, inclusiv atât cu heteroatom de carbon, cât și fără heteroatom de carbon și de preferință un inel cu 4-6 membri. În unele realizări preferate grupele substituente conțin heterocicluri cu 3-12 membri selectate dintre inelele de azetidină, pirolidină, piperidină, piperazină, morfolină și tiomorfolină, fiecare din care poate fi opțional substituită cu o grupă substituentă particulară în măsura în care o astfel de substituție are sens chimic. Se înțelege, că cel mult doi atomi de N, O sau S sunt conectați în mod obișnuit succesiv, 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.

15 Termenul "heterociclicilalchil" poate fi folosit pentru a descrie o grupă heterociclică cu dimensiunea specificată, care este cuplată la molecula de bază printr-un linker alchenă 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 C₁-C₄ alchilen. În acele cazuri, în care este indicat, astfel de grupe pot fi opțional substituite pe 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 inelele heterociclice.

25 "Aril" sau "aromatic" se referă la un sistem de inele monociclice sau biciclice sau policiclice fuzionate opțional substituite, având caracteristici de aromaticitate bine cunoscute, în care cel puțin un inel conține un sistem pi-electron conjugat complet. De obicei, grupele aril conțin 6 până la 20 atomi de carbon ("C₆-C₂₀ aril") ca membri ai inelului, de preferință 6 până la 14 atomi de carbon ("C₆-C₁₄ aril") sau mai preferați fiind 6 până la 12 atomi de carbon ("C₆-C₁₂ aril"). Grupele aril fuzionate pot include un inel de aril (de exemplu un inel de fenil) fuzionat la alt inel de aril sau fuzionat la un inel carbociclic sau heterociclic saturat sau parțial nesaturat. Punctul de atașare la molecula de bază pe asemenea sisteme de inel aril fuzionate poate fi atomul de C a porțiunii aromatice sau atomul de C sau N a porțiunii nearomatice a sistemului de inele. Exemplele, fără limitare, de grupe aril includ fenil, bifenil, naftil, antracenil, fenantrenil, indanil, indenil și tetrahidronaftil. Grupa aril poate fi substituită sau nesubstituită.

35 În mod similar, "heteroaril" sau "heteroaromatic" se referă la sisteme de inele monociclice sau biciclice sau policiclice fuzionate având caracteristici de aromaticitate bine cunoscute, care conține numărul specificat de atomi în inel și includ cel puțin un heteroatom selectat dintre N, O și S ca membri ai inelului într-un inel aromatic. Includerea unui heteroatom

permite aromaticitate în inelele cu 5 membri, precum și în inelele cu 6 membri. De obicei, grupele heteroaril conțin 5 până la 20 atomi ("heteroaril cu 5-20 membri"), de preferință 5 până la 14 atomi ("heteroaril cu 5-14 membri") și mai preferați fiind 5 până la 12 atomi ("heteroaril cu 5-12 membri"). Inelele de heteroaril sunt atașate la molecula de bază prin atomii inelului heteroaromatic, așa că aromaticitatea se menține. Astfel, inelele de heteroaril cu 6 membri pot fi atașate la molecula de bază printr-un atom de C, în timp ce inele de heteroaril cu 5 membri poate fi atașat la molecula de bază printr-un atom de C sau de N. Exemplele de grupe de heteroaril nesubstituie pot include, dar nefiind exhaustive, pirol, furan, tiofen, pirazol, imidazol, izoxazol, oxazol, izotiazol, tiazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, tetrazol, piridină, piridazină, pirimidină, pirazină, benzofuran, benzotiofen, indol, benzimidazol, indazol, cuinolină, izochinolină, purină, triazină, naftiridină și carbazol. În realizările preferate frecvente grupele heteroaril cu 5-6 membri se selectează dintre grupele constând din inelele pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, piridinil și pirimidinil. Grupa heteroaril poate fi substituită sau nesubstituită, cum se descrie aici.

Fragmentele aril, heteroaril și heterocicilil, descrise aici ca opțional substituite, pot fi substituite cu una sau mai multe grupe substituente, care sunt selectate independent, dacă nu se indică altceva. Numărul total de grupe substituente este egal cu numărul total de atomi de hidrogen pe fragmentul aril, heteroaril sau heterocicilil, în măsura în care o astfel de substituție are sens chimic și se menține aromaticitatea în cazul inelelor de aril și heteroaril. Grupele aril, heteroaril sau heterocicilil opțional substituite de obicei conțin de la 1 până la 5 substituenți opționali, uneori 1 până la 4 substituenți opționali, de preferință 1 până la 3 substituenți opționali sau mai preferați fiind 1-2 substituenți opționali.

Grupele de substituenți opționali potrivite pentru inelele de aril, heteroaril și heterocicilil includ, dar nefiind exhaustive: C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilil 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, heterocicilil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri, sau R^x și R^y luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilil 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; 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', =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, heterocicilil 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, heterocicilil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit așa cum se definește în continuare aici.

În realizările tipice substituția opțională pe inelele de aril, heteroaril și heterocicilil include unul sau mai mulți substituenți și de preferință 1 până la 3 substituenți, selectați independent 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, heterocicilil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, -O-(C₃-C₈ cicloalchil), -O-(heterocicilil 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 luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilil cu 3-12 membri sau un inel 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, heterocicilil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, -O-(C₃-C₈ cicloalchil), -O-(heterocicilil cu 3-12 membri), -O-(C₆-C₁₂ aril) și -O-(heteroaril cu 5-12 membri) menționat este descris ca un substituent opțional să este parte a R^x sau R^y este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil), -N(C₁-C₄ alchil)₂ și N-pirolidinil.

Exemplele ilustrative de grupe heteroaril monociclice includ, dar nefiind exhaustive:



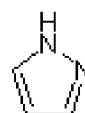
pirol
(pirolil)



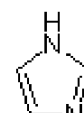
furan
(furanil)



tiofen
(tiofenil)



pirazol
(pirazolil)



imidazol
(imidazolil)



izoxazol
(izoxazolil)



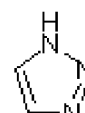
oxazol
(oxazolil)



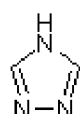
izotiazol
(izotiazolil)



tiazolil
(tiazolil)



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



tetrazol
(tetrazolil)



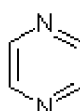
piridin
(piridinil)



piridazin
(piridazinil)

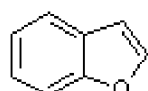


pirimidin
(pirimidinil)

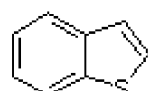


pirazin
(pirazinil)

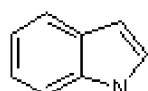
Exemplele ilustrative de grupe heteroaril fuzionate includ, dar nefind exhaustive:



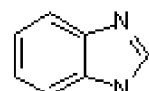
benzofuran
(benzofuranil)



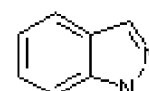
benzotiofen
(benzotiofenil)



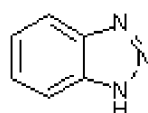
indol
(indolil)



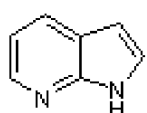
benzimidazol
(benzimidazolil)



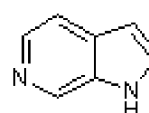
indazol
(indazolil)



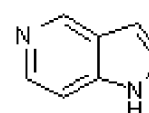
benzotriazol
(benzotriazolil)



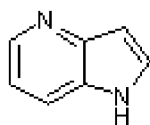
pirol[2,3-b]piridin
(pirol[2,3-b]piridinil)



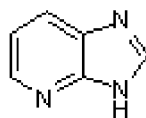
pirol[2,3-c]piridin
(pirol[2,3-c]piridinil)



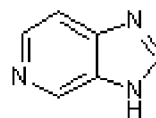
pirol[3,2-c]piridin
(pirol[3,2-c]piridinil)



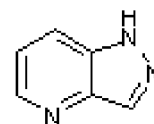
pirol[2,3-b]piridin
(pirol[2,3-b]piridinil)



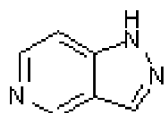
imidazol[4,5-b]piridin
(imidazol[4,5-b]piridinil)



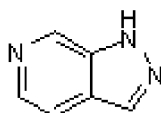
imidazol[4,5-c]piridin
(imidazol[4,5-c]piridinil)



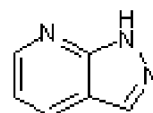
pirazol[4,3-d]piridin
(pirazol[4,3-d]piridinil)



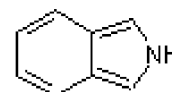
pirazol[4,3-c]piridin
(pirazol[4,3-c]piridinil)



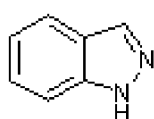
pirazol[3,4-c]piridin
(pirazol[3,4-c]piridinil)



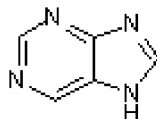
pirazol[3,4-b]piridin
(pirazol[3,4-b]piridinil)



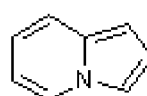
izoindol
(izoindolil)



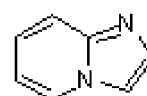
indazol
(indazolil)



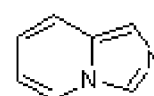
purin
(purinil)



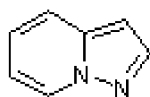
indolizin
(indolizinil)



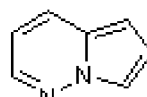
imidazo[1,2-a]piridin
(imidazo[1,2-a]piridinil)



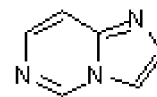
imidazo[1,5-a]piridin
(imidazo[1,5-a]piridinil)



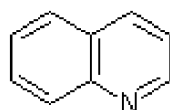
pirazol[1,5-a]piridin
(pirazol[1,5-a]piridinil)



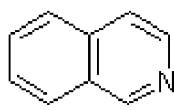
pirol[1,2-b]piridazin
(pirol[1,2-b]piridazinil)



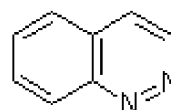
imidazol[1,2-c]pirimidin
(imidazol[1,2-c]pirimidinil)



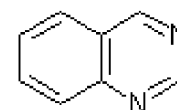
cuinolin
(cuinolinil)



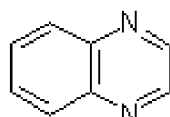
izocuinolin
(izocuinolinil)



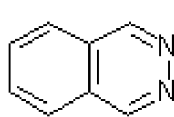
cinolin
(cinolinil)



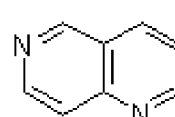
cuinazolin
(cuinazolinil)



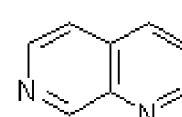
cuinoxalin
(cuinoxalinil)



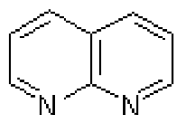
ftalazin
(ftalazinil)



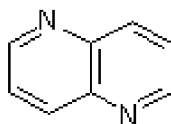
1,6-naftaridin
(1,6-naftaridinil)



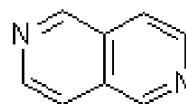
1,7-naftaridin
(1,7-naftaridinil)



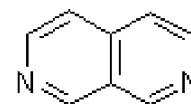
1,8-naftaridin
(1,8-naftaridinil)



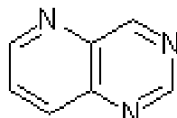
1,5-naftaridin
(1,5-naftaridinil)



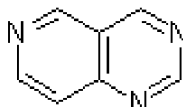
2,6-naftaridin
(2,6-naftaridinil)



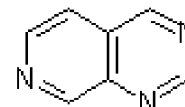
2,7-naftaridin
(2,7-naftaridinil)



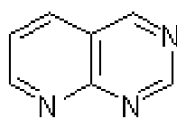
pirido[3,2-d]pirimidin
(pirido[3,2-d]pirimidinil)



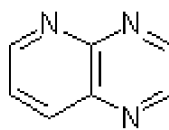
pirido[4,3-d]pirimidin
(pirido[4,3-d]pirimidinil)



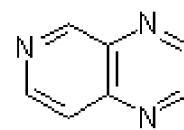
pirido[3,4-d]pirimidin
(pirido[3,4-d]pirimidinil)



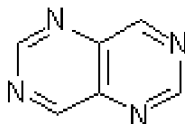
pirido[2,3-d]pirimidin
(pirido[2,3-d]pirimidinil)



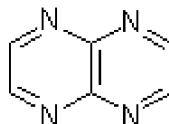
pirido[2,3-d]pirazin
(pirido[2,3-d]pirazinil)



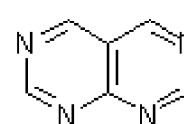
pirido[3,4-b]pirimidin
(pirido[3,4-b]pirimidinil)



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



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



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

O grupă "arilalchil" se referă la o grupă aril, cum este descrisă aici, care este atașată la molecula de bază prin alchilen sau printr-un linker similar. Grupele arilalchil sunt descrise de numărul total de atomi de carbon în inel și linker. Astfel, o grupă benzil este o grupă C₇-arilalchil și feniletul este 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 alchilen-C₆-C₁₂ aril.

"Heteroarilalchil" se referă la o grupă heteroaril, așa cum este descris mai sus, care este atașată la molecula de bază printr-un linker alchenă 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 care nu sunt hidrogen (de exemplu, atomi de C, N, S și O) în inel și în linker combinat, cu excepția grupe substituente. Astfel, de exemplu, piridinilmetil poate fi denumit și "C₇" -heteroarilalchil. De obicei, grupele heteroarilalchil nesubstituie conțin 6-20 atomi care nu sunt 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 (adică, -O-alchilen-), în care grupele sunt descrise în conformitate cu numărul total de atomi care nu sunt hidrogen (de exemplu, atomii de C, N, S și O) în inel și linker combinat. Astfel, grupele -O-CH₂-fenil și -O-CH₂-piridinil ar fi denumite grupe C₈-arilalcoxi și C₈-heteroarilalcoxi, respectiv.

În cazul în care o grupă arilalchil, arilalcoxi, heteroarilalchil sau heteroarilalcoxi este descrisă ca fiind opțional substituită, substituenții pot fi fie pe porțiunea de legătură bivalentă, sau pe porțiunea aril sau heteroaril a grupe. Substituenții opționali 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 porțiunea aril sau heteroaril sunt aceiași 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 $-\text{OC}(\text{O})\text{alchil}$ monovalentă, în care porțiunea alchil are numărul specificat de atomi de carbon (de obicei $\text{C}_1\text{-C}_8$, de preferință $\text{C}_1\text{-C}_6$ sau $\text{C}_1\text{-C}_4$) și poate fi opțional substituită cu grupe potrivite pentru alchil. Astfel, $\text{C}_1\text{-C}_4$ aciloxi include un substituent $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alchil, de exemplu, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$.

5 "Acilamino" se referă la o grupă monovalentă, $-\text{NHC}(\text{O})\text{alchil}$ sau $-\text{NRC}(\text{O})\text{alchil}$, în care porțiunea de alchil are numărul specificat de atomi de carbon (de obicei $\text{C}_1\text{-C}_8$, de preferință $\text{C}_1\text{-C}_6$ sau $\text{C}_1\text{-C}_4$) și poate fi opțional substituită cu grupe potrivite pentru alchil. Astfel, $\text{C}_1\text{-C}_4$ acilamino include un substituent $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ alchil, de exemplu, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$.

10 "Ariloxi" sau "heteroariloxi" se referă la $-\text{O-aryl}$ sau $-\text{O-heteroaril}$ opțional substituit în fiecare caz în care aril și heteroaril au semnificațiile definite aci în continuare.

"Arilamino" sau "heteroarilamino" se referă la $-\text{NH-aryl}$, $-\text{NR-aryl}$, $-\text{NH-heteroaril}$ sau $-\text{NR-heteroaril}$ opțional substituit, în fiecare caz în care aril și heteroaril au semnificațiile definite aci în continuare și R reprezintă un substituent potrivit pentru o amină, de exemplu, o grupă alchil, acil, carbamoil sau sulfonil, etc..

15 "Cian" se referă la o grupă $-\text{C}\equiv\text{N}$.

"Amino nesubstituit" se referă la o grupă $-\text{NH}_2$. Când amino este descrisă ca substituită sau opțional substituită, termenul include grupe de forma $-\text{NR}^x\text{R}^y$, în care fiecare sau R^x și R^y independent reprezintă H, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclicil, acil, tioacil, arii, heteroaril, cicloalchilalchil, arilalchil sau heteroarilalchil, în fiecare caz având numărul specificat de atomi și opțional substituit așa cum este descris aici. De exemplu, "alchilamino" se referă la o grupă $-\text{NR}^x\text{R}^y$, în care unul dintre R^x și R^y este un fragment alchil și celălalt este H, iar "dialchilamino" se referă la $-\text{NR}^x\text{R}^y$ în care ambii R^x și R^y sunt fragmente alchil, în care fragmentul alchil are numărul specificat de atomi de carbon (de exemplu, $-\text{NH-C}_1\text{-C}_4$ sau $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alchil})_2$). 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 preferabil 1 până la 4 atomi de carbon. Termenul include, de asemenea, forme în care R_x și R_y sunt luați împreună cu atomul de N la care aceștia sunt atașați pentru a forma un inel heterociclicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare dintre aceștia putând fi însuși opțional substituit așa cum este descris aici pentru inelele heterociclicil sau heteroaril și care poate să conțină 1 până la 3 heteroatomi suplimentari selectați dintre N, O și S, ca membri în ciclu, cu condiția ca aceste inele nu conțin doi atomi de oxigen adiacenți.

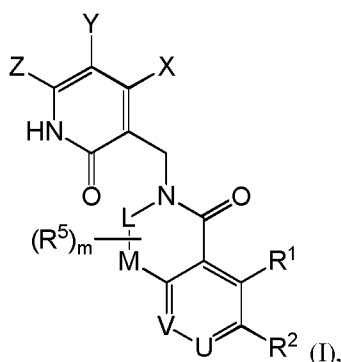
30 "Halogen" sau "halo" se referă la fluor, clor, brom și iod (F, Cl, Br, I). De preferință, halo se referă la fluor sau clor (F sau Cl).

"Heteroform" este uneori folosit aici pentru a se referi la un derivat al unei grupe, cum ar fi, de exemplu, o grupă alchil, aril sau acil, în care cel puțin un atom de carbon al grupei carbociclice desemnat este înlocuit cu un heteroatom selectat dintre N, O și S. Astfel heteroformele de alchil, alchenil, alchinil, acil, aril și arilalchil sunt heteroalchil, heteroalchenil, heteroalchinil, heteroacil, heteroaril și heteroarilalchil, respectiv. Se înțelege că cel mult de doi atomi de N, O sau S sunt cuplați în mod obișnuit succesiv, cu excepția cazului în care o grupă oxo este atașată la N sau S pentru a forma o grupă nitro sau sulfonil.

40 "Opțional" sau "în mod opțional" înseamnă că evenimentul sau circumstanța descrise ulterior pot, dar nu este necesar să apară, iar descrierea include cazuri în care apare și cazuri în care nu se dezvoltă evenimentul sau circumstanța.

Termenii "opțional substituit" și "substituit sau nesubstituit" pot fi folosiți alternativ pentru a indica că grupa particulară descrisă poate avea substituenți, care nu sunt hidrogen (adică, nesubstituită), sau grupa poate avea unul sau mai mulți substituenți, care nu sunt hidrogen (adică, substituită). Dacă nu se specifică altfel, numărul total de substituenți, care pot fi prezenți, este egal cu numărul de atomi de H prezenți pe 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 ($=\text{O}$), grupa ocupă două valențe disponibile, astfel încât numărul total de alți substituenți, care pot fi incluși, se reduce cu doi. În cazul, în care substituenții opționali sunt selectați în mod independent dintr-o listă de alternative, grupele selectate pot fi aceleași sau diferite.

Intr-un aspect invenția se referă la un compus cu formula (I):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
in care:

U reprezintă N sau CR³;

V reprezintă N sau CR⁴;

L reprezintă un linker C₁-C₄ alchilen;

M este o legătură sau -O-;

R¹ reprezintă C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, halogen, -OH, -CN sau -NR⁷R⁸, in care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²¹;

R² este selectat din grupa constand din H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁷SO₂R⁸, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, in care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²² și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³²;

R³ reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, halogen, -OH, -CN sau -NR⁷R⁸, in care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²³;

R⁴ este selectat din grupa constand din H, halogen, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, -(C₁-C₄ alchil)R^z, -OR^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^y, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^xR^y;

fiecare R^x și R^y este independent selectat din grupa constand din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ; sau R^x și R^y luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

fiecare R^z este independent selectat din grupa constand din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; și

in care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R⁴, R^x sau R^y și fiecare C₁-C₄ alchil menționat in (C₁-C₄ alchil)R^z este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁴ și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁴, R^x, R^y, R^z, sau R^x și R^y luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R³⁴;

fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constand din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰, in care fiecare C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constand din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰;

R⁶ reprezintă -(CR¹¹R¹²)_n-R¹³;

fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constand din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ; sau

R⁷ și R⁸ luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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;

in care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R⁷ sau R⁸ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁷ și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁷, R⁸, sau R⁷ și R⁸ luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R³⁷;

fiecare R⁹ și R¹⁰ independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil; sau

R⁹ și R¹⁰ luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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;

in care fiecare C₁-C₄ alchil menționat în R⁹ sau R¹⁰ și fiecare heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁹ și R¹⁰ luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

5 fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H, halogen sau C₁-C₄ alchil, in care fiecare C₁-C₄ alchil menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²²;

10 R¹³ este selectat din grupa constând din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, in care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³²;

m este 0 până la 4;

n este 0 până la 4;

15 fiecare R²¹, R²², R²³ și R²⁴ este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, =O, -C(O)R^e, -CO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -SR^e, -SOR^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^f, -NO₂, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eSO₂R^f, -NR^eSO₂NR^eR^f, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ;

fiecare R^e și R^f este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ; sau

20 R^e și R^f luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

in care fiecare C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R²¹, R²², R²³, R²⁴, R^e, R^f, sau R^e și R^f luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

30 fiecare R²⁷ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, in care fiecare C₁-C₄ alcoxi, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

35 fiecare R³², R³⁴ și R³⁷ este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, =O, -C(O)R^c, -CO₂R^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -SR^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -SO₂NR^cR^d, -NO₂, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cSO₂R^d, -NR^cSO₂NR^cR^d, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ;

40 fiecare R^c și R^d este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ; sau

R^c și R^d luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

45 in care fiecare C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R³², R³⁴, R³⁷, R^c, R^d, sau R^c și R^d luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

50 X și Z sunt selectați independent din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, halogen, CN, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NO₂, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a sau -OC(O)NR^aR^b;

55 in care fiecare C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau grupă heteroaril cu 5-12 membri este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -CN, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NO₂, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ;

60

fiecare R^a și R^b independent reprezintă H, C_1 - C_8 alchil, C_2 - C_8 alchenil, C_2 - C_8 alchinel, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C_1 - C_8 alchil, C_2 - C_8 alchenil, C_2 - C_8 alchinel, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, C_1 - C_4 alchil, $-OR^{14}$, $-NR^{14}_2$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{14}_2$, $-SO_2R^{14}$ și $-SO_2NR^{14}_2$, în care fiecare R^{14} independent reprezintă H sau C_1 - C_4 alchil; sau

R^a și R^b luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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, în care heterocicilul sau heteroaril menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, $-OH$, $=O$, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 hidroalchil, C_1 - C_4 alcoxi- C_1 - C_6 alchil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 alchil) și $-N(C_1$ - C_4 alchil) $_2$; și

Y reprezintă H, halogen, $-OH$ sau C_1 - C_4 alcoxi.

În compușii cu formula (I), fiecare U și V este selectat în mod independent dintre N și un atom de carbon substituit (CR^3 și CR^4 , respectiv), astfel încât miezul inelului care conține U și V poate fi un inel variat de fenil, piridinil sau piridazinil. În alte realizări cu formula (I), cel mult unul dintre U și V reprezintă N. În alte realizări ale formulei (I), atât U, cât și V reprezintă N. În alte realizări cu formula (I), unul dintre U și V reprezintă N. În încă alte variante de realizare nici U sau V nu reprezintă N.

Intr-o variantă de realizare a formulei (I), U reprezintă CR^3 și V reprezintă CR^4 , astfel încât inelul cu conținut de U și V reprezintă un inel fenil. În astfel de realizări R^3 reprezintă H sau F, de preferință H.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (I) U reprezintă N și V reprezintă CR^4 , astfel încât inelul cu conținut de U și V reprezintă un inel de [4,3-*c*]-piridină fuzionat.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (I), U reprezintă CR^3 și V reprezintă N, astfel încât inelul cu conținut de U și V reprezintă un inel de [3,2-*c*]-piridină fuzionat. În astfel de realizări R^3 reprezintă H sau F, de preferință H.

În compușii cu formula (I) L reprezintă un linker C_1 - C_4 alchilen. În realizările preferate L reprezintă un linker C_2 - C_3 alchilen. În unele realizări specifice, L reprezintă un linker metilen, etilen sau propilen. În unele realizări specifice L reprezintă un linker etilen. În alte realizări preferate L reprezintă un linker de propilenă.

În unele variante de realizare a formulei (I) L reprezintă un linker C_1 - C_4 alchilen și m este 0, astfel încât linkerul alchilen L este nesubstituit. În alte realizări m este un număr întreg de la 1 până la 4, astfel încât linkerul alchilen L este substituit cu 1-4 grupe R^5 . Intr-o realizare preferată L reprezintă un linker etilenă și m este 0. Într-o altă realizare preferată L reprezintă un linker propilenă și m este 0.

În compușii cu formula (I) M este o legătură sau $-O-$. În unele realizări preferate M este o legătură. În alte realizări preferate M reprezintă $-O-$.

În unele variante de realizare a formulei (I) L reprezintă un linker C_1 - C_4 alchilen și M este o legătură. În unele realizări L reprezintă un linker C_2 - C_3 alchilen și M este o legătură. În alte realizări L reprezintă un linker metilen, etilen sau propilen și M este o legătură. În unele astfel de realizări L reprezintă un linker etilen și M este o legătură. În altele asemenea realizări L reprezintă un linker propilen și M este o legătură.

În realizările ulterioare L este un linker C_1 - C_4 alchilen, M este o legătură și m este 0, astfel încât linkerul alchilen L este nesubstituit. În alte realizări L reprezintă un linker C_1 - C_4 alchilen, M este o legătură și m este un număr întreg de la 1 până la 4, astfel încât linkerul alchilen L este substituit cu 1 până la 4 grupe R^5 . În unele astfel de realizări L reprezintă un linker C_2 - C_3 alchilen. În altele asemenea realizări L reprezintă un linker metilen, etilen sau propilen.

În unele variante de realizare a formulei (I), L reprezintă un linker C_1 - C_4 alchilen și M reprezintă $-O-$. În unele realizări L reprezintă un linker C_2 - C_3 alchilen și M reprezintă $-O-$. În alte realizări L reprezintă un linker metilen, etilen sau propilen și M reprezintă $-O-$. În unele astfel de realizări L reprezintă un etilen și M reprezintă $-O-$. În altele asemenea realizări L reprezintă un linker propilen și M reprezintă $-O-$.

În realizările ulterioare L reprezintă un C_1 - C_4 alchilen, M reprezintă $-O-$ și m este 0, astfel încât linkerul alchilen L este nesubstituit. În alte realizări L reprezintă un linker C_1 - C_4 alchilen, M reprezintă $-O-$ și m este un număr întreg de la 1 până la 4, astfel încât linkerul alchilen L este substituit cu 1 până la 4 grupe R^5 . În unele astfel de realizări L reprezintă un linker C_2 - C_3 alchilen. În altele asemenea realizări L reprezintă un linker metilen, etilen sau propilen.

În compușii cu formula (I) fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, $-NR^9R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$, în care fiecare C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, $-NR^9R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$.

5 În cazul, în care R^5 conține $-NR^9R^{10}$ sau $-C(O)NR^9R^{10}$, fiecare R^9 și R^{10} independent reprezintă H sau C_1 - C_4 alchil; sau R^9 și R^{10} luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adționali selectați dintre O, N și S. Fiecare C_1 - C_4 alchil menționat în R^9 sau R^{10} și fiecare heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^9 și R^{10}
10 luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alchil) și $-N(C_1-C_4$ alchil)₂.

În unele realizări fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil. În unele astfel de realizări fiecare R^5 reprezintă halogen, de preferință fluor.
15 Intr-o realizare m este 1 și R^5 reprezintă F. Într-o altă realizare m este 2 și fiecare R^5 reprezintă F. În unele astfel de realizări m este 2, fiecare R^5 reprezintă F și grupele R^5 sunt geminal disubstituite pe un atom de carbon al L. În alte realizări m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din -OH, =O, C_1 - C_4 alchil și C_1 - C_4 alcoxi, în care fiecare C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți halogen, -OH sau grupe C_1 -
20 C_4 alcoxi. În unele realizări m este 1 sau 2 și R^5 reprezintă -OH, metil sau metoxi.

În compușii cu formula (I) R^1 reprezintă C_1 - C_8 alchil, C_1 - C_8 alcoxi, halogen, -OH, -CN sau $-NR^7R^8$, în care fiecare C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{21} . În unele astfel de realizări C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{21} . În unele astfel de realizări R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau
25 halogen, în care C_1 - C_4 alchil menționate este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{21} . În alte realizări R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen nesubstituit.

În unele variante de realizare a formulei (I) R^1 reprezintă halogen, de preferință clor (Cl) sau fluor (F). În alte variante de realizare a formulei (I), R^1 reprezintă C_1 - C_8 alchil, în care C_1 - C_8 alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{21} . În unele realizări R^1 este opțional substituit C_1 - C_4 alchil. În realizările specifice R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil nesubstituit, de preferință metil sau etil. În realizările specifice R^1 reprezintă metil, etil, clor sau fluor. În realizările preferate R^1 reprezintă metil. În alte realizări preferate R^1 reprezintă Cl.

În compușii cu formula (I), R^2 este independent selectat din grupa constând din H, C_1 - C_8 alchil, C_1 - C_8 alcoxi, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{22} și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{32} . În unele realizări C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1
40 până la 3 grupe R^{32} .

Intr-o realizare R^2 reprezintă C_1 - C_8 alchil, în care C_1 - C_8 alchil menționat este opțional substituit cu una sau mai multe grupe R^{22} . În unele realizări R^2 reprezintă C_1 - C_8 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} . În unele astfel de realizări R^2 reprezintă C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} . În realizările specifice R^2 reprezintă C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} selectate independent dintre halogen, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$ și $-NR^eSO_2R^f$, în care R^e și R^f au semnificațiile definite în formula (I) anterior. În unele astfel de realizări R^e și R^f independent reprezintă H sau C_1 - C_4 alchil. În alte realizări R^e și R^f sunt luați împreună pentru a forma un inel heterocicilul cu 4-6 membri selectat dintre azetidina, piroolidina, piperidina, piperazina, morfolina sau tiomorfolina, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 hidroxialchil, C_1 - C_4 alcoxi- C_1 - C_6 alchil, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alchil) și $-N(C_1-C_4$ alchil)₂.
50

În unele variante de realizare a formulei (I), R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi, în care C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu una sau mai multe grupe R^{22} . În unele realizări R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} . În alte realizări R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 4 grupe R^{22} . În alte realizări R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} .

În unele astfel de realizări fiecare R^{22} independent reprezintă halogen sau -OH, de preferință fluor sau -OH. În realizările specifice C_1 - C_8 alcoxi menționat reprezintă metoxi, etoxi,
60

propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terț*-butoxi, fiecare din care poate fi independent substituit cu 1 până la 5 grupe fluor sau OH, până la numărul de atomi de hidrogen. În unele realizări C₁-C₈ alcoxi menționat reprezintă metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terț*-butoxi. Într-o realizare R² reprezintă izopropoxi. Într-o altă realizare R² reprezintă etoxi.

5 Într-o altă formă de realizare R² reprezintă *sec*-butoxi.

În realizările ulterioare R² reprezintă C₁-C₈ alcoxi independent substituit cu 1 până la 5 grupe de fluor sau -OH. Realizările în care C₁-C₈ alcoxi menționat este substituit cu cel puțin un F pot fi menționate ca grupe C₁-C₈ fluoralcoxi. Exemplele de grupe C₁-C₈ fluoralcoxi includ, fără limitare, grupele 1,1-difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 1-(trifluormetil)etoxi, 1,1,1-

10 (trifluorpropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluorbutoxi, 3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropoxi, 1,1-difluorpropan-2-il)oxi și 2,2-difluoretoxi.

Într-o altă realizare R² reprezintă C₁-C₈ alcoxi substituit cu 1 până la 5 grupe R²² selectate independent dintre halogen, -C(O)NR^eR^f și -OR^e, în care R^e și R^f independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil.

15 Într-o altă formă de realizare R² reprezintă -OR⁶, în care R⁶ reprezintă -(CR¹¹R¹²)_n-R¹³, în care n este 0 până la 4. În astfel de compuși fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H, halogen sau C₁-C₄ alchil, în care fiecare C₁-C₄ alchil menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²². De preferință, fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H, halogen sau C₁-C₄ alchil nesubstituit. În realizările specifice fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H sau metil. În

20 exemplele de realizare precedente R¹³ este selectat din grupa constând din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³². În unele astfel de realizări n este 0 și R¹³ reprezintă C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri, astfel

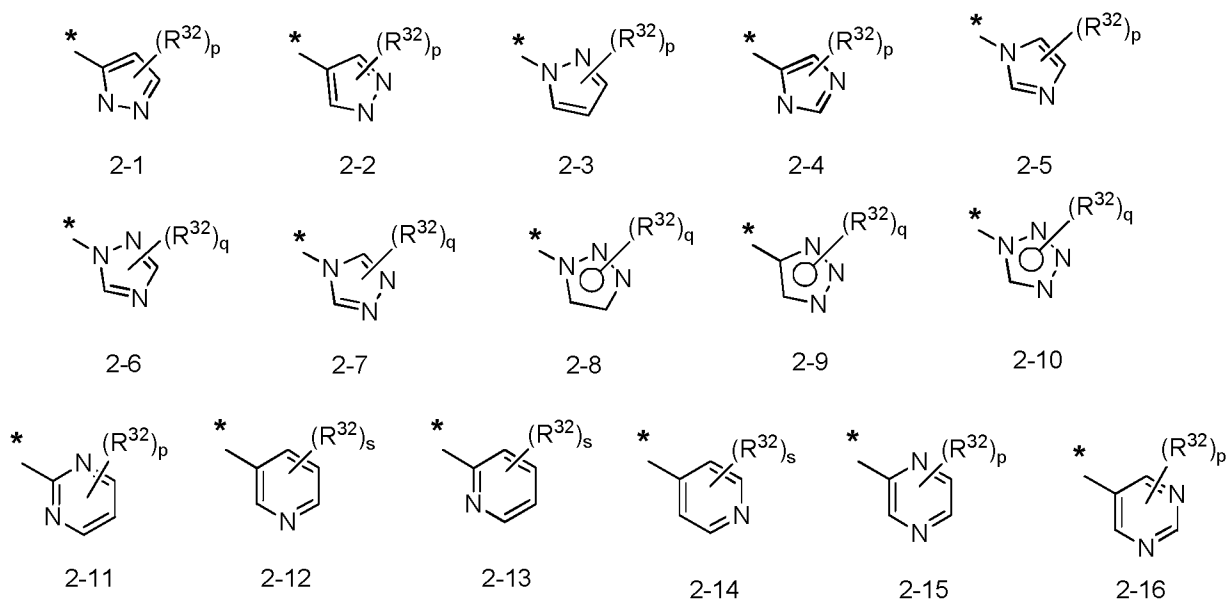
25 încât -OR⁶ conține o grupă C₃-C₈ cicloalchiloxi, 3-12 membri, C₆-C₁₂ ariloxi sau heteroariloxi cu 5-12 membri, respectiv, fiecare dintre care poate fi opțional substituit cu unul sau mai mulți R³². În variantele frecvente de realizare n este 1 sau 2 și R¹³ reprezintă heteroaril cu 5-12 membri, opțional substituit cu unul sau mai mulți R³².

Într-o altă realizare R² este selectat din grupa constând din -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸ și -NR⁷SO₂R⁸, în care fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil heterocicloxi cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau R⁷ și R⁸ luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează 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; în care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R⁷ sau R⁸ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁷ și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁷, R⁸, sau R⁷ și R⁸ luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R³⁷. În unele astfel de realizări fiecare R³⁷ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂. În unele astfel de realizări când R² conține -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, sau -SO₂NR⁷R⁸, fiecare R⁷ și R⁸ independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil.

40 Într-o altă variantă de realizare a formulei (I), R² reprezintă heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroarilul menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³². În unele astfel de realizări heteroarilul cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³².

În unele realizări R² reprezintă heteroaril cu 5-6 membri, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². În unele astfel de realizări heteroaril cu 5-6 membri menționat este selectat din grupa constând din pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, izotiazolil, furanil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil și piridazinil, fiecare dintre care poate fi opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². În altele asemenea realizări heteroaril cu 5-6 membri menționat este selectat din grupa constând din pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, izotiazolil, furanil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil sau tiadiazolil, fiecare dintre care este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². Într-o realizare preferată heteroaril cu 5-6 membri menționat este selectat din grupa constând din pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, piridinil și pirimidinil, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². Într-o altă realizare preferată heteroaril cu 5-6 membri menționat reprezintă pirazolil sau triazolil, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². Într-o altă realizare preferată heteroaril cu 5-6 membri menționat reprezintă pirazolil, izoxazolil sau triazolil, fiecare dintre care este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³².

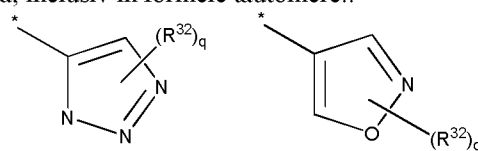
În realizările specifice R² poate fi selectat dintre următoarele grupe heteroaril cu 5-6 membri, în care asteriscul (*) reprezintă punctul de atașament la molecula de bază și grupele R³² opțional substituente pot fi prezente pe orice atom din inelul heteroaril (N sau C) purtând un atom H în forma lor nesubstituită:



în care asteriscul (*) reprezintă punctul de atașament la inelul macrociclic;

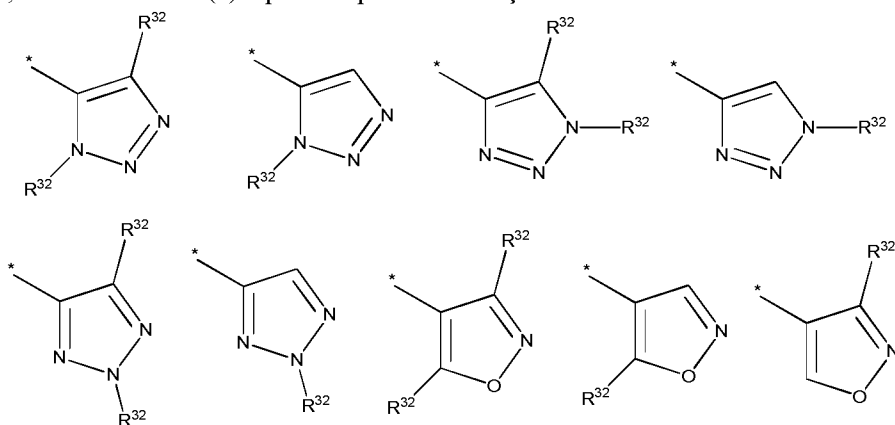
în care p este 0, 1, 2 sau 3; q este 0, 1 sau 2; r este 0 sau 1; și s este 0, 1, 2, 3 sau 4.

- 5 În realizările ulterioare R^2 poate fi selectat dintre următoarele grupe heteroaril cu 5-membri, în care asteriscul (*) reprezintă punctul de atașament la molecula de bază și grupele R^{32} opțional substituente pot fi prezente pe orice atom din inelul heteroaril (N sau C) purtând un atom H în forma lor nesubstituită, inclusiv în formele tautomere::



- 10 în care p este 0, 1, 2 sau 3; q este 0, 1 sau 2.

În realizările specifice R^2 poate fi selectat dintre următoarele grupe heteroaril cu 5-membri, în care asteriscul (*) reprezintă punctul de atașament la molecula de bază:



- 15 Intr-o altă realizare R^2 reprezintă heterociclicul cu 3-12 membri, în care heterociclicul menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{32} . În unele realizări heterociclicul menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În unele astfel de realizări heterociclicul cu 3-12 membri menționat este selectat din grupa constând din azetidinul, pirolidinul, piperidinul, morfolinul, piperazinul, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanul, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octanul, dihidropirani, tetrahidrofuranul și tetrahidropirani, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} .

- 20 Intr-o altă formă de realizare R^2 reprezintă C_6 - C_{12} aril, în care arilul menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{32} . În unele astfel de realizări arilul menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În realizările specifice arilul menționat este selectat din grupa constând din fenil, bifenil, naftil, indanil, indenil și tetrahidronaftil, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} .
- 25

Intr-o altă realizare R^2 reprezintă C_3 - C_8 cicloalchil, opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{32} . În unele astfel de realizări C_3 - C_8 cicloalchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În realizările specifice cicloalchilul menționat este selectat din grupa constând din ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau cicloheptil, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} .

În compușii cu formula (I) R^3 reprezintă H, C_1 - C_8 alchil, C_1 - C_8 alcoxi, halogen, -OH, -CN sau $-NR^7R^8$, în care fiecare C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{23} . În unele realizări C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{23} . În unele realizări R^3 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, fiecare dintre care este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{23} . În unele astfel de realizări fiecare C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{23} selectate dintre halogen, -OH sau C_1 - C_4 alcoxi. În realizările specifice R^3 reprezintă -OMe. În continuare alți radicali R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F. În realizările preferate R^3 reprezintă H. În alte realizări R^3 reprezintă F. În continuare în alte realizări R^3 reprezintă -CN.

În compușii cu formula (I) R^4 este selectat din grupa constând din H, halogen, C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril, heteroaril cu 5-12 membri, $-(C_1-C_4 \text{ alchil})R^z$, $-OR^x$, -CN, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OC(O)R^x$ și $-OC(O)NR^xR^y$, așa cum este definit în formula (I) de mai sus.

Fiecare R^x și R^y este independent selectat din grupa constând din H, C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, sau R^x și R^y luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S.

Fiecare R^z este independent selectat din grupa constând din C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri.

În fiecare din realizările prezentate fiecare C_1 - C_8 alchil menționat în R^4 , R^x sau R^y și fiecare C_1 - C_4 alchil menționat în $(C_1-C_4 \text{ alchil})R^z$ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{24} și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^4 , R^x , R^y , R^z , sau R^x și R^y luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R^{34} .

Intr-o realizare R^4 reprezintă H, halogen sau -CN. În unele astfel de realizări R^4 reprezintă H. În altele astfel de realizări R^4 reprezintă halogen, de preferință Cl sau F. În altele astfel de realizări R^4 reprezintă halogen, de preferință Cl sau F. În altele astfel de realizări R^4 reprezintă Cl sau Br. În alte astfel de realizări R^4 reprezintă -CN.

Intr-o altă realizare R^4 reprezintă $-C(O)NR^xR^y$, în care R^x și R^y au semnificațiile definite în formula (I) anterior. În unele astfel de realizări R^x și R^y independent reprezintă H sau C_1 - C_4 alchil.

Intr-o altă variantă de realizare R^4 reprezintă C_1 - C_8 alchil, opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{24} . În unele astfel de realizări R^4 reprezintă C_1 - C_8 alchil, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În altele astfel de realizări R^4 reprezintă C_1 - C_4 alchil, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În unele astfel de realizări R^4 reprezintă C_1 - C_4 alchil, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} selectate independent dintre grupa constând din $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, fiecare din care este definit și opțional substituit cum este descris în formula (I).

Intr-o altă realizare R^4 reprezintă $-(C_1-C_4 \text{ alchil})-R^z$, în care R^z este independent selectat din grupa constând din C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^z este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} .

Intr-o astfel de realizare R^4 reprezintă $-(C_1-C_4 \text{ alchil})R^z$, în care R^z reprezintă heterocicil cu 3-12 membri și în care heterocicil cu 3-12 membri menționat în R^z este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} . În unele astfel de realizări heterocicil cu 3-12 membri menționat în R^z este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} .

Intr-o altă realizare R^4 reprezintă $-(C_1-C_4 \text{ alchil})R^z$, în care R^z reprezintă heteroaril cu 5-12 membri și în care heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^z este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} . În unele astfel de realizări heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^z este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} . În unele realizări R^z reprezintă heteroaril cu 5-6 membri, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} .

În unele realizări când R^4 reprezintă $-(C_1-C_4 \text{ alchil})-R^z$, fragmentul de linker (C_1 - C_4 alchil) care formează o parte din $-(C_1-C_4 \text{ alchil})-R^z$ reprezintă o grupă C_1 - C_4 alchilen nesubstituită, selectată dintre o grupă metilen, etilen, propilen sau butilen, atașată la R^z . În unele realizări grupa -

(C₁-C₄ alchil) este opțional substituită cu una sau mai multe grupe R²⁴. În alte realizări grupa -(C₁-C₄ alchil) reprezintă metilen, etilen, propilen sau butilen opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R²⁴.

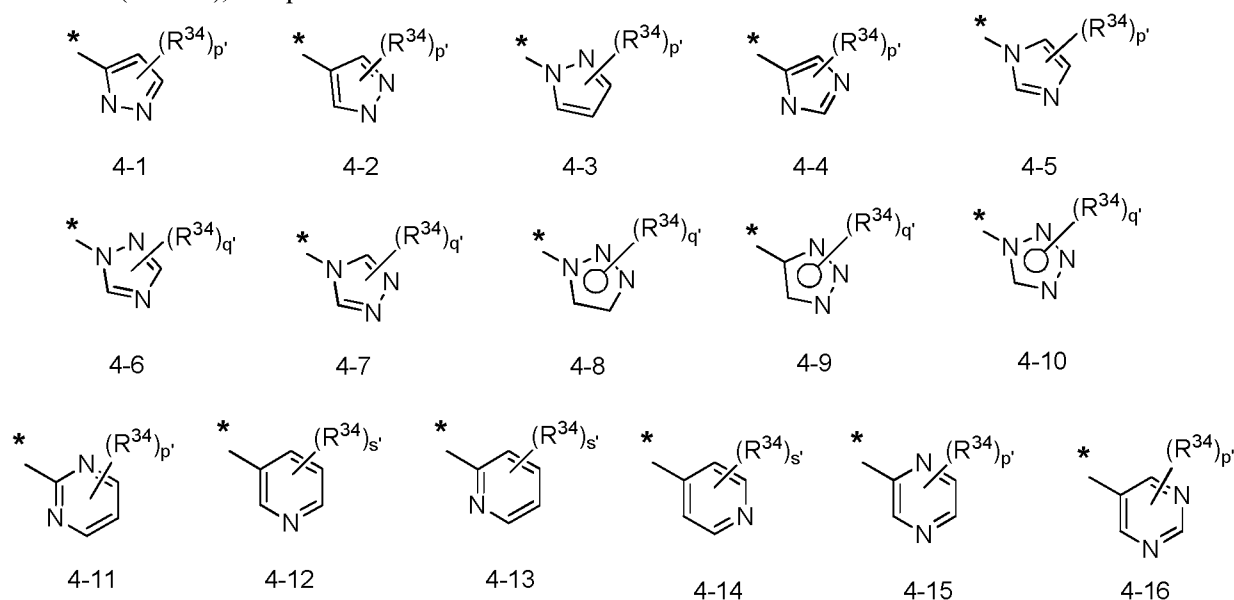
5 Intr-o altă variantă de realizare a formulei (I) R⁴ este selectat din grupa constând din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁴ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³⁴.

10 Intr-o astfel de realizare R⁴ reprezintă heterocicilul cu 3-12 membri, opțional substituit cu unul sau mai mulți R³⁴. În unele astfel de realizări heterocicilul cu 3-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴. În unele realizări heterocicilul cu 3-12 membri menționat este selectat din grupa constând din azetidina, pirolidina, piperidina, morfolina, piperazina și tiomorfolina, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴.

15 Intr-o altă realizare R⁴ reprezintă heteroarilul cu 5-12 membri, opțional substituit cu unul sau mai mulți R³⁴. În unele astfel de realizări heteroarilul cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴. În unele realizări R⁴ reprezintă heteroarilul cu 5-6 membri, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴.

20 În unele realizări heteroarilul cu 5-6 membri menționat în R⁴ sau R^z este selectat din grupa constând din inel de pirazol, imidazol, pirol, triazol, tetrazol, tien, tiazol, izotiazol, furan, oxazol, izoxazol, oxadiazol, tiadiazol, piridin, pirimidin, pirazin sau piridazin, fiecare din care este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴.

În realizările specifice ale fiecărei din formulele prezentate aici R⁴ poate fi selectat dintre următoarele grupe heteroaril cu 5-6 membri, în care asteriscul (*) reprezintă punctul de atașare la molecula de bază și grupele substituente opționale R³⁴ pot fi prezente pe orice atom al inelului heteroaril (N sau C), care poartă un atom de H în forma sa nesubstituită:



in care p' este 0, 1, 2 sau 3;

q' este 0, 1 sau 2;

r' este 0 sau 1; și

s' este 0, 1, 2, 3 sau 4.

30 Intr-o realizare ulterioară R⁴ reprezintă -OR^x, în care R^x este selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R^x este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁴ și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^x este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³⁴.

35 În compușii cu formula (I), fiecare R⁷ și R⁸ este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri. În astfel de realizări fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R⁷ sau R⁸ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁷ și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁷ sau R⁸ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³⁷. În unele variante de realizare a formulei (I) fiecare R⁷ și R⁸ independent reprezintă H sau C₁-

C₈ alchil, în care C₁-C₈ alchil menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²⁷. În unele astfel de realizări C₁-C₈ alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R²⁷.

5 În alte variante de realizare a formulei (I) R⁷ și R⁸ luate împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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. În unele realizări fiecare heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R⁷ și R⁸ luate împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R³⁷.

10 În compușii cu formula (I) fiecare R²¹, R²², R²³ și R²⁴ este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, =O, -C(O)R^e, -CO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -SR^e, -SOR^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^f, -NO₂, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eC(O)OR^f, NR^eSO₂R^f, -NR^eSO₂NR^eR^f, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, cu semnificațiile definite în formula (I).

15 În unele variante de realizare a formulei (I), fiecare R^e și R^f este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri.

În alte variante de realizare a formulei (I) R^e și R^f luate împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S.

20 Fiecare C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R²¹, R²², R²³, R²⁴, R^e, R^f, sau R^e și R^f luate împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxiialchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

25 În realizările specifice fiecare R²¹, R²², R²³ și R²⁴ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OR^e, -CN, -NR^eR^f, -C(O)NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -SO₂NR^eR^f și -NR^eSO₂R^f, în care R^e și R^f are semnificațiile definite în formula (I). În unele astfel de realizări fiecare R^e și R^f este independent selectat din grupa constând din H și C₁-C₄ alchil, în care C₁-C₄ alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

30 În altele astfel de realizări în cazul, în care R²¹, R²², R²³ sau R²⁴ conțin -NR^eR^f sau -C(O)NR^eR^f, fiecare R^e și R^f independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil; sau R^e și R^f luate împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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, în care fiecare heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxiialchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

35 În alte variante de realizare a formulei (I) fiecare R²¹, R²², R²³ și R²⁴ este heterocicilul cu 3-12 membri opțional substituit sau heteroaril cu 5-12 membri opțional substituit. În unele realizări heterocicilul cu 3-12 membri menționat sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxiialchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

40 În unele realizări fiecare R²¹, R²², R²³ și R²⁴ este independent selectat din grupa constând din Cl, F, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, NHSO₂CH₃ și -N(CH₃)SO₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri opțional substituit, fenil opțional substituit și heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit. În unele astfel de realizări heterocicilul cu 4-6 membri reprezintă azetidinul, pirolidinul, piperidinul, piperazinul, morfolinul sau tiomorfolinul, fiecare din care poate fi opțional substituit cum se definește în formula (I). În altele asemenea realizări heteroaril cu 5-6 membri menționat este pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, piridinil sau pirimidinil opțional substituit. În unele realizări heterocicilul cu 4-6 membri menționat sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1-3 substituenți selectați independent dintre halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

55 În compușii cu formula (I) R²⁷ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₁-C₄ alcoxi, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroxiialchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂.

60

alchil) și $-N(C_1-C_4 \text{ alchil})_2$. În cazul, în care R^{27} reprezintă $-NR^9R^{10}$, fiecare R^9 și R^{10} independent reprezintă H sau C_1-C_4 alchil; sau R^9 și R^{10} luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul 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; în care fiecare C_1-C_4 alchil menționat în R^9 sau R^{10} și fiecare heterocicilul cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^9 și R^{10} luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, $-OH$, $=O$, C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 alcoxi, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alchil})$ și $-N(C_1-C_4 \text{ alchil})_2$.

În compușii cu formula (I) fiecare R^{32} , R^{34} și R^{37} este independent selectat din grupa constând din halogen, C_1-C_8 alchil, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^c$, $-CO_2R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OR^c$, $-SR^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cSO_2R^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri; fiecare R^c și R^d este independent selectat din grupa constând din H, C_1-C_8 alchil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau R^c și R^d luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicilul cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S; în care fiecare C_1-C_8 alchil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^{32} , R^{34} , R^{37} , R^c , R^d , sau R^c și R^d luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, $-OH$, $=O$, C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_6 haloalchil, C_1-C_6 hidroalchil, C_1-C_4 alcoxi- C_1-C_6 alchil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alchil})$ și $-N(C_1-C_4 \text{ alchil})_2$.

În unele astfel de realizări fiecare R^{32} , R^{34} și R^{37} independent reprezintă halogen, C_1-C_8 alchil, $-CN$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care C_1-C_8 alchil menționat este opțional substituit cu $-OH$, $-C_1-C_4$ alcoxi sau halogen, fiecare R^c și R^d independent reprezintă H sau C_1-C_4 alchil și fiecare C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, $-OH$, $=O$, C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_6 haloalchil, C_1-C_6 hidroalchil, C_1-C_4 alcoxi- C_1-C_6 alchil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alchil})$ și $-N(C_1-C_4 \text{ alchil})_2$.

În realizările specifice fiecare R^{32} , R^{34} și R^{37} este independent selectat din grupa constând din $-Cl$, $-F$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil și heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cum este definit în formula (I). În realizările specifice heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți halogen, C_1-C_4 alchil sau C_1-C_4 alcoxi. În alte realizări specifice heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1-3 substituenți selectați independent dintre halogen, $-OH$, C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 alcoxi, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alchil})$ și $-N(C_1-C_4 \text{ alchil})_2$.

În unele astfel de realizări heterocicilul cu 4-6 membri menționat reprezintă azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil sau tiomorfolinil, fiecare din care poate fi opțional substituit cum se definește în formula (I). În unele astfel de realizări heteroaril cu 5-6 membri menționat este pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, piridinil sau pirimidinil opțional substituit. În altele asemenea realizări heteroaril cu 5-6 membri menționat este piridil sau pirimidinil opțional substituit. În altele astfel de realizări heteroaril cu 5-6 membri menționat reprezintă pirazolil sau triazolil opțional substituit.

În compușii cu formula (I) X și Z sunt selectați independent din grupa constând din H, C_1-C_8 alchil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril, heteroaril cu 5-12 membri, halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ și $-OC(O)NR^aR^b$; în care grupele alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicilul, aril și heteroaril menționate pot fi opțional substituite cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri; în care R^a și R^b au semnificațiile definite în formula (I).

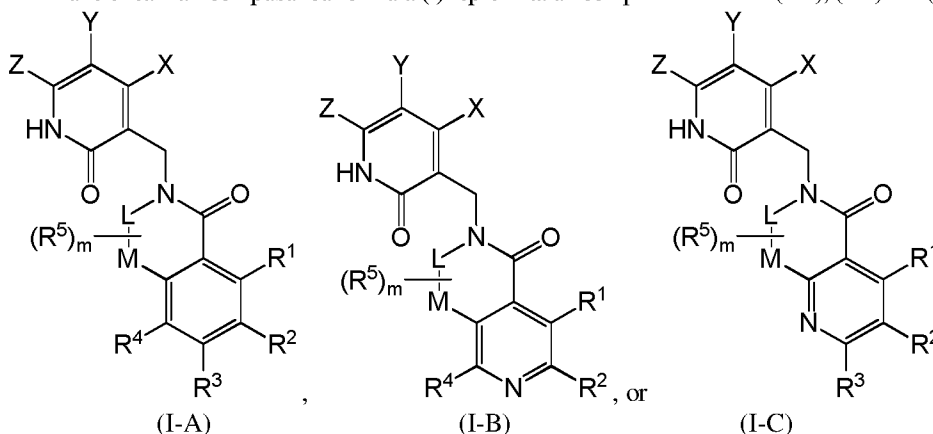
În unele realizări X și Z sunt selectați independent din grupa constând din C_1-C_8 alchil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril, heteroaril cu 5-12 membri, fiecare dintre care poate fi opțional substituit cum este descris în formula (I). În alte realizări X și Z sunt selectați independent din grupa constând din $-NR^aR^b$ și $-OR^a$, în care R^a și R^b au semnificațiile

definite în formula (I). În variantele specifice de realizare a formulei (I) X și Z fiecare independent reprezintă C₁-C₈ alchil, de preferință C₁-C₄ alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂. În realizările

- 5 În compușii cu formula (I) Y reprezintă H, halogen, -OH sau C₁-C₄ alcoxi. În realizările specifice Y reprezintă H sau F. În unele astfel de realizări Y reprezintă H. În altele asemenea realizări Y reprezintă F. În alte astfel de realizări Y reprezintă OH. În continuare în alte realizări Y reprezintă C₁-C₄ alcoxi.

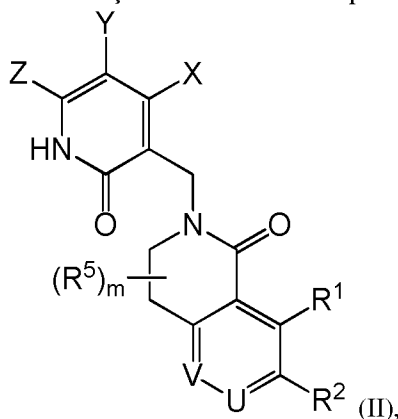
- 10 În variantele preferate de realizare a formulei (I) X și Z fiecare este selectat independent dintre C₁-C₈ alchil și Y reprezintă H sau F. În mai multe variante de realizare a formulei (I), X și Z este fiecare selectat independent dintre C₁-C₄ alchil și Y reprezintă H.

În unele realizări compusul cu formula (I) reprezintă un compus cu formula (I-A), (I-B) sau (I-C):



- 15 in care R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, M, m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I). Realizările descrise aici cu referire la formula (I) și combinațiile acestora sunt, de asemenea, aplicabile pentru grupele corespunzătoare în formulele (I-A), (I-B) și (I-C).

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la un compus cu formula (II):



- 20 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,
in care:

U reprezintă N sau CR³;

V reprezintă N sau CR⁴;

- 25 R¹ reprezintă C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, halogen, -OH, -CN sau -NR⁷R⁸, în care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²¹;

- 30 R² este selectat din grupa constand din H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, -OR⁶, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸, -NR⁷SO₂R⁸, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²² și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³²;

- 35 R³ reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi, halogen, -OH, -CN sau -NR⁷R⁸, în care fiecare C₁-C₈ alchil sau C₁-C₈ alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²³;

- R⁴ este selectat din grupa constand din H, halogen, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, -(C₁-C₄ alchil)R^z, -OR^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^y, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x și -OC(O)NR^xR^y;

fiecare R^x și R^y este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau R^x și R^y luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel de heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați

5 dintre O, N și S;

fiecare R^z este independent selectat din grupa constând din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; și

10 în care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R^4 , R^x sau R^y și fiecare C₁-C₄ alchil menționat în (C₁-C₄ alchil) R^z este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{24} și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^4 , R^x , R^y , R^z , sau R^x și R^y luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R^{34} ;

15 fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰, în care fiecare C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰ și -C(O)NR⁹R¹⁰;

R^6 reprezintă -(CR¹¹R¹²)_n-R¹³;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau

20 R^7 și R^8 luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează 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;

25 în care fiecare C₁-C₈ alchil menționat în R^7 sau R^8 este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{27} și fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^7 , R^8 , sau R^7 și R^8 luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R^{37} ;

fiecare R^9 și R^{10} independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil; sau

R^9 și R^{10} luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează 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;

30 în care fiecare C₁-C₄ alchil menționat în R^9 sau R^{10} și fiecare heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri în R^9 și R^{10} luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

35 fiecare R^{11} și R^{12} independent reprezintă H, halogen sau C₁-C₄ alchil, în care fiecare C₁-C₄ alchil menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{22} ;

R^{13} este selectat din grupa constând din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{32} ;

40 m este 0 până la 4;

n este 0 până la 4;

45 fiecare R^{21} , R^{22} , R^{23} și R^{24} este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, =O, -C(O)R^e, -CO₂R^e, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -SR^e, -SOR^e, -SO₂R^e, -SO₂NR^eR^f, -NO₂, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eSO₂R^f, -NR^eSO₂NR^eR^f, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri;

fiecare R^e și R^f este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau

50 R^e și R^f luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

55 în care fiecare C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^e, R^f, sau R^e și R^f luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

60 fiecare R^{27} este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH, C₁-C₄ alcoxi, -CN, -NR⁹R¹⁰, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₁-C₄ alcoxi, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți

selecția independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

5 fiecare R³², R³⁴ și R³⁷ este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, =O, -C(O)R^c, -CO₂R^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -SR^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -SO₂NR^cR^d, -NO₂, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cSO₂R^d, -NR^cSO₂NR^cR^d, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ;

10 fiecare R^c și R^d este independent selectat din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau

R^c și R^d luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

15 în care fiecare C₁-C₈ alchil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R³², R³⁴, R³⁷, R^c, R^d, sau R^c și R^d luați împreună sunt opțional substituiți cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;

20 X și Z sunt selectați independent din grupa constând din H, C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril, heteroaril cu 5-12 membri, halogen, CN, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NO₂, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a sau -OC(O)NR^aR^b;

25 în care fiecare grupă C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -CN, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -NO₂, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂R^b, -NR^aSO₂NR^aR^b, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri ;

30 fiecare R^a și R^b independent reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₂-C₈ alchenil, C₂-C₈ alchinil, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri, în care 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 cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, C₁-C₄ alchil, -OR¹⁴, -NR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)NR¹⁴, -SO₂R¹⁴ și -SO₂NR¹⁴, în care fiecare R¹⁴ independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil; sau

35 R^a și R^b luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați formează 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, în care heterocicil sau heteroaril menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂; și

Y reprezintă H, halogen, -OH sau C₁-C₄ alcoxi.

45 Realizările descrise aici cu referire la formula (I) și combinațiile acestora sunt, de asemenea, aplicabile pentru grupele corespunzătoare în formulele (II).

În compușii cu formula (II) U reprezintă N sau CR³ și V reprezintă N sau CR⁴ și U și V sunt selectați independent.

50 În variantele frecvente de realizare a formulei (II) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴, astfel încât inelul cu conținut de U și V reprezintă un inel de fenil. Astfel 3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onele sunt în același timp reprezentate prin formula (II-A). În unele astfel de realizări R³ reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F și mai preferat fiind H.

Într-o altă variantă de realizare a formulei (II), U reprezintă N și V reprezintă CR⁴, astfel încât inelul cu conținut de U și V reprezintă un inel de [4,3-c]-piridină fuzionat. Astfel 3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onele sunt în același timp reprezentate prin formula (II-B).

55 Într-o altă variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă CR³ și V reprezintă N, astfel încât inelul cu conținut de U și V reprezintă un inel de [3,2-c]-piridină fuzionat. Astfel 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onele sunt în același timp reprezentate prin formula (II-C). În unele astfel de realizări R³ reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F și mai preferat fiind H.

60 În variante frecvente de realizare a formulei (II) m este 0 și R⁵ este absent. În unele variante de realizare a formulei (II) m este 1 sau 2 și fiecare R⁵ este independent selectat din grupa

constand din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil. În unele realizări m este 1 sau 2 și R⁵ este independent selectat din grupa constand din F, -OH și metil.

5 În unele variante de realizare a formulei (II), R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R²¹. În unele astfel de realizări R¹ reprezintă halogen, de preferință Cl sau F. În altele asemenea realizări R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil, în care C₁-C₄ alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R²¹. În realizările specifice R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil nesubstituit, de preferință metil sau etil. În realizările specifice R¹ reprezintă metil, etil, clor sau fluor. În realizările preferate R¹ reprezintă Cl. În alte realizări preferate R¹ reprezintă metil.

10 În unele variante de realizare a formulei (II), R² reprezintă C₁-C₈ alcoxi, opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R²². În alte realizări R² reprezintă C₁-C₄ alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R²². În alte realizări R² reprezintă C₁-C₄ alcoxi opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R²². În unele astfel de realizări fiecare R²² este selectat independent dintre halogen sau -OH, de preferință F sau -OH. În altele asemenea realizări fiecare R²² este selectat independent dintre halogen, -C(O)NR^eR^f și -OR^e, în care R^e și R^f independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil.

15 În variantele specifice de realizare a formulei (II) R² reprezintă metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terț*-butoxi, fiecare din care poate fi substituit independent cu 1 până la 5 grupe fluor sau OH, până la numărul de atomi de hidrogen. În unele realizări R² reprezintă metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terț*-butoxi. Într-o realizare R² reprezintă izopropoxi. Într-o altă realizare R² reprezintă etoxi. Într-o altă formă de realizare R² reprezintă *sec*-butoxi.

20 Într-o variantă ulterioară de realizare a formulei (II) R² reprezintă C₁-C₈ fluoralcoksi, cum ar fi o grupă C₁-C₈ alcoxi substituită cu 1 până la 5 F, până la numărul de atomi de hidrogen. În unele astfel de realizări R² reprezintă C₁-C₄ fluoralcoksi, cum ar fi o grupă C₁-C₄ alcoxi substituită cu 1 până la 5 F, până la numărul de atomi de hidrogen. În realizările specifice R² reprezintă 1,1-difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 1-(trifluormetil)etoxi, 1,1,1-(trifluorpropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluor-butoxi, 3,3,3-trifluor-2-hidroxiopropoxi, 1,1-difluorpropan-2-il)oxi sau 2,2-difluoretoxi. Într-o variantă preferată de realizare a formulei (II) R² reprezintă C₁-C₄ alcoxi sau C₁-C₄ fluoralcoksi.

30 Într-o altă variantă de realizare a formulei (II) R² reprezintă heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroarilul menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². În unele realizări R² reprezintă heteroarilul cu 5-6 membri, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². Într-o realizare preferată R² reprezintă heteroarilul cu 5-6 membri selectat din grupa constand din pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, piridinil și pirimidinil, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². În unele astfel de realizări R² reprezintă pirazolil sau triazolil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³². În unele variante ale oricăreia dintre acestea fiecare R³² independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilil cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri, în care heterocicilil cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat.

45 În alte variante de realizare a formulei (II) R² reprezintă C₁-C₈ alchil, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R²². În unele astfel de realizări R² reprezintă C₁-C₄ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R²². În realizările specifice fiecare R²² este selectat independent dintre halogen, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f și -NR^eSO₂R^f în care R^e și R^f are semnificațiile definite în formula (I).

50 Într-o variantă ulterioară de realizare a formulei (II) R² reprezintă OR⁶, în care R⁶ reprezintă -(CR¹¹R¹²)_n-R¹³ și n este 0 până la 4. În astfel de compuși fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H, halogen sau C₁-C₄ alchil, în care fiecare C₁-C₄ alchil menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R²². De preferință fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H, halogen sau C₁-C₄ alchil nesubstituit. În realizările specifice fiecare R¹¹ și R¹² independent reprezintă H sau metil. În exemplele de realizare precedente R¹³ este selectat din grupa constand din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroarilul cu 5-12 membri, în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroarilul cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R³², de preferință 1 până la 3 R³². În unele astfel de realizări n este 0 și R¹³ este C₃-C₈ cicloalchil, heterocicilil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroarilul cu 5-12 membri, astfel încât -OR⁶ conține o grupă C₃-C₈ cicloalchiloxi, heterociciloxi cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ ariloxi sau heteroariloxi cu 5-12 membri, respectiv, fiecare dintre care poate fi opțional substituit cu unul sau mai mulți R³² și, de preferință, 1 până la 3 R³². În alte realizări n este 1 sau 2 și R¹³ reprezintă heteroarilul cu 5-12 membri, opțional substituit cu unul sau mai mulți R³², de preferință, 1 până la 3 R³². În unele realizări în cazul, în care R² reprezintă -OR⁶, fiecare

R^{32} este independent selectat din grupa constând din halogen și C_1 - C_8 alchil, în care fiecare C_1 - C_8 alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, $-OH$, $=O$, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 hidroalchil, C_1 - C_4 alcoxi- C_1 - C_6 alchil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ alchil})$ și $-N(C_1-C_4 \text{ alchil})_2$.

5 În unele variante de realizare a formulei (II) R^3 reprezintă H, C_1 - C_8 alchil, C_1 - C_8 alcoxi sau halogen. În realizările specifice R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință, H sau F. În realizările preferate R^3 reprezintă H. În alte realizări R^3 reprezintă F.

10 Într-o variantă de realizare a formulei (II) R^4 reprezintă H, halogen sau $-CN$. În unele astfel de realizări R^4 reprezintă H. În altele asemenea realizări R^4 reprezintă halogen, de preferință, Cl sau F. În altele asemenea realizări R^4 reprezintă Cl sau Br. În încă alte astfel de realizări R^4 reprezintă $-CN$.

15 Într-o altă variantă de realizare a formulei (II) R^4 reprezintă C_1 - C_8 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În unele astfel de realizări R^4 reprezintă C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În realizările specifice fiecare R^{24} este independent selectat din grupa constând din halogen, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, fiecare dintre aceștia fiind definit în continuare și opțional substituit așa cum se descrie în formula (I).

20 Într-o altă variantă de realizare a formulei (II) R^4 este selectat din grupa constând din C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^4 este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} .

25 Într-o variantă preferată de realizare a formulei (II) R^4 reprezintă heteroaril cu 5-12 membri opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} . În unele astfel de realizări heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} . În unele realizări R^4 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} . În unele astfel de realizări R^4 este selectat din grupa constând din pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, izotiazolil, furanil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil sau piridazinil ring, fiecare dintre care este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} .

30 În unele realizări în cazul, în care R^4 reprezintă C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare R^{34} independent reprezintă halogen, C_1 - C_8 alchil, $-CN$, $-C(O)NR^d$, $-NR^d$, $-NR^dC(O)R^d$, C_3 - C_8 cicloalchil, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care C_1 - C_8 alchil menționat este opțional substituit cu $-OH$, C_1 - C_4 alcoxi sau halogen și fiecare R^e și R^d independent reprezintă H sau C_1 - C_4 alchil. În realizările specifice fiecare R^{34} independent reprezintă $-Cl$, $-F$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, care este independent selectat.

40 Într-o primă variantă preferată de realizare a formulei (II) U reprezintă CR^3 și V reprezintă CR^4 și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen;

R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} ;

fiecare R^{22} independent reprezintă halogen sau $-OH$;

45 R^3 reprezintă H sau F;

R^4 reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} ;

50 fiecare R^{34} independent reprezintă $-Cl$, $-F$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, care este independent selectat;

m este 0 și R^5 este absent; sau

55 m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, $-OH$ și C_1 - C_4 alchil;

X și Z reprezintă independent C_1 - C_4 alchil; și

Y reprezintă H sau F.

60 Într-o variantă secundă de realizare a formulei (II) U reprezintă CR^3 și V reprezintă CR^4 și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen;

- R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;
 R^3 reprezintă H sau F;
 R^4 reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} ;
- 5 fiecare R^{32} și R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent
- 10 selectat;
 m este 0 și R^5 este absent; sau
 m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
 X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
- 15 Y reprezintă H sau F.
 În a treia variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴ și compuși au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
 R^1 reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
 R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;
- 20 R^3 reprezintă H;
 R^4 reprezintă H sau halogen;
 fiecare R^{32} este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -OR^c, -SR^c, -SO₂R^c și -NR^cR^d și fiecare R^c și R^d independent reprezintă H sau C₁-C₈ alchil; sau
 fiecare R^{32} este independent selectat din grupa constând din halogen și C₁-C₈ alchil, în
- 25 care fiecare C₁-C₈ alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;
 m este 0 și R^5 este absent;
- 30 X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
 Y reprezintă H.
 În a patra variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴ și compuși au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
 R^1 reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
- 35 R^2 reprezintă OR⁶;
 R^6 reprezintă -(CR¹¹R¹²)_n-R¹³;
 n este 0 sau 1;
 R^{13} reprezintă heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1
- 40 până la 3 grupe R^{32} ; sau
 R^{13} reprezintă heterocicil cu 3-12 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;
 sau
 R^{13} reprezintă heteroaril cu 5-12 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ; sau
 R^{13} reprezintă C₃-C₈ cicloalchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ; sau
- 45 R^{13} reprezintă C₆-C₁₂ aril opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;
 R^3 reprezintă H;
 R^4 reprezintă H sau halogen;
 fiecare R^{32} este independent selectat din grupa constând din halogen, C₁-C₈ alchil, -OR^c, -SR^c, -SO₂R^c și -NR^cR^d și fiecare R^c și R^d independent reprezintă H sau C₁-C₈ alchil; sau
- 50 fiecare R^{32} este independent selectat din grupa constând din halogen și C₁-C₈ alchil, în care fiecare C₁-C₈ alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalchil, C₁-C₆ hidroalchil, C₁-C₄ alcoxi-C₁-C₆ alchil, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alchil) și -N(C₁-C₄ alchil)₂;
- 55 m este 0 și R^5 este absent;
 X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
 Y reprezintă H.
 În a cincea variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴ și compuși au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
- 60 R^1 reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
 R^2 reprezintă OR⁶;

- R^6 reprezintă $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$;
 n este 0 sau 1;
 R^{13} reprezintă heterocicilul cu 3-12 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;
 R^3 reprezintă H;
 R^4 reprezintă H sau halogen;
 fiecare R^{32} este independent selectat din grupa constând din halogen și C_1-C_8 alchil, în care fiecare C_1-C_8 alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți selectați independent din grupa constând din halogen, -OH, =O, C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_6 haloalchil, C_1-C_6 hidroxiialchil, C_1-C_4 alcoxi- C_1-C_6 alchil, -CN, -NH₂, -NH(C_1-C_4 alchil) și -N(C_1-C_4 alchil)₂;
 m este 0 și R^5 este absent;
 X și Z independent reprezintă C_1-C_4 alchil; și
 Y reprezintă H.
 În a șasea variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă CR^3 și V reprezintă CR^4 și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
 R^1 reprezintă C_1-C_4 alchil sau halogen;
 R^2 reprezintă C_1-C_4 alcoxi;
 R^3 reprezintă H;
 R^4 reprezintă H sau halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroarilul cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} ;
 fiecare R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C_1-C_4 alchil sau C_1-C_4 alcoxi, care este independent selectat;
 m este 0 și R^5 este absent;
 X și Z independent reprezintă C_1-C_4 alchil; și
 Y reprezintă H.
 Într-o altă variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă N și V reprezintă CR^4 și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
 R^1 reprezintă C_1-C_4 alchil sau halogen;
 R^2 reprezintă C_1-C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} ;
 fiecare R^{22} independent reprezintă halogen sau -OH;
 R^4 reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroarilul cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} ;
 fiecare R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C_1-C_4 alchil sau C_1-C_4 alcoxi, care este independent selectat;
 m este 0 și R^5 este absent; sau
 m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1-C_4 alchil;
 X și Z independent reprezintă C_1-C_4 alchil; și
 Y reprezintă H sau F.
 Într-o altă variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă N și V reprezintă CR^4 și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
 R^1 reprezintă C_1-C_4 alchil sau halogen;
 R^2 reprezintă heteroarilul cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;
 R^4 reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroarilul cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} ;
 fiecare R^{32} și R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroarilul cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C_1-C_4 alchil sau C_1-C_4 alcoxi, care este independent selectat;
 m este 0 și R^5 este absent; sau

m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil;

X și Z independent reprezintă C_1 - C_4 alchil; și

Y reprezintă H sau F.

5 Intr-o altă variantă de realizare a formulei (II) U reprezintă CR^3 și V reprezintă N și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen;

R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} ;

fiecare R^{22} independent reprezintă halogen sau -OH;

10 R^3 reprezintă H sau F;

m este 0 și R^5 este absent; sau

m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil;

X și Z independent reprezintă C_1 - C_4 alchil; și

15 Y reprezintă H sau F.

Intr-o variantă ulterioară de realizare a formulei (II) U reprezintă CR^3 și V reprezintă N și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen;

R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;

20 R^3 reprezintă H sau F;

fiecare R^{32} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, care este independent selectat;

m este 0 și R^5 este absent; sau

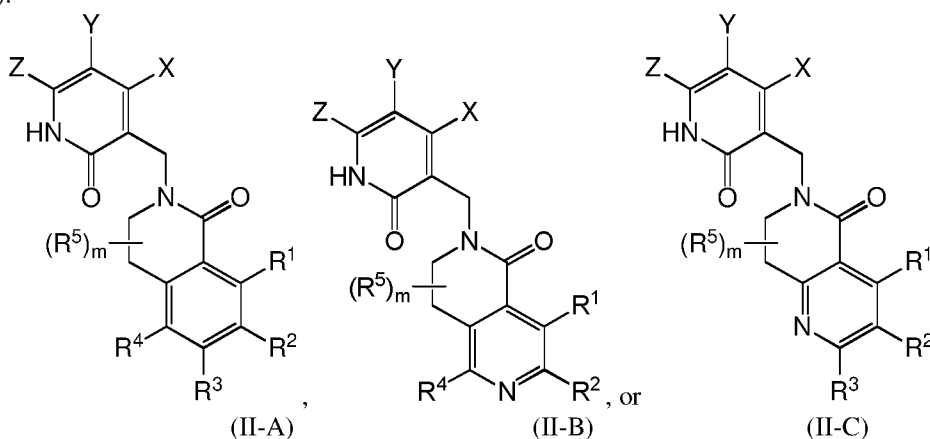
m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil;

30 X și Z independent reprezintă C_1 - C_4 alchil; și

Y reprezintă H sau F.

În unele variante preferate de realizare a formulei (II) compușii au o combinație de trei, patru, cinci, șase, șapte, opt, nouă sau zece dintre caracteristicile preferate în fiecare dintre seturile de realizări preferate descrise mai sus.

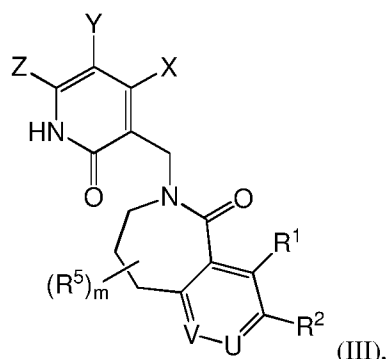
35 În unele realizări compusul cu formula (II) este un compus cu formula (II-A), (II-B) sau (II-C):



40 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

Realizările descrise aici cu referire la formula (II) și combinații ale acestora sunt, de asemenea, aplicabile la grupele corespunzătoare din formula (II-A), (II-B) și (II-C).

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la un compus cu formula (III):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

in care R^1 , R^2 , U, V, R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

Realizările descrise aici cu referire la formula (I) și combinații ale acestora sunt, de asemenea, aplicabile la grupele corespunzătoare din formula (III).

În compușii cu formula (III) U reprezintă N sau CR^3 și V reprezintă N sau CR^4 și U și V sunt selectați independent.

În variantele frecvente de realizare a formulei (III) U reprezintă CR^3 și V reprezintă CR^4 , astfel încât inelul conținând U și V reprezintă un inel fenil. Astfel, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-1-onele sunt uneori reprezentate prin formula (III-A). În unele astfel de realizări R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F și mai preferat fiind H.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (III) U reprezintă N și V reprezintă CR^4 , astfel încât inelul conținând U și V reprezintă un inel de [4,3-c]-piridină fuzionat. Astfel, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,3-c]azepin-5-onele sunt uneori reprezentate prin formula (III-B).

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (III) U reprezintă CR^3 și V reprezintă N, astfel încât inelul conținând U și V reprezintă un inel de [3,2-c]-piridină fuzionat. Astfel, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-5-onele sunt uneori reprezentate prin formula (III-C). În unele astfel de realizări R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F și mai preferat fiind H.

În variantele frecvente de realizare a formulei (III) m este 0 și R^5 este absent. În unele variante de realizare a formulei (III) m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil. În unele realizări m este 1 sau 2 și R^5 este independent selectat din grupa constând din F, -OH și metil.

În unele variante de realizare a formulei (III) R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{21} . În unele astfel de realizări R^1 reprezintă halogen, de preferință Cl sau F. În altele asemenea realizări R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil, in care C_1 - C_4 alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{21} . În realizările specifice R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil nesubstituit, de preferință metil sau etil. În realizările specifice R^1 reprezintă metil, etil, clor sau fluor. În realizările preferate R^1 reprezintă Cl. În alte realizări preferate R^1 reprezintă metil.

În unele variante de realizare a formulei (III) R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} . În alte realizări R^2 reprezintă C_1 - C_4 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} . În unele astfel de realizări fiecare R^{22} este selectat independent dintre halogen sau -OH, de preferință F sau -OH. În altele asemenea realizări fiecare R^{22} este selectat independent dintre halogen, $-C(O)NR^eR^f$ și $-OR^e$, in care R^e și R^f independent reprezintă H sau C_1 - C_4 alchil.

În variantele specifice de realizare a formulei (III) R^2 reprezintă metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terf*-butoxi, fiecare din care poate fi substituit independent cu 1 până la 5 grupe fluor sau OH, până la numărul de atomi de hidrogen. În unele realizări R^2 reprezintă metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terf*-butoxi. Intr-o realizare R^2 reprezintă izopropoxi. Într-o altă realizare R^2 reprezintă etoxi. Într-o altă formă de realizare R^2 reprezintă *sec*-butoxi

Intr-o variantă ulterioară de realizare a formulei (III) R^2 reprezintă C_1 - C_8 fluoralcoxi, cum ar fi o grupă C_1 - C_8 alcoxi substituită cu 1 până la 5 F, până la numărul de atomi de hidrogen. În unele astfel de realizări R^2 reprezintă C_1 - C_4 fluoralcoxi, cum ar fi o grupă C_1 - C_4 alcoxi substituită cu 1 până la 5 F, până la numărul de atomi de hidrogen. În realizările specifice R^2 reprezintă 1,1-difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 1-(trifluormetil)etoxi, 1,1,1-(trifluorpropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluor-butoxi, 3,3,3-trifluor-2-hidroxipropoxi, 1,1-difluorpropan-2-il)oxi sau 2,2-difluoretoxi. Intr-o variantă preferată de realizare a formulei (III) R^2 reprezintă C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoralcoxi.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (III) R^2 reprezintă heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroarilul menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În unele realizări R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . Intr-o realizare preferată R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri selectat din grupa constând din pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, piridinil și pirimidinil, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În unele astfel de realizări R^2 reprezintă pirazolil sau triazolil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În unele variante ale oricăreia dintre aceștia fiecare R^{32} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi.

În alte variante de realizare a formulei (III) R^2 reprezintă C₁-C₈ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} . În unele astfel de realizări R^2 reprezintă C₁-C₄ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} . În realizările specifice fiecare R^{22} este selectat independent dintre halogen, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f și -NR^eSO₂R^f în care R^e și R^f au semnificațiile definite în formula (I).

În unele variante de realizare a formulei (III) R^3 reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi sau halogen. În realizările specifice R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F. În realizările preferate R^3 reprezintă H. În alte realizări R^3 reprezintă F.

Intr-o variantă de realizare a formulei (III) R^4 reprezintă H, halogen sau -CN. În unele astfel de realizări R^4 reprezintă H. În altele asemenea realizări R^4 reprezintă halogen, de preferință Cl sau F. În altele asemenea realizări R^4 reprezintă Cl sau Br. În încă alte astfel de realizări R^4 reprezintă -CN.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (III) R^4 reprezintă C₁-C₈ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În unele astfel de realizări R^4 reprezintă C₁-C₄ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În realizările specifice fiecare R^{24} este independent selectat din grupa constând din halogen, -OR^e, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, fiecare dintre aceștia fiind definit în continuare și opțional substituit așa cum se descrie în formula (I).

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (III) R^4 este selectat din grupa constând din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^4 este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} .

Intr-o variantă preferată de realizare a formulei (III) R^4 reprezintă heteroaril cu 5-12 membri opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} . În unele astfel de realizări heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} . În unele realizări R^4 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} . În unele astfel de realizări R^4 este selectat din grupa constând din inele de pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, izotiazolil, furanil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil sau piridazinil, fiecare dintre care este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} .

În unele realizări în cazul, în care R^4 reprezintă C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare R^{34} independent reprezintă halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, -C(O)NR^eR^d, -NR^eR^d, -NR^eC(O)R^d, C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care C₁-C₈ alchil menționat este opțional substituit cu -OH, -C₁-C₄ alcoxi sau halogen și fiecare R^e și R^d independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil. În realizările specifice fiecare R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi.

Intr-o variantă de realizare preferată a formulei (III) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴ și compuși au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

R^1 reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;

R^2 reprezintă C₁-C₈ alcoxi, opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R²²; fiecare R²² independent reprezintă halogen sau -OH;

R^3 reprezintă H sau F;

R^4 reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} ;

- 5 fiecare R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 10 m este 0 și R^5 este absent; sau
m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
- 10 X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
Y reprezintă H sau F.
În varianta secundă de realizare a formulei (III) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴ și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
- 15 R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
R² reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³²;
R³ reprezintă H sau F;
R⁴ reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴;
- 20 fiecare R³² și R³⁴ independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 25 m este 0 și R^5 este absent; sau
m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
- 30 X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
Y reprezintă H sau F.
În a treia variantă de realizare a formulei (III) U reprezintă N și V reprezintă CR⁴ și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
- 35 R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
R² reprezintă C₁-C₈ alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R²²;
fiecare R²² independent reprezintă halogen sau -OH;
- 40 R⁴ reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴;
fiecare R³⁴ independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 45 m este 0 și R^5 este absent; sau
m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
- 50 X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
Y reprezintă H sau F.
În a patra variantă de realizare a formulei (III) U reprezintă N și V reprezintă CR⁴ și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
- 55 R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
R² reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³²;
R⁴ reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴;
- 60 fiecare R³² și R³⁴ independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 60 m este 0 și R^5 este absent; sau

m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil;

X și Z independent reprezintă C_1 - C_4 alchil; și

Y reprezintă H sau F.

5 În a cincea variantă preferată de realizare a formulei (III) U reprezintă CR^3 și V reprezintă N și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen;

R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi, opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} ;

fiecare R^{22} independent reprezintă halogen sau -OH;

10 R^3 reprezintă H sau F;

m este 0 și R^5 este absent; sau

m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil;

X și Z independent reprezintă C_1 - C_4 alchil; și

15 Y reprezintă H sau F.

În varianta a șasea preferată de realizare a formulei (III) U reprezintă CR^3 și V reprezintă N și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen;

R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} ;

20 R^3 reprezintă H sau F;

fiecare R^{32} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi, care este independent selectat;

m este 0 și R^5 este absent; sau

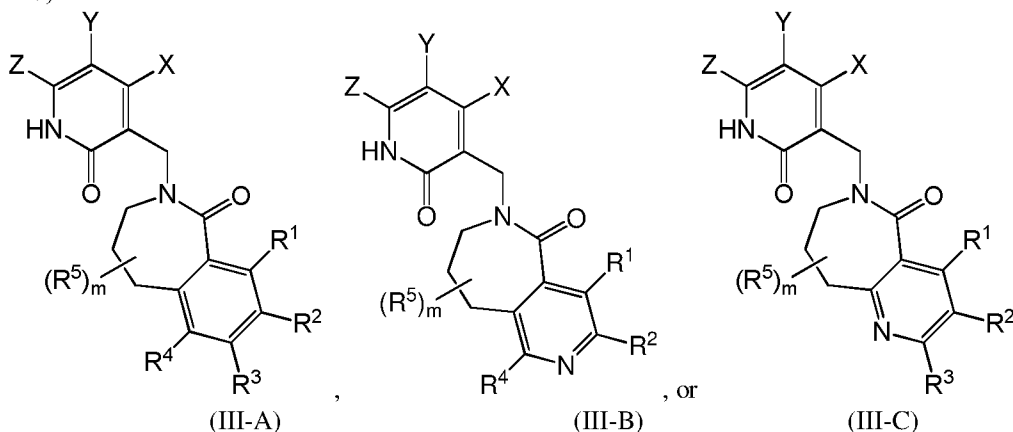
m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil;

30 X și Z independent reprezintă C_1 - C_4 alchil; și

Y reprezintă H sau F.

Intr-o variantă particulară de realizare a formulei (III) compușii au o combinație de trei, patru, cinci, șase, șapte, opt, nouă sau zece dintre următoarele caracteristici preferate în fiecare din seturile descrise anterior.

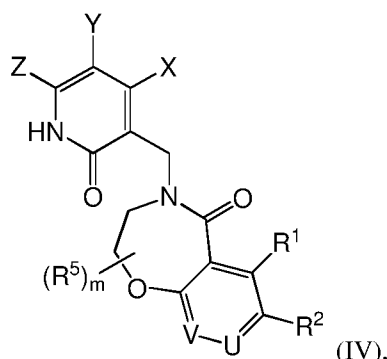
35 În unele aspecte compusul cu formula (III) este un compus cu formula (III-A), (III-B) sau (III-C):



40 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

Realizările descrise aici cu referire la formula (III) și combinații ale acestora sunt, de asemenea, aplicabile la grupele corespunzătoare din formulele (III-A), (III-B) și (III-C).

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la un compus cu formula (IV):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

in care R^1 , R^2 , U, V, R^5 , m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

Realizările descrise aici cu referire la formula (I) și combinații ale acestora sunt, de asemenea, aplicabile la grupele corespunzătoare din formula (IV).

În compușii cu formula (IV), U reprezintă N sau CR^3 și V reprezintă N sau CR^4 și U și V se selectează independent.

În variantele frecvente de realizare a formulei (IV) U reprezintă CR^3 și V reprezintă CR^4 , astfel încât inelul conținând U și V reprezintă un inel fenil. Astfel 3,4-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onele sunt uneori reprezentate prin formula (IV-A). In unele astfel de realizări R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F și mai preferat fiind H.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (IV) U reprezintă N și V reprezintă CR^4 , astfel încât inelul conținând U și V reprezintă un inel de [4,3-*c*]-piridină fuzionat. Astfel, 3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onele sunt uneori reprezentate prin formula (IV-B).

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (IV) U reprezintă CR^3 și V reprezintă N, astfel încât inelul conținând U și V reprezintă un inel de [3,2-*c*]-piridină fuzionat. Astfel, 3,4-dihidropirido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onele sunt uneori reprezentate prin formula (IV-C). In unele astfel de realizări R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F și mai preferat fiind H.

În variante frecvente de realizare a formulei (IV) m este 0 și R^5 este absent. In unele variante de realizare a formulei (IV) m este 1 sau 2 și fiecare R^5 este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C_1 - C_4 alchil. In unele realizări m este 1 sau 2 și R^5 este independent selectat din grupa constând din F, -OH și metil.

In unele variante de realizare a formulei (IV) R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil sau halogen opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{21} . În unele astfel de realizări R^1 reprezintă halogen, de preferință Cl sau F. În altele asemenea realizări R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil, in care C_1 - C_4 alchil menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{21} . În realizările specifice R^1 reprezintă C_1 - C_4 alchil nesubstituit, de preferință metil sau etil. În realizările specifice R^1 reprezintă metil, etil, clor sau fluor. În realizările preferate R^1 reprezintă Cl. În alte realizări preferate R^1 reprezintă metil.

In unele variante de realizare a formulei (IV) R^2 reprezintă C_1 - C_8 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} . În alte realizări R^2 reprezintă C_1 - C_4 alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} . În unele astfel de realizări fiecare R^{22} este selectat independent dintre halogen sau -OH, de preferință F sau -OH. În altele asemenea realizări fiecare R^{22} este selectat independent dintre halogen, -C(O)NR^eR^f și -OR^e, in care R^e și R^f independent reprezintă H sau C_1 - C_4 alchil.

In variantele specifice de realizare a formulei (IV) R^2 reprezintă metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terf*-butoxi, fiecare din care poate fi substituit independent cu 1 până la 5 grupe fluor sau OH, până la numărul de atomi de hidrogen. În unele realizări R^2 reprezintă metoxi, etoxi, propoxi, izopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi sau *terf*-butoxi. Intr-o realizare R^2 reprezintă izopropoxi. Într-o altă realizare R^2 reprezintă etoxi. Într-o altă formă de realizare R^2 reprezintă *sec*-butoxi

Intr-o variantă ulterioară de realizare a formulei (IV) R^2 reprezintă C_1 - C_8 fluoralcoxi, cum ar fi o grupă C_1 - C_8 alcoxi substituită cu 1 până la 5 F, până la numărul de atomi de hidrogen. În unele astfel de realizări R^2 reprezintă C_1 - C_4 fluoralcoxi, de exemplu o grupă C_1 - C_4 alcoxi substituită cu 1 până la 5 F, până la numărul de atomi de hidrogen. În realizările specifice R^2 reprezintă 1,1-difluormetoxi, trifluormetoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 1-(trifluormetil)etoxi, 1,1,1-(trifluorpropan-2-il)oxi, 3,3,4,4-tetrafluor-butoxi, 3,3,3-trifluor-2-hidroxipropoxi, 1,1-difluorpropan-2-il)oxi sau 2,2-difluoretoxi. Intr-o variantă preferată de realizare a formulei (IV) R^2 reprezintă C_1 - C_4 alcoxi sau C_1 - C_4 fluoralcoxi.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (IV) R^2 reprezintă heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroarilul menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În unele realizări R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . Intr-o realizare preferată R^2 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri selectat din grupa constând din pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, piridinil și pirimidinil, fiecare opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În unele astfel de realizări R^2 reprezintă pirazolil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{32} . În unele variante ale oricăreia dintre aceștia fiecare R^{32} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi.

În alte variante de realizare a formulei (IV) R^2 reprezintă C₁-C₈ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} . În unele astfel de realizări R^2 reprezintă C₁-C₄ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{22} . În realizările specifice fiecare R^{22} este selectat independent dintre halogen, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f și -NR^eSO₂R^f, în care R^e și R^f au semnificațiile definite în formula (I).

În unele variante de realizare a formulei (IV) R^3 reprezintă H, C₁-C₈ alchil, C₁-C₈ alcoxi sau halogen. În realizările specifice R^3 reprezintă H sau halogen, de preferință H sau F. În realizările preferate R^3 reprezintă H. În alte realizări R^3 reprezintă F.

Intr-o variantă de realizare a formulei (IV) R^4 reprezintă H, halogen sau -CN. În unele astfel de realizări R^4 reprezintă H. În altele asemenea realizări R^4 reprezintă halogen, de preferință Cl sau F. În altele asemenea realizări R^4 reprezintă Cl sau Br. În încă alte astfel de realizări R^4 reprezintă -CN.

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (IV) R^4 reprezintă C₁-C₈ alchil opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În unele astfel de realizări R^4 reprezintă C₁-C₄ alchil, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{24} . În realizările specifice fiecare R^{24} este independent selectat din grupa constând din halogen, -OR^e, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, fiecare dintre aceștia fiind definit în continuare și opțional substituit așa cum se descrie în formula (I).

Intr-o altă variantă de realizare a formulei (IV) R^4 este selectat din grupa constând din C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care fiecare C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^4 este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} .

Intr-o variantă preferată de realizare a formulei (IV) R^4 reprezintă heteroaril cu 5-12 membri opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{34} . În unele astfel de realizări heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} . În unele realizări R^4 reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} . În unele astfel de realizări R^4 este selectat din grupa constând dintr-un inel pirazolil, imidazolil, pirolil, triazolil, tetrazolil, tienil, tiazolil, izotiazolil, furanil, oxazolil, izoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil sau piridazinil, fiecare dintre care este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} .

În unele realizări în cazul, în care R^4 reprezintă C₃-C₈ cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C₆-C₁₂ aril sau heteroaril cu 5-12 membri, fiecare R^{34} independent reprezintă halogen, C₁-C₈ alchil, -CN, -C(O)NR^eR^d, -NR^eR^d, -NR^eC(O)R^d, C₃-C₈ cicloalchil, C₆-C₁₂ aril și heteroaril cu 5-12 membri, în care C₁-C₈ alchil menționat este opțional substituit cu -OH, -C₁-C₄ alcoxi sau halogen și fiecare R^e și R^d independent reprezintă H sau C₁-C₄ alchil. În realizările specifice fiecare R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi.

Intr-o variantă preferată de realizare a formulei (IV) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴ și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

- R^1 reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
- R^2 reprezintă C₁-C₈ alcoxi, opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R^{22} ;
- fiecare R^{22} independent reprezintă halogen sau -OH;
- R^3 reprezintă H sau F;
- R^4 reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R^{34} ;
- fiecare R^{34} independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃,

- NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 5 m reprezintă 0 și R⁵ este absent; sau
m este 1 sau 2 și fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
X și Z este independent C₁-C₄ alchil; și
Y reprezintă H sau F.
- 10 Într-o variantă preferată de realizare a formulei (IV) U reprezintă CR³ și V reprezintă CR⁴ și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
R² reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³²;
R³ reprezintă H sau F;
- 15 R⁴ reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴;
fiecare R³² și R³⁴ independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 20 m este 0 și R⁵ este absent; sau
m este 1 sau 2 și fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
Y reprezintă H sau F.
- 25 În a treia variantă preferată de realizare a formulei (IV) U reprezintă N și V reprezintă CR⁴ și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
R² reprezintă C₁-C₈ alcoxi, opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R²²;
fiecare R²² independent reprezintă halogen sau -OH;
R⁴ reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴;
- 30 fiecare R³⁴ independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 35 m reprezintă 0 și R⁵ este absent; sau
m reprezintă 1 sau 2 și fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
Y reprezintă H sau F.
- 40 În varianta a patra preferată de realizare a formulei (IV) U reprezintă N și V reprezintă CR⁴ și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:
R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
R² reprezintă heteroaril cu 5-6 membri opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³²;
- 45 R⁴ reprezintă H, halogen sau heteroaril cu 5-12 membri, în care heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³⁴;
fiecare R³² și R³⁴ independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicilul cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;
- 50 m este 0 și R⁵ este absent; sau
m este 1 sau 2 și fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constând din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
- 55 OH și C₁-C₄ alchil;
X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
- 60

Y reprezintă H sau F.

În varianta a cincea preferată de realizare a formulei (IV) U reprezintă CR³ și V reprezintă N și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

- 5 R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
 R² reprezintă C₁-C₈ alcoxi opțional substituit cu 1 până la 5 grupe R²²;
 fiecare R²² independent reprezintă halogen sau -OH;
 R³ reprezintă H sau F;
 m este 0 și R⁵ este absent; sau
 10 m este 1 sau 2 și fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constand din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;
 X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
 Y reprezintă H sau F.

- 15 În a șasea variantă preferată de realizare a formulei (IV) U reprezintă CR³ și V reprezintă N și compușii au o combinație de două sau mai multe dintre următoarele caracteristici preferate:

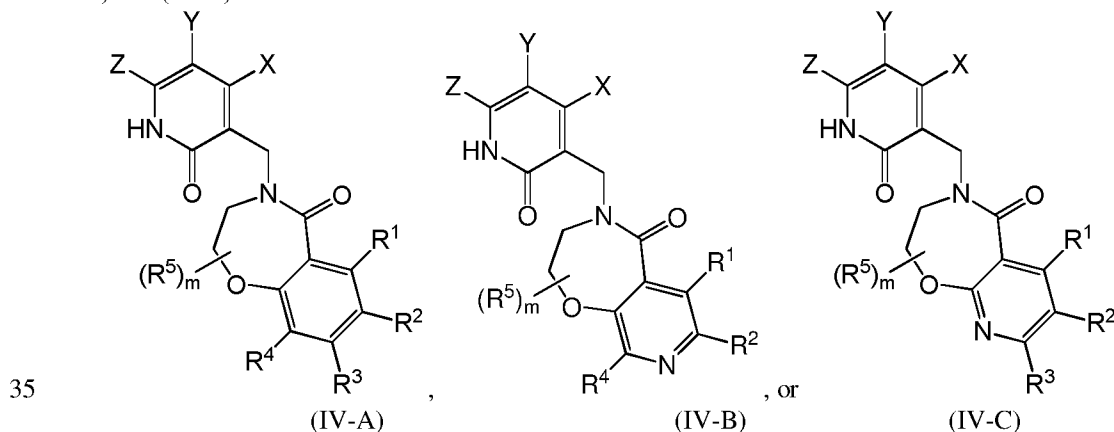
- R¹ reprezintă C₁-C₄ alchil sau halogen;
 R² reprezintă heteroaril cu 5-6 membri, opțional substituit cu 1 până la 3 grupe R³²;
 R³ reprezintă H sau F;
 fiecare R³² independent reprezintă -Cl, -F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -OCF₃, -CN, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, ciclopropil, heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri, în care heterocicil cu 4-6 membri, fenil sau heteroaril cu 5-6 membri menționat este opțional substituit cu 1 până la 3 halogen, C₁-C₄ alchil sau C₁-C₄ alcoxi, care este independent selectat;

- 25 m este 0 și R⁵ este absent; sau
 m este 1 sau 2 și fiecare R⁵ este independent selectat din grupa constand din halogen, -OH și C₁-C₄ alchil;

- X și Z independent reprezintă C₁-C₄ alchil; și
 Y reprezintă H sau F.

- 30 Într-o variantă particulară de realizare a formulei (IV) compușii au o combinație de trei, patru, cinci, șase, șapte, opt, nouă sau zece dintre următoarele caracteristici preferate în fiecare din seturile descrise anterior.

În unele aspecte compusul cu formula (IV) reprezintă un compus cu formula (IV-A), (IV-B) sau (IV-C):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

în care R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m, X, Y și Z au semnificațiile definite în formula (I).

- 40 Realizările descrise aici cu referire la formula (IV) și combinații ale acestora sunt, de asemenea, aplicabile la grupele corespunzătoare din formulele (IV-A), (IV-B) și (IV-C).

- O "compoziție farmaceutică" se referă la un amestec de unul sau mai mulți dintre compușii descriși aici sau la o sare, solvat, hidrat sau promedicament al acestuia farmaceutic acceptabili ca ingredient activ și un purtător sau un excipient acceptabil cel puțin un punct de vedere farmaceutic. Scopul unei compoziții farmaceutice este de a facilita administrarea unui

- 45 compus la un subiect.
 Într-un alt aspect invenția se referă la o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu una dintre formulele descrise aici sau la 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 cuprinde în continuare cel puțin un agent terapeutic adițional anticanceros sau un agent paliativ. În unele astfel de realizări cel puțin un agent medicinal sau farmaceutic suplimentar este un agent anticanceros așa cum este descris în continuare. În unele astfel de realizări combinația prevede un efect aditiv, mai mare decât aditiv, sau un efect anticanceros sinergic. În unele astfel de realizări unul sau mai mulți agenți terapeutici anticanceroși sunt selectați din grupa constând din agenți anti-tumoral, agenți de antiangiogeneză, inhibitori ai transducției de semnal și agenți antiproliferativi.

Intr-un aspect invenția prevede o Metodă pentru tratamentul creșterii celulare anormale la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități terapeutic eficiente de un compus al invenției sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Intr-un alt aspect invenția se referă la o Metoda pentru tratamentul creșterii celulare anormale la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități de un compus al prezentei invenții sau de o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în combinație cu o cantitate de un agent antitumoral, cantitățile de care împreună sunt eficiente în tratarea creșterii 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, radiații, inhibitori ai ciclului celular, enzime, inhibitori ai topoizomerazei, modificatori ai răspunsului biologic, anticorpi, citotoxice, antihormoni și antiandrogeni.

În realizările frecvente ale Metodelor prevăzute în prezentul context creșterea celulară anormală este cancer. În unele realizări Metodele prevăzute rezultă cu unul sau mai multe dintre următoarele efecte: (1) inhibarea proliferării celulelor canceroase; (2) inhibarea invazivității celulelor canceroase; (3) inducerea apoptozei celulelor canceroase; (4) inhibarea metastazării celulelor canceroase sau (5) inhibarea angiogenezei.

Intr-un alt aspect prezenta invenție prevede o Metodă pentru tratamentul unei tulburări mediate de EZH2 la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unui compus al prezentei invenții sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia într-o cantitate eficientă pentru tratarea tulburării menționate.

În realizările preferate ale Metodelor, conform prezentei invenții, subiectul este un mamifer, în particular un om.

Dacă nu se indică altfel, toate referințele la compușii prezentei invenții includ referințe la săruri, solvați, hidrați și complexe ale acestora și la solvații, hidrații și complexe ale sărurilor acestora, incluzând polimorfii, stereozomerii și versiuni marcate izotopic ale acestora.

Compușii, conform prezentei invenții, pot exista sub formă de săruri farmaceutic acceptabile, cum ar fi, de exemplu, sărurile de adiție acidă și săruri de adiție cu baze ale compușilor cu una dintre formulele prezentate aici. Așa cum este utilizat aici, termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la acele săruri, care mențin eficiența biologică și proprietățile compusului biologic inițial. Expresia "sare farmaceutic acceptabilă", așa cum este utilizată în această descriere, dacă nu este indicat altfel, include săruri ale grupelor acide sau bazice, care pot fi prezente în compușii cu formulele descrise aici.

De exemplu, compușii 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 animale, deseori în practică este dezirabilă izolarea inițială a compusului prezentei invenții din amestecul de reacție ca o sare farmaceutic inacceptabilă, urmand apoi simpla conversie a acesteia într-o bază liberă 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 acestei invenții pot fi preparate prin tratarea compusului de bază cu o cantitate substanțial echivalentă de un acid mineral sau organic selectat într-un mediu de solvent apos sau într-un solvent organic adecvat, cum ar fi metanolul sau etanolul. 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 la soluție a unui acid mineral sau organic.

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

Exemplele de săruri includ, dar nefiind exhaustive, săruri de acetat, acrilat, benzensulfonat, benzoat (cum ar fi clorbenzoat, metilbenzoat, dinitrobenzoat, hidroxibenzoat și metoxibenzoat), bicarbonat, bisulfat, bisulfit, bitartrat, borat, bromură, butin-1,4-dioat, edetat de

calciu, camsilat, carbonat, clorură, caproat, caprilat, clavulanat, citrat, decanoat, diclorhidrat, diacid, edetat, edisilat, estolat, esilat, etilsuccinat, formiat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glicolat, glicolilarsanilat, heptanoat, hexin-1,6-dioat, hexilresorcinat, hidrabamină, bromhidrat, clorhidrat, Γ -hidroxibutirat, iodură, izobutirat, izotionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesilat, metafosfat, metan-sulfonat, metilsulfat, fosfat monoacid, mucat, napsilat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat, azotat, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, fenilacetat, fenilbutirat, fenilpropionat, ftalat, fosfat/difosfat, poligalacturonat, propansulfonat, propionat, propiolat, pirofosfat, piro-sulfat, salicilat, stearat, subacetat, suberat, succinat, sulfat, sulfonat, sulfit, tanat, tartrat, teoclat, tosilat, trietiodod și valerat.

Exemplele ilustrative de săruri adecvate includ săruri organice derivate din aminoacizi, cum ar fi glicină și arginină, de amoniu, amine primare, secundare și terțiare și amine ciclice, cum ar fi piperidină, morfolină și piperazină și săruri anorganice derivate de la sodiu, calciu, potasiu, magneziu, mangan, fier, cupru, zinc, aluminiu și litiu.

Compușii prezentei invenții, care includ un fragment bazic, cum ar fi o grupă amino, pot forma săruri farmaceutic acceptabile cu diferiți aminoacizi, adițional la acizii menționați mai sus.

Acei compuși ai prezentei invenții, care sunt de natură acidă, sunt capabili să formeze săruri bazice cu diferiți cationi farmaceutic acceptabili. Exemple de astfel de săruri includ săruri de metale sau de metale alcalino-pământoase și, în particular, sărurile de sodiu și de potasiu. Toate aceste săruri sunt preparate prin Metode uzuale. Bazele chimice utilizate ca reactivi pentru prepararea sărurilor bazice farmaceutic acceptabile ale acestei invenții sunt acele care formează săruri bazice netoxice cu compușii acizi de aici. 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, de asemenea, preparate prin tratarea compușilor acizi corespunzători cu o soluție apoasă conținând cationii farmaceutic acceptabili dezirabili și apoi evaporarea soluției obținute până la uscare, de preferință sub presiune redusă. Alternativ, ele pot fi, de asemenea, preparate prin amestecarea soluțiilor de alcanoli inferiori ai compușilor acizi și alcoxidul de metal alcalin dezirabil și apoi evaporarea soluției formate până la uscare în modul prezentat anterior. În ambele cazuri sunt preferate cantități stoichiometrice de reactivi 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 prezentei invenției cu natură acidă sunt acele care formează săruri bazice netoxice cu astfel de compuși. Asemenea săruri bazice netoxice includ, dar nefiind exhaustive, cele derivate din cationi farmaceutic acceptabili, cum ar fi cationi de metale alcaline (de exemplu, potasiu și sodiu) și cationi de metale alcalino-pământoase (de exemplu, calciu și magneziu), amoniu sau săruri de adiție amine solubile în apă, cum ar fi N-metilglucamină (meglumină) și alcanolamoniu inferior și alte săruri bazice ale aminelor organice farmaceutic acceptabile.

Se pot forma, de asemenea, hemisăruri ale acizilor și bazelor, de exemplu, săruri de hemisulfat și de hemicalciu.

O privire generală asupra sărurilor potrivite este prezentată în Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Metodele de obținere a sărurilor farmaceutic acceptabile ale compușilor prezentei invenții sunt cunoscute specialiștilor în domeniu.

Sărurile prezentei invenții pot fi preparate prin Metodele cunoscute specialiștilor în domeniu. O sare farmaceutic acceptabilă a compușilor prezentei invenții poate fi preparată cu ușurință prin amestecarea împreună a soluțiilor de compus și acid sau bază dezirabile, după cum este cazul. Sarea poate precipita din soluție și poate fi colectată prin filtrare sau poate fi recuperată prin evaporarea solventului. Gradul de ionizare în sare poate varia de la complet ionizată până la aproape neionizată.

Se va înțelege de către specialiștii în domeniu, că compușii prezentei invenții sub formă de bază liberă, având o funcționalitate de bază, pot fi transformați în săruri de adiție acide prin tratare cu un exces stoichiometric de acid corespunzător. Sărurile de adiție acide ale compușilor, conform prezentei invenții, pot fi reconvertiți în baza liberă corespunzătoare prin tratarea cu un exces stoichiometric de bază adecvată, cum ar fi carbonat de potasiu sau hidroxid 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 separată prin Metode uzuale, cum ar fi extracția cu un solvent organic. În plus, sărurile de adiție acidă ale compușilor, conform prezentei invenții, pot fi interschimbate profitând de diferențele de solubilitate ale sărurilor, de volatilitate sau de aciditate ale acizilor sau prin tratarea cu o rășină schimbătoare de ioni corespunzătoare. De exemplu, schimbul poate fi

modificat prin reacția unei sări a compușilor, conform prezentei invenții, cu un exces stoichiometric ușor de un acid cu pK mai mic, decât componenta acidă a sării de pornire. Această conversie se efectuează, de regulă, la o temperatură cuprinsă între aproximativ 0°C și punctul de fierbere al solventului folosit ca mediu pentru procedura. Schimburi similare sunt posibile cu

5 săruri de aditie bazică, de obicei prin intermedierea formei de bază liberă.

Compușii prezentei invenții pot exista atât în forme nesolvate, cât și solvate. Când solventul sau apa sunt legate strâns, complexul va avea o stoechiometrie bine definită independent de umiditate. Când, totuși, solventul sau apa sunt legate slab, ca în solvații de canal și compuși higroscopici, conținutul de apă/solvent va depinde de umiditate și de condițiile de uscare. În astfel

10 de cazuri, nestoechiometria va fi normă. Termenul "solvate" este utilizat aici pentru a descrie un complex molecular care cuprinde compusul prezentei invenții și una sau mai multe molecule de solvent farmaceutic acceptabile, de exemplu, etanol. Termenul "hidrat" este folosit atunci când solventul este apă. Solvații farmaceutic acceptabili, conform invenției, includ hidrați și solvați, în care solventul de cristalizare poate fi substituit izotopic, de exemplu D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

15 De asemenea incluși în domeniul de aplicare al invenției sunt complexi, cum ar fi clatrați, complexi de incluziune medicament-gazdă în care, spre deosebire de solvații menționate anterior, medicamentul și gazda sunt prezenți în cantități stoechiometrice sau nestoechiometrice. De asemenea sunt incluși complexii de medicament, care conțin două sau mai multe componente organice și/sau anorganice, care pot fi în cantități stoichiometrice sau nestoechiometrice.

20 Complexele rezultate pot fi ionizate, parțial ionizate sau neionizate. O privire generală asupra acestor complexi este prezentată în J Pharm Sci (J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975).

Invenția se referă, de asemenea, la promedicamente ale compușilor cu formulele prezentate anterior. Astfel, unii derivați ai compușilor prezentei invenții, care pot avea o activitate farmacologică nesemnificativă sau sunt lipsiți de aceasta, când sunt administrați la un pacient sunt transformați în compuși prezentei invenții, de exemplu, prin scindare hidrolitică. Asemenea

25 derivați se referă la "promedicamente". Informații suplimentare privind utilizarea promedicamentelor sunt prezentate în literatura de specialitate (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).

30 Promedicamentele, conform invenției, pot fi, de exemplu, produse prin înlocuirea grupelor funcționale potrivite, prezente în compușii invenției, cu anumite fragmente cunoscute specialităților în domeniu ca "pro-fragmente" (Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985).

35 Unele exemple nelimitative de promedicamente, conform prezentei invenții, includ:

- (i) în cazul în care compusul conține o grupă funcțională de acid carboxilic (-COOH), un ester al acestuia, de exemplu, cu înlocuirea hidrogenului cu (C₁-C₈) alchil;
- (ii) în cazul în care compusul conține o grupă funcțională de alcool (-OH), un eter al acestuia, de exemplu, cu înlocuirea hidrogenului cu (C₁-C₆) alcanoloximetil; și
- 40 (iii) în cazul în care compusul conține o grupă funcțională de amină primară sau secundară (-NH₂ sau -NHR, în care R ≠ H), o amidă a acestuia, de exemplu, cu înlocuirea unuia sau ambilor hidrogeni cu un grup labil metabolic potrivit, cum ar fi o amidă, carbat, uree, fosfonat, sulfonat, etc. .

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

În cele din urmă, unii compuși ai prezentei invenții pot ei înșiși să acționeze ca promedicamente ale altor compuși ai invenției.

De asemenea se includ în scopul invenției metabolizii compușilor cu formulele, conform prezentei invenții, adică, compuși formați in vivo la administrarea medicamentului.

50 Compușii cu formulele, conform prezentei invenții, pot avea atomi de carbon asimetrici. Legăturile carbon-carbon ale compușilor, conform invenției, pot fi reprezentate aici folosind o linie continuă (———), o figură cuneiformă aldina () sau o figură cuneiformă hașurată (). Utilizarea unei linii continue pentru a descrie legăturile atomilor de carbon asimetrici se face pentru a indica că sunt incluși toți stereoizomerii posibili (de exemplu enantiomerii specifici, amestecurile racemice, etc.) cu un asemenea atom. Utilizarea fie a unei figuri cuneiforme aldine, sau hașurate pentru a descrie legăturile atomilor de carbon asimetrici se face pentru a indica că numai stereoizomerul arătat este prezent. Este posibil ca compușii prezentei invenții să conțină mai mult decât un atom de carbon asimetric. În asemenea compuși utilizarea unei linii continue pentru a descrie legăturile la atomii de carbon asimetrici se folosește pentru a indica, că toți stereoizomerii posibili urmează a fi incluși. De exemplu, dacă nu se specifică altfel, se presupune

60

ca compușii prezentei invenții pot exista ca enantiomeri și diastereoizomeri sau racemați și amestecuri ale acestora. Utilizarea unei linii continue pentru a descrie legăturile la unul sau mai mulți atomi de carbon asimetrici într-un compus al invenției și utilizarea unei figuri cuneiforme aldine sau unei figuri cuneiforme hașurate pentru a descrie legăturile la alți atomi de carbon asimetrici în același compus se face pentru a indica că este prezent un amestec de diastereomeri.

Compușii prezentei invenții care conțin centre chirale pot exista ca stereoizomeri, cum ar fi racemați, enantiomeri sau diastereomeri.

Stereoizomerii compușilor cu formulele, conform prezentei invenții, pot include izomeri cis și trans, izomeri optici, cum ar fi (R) și (S) enantiomeri, diastereomeri, izomeri geometrici, izomeri de rotație, atropizomeri, izomeri conformaționali și tautomeri ai compușilor invenției, inclusiv compușilor care prezintă mai mult de un tip de izomerie; și amestecuri ale acestora (cum ar fi racemice și perechi diastereomere). De asemenea, sunt incluse sărurile de adiție acidă sau baze în care contraionul este optic activ, de exemplu, d-lactat sau L-lizină, sau racemic, de exemplu, dl-tartrat sau dl-arginină.

Când orice racemat se cristalizează, sunt posibile două tipuri diferite de cristale. Primul tip este compusul racemic (racemat adevărat) 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 cuprinzând câte un singur enantiomer de fiecare.

Compușii invenției pot prezenta fenomenul de tautomerism și izomerism structural. De exemplu, compușii pot exista în diferite forme tautomere, incluzând forma de enol și imină și forma ceto și enamină și izomerii geometrici și amestecurile acestora. Toate aceste forme tautomere sunt incluse în domeniul compușilor, conform invenției. Tautomerii există ca amestecuri de un set tautomic în soluție. În formă solidă, de obicei, predomină tautomerul. Deși poate fi descris un singur tautomer, prezenta invenție include toți tautomerii compușilor cu formulele prevăzute.

Adițional, unii dintre compușii prezentei invenții pot forma atropizomeri (de exemplu, biarili substituiți). Atropizomerii sunt stereoizomeri conformaționali, care apar atunci când rotația în jurul unei singure legături în moleculă este prevenită sau încetinită semnificativ, drept rezultat al interacțiunilor sterice cu alte părți ale moleculei și substituției 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 pentru racemizarea termică poate fi determinată prin obstacolul steric la rotirea liberă a uneia sau a mai multor legături care formează o axă chirală.

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

Metodele uzuale pentru prepararea/izolarea enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor optic pur potrivit sau rezoluția racematului (sau racematului unei sări sau derivat) utilizând, de exemplu, cromatografia chirală lichidă de înaltă performanță (CLÎP).

Alternativ, racematul (sau un precursor racemic) poate fi reacționat cu un compus optic activ potrivit, de exemplu, cu un alcool, sau, în cazul în care compusul conține un rest acid sau bazic, cu un acid sau o bază, cum ar fi acidul tartric sau 1-feniletilamina. Amestecul diastereomic rezultat poate fi separat prin cromatografie și/sau cristalizare fracționată și unul sau ambii diastereoizomeri transformați în enantiomerul pur corespunzător (i) prin Metode bine cunoscute unui specialist în domeniu.

Compușii chirali ai invenției (și precursorii chirali ai acestora) pot fi obținuți în formă îmbogățită enantiomic utilizând cromatografie, de obicei CLÎP, pe o rășină asimetrică cu o fază mobilă constând dintr-o hidrocarbură, de obicei heptan sau hexan, conținând de la 0 până la 50% izopropanol, de obicei de la 2 până la 20% și de la 0 până la 5% de o alchilamină, de obicei 0,1% dietilamină. Concentrarea eluatului produce amestecul îmbogățit.

Conglomeratele stereoizomerice pot fi separate prin Metode uzule cunoscute specialiștilor în domeniu („Stereochemistry of Organic Compounds” by E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

"Enantiomeric pur", așa cum este utilizat aici, descrie un compus care este prezent sub formă de un singur enantiomer și care este descris în unități de exces enantiomic (ee). De preferință, în cazul în care compusul este prezent ca enantiomer, enantiomerul este prezent într-un exces enantiomic mai mare sau egal cu aproximativ 80%, mai preferabil fiind, într-un exces enantiomic mai mare sau egal cu aproximativ 90%, mai preferabil încă, într-un exces enantiomic mai mare sau egal cu aproximativ 95%, mai preferabil încă, într-un exces enantiomic 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", așa cum este utilizat aici, descrie un compus care este prezent ca un diastereomer 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 sau egal cu

5 aproximativ 80%, mai preferabil, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 90%, mai preferabil încă, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 95%, mai preferabil încă, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 98%, cel mai preferabil, într-un exces diastereomeric mai mare sau egal cu aproximativ 99%.

Prezenta invenție include, de asemenea, compuși marcați izotopic, care sunt identici cu

10 cei menționați în una dintre formulele prezentei invenții, doar 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 găsit în natură.

Compușii marcați izotopic, conform prezentei invenții, pot fi preparați în general prin Metode uzuale cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin procedee analoage celor descrise aici,

15 folosind un reactiv marcat izotopic potrivit în locul reactivului nemarcat folosit 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 . Unii compuși marcați izotopic ai prezentei invenții, de exemplu cei în care sunt încorporați izotopi radioactivi, sunt utili în cercetările de distribuire a

20 medicamentelor și/sau a substratului în țesuturi. Izotopii radioactivi de tritium, de exemplu, ^3H și carbon-14, de exemplu, ^{14}C , sunt în special preferați pentru facilitarea preparării și detectabilității lor. Substituirea cu izotopi, cum ar fi deuteriu, de exemplu, ^2H , poate prezenta anumite avantaje terapeutice, care rezultă din stabilitatea metabolică mai înaltă, de exemplu creșterea perioadei de înjumătățire în vivo sau cerințele reduse de dozare și, prin urmare, fiind preferați în anumite

25 circumstanțe.

Compușii marcați izotopic ai prezentei invenții pot fi preparați în general prin procedeele dezvoltate în Schemele și/sau Exemplele și Preparările, prezentate în continuare, prin substituirea unui reactiv nemarcat izotopic cu un reactiv marcat izotopic potrivit.

Compușii prezentei invenții, prevăzuți pentru utilizare farmaceutică, pot fi administrați ca

30 produse cristaline sau amorfe, sau ca amestecuri ale acestora. Aceștia pot fi obținuți, de exemplu, caampoane solide, pulberi, sau pelicule prin Metode, cum ar fi precipitarea, cristalizarea, liofilizarea, uscarea prin pulverizare, sau uscarea prin evaporare. De asemenea în acest scop poate fi folosită uscarea cu microunde sau frecvență radio.

Metode și utilizări terapeutice

Invenția se mai referă la Metode și utilizări terapeutice, care prevăd administrarea

35 compușilor prezentei invenții sau sărurilor farmaceutic acceptabile ale acestora, solitar sau în combinație cu alți agenți terapeutici sau agenți paliativi.

Intr-un aspect prezenta invenție se referă la o Metodă pentru tratamentul creșterii celulare anormale la un subiect, care prevede administrarea la subiect a unei cantități terapeutice eficiente de

40 un compus al invenției sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o Metodă pentru tratamentul creșterii celulare anormale la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități de un compus al invenției sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în combinație cu o cantitate de un agent anti-tumoral, sumele de care împreună sunt eficiente în tratarea creșterii celulare

45 anormale menționate. În unele astfel de realizări concrete agentul anti-tumoral este selectat din grupa 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, modifikatori de răspuns biologic, anticorpi, citotoxice, antihormoni și antiandrogeni.

Compușii prezentei invenții includ compușii cu oricare dintre formulele descrise aici și anume compușii cu formulele I, II, III, IV, IA, IB, IC, II-A, II-B, II-C, III-A, III-B, III-C, IV-A, IV-B, sau IV-C, în conformitate cu semnificațiile și definițiile prezentate aici, sau o sare

50 acceptabilă farmaceutic a acestora.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o Metodă pentru tratamentul creșterii celulare anormale la un subiect, care prevede administrarea la subiect a unei cantități de un compus al prezentei invenții sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, care este eficientă în

55 tratarea creșterii celulare anormale.

Intr-un alt aspect invenția se referă la o Metodă de inhibare a proliferării celulelor canceroase la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unui compus al prezentei invenții sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate eficientă pentru a inhiba

60 proliferarea celulară.

Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o Metodă de inhibare a invazivității celulelor canceroase la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unui compus, conform prezentei invenții, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate eficientă pentru a inhiba invazivitatea celulelor.

5 Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o Metodă de inducere a apoptozei în celulele canceroase la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unui compus al prezentei invenții, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate eficientă pentru a induce apoptoza.

10 Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la o Metodă de inducere a apoptozei la un subiect, care cuprinde administrarea la subiect a unei cantități terapeutice eficiente de un compus cu una dintre formulele descrise aici, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În realizările frecvente ale Metodelor, conform prezentei invenții, creșterea celulară anormală reprezintă cancer, în care cancerul menționat este selectat din grupa constând din cancer cu celule bazale, meduloblastom, cancer hepatic, rhabdomyosarcom, cancer pulmonar, cancer osos, 15 cancer pancreatic, cancer de piele, cancer al capului sau gâtului, melanom cutanat sau intraocular, cancer uterin, cancer ovarian, cancer rectal, cancer al regiunii anale, cancer de stomac, cancer de colon, cancer mamar, cancer uterin, carcinom al trompelor uterine, carcinom al endometriului, carcinom de cervix, carcinom de vagin, carcinom de vulvă, boala Hodgkin, cancer de esofag, cancer de intestin subțire, cancer al sistemului endocrin, cancer al glandei tiroide, cancer al glandei paratiroidale, cancer al glandei suprarenale, sarcom de țesut moale, cancer de uretră, cancer al penisului, 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), limfoame primare ale SNC, tumori ale măduvei spinării, gliome de trunchi cerebral, adenom pituitar sau o combinație de unul sau de mai multe 25 dintre cancerele menționate.

În unele realizări compuşii, conform prezentei invenții, sunt selectivi pentru forma mutantă a EZH2, astfel încât trimetilarea H3K27, care se asociază cu anumite tipuri de cancer, este inhibată. Metodele și utilizările menționate pot fi utilizate pentru a trata cancerul, inclusiv limfomul folicular și limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL).

30 Compuşii prezentei invenții sunt utili pentru tratamentul cancerelor, incluzând, de exemplu, tumorile, cum ar fi ale creierului, mamare, cervicale, colorectale, de endometru, esofagiene, gastrice/stomacale, de cap și gât, hepatocelulare, laringiene, pulmonare, orale, ovariene, de prostată, testiculare și carcinoamele tiroidiene și sarcoamele.

Termenul "cantitate terapeutic eficientă", așa cum este utilizată în prezentul context, se referă la acea cantitate de un compus administrat, care va ameliora într-o anumită măsură, una sau mai multe dintre simptomele tulburării, care urmează a fi tratată. Referitor la tratamentul cancerului, o cantitate terapeutic eficientă se referă la acea cantitate, care are efectul de a (1) reduce dimensiunea tumorii, (2) inhiba (adică, încetini într-o anumită măsură, de preferință de a stopa) metastazele tumorale, (3) inhiba într-o oarecare măsură (adică, încetini într-o anumită 40 măsură, de preferință de a stopa) creșterii tumorii sau invazivității tumorii și/sau (4) ameliora într-o anumită măsură (sau, de preferință, de a elimina) unul sau mai multe dintre semnele sau simptomele asociate cu cancerul.

Așa cum se utilizează aici, "subiect" se referă la un subiect uman sau animal. În anumite variante preferate subiectul este o ființă umană.

45 Termenul "tratare", în prezentul context, dacă nu se indică altfel, înseamnă inversarea, ușurarea, inhibarea evoluției sau prevenirea tulburării sau afecțiunii, la care se aplică asemenea termeni, sau a unui sau mai multor simptome ale unei asemenea tulburări sau afecțiuni. Termenul "tratament" în prezentul context, dacă nu este indicat altfel, se referă la actul de tratare, așa cum "tratare" este definit imediat mai sus. Termenul "tratare" include, de asemenea, tratamentul 50 adjuvant și neoadjuvant al unui subiect.

Termenii "creștere celulară anormală" și "tulburare hiperproliferativă" în prezenta invenție sunt utilizați interschimbabil.

"Proliferare celulară anormală", așa cum este utilizată aici, dacă nu este indicat altfel, se referă la o creștere celulară care este independentă de mecanismele normale de reglementare (de 55 exemplu, pierderea inhibiției de contact). Creșterea celulară anormală poate fi benignă (necanceroasă, sau malignă (canceroasă). Aceasta include creșterea anormală a: (1) celulelor tumorale (tumori), care arată creșterea exprimării EZH2; (2) celulelor benigne și maligne ale altor boli proliferative, în care EZH2 este supra-exprimată; (3) tumorilor care proliferază prin activarea aberantă a EZH2; și (4) celulelor benigne și maligne ale altor boli proliferative, în care apare 60 activarea aberantă a EZH2.

- În prezentul context "cancer" se referă la orice creștere malignă și/sau invazivă sau la tumoră cauzată de proliferarea celulară anormală. Așa cum se utilizează aici "cancer" se referă la tumorile solide, numite după tipul de celule care le formează, cancerul de sânge, de măduvă osoasă sau de sistem limfatic. Exemplele de tumori solide includ, dar nefiind exhaustive, sarcoame și
- 5 carcinoame. Exemplele de cancere ale sangelui includ, dar nefiind exhaustive, leucemii, limfoame și mielom. Termenul "cancer" include, dar nefiind exhaustiv, un cancer primar care provine dintr-un loc specific în organism, un cancer metastatic care s-a extins de la locul în care a început în alte
- 10 părți ale corpului, o recurență de cancer primar inițial după remisiune și un al doilea cancer primar, care este un nou cancer primar la o persoană cu antecedente de cancer anterioare de un tip diferit de acesta din urmă. Compușii prezentei invenții inhibă EZH2 și, astfel, toți sunt adaptați pentru
- utilizare terapeutică ca agenți antiproliferativi (de exemplu, cancer) sau agent antitumoral (de exemplu, cu efect împotriva tumorilor solide) la mamifere, în special la oameni. În particular, compușii prezentei invenții sunt utili în prevenirea și tratamentul unei diversități de tulburări hiperproliferative umane, incluzând atât creșterea malignă, cât și benignă a celulelor anormale.
- 15 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
- 20 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), cancerului pulmonar non-microcelular (NSCLC), carcinomului bronhogenic (cu celule scuamoase, cu celule mici nediferențiate, cu celule mari nediferențiate, adenocarcinomul), carcinomului alveolar
- 25 (bronhiolar), adenomului bronșic, sarcomului, limfomului, hamartomului condromatos, mezoteliomului;
- 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,
- 30 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 [nefroblastomul], limfomul, leucemia), vezicii urinare și/sau uretrei (cum ar fi carcinomul cu celule scuamoase, carcinomul cu celule de tranziție, adenocarcinomul), prostatei (adenocarcinomul, sarcomul), testiculelor (cum ar fi seminomul, teratomul, carcinomul embrionar, teratocarcinomul, coriocarcinomul, sarcomul, carcinomul cu celule interstițiale, fibromul, fibroadenomul, tumorile adenomatoide, lipomul);
- 40 ficatului, de exemplu, hepatomului (carcinom hepatocelular), colangiocarcinomului, hepatoblastomului, 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, sarcomului osteogenic (osteosarcomul), fibrosarcomului,
- 45 histiocitomului, condrosarcomului, sarcomului Ewing, limfomului malign (sarcomul celular reticular) mielomului multiplu, cordonului cu celule gigante tumorale maligne, osteocronfromului (exostoze osteocartilaginoase), condromului benign, condroblastomului, condromixofibromului, osteomului osteoid și tumorilor cu celule gigante;
- sistemului nervos, cum ar fi, neoplasme ale sistemului nervos central (SNC), limfomul
- 50 primar SNC, cancerul craniului (osteomul, hemangiomul, granulomul, xantomul, osteitis deformans), meningelui (meningiomul, meningiosarcomul, gliomatosis), cancerul cerebral (astrocitomul, meduloblastomul, gliomul, ependimomul, germinomul [pinealomul], glioblastomul multiform, oligodendrogliomul, neurinomul, retinoblastomul, tumorile congenitale), neurofibromul măduvei spinării, meningiomul, gliomul, sarcomul);
- 55 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,
- 60 sarcomul botrioid (rabdomiosarcomul 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 cheloidale;

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 concret, exemplele de „cancer”, când sunt utilizate 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 EZH2 împreună în așa mod, încât compusul să poată afecta activitatea EZH2 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 activ, 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 unui asemenea compus activ pentru tratamentul sensibilității la indivizi.

5 Astfel, un specialist în domeniu va aprecia, în baza unei dezvoltări 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.

10 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
15 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.

25 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 corporală de 70 kg, aceasta s-ar ridica de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 7
30 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.

35 Formulări și căi de administrare

Așa cum este utilizat aici, un "purător farmaceutic acceptabil" se referă la un purător sau diluant care nu provoacă iritație semnificativă unui organism și nu abrogă activitatea biologică și proprietățile compusului administrat.

40 Purătorul farmaceutic acceptabil poate cuprinde orice purător sau excipient farmaceutic convențional. Alegerea purătorului 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
50 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 polietilenglicoli macromoleculari. 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
55 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.

60 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. Adicional 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, rășini 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 polisorbitat 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, lubrifianti, 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. Lubrifiantii 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 6,106,864). 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 cu 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 apirogenă.

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, ținută și programată.

Compușii, conform invenției, pot fi administrați, de asemenea, intranasal 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), 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 intranasală 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 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 micrometri). 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 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, zaharoză și trehaloză.

O formulare de soluție potrivită pentru utilizare într-un atomizor, utilizând electrohidrodinamica, pentru a produce o ceață fină poate conține de la 1 μg la 20 μg de compus, conform invenției, pentru o 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 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 utilizând, de exemplu, poli (acid DL-lactic-coglicolic (PGLA)). Formulările cu eliberare modificată includ eliberare întârziată, prelungită, în impulsuri, controlată, ținută și programată.

În cazul inhalatoarelor cu pulbere uscată și aerosoli, unitatea de dozare este determinată cu o supapă 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 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, ținută și programată.

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 fi acidul poliacrilic 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, ținută sau programată.

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.

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, ciclodextrina 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).

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.

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 familial utilizat pentru ambalarea tabletelor, capsulelor, etc.

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 combinare

În prezentul context termenul "terapia de combinare" 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 succesiv, 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 de VEGFR, inhibitori de TIE-2, inhibitori ai PDGFR, inhibitori de angiopoietină, inhibitori de PKC β , COX-2 (ciclooxigenază 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 antiangiogenează includ enzastaurin (LY 317615), midostaurină (CGP 41251),
5 perifosin (KRX 0401), teprenon (Selbex™) și UCN 01 (Kyowa Hakko).

Alte exemple de agenți antiangiogenează, care pot fi utilizați în combinație cu un compus, conform prezentei invenții și compozițiile farmaceutice ale invenției, includ celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dinastat™), deracoxib (SC 59046), Lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC 58125 (Pharmacia) și etoricoxib (Arcoxia™).

Alți agenți antiangiogenează includ: exisulind (Aptosin™), salsalat (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofen (Motrin™), ketoprofen (Orudis™), nabumetonă (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxen (Aleve™, Naprosin™), diclofenac (Voltaren™), indometacin (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac (Lodine™), ketorolac (Toradol™) și oxaprozin (Daypro™).

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

Alți agenți antiangiogenează includ: acitretin (Neotigason™), plitidepsin (aplidina™), cilengtind (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, inhibitorii ai tirozin kinazei sau inhibitorii ai serin/treoninkinazei) și inhibitorii ai ciclului celular. În special, inhibitorii de transducție a semnalului includ, de exemplu, inhibitorii ai farnesil protein transferazei, inhibitorii ai EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan Erb, inhibitorii ai IGF1R, inhibitorii ai MEK, c-Kit, FLT-3, K-Ras, inhibitorii ai PI3 kinazei, inhibitorii ai JAK, inhibitorii ai STAT, inhibitorii ai Raf kinazei, inhibitorii ai Akt, inhibitorii ai mTOR, inhibitorii ai p70s6 kinazei, inhibitorii 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 includ: PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosin (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (vaccin contra cancerului 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 (Globelimmune).

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

Prezența invenției se referă la utilizarea compuşilor, 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 topoizomerazei I, derivații de camptotecină, inhibitori ai topoizomerazei 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, hidrocortizon 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 reducere a densității proteinelor receptoare selective estrogenice (SERD, cum ar fi fulvestrant), exemestan (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestan, fadrozol, letrozol (Femara), agonști ai hormonului eliberator de gonadotropină (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 hidroxicamic (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipeptidă (FR901228 sau FK228), G2M-777, MS-275, pivaloiloximetil butirat și PXD-101; Onconase (rarnpimase), 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, dacarbazine, 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 inhibitori ai dihidrofolat reductazei (cum ar fi metotrexat și NeuTrexin (glucuronat trimetresat)), antagoniști ai purinei (cum ar fi 6-mercaptopurin ribosid, mercaptopurina, 6-tioguanină, cladribin, clofarabin (Clolar), fludarabin, nelarabin și raltitrexed), antagoniști ai pirimidinei (cum ar fi 5-fluorouracil (5-FU), Alimta (disodiu premetrexat, 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 etinilcitidină) 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 (TELCYTAT™), DMXAA (Antisoma), acidul ibandronic, L-asparaginază, pegaspargază (Oncaspar™), Efaproxiral

(EFAPROXIN™ - radioterapie)), bexaroten (Targretin™), Tesmilifen (DPPE - sporește eficacitatea citotoxicelor)), Theratope™ (Biomira), tretinoin (Vesanoid™), tirapazamină (Trizaone™), motexafin gadoliniu (Xcytrin™) Cotara™ (mAb) și NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamă-paclitaxel (Xyotax™) și combinații ale acestora.

5 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), Pravastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc), Simvastatin (Zocor, Merck Inc), Fluvastatin (Lescol, Novartis), Cerivastatin (Baycol, Bayer), Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niacin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib și combinații ale acestora.

15 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, vinorelbina, exemestan, letrozol și anastrozol.

20 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 25 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), 30 Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacilul Calmette Guérin (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), 35 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, ixabepilone, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abegrin), mitomicină, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatin (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, 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, 45 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.

55 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.

5 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 disodium (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbin, Irinotecan, Etoposid, Vinblastină, sunitinib (Sutent™) și Paraplatin (carboplatin), în care cantitatea de agent activ împreună cu cantitățile de agenți anticancer asociați este eficient în tratarea cancerului pulmonar.

Metode de sinteză

15 Compușii, conform prezentei invenții, sunt preparați în conformitate cu metodele uzuale, prezentate în exemple în continuare, și modificările acestora, cunoscute specialiștilor în domeniu. Au fost demonstrate diferite căi de formare a diferitor lactame fuzionate. O cale generală de preparare a compușilor, conform prezentei invenții, implică extinderea ciclului unui inel de oxim cu 5 membri pentru a oferi un inel de lactamă cu 6 membri printr-o rearanjare Beckman (Metoda A). În mod similar, un inel de oxim cu 6 membri ar putea fi supus expansiunii cu formarea unui inel de lactamă cu 7 membri. Grupa funcțională suplimentară pe precursorul lactamic poate fi modificată prin manipulări uzuale pentru grupele funcționale, cum ar fi etapele de protejare/deprotejare, de alchilare, acilare, activare sau de cuplare. Alternativ, substituția dezirabilă poate fi instalată pe inelul aromatic fuzionat la lactamă înainte de extinderea ciclului (de exemplu, 25 Metoda C). Indiferent de ordinea etapelor, fragmentul piridinonă poate fi instalat prin alchilarea atomului de azot lactamic în condiții standard. În unele variante poate fi dezirabilă modificarea substituenților pe inelul aromatic fuzionat ca urmare a instalării piridinonei (de exemplu, Metodele B și D).

O cale alternativă pentru prepararea materiilor prime de lactamă fuzionate implică rearanjarea N-oxizilor chinolinei sau izochinolinei până la lactamele nesaturate corespunzătoare (de exemplu, Metodele E și I). Reducerea, de exemplu, prin hidrogenare, furnizează lactama saturată, care poate fi modificată pentru a instala fragmentul de piridinonă și grupa funcțională dezirabilă pe inelul aromatic fuzionat, cum s-a prezentat anterior. În unele cazuri este dezirabilă instalarea unei grupe funcționale reactive, cum ar fi o halogenură de aril sau triflatul pe inelul aromatic fuzionat. Astfel de grupe pot fi utilizate ca grupe funcționale potrivite în diferite reacții de cuplare pentru instalarea grupelor suplimentare substituente.

De exemplu, în Metoda F, rearanjarea Curtius a unui acilazide intermediare instalează o grupă funcțională amino Boc-protejată. O astfel de grupă ar putea fi utilizată în reacțiile de cuplare, de exemplu, cu compușii carbonil activați cu obținerea produselor acilate. Grupa aril amino deprotejată poate fi, de asemenea, transformată într-o varietate de alte grupe funcționale prin intermedierea unui ion de aril diazoniu. De exemplu, formarea ionului de diazoniu utilizând NaNO_2 în prezența CuBr rezultă cu o bromură de aril intermediară (Metoda F). Reacția unui astfel de ioni de diazoniu cu alte săruri de cupru, de exemplu, CuCl sau CuCN , ar fi de așteptat să furnizeze substituenți de clor sau ciano, respectiv. Ionii de diazoniu pot fi transformați în ioduri sau fluoruri prin reacția cu KI sau HBF_4 , sau fenoli prin reacția cu H_2O și un acid tare, cum ar fi H_2SO_4 la temperatură înaltă. În alte Metode o halogenură de aril poate fi instalată utilizând condiții de halogenare cunoscute. În Metoda L o bromură de aril este instalată prin reacția unui compus intermediar fenolic cu NBS. În funcție de celelalte grupe funcționale prezente, halogenările aromatice pot fi efectuate folosind diferite surse de halogen electrofil (de exemplu, Br_2 , I_2 , Cl_2 , 50 NBS, INS, NCS) sau prin halogenarea Friedel-Crafts, etc.

Halogenura de aril intermediară poate fi utilizată pentru cuplarea încrucișată, folosind o varietate de reacții mediate de metale. Așa cum se arată în Metodele F și P, cuplarea Suzuki cu acizi aril boronici sau esteri aril boronici poate fi folosită pentru a forma legături aril-aril. În mod similar, bromura de aril poate fi utilizată într-o varietate de alte reacții de cuplare încrucișată, cum ar fi reacțiile Stille sau Sonigashara. În unele cazuri o halogenură de aril poate fi încorporată în materiile prime inițiale (de exemplu, Metoda I) și poate fi utilizată în reacții similare.

Alte grupe funcționale reactive de pe inelul de aril fuzionat pot fi modificate prin transformări standard ale grupelor funcționale. De exemplu, un substituent ester poate fi hidrolizat și cuplat cu amine, așa cum se arată în Metoda G. Alternativ, esterul sau acizii pot fi reduși la alcoolii, sau transformați în cetone sau aldehide. Astfel de grupe pot suporta modificări ulterioare. De exemplu, alcoolii intermediari pot fi alchilați pentru a obține grupe alchiloxi sau benziloxi.

Alcoolii pot fi, de asemenea, transformați în grupe care pleacă (de exemplu, mesilat, tosilat, halogenură), care pot fi înlocuite cu nucleofili, cum ar fi amine, tioli, alcoxizi, fenoxizi, etc., sau supus reacției Mitsunobu sau altor reacții, extinzând semnificativ diversitatea grupelor, care pot fi instalate. În mod similar, cetonele sau aldehidele pot fi supuse unor reacții de adiție nucleofilă, alchilări reductive, etc..

Căi suplimentare de formare a lactamelor fuzionate sunt prezentate în Metodele H și J. În fiecare caz o grupă alchilamino mascată de o lungime corespunzătoare este instalată pe orto atomul de carbon la un ester carboxilat pe inelul de aril. Deprotejarea grupei amine și grupelor ester face posibilă ciclizarea intramoleculară cu obținerea lactamei fuzionate. În mod similar, în Metoda U, un inel de lactamă cu cinci membri se formează prin N-alchilarea unui 2-(brommetil) benzoat ester cu o piridin-2(1H)-onă aminometil substituită corespunzător, urmată de lactamizare. În Metoda V inelul lactamic este generat prin reducerea unui 2-cianometil-benzoat ester formand 2-aminometil-benzoat ester, care suferă de asemenea lactamizare.

O diversitate de căi de sinteză sunt prevăzute pentru prepararea compușilor de benzoxazepină, incluzând, de exemplu, formarea legăturilor de carbon-oxigen sau de carbon-azot în Metoda K, o ciclizare intramoleculară Mitsunobu fiind utilizată pentru a forma inelul de oxazepină prin instalarea unei legături între un oxigen fenolic și un alcool activat în grupa care pleacă. În Metodele L și M, legătura lactamă.amida este formată prin reacția unei amine cu un derivat de acid benzoic activat. În Metoda N și Q inelul de oxazepină este format prin ciclizarea catalizată cu o bază a N-hidroxietyl fluorbenzamidei intermediare. Metoda O prezintă o altă cale, care implică lactamizarea catalizată cu acidul Lewis a unei amine secundare pe benzoat. În Metoda R inelul de oxazepină este format prin lactamizare catalizată cu o bază a unui derivat de 2-aminoetoxi substituit aromatic, care poartă un orto carboxilat. Astfel de compuși pot fi ulterior funcționalizați, de exemplu, prin cuplarea Suzuki (Metoda P), sau în mod analog cu manipulările cu grupele funcționale deja descrise aici.

În unele Metode o lactamă intermediară adecvată poate fi ușor disponibilă și poate fi modificată pentru a instala grupele substituente potrivite (de exemplu, Metodele S, T și W). În particular, atomul de azot al unei lactame poate fi modificat prin N-alchilare cu o piridin-2(1H) - onă protejată adecvat, cum ar fi 2-benziloxi-3-clormetil-4,6-dimetil-piridină, care poate fi deprotejată pentru a obține piridin-2(1H)-onă substituită.

Acestea și alte Metode sunt exemplificate în prepararea exemplurilor prezentate în continuare. Se va înțelege de către specialiștii în domeniu că selectarea materialelor și ordinea particulară a etapelor, inclusiv, de exemplu, formarea inelului lactamic, instalarea sau manipularea diverselor grupe substituente pe lactama fuzionată sau precursorii acesteia și instalarea fragmentului de piridinonă, poate fi variată prin selectarea unei strategii de sinteză potrivită.

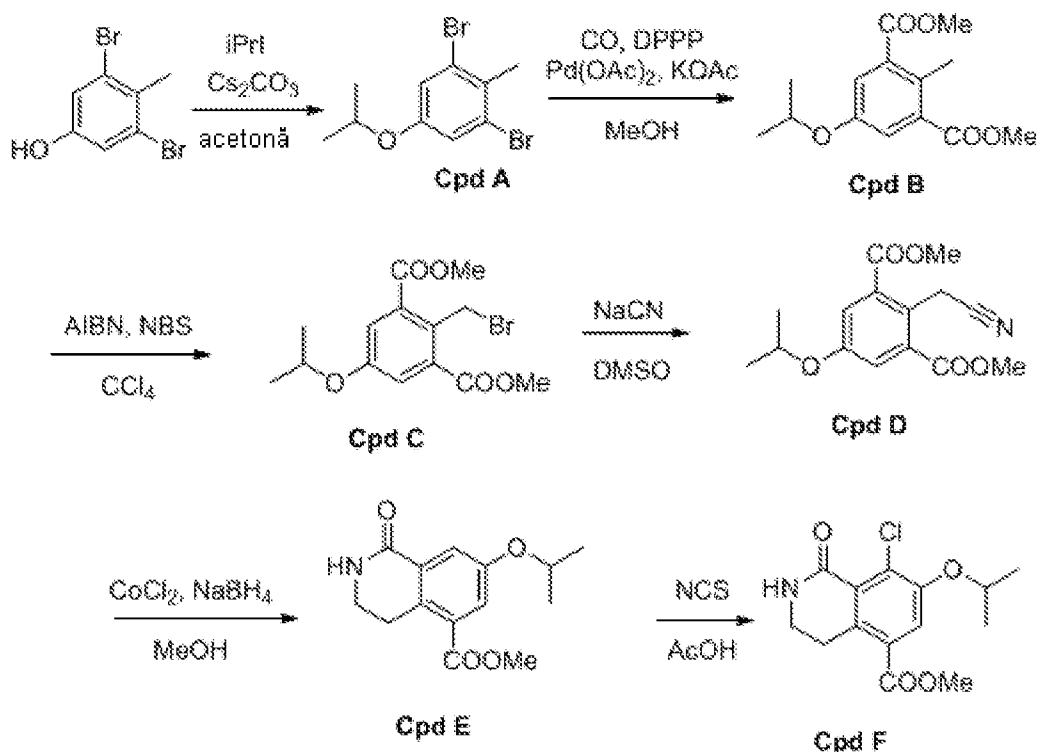
Exemple de sinteză sunt prezentate în Exemplele și în tabelele 1 și 2 în continuare. Valorile EZH2 IC₅₀ (μM) pentru WT EZH2 și Mutantul Y641N EZH2 sunt prezentate în tabelul 3 pentru compușii din exemplele invenției.

În exemple sunt folosite următoarele abrevieri: "Ac" înseamnă acetyl, "AcO" sau "Oac" înseamnă acetoxi, "AC₂O" înseamnă anhidridă acetică, "ACN" sau "MeCN" înseamnă acetonitril, "AIBN" înseamnă azobisisobutironitril, "BOC", "Boc" sau "boc" înseamnă N-terț-butoxicarbonil, "Bn" înseamnă benzil, "BPO" înseamnă dibenzoil peroxid, "Bu" înseamnă butil, "iBu" înseamnă izobutil, "SBU" înseamnă sec-butil, "tBu" înseamnă terț-butil, "tBuOK" sau "KOtBu" înseamnă terțbutoxid de potasiu, "CDI" înseamnă carbonildiimidazol, "DCM" (CH₂Cl₂) înseamnă clorură de metilen, "DEAD" înseamnă dietil azodicarboxilat, "DIAD" înseamnă diizopropil azodicarboxilat, "DIPEA" sau "DIEA" înseamnă diizopropil etil amină, "DBU" înseamnă 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ena, "DIBAL-H" înseamnă hidrură de diizobutilaluminu, "DMA" înseamnă N, N-dimetilacetamidă, "DMAP" înseamnă 4-dimetilaminopiridină, "DME" înseamnă dimetoxietan, "DMF" înseamnă NN-dimetil formamidă, "DMS" înseamnă dimetilsulfură, "DMSO" înseamnă dimetilsulfoxid, "dppf" înseamnă (difenilfosfin)ferocen, "DPPP" înseamnă 1,3-bis(difenilfosfin) propan, "Et" înseamnă etil, "EtOAc" înseamnă acetat de etil, "EtOH" înseamnă etanol, "HATU" înseamnă hexafluorfosfat de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluroniu, "HOAc" sau "AcOH" înseamnă acid acetic, "i-Pr" sau "Pr" înseamnă izopropil, "IPA" înseamnă alcool izopropilic, "KHMDS" înseamnă hexametildisilazidă de potasiu (bis(trimetilsilil)amidă de potasiu), "LiHMDS" înseamnă hexametildisilazidă de litiu (bis(trimetilsilil)amidă de litiu), "mCPBA" înseamnă acid meta-clorperoxi-benzoic, "Me" înseamnă metil, "MeOH" înseamnă metanol, "Ms" înseamnă metansulfonat (denumit în mod obișnuit "mesilat"), "MTBE" înseamnă metil t-butil eter, "NBS" înseamnă N-bromsuccinimidă, "NCS" înseamnă N-clorosuccinimidă, "INS" înseamnă N-iodsuccinimidă, "NMM" înseamnă N-metilmorfolină, "NMP" înseamnă 1-metil-2-pirolidinonă, "Ph" înseamnă fenil, "RuPhos" înseamnă 2-diciclohexilfosfin-2', 6'-diizopropoxybiphenyl, "Selectfluor" înseamnă clormetil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]bis

octan(tetrafluor-borat), "TEA" înseamnă trietil amină, "TFA" înseamnă acid trifluoracetic, "Tf" înseamnă trifluormetansulfonat (uzual numită "triflat"), "THF" înseamnă tetrahidrofuran, "TMS" înseamnă trimetilsilil, "TMSA" înseamnă trimetilsililazidă, "TsCl" înseamnă clorură de toluensulfonil (denumit în mod obișnuit "tosilat"), "CLS" înseamnă cromatografie a lichidelor supercritică, "CSS" înseamnă cromatografie în strat subțire, "Rf" se referă la fracția de retenție, "~" înseamnă aproximativ, "rt" înseamnă temperatura camerei, "h" înseamnă ore, "min" înseamnă minute, "echiv." înseamnă echivalenți.

Prepararea compușilor intermediari sintetici

Compusul: Metil 8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxilat



Un amestec de 3,5-dibrom-4-metil-fenol (11.2 g, 42.1 mmol), 2-iodopropan (8.50 ml, 85.0 mmol), carbonat de potasiu (17.5 g, 126 mmol) și DMF anhidru (100 ml) se agită la 80°C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se distribuie între eter (300 ml) și apă (300 ml). Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină saturată (2 x 300 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se obține 1,3-dibrom- 5-izopropoxi-2-metil-benzen (**Cpd A**, 12.8 g, randamentul 99%) sub formă de un ulei.

La o soluție de 1,3-dibrom-5-izopropoxi-2-metil-benzen (**Cpd A**, 12.8 g, 41.6 mmol) in $MeOH$ (250 ml) într-un balon Parr cu volumul de 500ml se adaugă $KOAc$ (20.0 g, 204 mmol), $DPPP$ (1.25 g, 3.03 mmol) și $Pd(OAc)_2$ (532 mg, 2.38 mmol). Balonul se etanșează, se purjează cu azot (3x) și CO (4x), se umple cu CO (160 psi) și se încălzește la 100°C. Presiunea internă crește până la 190-200 psi după încălzire. După încălzire la 100°C peste noapte amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei. Vasul se ventilează și se purjează cu azot (2x). Precipitatele se filtrează printr-un tampon CELITE® și se spală cu $MeOH$. Reziduul format se distribuie între acetat de etil (300 ml) și apă (300 ml). Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină saturată (1 x 300 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se obține dimetil esterul acidului 5-izopropoxi-2-metil-izoftalic (**Cpd B**, 10.9 g, randamentul 99%) sub formă de un ulei.

La o soluție de dimetil ester al acidului 5-izopropoxi-2-metil-izoftalic (**Cpd B**, 14.5 g, 54.5 mmol) in CCl_4 (250 ml) se adaugă NBS (11.2 g, 60.0 mmol). După agitarea amestecului 85°C timp de 5 minute, se adaugă $AIBN$ (2.69 g, 16.4 mmol). Amestecul de reacție format se agită la 85°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție se răcește într-o baie de gheață și precipitatele se filtrează și se aruncă. Filtratul format se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe

coloană (0-40%, EtOAc/heptani), se obține dimetil esterul acidului 2-brommetil-5-izopropoxi-izoftalic (**Cpd C**, 17.5 g, randamentul 93%) ca un ulei transparent, care se solidifică la ședere.

La o soluție de dimetil ester al acidului 2-brom metil-5-izopropoxi-izoftalic (**Cpd C**, 17.4 g, 50.5 mmol) în DMSO (200 ml) se adaugă NaCN (3.71 g, 75.7 mmol) în H₂O (20 ml). Amestecul de reacție format se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție se toarnă în apă (500 ml) și se extrage cu acetat de etil (2 x 300 ml). Fazele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (1 x 300 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-40%, EtOAc/heptani), se obține dimetil 2-(cianometil)-5-(propan-2-iloxi)benzen-1,3-dicarboxilat (**Cpd D**, 12.8 g, randamentul 87%) ca un ulei transparent, care se solidifică la ședere.

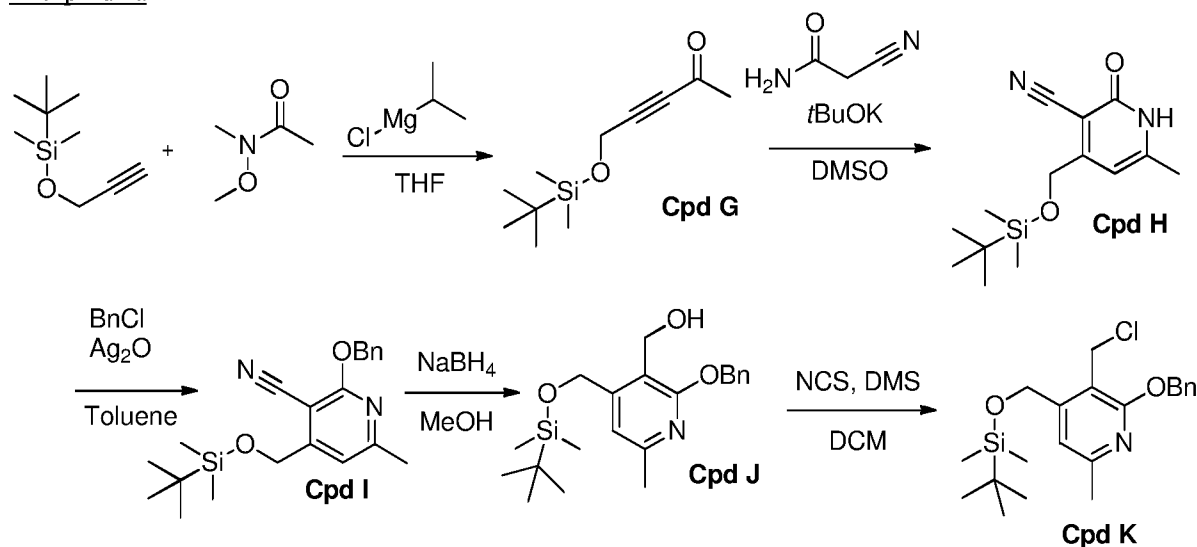
Dimetil 2-(cianometil)-5-(propan-2-iloxi)benzen-1,3-dicarboxilat (**Cpd D**, 1.04 g, 3.57 mmol) și hexahidrat clorură de cobalt(II) (2.56 g, 10.7 mmol) se dizolvă în MeOH (60 ml) și se răcește într-o baie de gheață. În porții se adaugă NaBH₄ (853 mg, 21.4 mmol) și amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 0.5 ore. La amestecul de reacție se adaugă NH₄Cl (apocasă sat., 25 ml), H₂O (25 ml) și EtOAc (50 ml). Soluția se lasă la temperatura camerei peste noapte. Substanțele solide reziduale se filtrează și stratul apos se extrage cu EtOAc (3 x 50 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (1 x 50 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-60%, EtOAc/heptani), se obține metal-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxilat (**Cpd E**, 644 mg, randamentul 69%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 1.35 (s, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 3.35 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 3.52 (td, J=6.57, 3.03 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.61 - 4.72 (m, 1 H) 5.91 (br. s., 1 H) 7.62 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=3.03 Hz, 1 H); MS 264.1 [M+H].

La o soluție de metil 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxilat (**Cpd E**, 400 mg, 1.52 mmol) în AcOH (5 ml) se adaugă NCS (416 mg, 3.04 mmol). Amestecul de reacție se agită la 100°C peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se diluează cu H₂O și NaHCO₃ (apocasă sat.). Stratul apos se extrage cu EtOAc și stratul organic se purifică prin cromatografia pe coloană (50% EtOAc/heptani), se obține compusul din titlu (**Cpd F**, 180 mg, 40%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 1.40 (s, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 3.27 - 3.36 (m, 2 H) 3.37 - 3.47 (m, 2 H) 3.88 - 3.95 (m, 3 H) 4.62 (dt, J=12.07, 6.13 Hz, 1 H) 6.06 (br. s., 1 H) 7.61 (s, 1 H); SM 298.0 [M+H].

Compusul K : 2-(benziloxi)-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-(clormetil)-6-metilpiridină



35

La -40°C la o soluție de *tert*-butil(dimetil)(prop-2-in-1-iloxi)silan (1.70 g, 10 mmol) în TF (6 ml) se adaugă în picături *i*PrMgCl·LiCl (8.46 ml, 11 mmol) menținând temperatura internă sub -20°C. O soluție de *N*-metoxi-*N*-metilacetamidă (1.13 g, 11.0 mmol) în TF (4 ml) se răcește până la -10°C și soluția de alchină se adaugă la soluția de amida Weinreb printr-o canulă. Amestecul de reacție se agită la -10°C timp de 10 minute. Amestecul de reacție se toarnă într-un amestec de NH₄Cl saturat și gheață. Stratul apos se extrage cu EtOAc. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă cu Mg₂SO₄, se filtrează, apoi se concentrează sub vid, se obține 5-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}pent-3-in-2-ona (**Cpd G**, 1.5 g, 64%) sub formă de un ulei.

40

La 0°C la o soluție de 2-cianoacetamidă (1.74g, 20.7 mmol) și tBuOK (2.32g, 20.7 mmol) în DMSO (48 ml) se adaugă în picături 5-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}pent-3-in-2-onă (**Cpd G**, 4.4 g, 21.0 mmol). Amestecul de reacție devine portocaliu aprins. Amestecul de reacție se agită timp de 2 ore la 0°C, apoi se stinge cu NH₄Cl (apoasă sat.) și se diluează cu apă cauzând precipitarea substanțelor solide. Substanțele solide se colectează prin filtrare și se usucă sub vid, se obține 4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}metil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitril (**Cpd H**, 5.0 g, 86%) sub forma unei substanțe solide de culoare cafenie.

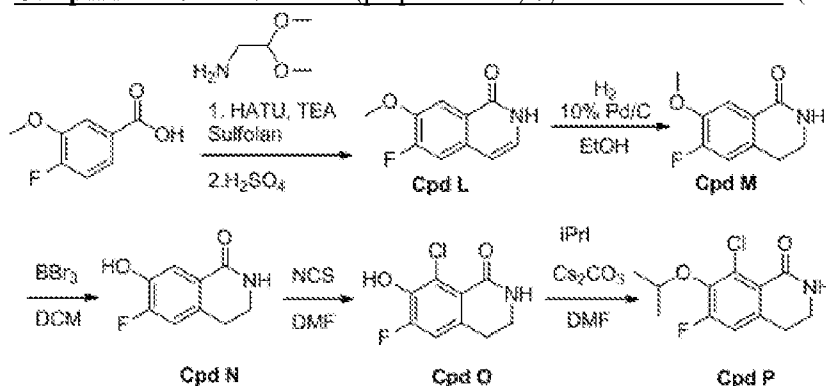
Un amestec de 4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}metil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitril (**Cpd H**, 6.6 g, 24 mmol), Ag₂O (6.3 g, 27 mmol) și clorură de benzil (4.1 g, 33 mmol) în toluen (79 ml) se încălzește la 100°C timp de 21 ore. Amestecul de reacție se filtrează prin CELITE®, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (0-30%, EtOAc/heptane), se obține 2-(benziloxi)-4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}metil-6-metilpiridin-3-carbonitril (**Cpd I**, 6.5 g, 74%) sub forma unei substanțe solide de culoare cafenie.

La 0°C la o soluție de 2-(benziloxi)-4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}metil-6-metilpiridin-3-carbonitril (**Cpd I**, 1.0 g, 2.8 mmol) în MeOH (5 ml) se adaugă NaBH₄ (81 mg, 2.1 mmol). Amestecul de reacție se lasă cu agitare la temperatura camerei pentru 24 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, se obține [2-(benziloxi)-4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}metil-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd J**, 147 mg, randamentul 14%) sub forma unei substanțe solide.

La 0°C la o soluție de NCS (70.2 mg, 0.515 mmol) în DCM (2 ml) se adaugă DSM (34.9 mg, 0.562 mmol). Amestecul de reacție se răcește până la -40°C, apoi se adaugă în picături o soluție de [2-(benziloxi)-4-{{terț-butil(dimetil)silil}oxi}metil-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd J**, 175 mg, 0.468 mmol) în DCM (1 ml) menținând temperatura internă sub -30°C. După finalizarea adiecției amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită timp de 3 ore. Amestecul de reacție se spală cu o soluție salină saturată, se usucă cu MgSO₄, se filtrează, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (0-30% EtOAc/heptane), se obține compusul din titlu (**Cpd K**, 120 mg, 65%) sub formă de un ulei.

¹H RMN (400MHz, cloroform-d) δ 7.50 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); SM 392 [M+H].

Compusul P : 8-clor-6-fluor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



O soluție de acid 4-fluor-3-metoxibenzoic (1.30 g, 7.64 mmol) și TEA (1.25 ml, 8.97 mmol) în sulfolan (6.0 ml) se tratează cu HATU (3.25 g, 8.55 mmol). Peste 10 minute se adaugă dimetilacetal aminoacetaldehidă (0.925 ml, 8.58 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul de reacție se tratează apoi cu H₂SO₄ conc. (15 ml) și se agită la 60°C timp de 2 zile. Amestecul de reacție se toarnă pe gheață și se ajustează până la pH~4 cu 10M NaOH (~55ml). Precipitatul se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă sub vid, se obține 6-fluor-7-metoxiizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd L**, 1.32 g, 89%) sub formă de pulbere albă.

Suspensia de 6-fluor-7-metoxiizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd L**, 0.531 g, 2.75 mmol) și 10% Pd/C în EtOH (20 ml) se agită viguros sub un strat de H₂ (balon) la temperatura camerei timp de 2 zile. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează sub vid, se obține 6-fluor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd M**, 430 mg, 80%) sub formă de pulbere albă.

La 0°C la o soluție de 6-fluor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Cpd M**, 0.428 g, 2.19 mmol) în DCM (15 ml) se adaugă tribromură de bor (1.0M în DCM, 6.00 ml, 6.00 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 1 oră, apoi amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. După agitare timp de 4 ore, se adaugă apă (25 ml) și EtOAc (100 ml)

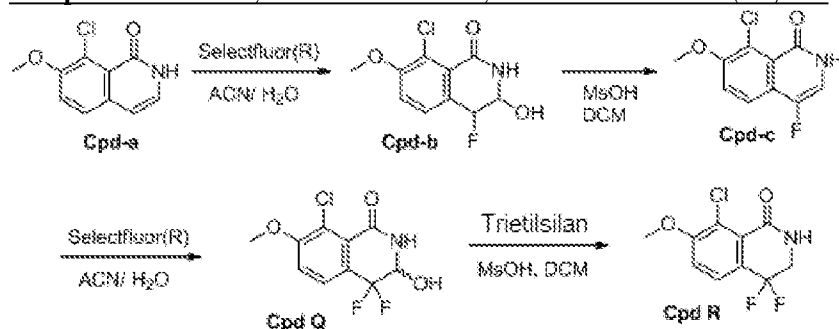
și amestecul se agită viguros. Straturile se separă și stratul organic se filtrează și se concentrează sub vid, se obține 6-fluor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd N**, 355 mg, 89%).

La o soluție de 6-fluor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd N**, 0.110 g, 0.607 mmol) în DMF (1 ml) se adaugă *n*-clorsuccinamidă (0.0780 g, 0.584 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 6 ore. Amestecul de reacție se diluează cu apă și soluția se extrage cu DCM (x 3). Straturile organice combinate se concentrează sub vid, se obține 8-clor-6-fluor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd O**, 131 mg, 100%) sub formă de un ulei transparent.

La o soluție de 8-clor-6-fluor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd O**, 131 mg, 0.607 mmol) în DMF (3.0 ml) se adaugă carbonat de cesiu (0.210 g, 0.645 mmol) și iodură de izopropil (0.0850 ml, 0.850 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 20 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc și se spală cu apă (2 X) și o soluție salină saturată. Stratul organic se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (40-100% EtOAc/heptan), se obține compusul din titlu (**Cpd P**, 62 mg, 40%) sub formă de o substanță solidă albă.

SM 258 [M+H].

Compusul R: 8-clor-4,4-difluor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă



La o soluție de **Cpd-a** (0.451 g, 2.15 mmol) în acetonitril (25 ml) se adaugă apă (0.30 ml) și ditetrafluorborat de 1-(clormetil)-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan. (0.831 g, 2.35 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 72 ore. Amestecul de reacție se toarnă în acetat de etil și se spală cu 1:1 apă/soluție salină saturată și apoi cu o soluție salină saturată. Stratul de acetat de etil se concentrează și pulberea galbenă deschis formată (**Cpd-b**) se dizolvă în diclormetan (15 ml) și se tratează cu acid metilsulfonic (0.90 ml, 14 mmol). Peste 3 ore la temperatura camerei amestecul de reacție se diluează cu diclormetan și se spală cu NaHCO₃ apos sat. Stratul de diclormetan se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează, se obține **Cpd-c** (0.269 g, 56%) sub forma unei pulbere oranj pală.

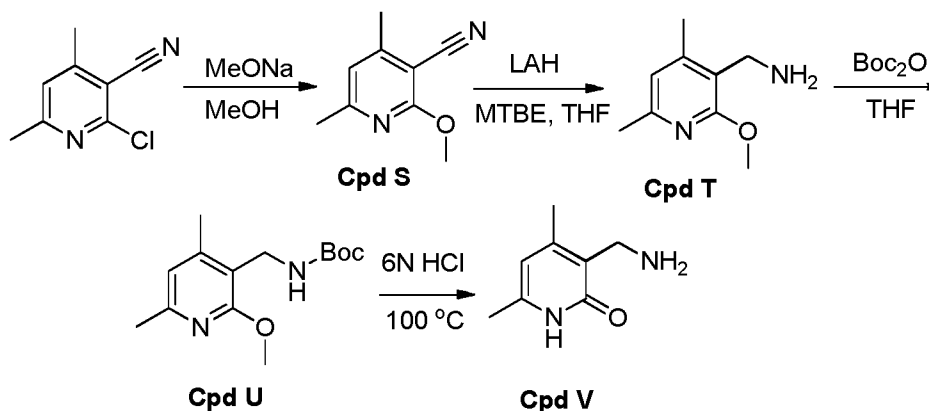
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (br. s., 1H), 7.62 (s, 2H), 7.15 (t, J=5.68 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); SM 228 [M + H]⁺.

La o soluție de 8-clor-4-fluor-7-metoxiizochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd-c**, 0.267 g, 1.17 mmol) în acetonitril (15 ml) se adaugă apă (1.0 ml) și 1-(clormetil)-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan ditetrafluorborat (0.505 g, 1.43 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore și apoi se concentrează sub vid. Reziduul brut se dizolvă în acetat de etil și se spală cu 1:1 apă/soluție salină saturată și apoi cu o soluție salină saturată. Stratul de acetat de etil se concentrează, se obține 8-clor-4,4-difluor-3-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-izochinolin-1(2*H*)-onă (**Cpd Q**, 309 mg, 99%) sub formă de o substanță solidă. Substanța solidă se dizolvă în DCM (12.0 ml) și se tratează cu trietilsilan (1.00 ml, 6.26 mmol) și acid metilsulfonic (0.300 ml, 4.26 mmol). După 8 ore la temperatura camerei, amestecul de reacție se decantează de la substanțele solide, se spală cu NaHCO₃ apos sat. și se concentrează. Reziduul format se purifică pe silica gel (Biotage SNAP Ultra, 10g, gradient 40-90% acetat de etil în heptan), se obține **Cpd R** (0.038 g, 13%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (br. s., 1H), 7.67 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.84 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (dt, J=3.54, 12.25 Hz, 2H); SM 248 [M + H]⁺.

Compusul V: 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-onă

45



Sodiu (23 g, 0.99 mol) se adaugă la MeOH uscat (800 ml) în porții. După aditie amestecul se agită pentru o oră până la dizolvarea în mare parte a sodiului. La amestecul de reacție se adaugă 2-clor-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (110 g, 0.66 mol). Amestecul format se încălzește la 70°C și se agită timp de patru ore. Suspensia se filtrează și filtratul se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 10:1), se obține 2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (**Cpd S**, 103 g, 100 %) sub formă de o substanță solidă albă.

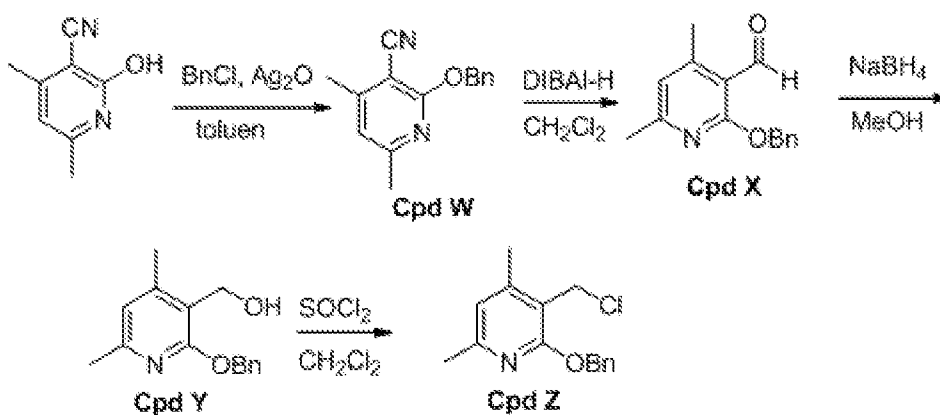
LiAlH₄ (48.0 g, 1.27 mol) se adaugă în porții în MTBE (600 ml) la temperatura camerei. La suspensie se adaugă în porții 2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (**Cpd S**, 103 g, 0.636 mol) în MTBE/TF (1:1, 600 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de o oră, apoi se stinge cu apă (75 ml). Precipitatul se colectează prin filtrare și substanțele solide se spală cu TF (3 x 100 ml). Filtratul se concentrează sub vid, se obține 1-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamină (**Cpd T**), care se utilizează direct în etapa următoare.

La o soluție de 1-(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanamină (**Cpd T**) în TF (500 ml) se adaugă în porții Boc₂O (138.1 g, 0.636 mol). După aditie amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 10:1), se obține *tert*-butil [(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]carbamate (**Cpd U**, 140g, 83% în două etape) sub formă de o substanță solidă albă.

O soluție de *tert*-butil [(2-metoxi-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]carbamate (**Cpd U**, 140 g, 0.52 mol) în 6N HCl (500 ml) se încălzește la 100°C și se agită timp de șase ore. Amestecul de reacție se concentrează și reziduul se recrystalizează cu EtOH, se obține compusul din titlu (**Cpd V**, 77 g, 55%) sub formă de săruri de hidroclorură.

¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 6.31 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.30 (s, 6H); SM 175.1 [M+Na].

Compusul Z: 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină



La o soluție de 2-hidroxi-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (85.0 g, 0.574 mol) și clorură de benzil (87.0 g, 0.688 mol) în toluen (800 ml) se adaugă Ag₂O (146 g, 0.631 mol). Amestecul de reacție se agită la 110°C peste noapte. Amestecul de reacție se filtrează prin CELITE® și substanțele solide se spală cu CH₂Cl₂. Filtratul se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc), se obține 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (**Cpd W**, 89 g, 65%) sub formă de o substanță solidă albă.

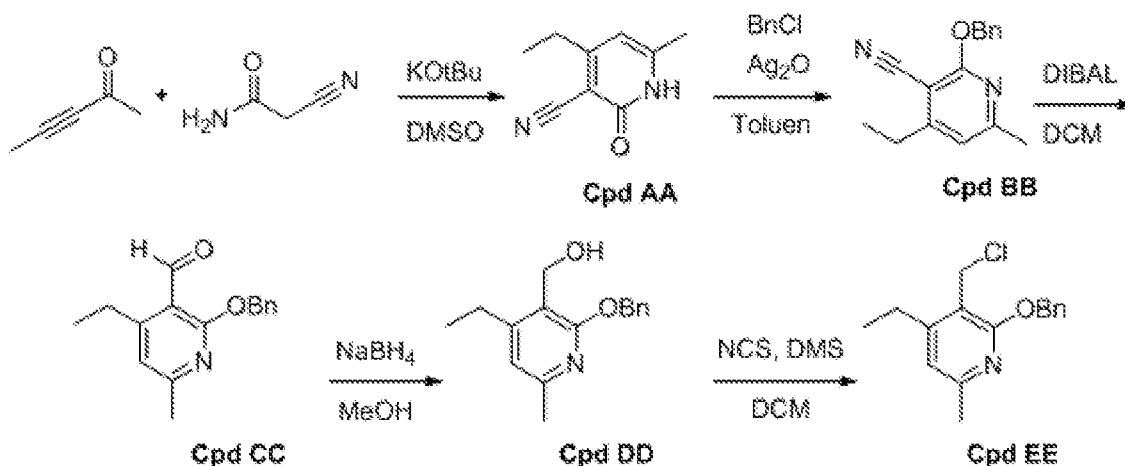
44.5 g X 2 loturi: la o soluție agitată de 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitril (**Cpd W**, 44.5 g, 187 mmol) în CH_2Cl_2 (500 ml) se adaugă în picături DIBAL-H (224 ml, 224 mmol, 1M în toluen) la $0 \sim 5^\circ\text{C}$. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de încă 3 ore. Amestecul se stinge cu 1N HCl (200 ml) și se agită viguros timp de 30 minute. Amestecul de reacție se neutralizează cu 4N NaOH (20 ml) și amestecul bifazic se filtrează și se spală cu CH_2Cl_2 (500 ml). Stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 (200 ml), straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc), se obține 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldehidă (**Cpd X**, 70 g, 78%) sub formă de o substanță solidă.

35 g X 2 loturi: la 0°C la o soluție de 2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldehidă (**Cpd X**, 35.0 g, 145 mmol) în CH_3OH (1000 ml) se adaugă în porții NaBH_4 (6.60 g, 174 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se diluează cu NaHCO_3 (apos sat.). După încetarea barbotării, soluția apoasă se extrage cu EtOAc (2 x 500 ml). Straturile organice combinate se usucă deasupra Na_2SO_4 , se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc), se obține [2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metanol (**Cpd Y**, 43 g, 61%) sub formă de ulei incolor.

21.5 g x 2 loturi: la o soluție de [2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metanol (**Cpd Y**, 21.5 g, 88.5 mmol) în CH_2Cl_2 anhidru (400 ml) se adaugă SOCl_2 (16.0 g, 133 mmol) la -40°C sub N_2 . Amestecul se agită la -40°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție se toarnă în gheață-apă (300 ml) și pH se ajustează la 7~8 cu NaHCO_3 (solid). Amestecul se separă și stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 (300 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (300 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 100:1), se obține compusul din titlu (**Cpd Z**, 27.5 g, 60%) sub formă de o substanță solidă albă.

^1H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7.51-7.49 (d, 2H), 7.41-7.37 (t, 2H), 7.34-7.30 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). SM 261.9 [M + H].

Compusul EE: 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4-etil-6-metilpiridină



O soluție de 2-ciano-acetamidă (841 mg, 10.0 mmol) în DMSO (20 ml) și *tert*-butoxid de potasiu (1.18 g, 10.5 mmol) se agită la 23°C timp de 30 minute. Amestecul se răcește până la 0°C , apoi se adaugă pent-3-in-2-onă (1.1 ml, 10 mmol) și amestecul de reacție se agită timp de 2 ore. Amestecul de reacție se stinge cu clorură de amoniu saturată (3 ml), apoi se diluează cu apă (10 ml) cauzând precipitarea unei substanțe solide. Suspensia se filtrează și substanțele solide se usucă sub vid, se obține 4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitril (**Cpd AA**, 1.2 g, 71%) sub formă de o substanță solidă albă.

Un amestec de 4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitril (**Cpd AA**, 1.1 g, 6.8 mmol), (clormetil)benzen (1.1 ml, 9.4 mmol, 1.4 echiv.) și oxid de argint (I) (1.8 g, 7.7 mmol) în toluen anhidru (22.7 ml) se încălzește la 110°C timp de 17 ore. Amestecul de reacție se răcește până la 23°C , apoi se filtrează prin CELITE®. Filtratul se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (heptan/EtOAc), se obține 2-(benziloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbonitril (**Cpd BB**, 1.42 g, 83%) sub formă de ulei incolor.

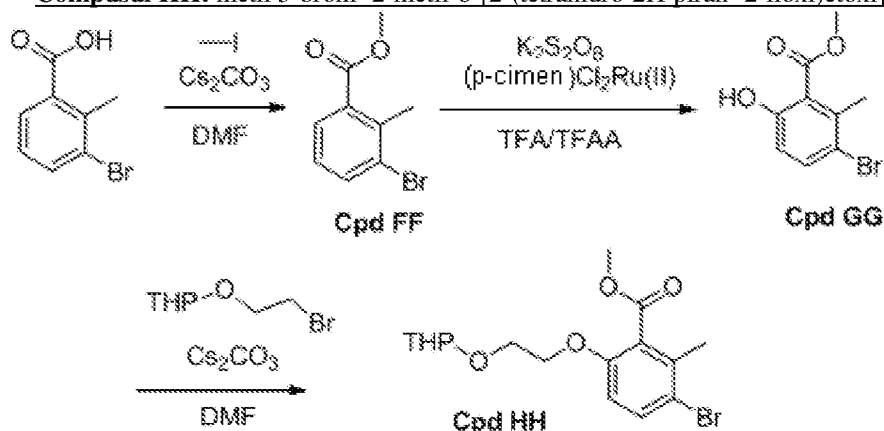
La -5°C la o soluție de 2-(benziloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbonitril (**Cpd BB**, 0.687 g, 2.72 mmol) în diclormetan (9 ml) se adaugă 1M hidrură de diizobutilaluminii în diclormetan (3 ml, 3 mmol). Peste 3 ore amestecul de reacție se stinge cu 1M acid clorhidric apos (3 ml), apoi se agită timp de 15 minute. Se adaugă o soluție apoasă 2M de sare Rochelle (3 ml), apoi amestecul format se filtrează prin CELITE®. Filtratul se concentrează sub vid și reziduul se extrage cu acetat de etil (40 ml), se spală cu o soluție salină saturată (10 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (heptan/EtOAc), se obține 2-(benziloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbaldehidă (**Cpd CC**, 323 mg, 46%) sub formă de ulei incolor.

La 0°C la o soluție de 2-(benziloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-carbaldehidă (**Cpd CC**, 323 mg, 1.28 mmol) în metanol (4.27 ml) se adaugă borhidruură de sodiu (54 mg, 1.41 mmol). Peste 1 oră amestecul de reacție se concentrează sub vid, apoi se diluează cu acetat de etil (20 ml) și apă (10 ml). Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată (5 ml), apoi se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (heptan/EtOAc), se obține [2-(benziloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd DD**, 280 mg, randamentul 85%) sub formă de ulei incolor.

La 0°C la o soluție de N-clor succinamidă (81.5 mg, 0.598 mmol) în diclormetan (2.47 ml) se adaugă sulfură de dimetil (48 μ l, 0.653 mmol). Amestecul de reacție apoi se răcește până la -20°C și se adaugă în picături o soluție de [2-(benziloxi)-4-etil-6-metilpiridin-3-il]metanol (**Cpd DD**, 140 mg, 0.554 mmol) în diclormetan (1 ml). Peste 2 ore amestecul de reacție se toarnă într-o soluție salină saturată (5 ml) apoi se extrage cu diclormetan (10 ml). Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (heptan/EtOAc), se obține compusul din titlu (**Cpd EE**, 35 mg, randamentul 23%) sub formă de ulei incolor.

¹H RMN (cloroform-d) δ 7.52 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.29-7.44 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 2.72 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.6 Hz, 3H).

Compusul HH: metil 3-brom- 2-metil-6-[2-(tetrahidro-2H-piran -2-iloxi)etoxi]benzoat



O soluție de acid 3-brom- 2-metilbenzoic (2.98 g, 13.9 mmol) în DMF (20 ml) se tratează cu carbonat de cesiu (4.56 g, 13.9 mmol) și iodmetan (0.900 ml, 14.4 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Soluția se toarnă în acetat de etil și se spală cu apă (3 X) și o soluție salină saturată. Stratul de acetat de etil se concentrează sub vid, se obține metil 3-brom- 2-metilbenzoat (**Cpd FF**, 2.70 g, randamentul 85%) sub formă de ulei transparent.

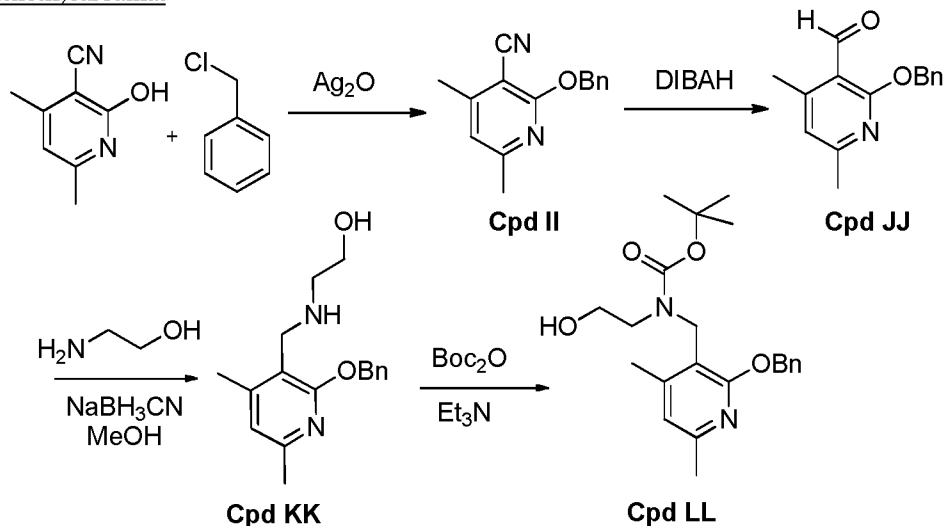
O soluție de metil 3-brom-2-metilbenzoat (**Cpd FF**, 2.40 g, 10.5 mmol) în acid trifluoracetic (50 ml) și anhidridă trifluoracetică (20 ml) într-un tub etanșezat se tratează cu persulfat de potasiu (3.12 g, 11.5 mmol) și dimer diclor(p-cimen)ruteniu(II) (0.170 g, 0.278 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 85°C peste noapte. Substanțele volatile se elimină sub vid și reziduul format se dizolvă în diclormetan și apă. Faza apoasă se ajustează până la pH~5 cu K₃PO₄ (apos sat.). Straturile se separă și stratul organic se purifică prin cromatografia pe coloană (0-30% etil acetat/heptan), se obține metil 3-brom- 6-hidroxi-2-metilbenzoat (**Cpd GG**, 1.94 g, 75%) sub formă de ulei transparent.

O soluție de metil 3-brom-6-hidroxi-2-metilbenzoat (**Cpd GG**, 1.94 g, 7.90 mmol) în DMF (25 ml) se tratează cu carbonat de cesiu (3.45 g, 10.0 mmol) și apoi cu 2-(2-brometoxy)tetrahidro-2H-piran (2.06 g, 9.84 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 55°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă (2X) și o soluție salină saturată. Stratul organic se concentrează sub vid, se

obține un ulei brun, care se purifică prin cromatografia pe coloană (0-25%, acetat de etil/heptan), se obține compusul din titlu (**Cpd HH**, 2.11 g, randamentul 67%) sub formă de ulei transparent.

¹H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7.50 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.80 Hz, 1H), 4.68 (t, J=3.36 Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.00 (td, J=4.77, 11.37 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (ddd, J=3.06, 8.59, 11.34 Hz, 1H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 2H).

Compusul LL: *tert*-butil ((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)(2-hidroxi)etil)carbammat



Un amestec de 2-hidroxi-4,6-dimetilnicotinonitril (5.3 g, 36 mmol), clorură de benzil (5.7 ml, 45 mmol), oxid de argint(I) (9.2 g, 40 mmol) și toluen (50 ml) se încălzește la 110°C într-un tub etanșizat timp de 20 ore. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și substanțele solide se filtrează și se clătesc cu diclormetan. Filtratul se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (40% EtOAc/Heptan), se obține 2-(benziloxi)-4,6-dimetilnicotinonitril (**Cpd II**, 8.1 g, randamentul 94%) sub formă de o substanță solidă albă.

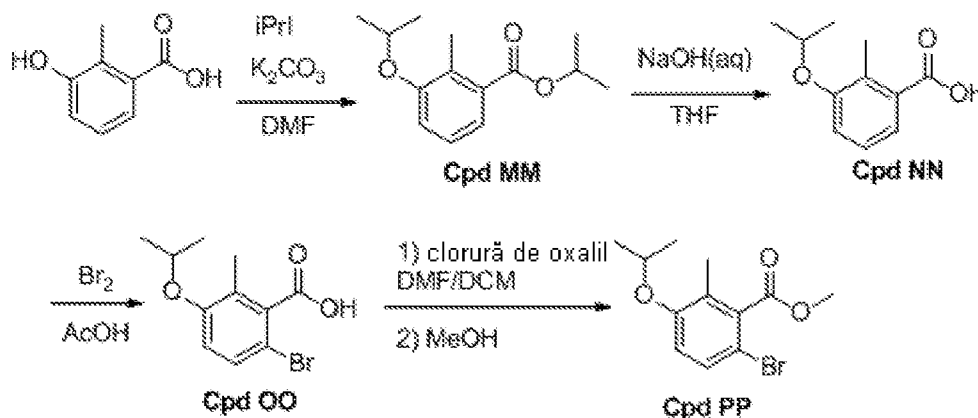
La o soluție răcită (0°C) de 2-(benziloxi)-4,6-dimetilnicotinonitril (**Cpd II**, 8.1 g, 34 mmol) în diclormetan (100 ml) se adaugă în picături soluție de hidrură de diizobutilaluminu (1 M în diclormetan, 41 ml, 41 mmol). Amestecul format se încălzește lent până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Amestecul de reacție se răcește până la 0°C, apoi cu precauție se stinge prin adăugarea în picături a acidului clorhidric 1N (75 ml). Soluția se neutralizează cu hidroxid de sodiu 4N, apoi se extrage cu diclormetan (2 x 75 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu și se concentrează sub vid, se obține 2-(benziloxi)-4,6-dimetilnicotinaldehidă (**Cpd JJ**, 6.4 g, randamentul 78%) sub formă de ulei portocaliu.

La o suspensie de 2-(benziloxi)-4,6-dimetilnicotinaldehidă (**Cpd JJ**, 6.4 g, 27 mmol) în metanol (100 ml) se adaugă 2-aminoetanol (8.34 ml, 133 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 oră apoi se răcește până la 0°C. Se adaugă într-o porție cianoborhidrură de sodiu (4.9 g, 66 mmol) și amestecul de reacție se încălzește lent până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Metanolul se elimină sub vid, apoi reziduul se diluează cu apă (50 ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 50 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc), se obține 2-(((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)etanol (**Cpd KK**, 4.2 g, randamentul 55%) sub formă de substanță solidă galben pală.

La o suspensie de 2-(((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)etanol (**Cpd KK**, 3.0 g, 10 mmol) în diclormetan (100 ml) se adaugă trietilamină (4.4 ml, 32 mmol) și di-*tert*-butil dicarbonat (2.8 g, 13 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 18 ore, apoi se diluează cu apă (50 ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 75 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu și se concentrează, se obține compusul din titlu (**Cpd LL**, 4 g, randamentul 98%) sub formă de ulei transparent.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 (2 H, d, J=7.07 Hz), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 7.25 - 7.32 (1 H, m), 6.71 (1 H, s), 5.34 (2 H, s), 4.53 (1 H, br. s.), 4.47 (2 H, s), 3.23 - 3.30 (2 H, m), 2.92 - 3.06 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.23 (3 H, s), 1.36 (9 H, br. s.); SM 387 [M + H].

Compusul PP: metil 6-brom-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoat



La o soluție de acid 3-hidroxi-2-metilbenzoic (6.00 g, 40.0 mmol) in DMF (40 ml) se adaugă K_2CO_3 (11.4 g, 82.8 mmol) și 2-iodopropan (8.28 g, 82.8 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se încălzește la 70°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc , apoi se filtrează prin CELITE° . Filtratul se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă cu Na_2SO_4 , se decantează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (0-30%, EtOAc/heptan), se obține propan-2-il-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**Cpd MM**, 4.0 g, 40%) sub formă de ulei incolor.

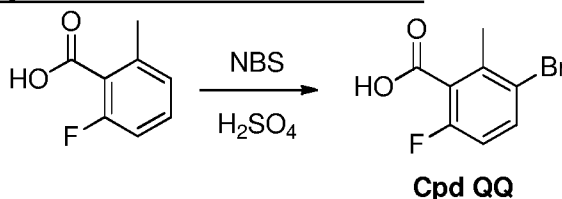
La o soluție de propan-2-il-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**Cpd MM**, 3.97 g, 16.8 mmol) în TF (40 ml) se adaugă 2N NaOH (25.2 ml, 50.4 mmol). Amestecul de reacție se colorează în galben deschis și se încălzește la 65°C timp de 3 zile. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se acidulează cu 10% HCl (apos), apoi se extrage cu EtOAc . Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă cu Na_2SO_4 apoi se concentrează sub vid, se obține acidul 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoic (**Cpd NN**, 4.0 g, 100%) sub formă de un ulei.

La o soluție de acid 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoic (**Cpd NN**, 1.08 g, 5.56 mmol) in AcOH (5 ml) se adaugă Br_2 (888 mg, 5.56 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, se obține un ulei. Uleiul brut se dizolvă în MeOH (20 ml) apoi se adaugă H_2SO_4 și amestecul format se încălzește la 65°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se dizolvă în EtOAc . Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă cu Na_2SO_4 și se concentrează sub vid, se obține acidul 6-brom-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoic (**Cpd OO**, 1.3 g, 86%) sub formă de un ulei, care se solidifică la ședere într-o substanță solidă cafeniu-gălbuie.

La 0°C la o soluție de acid 6-brom-2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoic (**Cpd OO**, 1.30 g, 4.80 mmol) in DCM (5 ml) se adaugă clorură de oxalil (810 mg, 6.19 mmol), urmată de DMF (10 ml). Amestecul de reacție se agită la 0 timp de 1.5 ore, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se dizolvă în MeOH (15 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se dizolvă în EtOAc . Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă cu Na_2SO_4 și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (0-50%, EtOAc/heptan), se obține compusul din titlu (**Cpd PP**, 894 mg, 65%) sub forma unui ulei de culoarea chihlimbarului.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cloroform- d) δ 1.33 (d, $J=6.11$ Hz, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.50 (dt, $J=12.04$, 6.08 Hz, 1 H) 6.75 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H); SM 287 $[\text{M} + \text{H}]$.

Compusul QQ: acid 3-brom-6-fluor-2-metilbenzoic



La 0°C la o soluție de acid 2-fluor-6-metil-benzoic (1.48 g, 9.60 mmol) in H_2SO_4 concentr. (40 ml) se adaugă NBS (1.79 g, 10.1 mmol). Amestecul se agită la 0°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție se toarnă în apă cu gheață (200 ml) și se extrage cu eter (2 x 200 ml). Straturile organice se combină, se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se

obține compusul din titlu (**Compusul QQ**, 2.15 g, randamentul 96%) sub formă de substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7.64 (dd, J=8.84, 5.31 Hz, 1 H), 6.92 (t, J=8.84 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H); SM 231.0 [M+H].

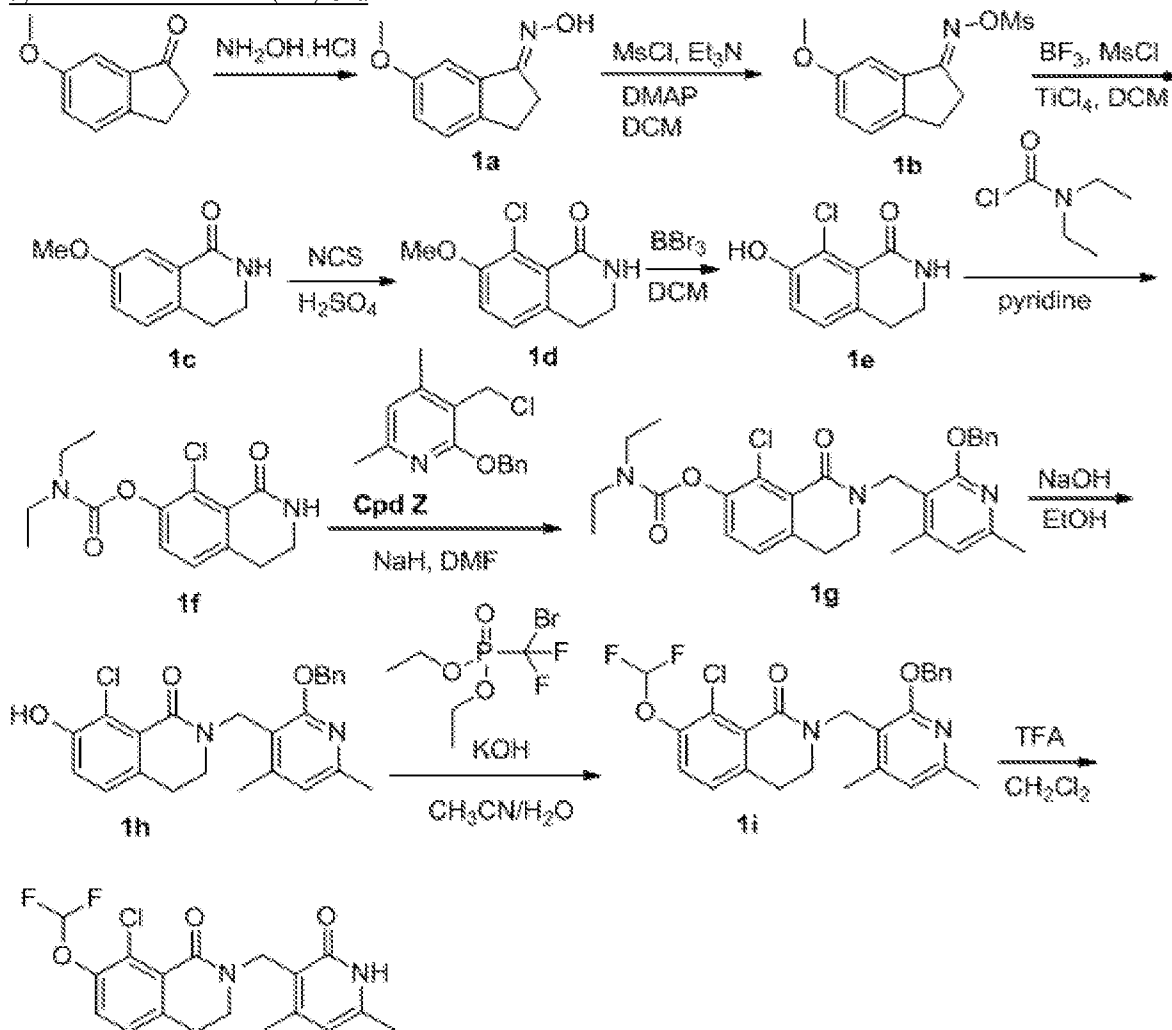
5

Exemple

Metode generale și Exemple reprezentative

Metoda A

Exemplul 1: 8-clor-7-(difluormetoksi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



Exemplul 1

10

La o suspensie agitată de 6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-onă (15.0 g, 93.0 mmol) și Et_3N (28.2 g, 279 mmol) în MeOH (200 ml) se adaugă $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (12.8 g, 186 mmol) la temperatura camerei. După aditie soluția formată se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid. La reziduu se adaugă EtOAc (300 ml). Soluția se spală cu apă (2 x 150 ml), cu o soluție salină saturată (150 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează sub vid, se obține (1E)-N-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-imină (**1a**, 17 g, >100%) sub formă de o substanță solidă albă.

15

La o soluție de (1E)-N-hidroxi-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-imină (**1a**, 28.0 g, 158 mmol), DMAP (1.93 g, 15.8 mmol) și Et_3N (63.8 g, 632 mmol) în DCM uscat (200 ml) se adaugă în picături la 0°C SMCl (27.5 g, 239 mmol). După aditie soluția formată se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție se spală cu apă (150 ml), cu NH_4Cl saturată (130 ml) și o soluție salină saturată (130 ml). Stratul organic se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează sub vid. Reziduuul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 1:1), se obține

20

(1*E*)-6-metoxi-*N*-[(metilsulfonil)oxi]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imină (**1b**, 27 g, 67%) sub formă de o substanță solidă.

La o suspensie agitată de (1*E*)-6-metoxi-*N*-[(metilsulfonil)oxi]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-imină (**1b**, 27 g, 106 mmol), BF₃/MeOH (14% in MeOH, 16.8 g, 170 mmol) și TiCl₄ (32.3 g, 170 mmol) în DCM uscat (200 ml) se adaugă în picături la 0°C SMCl (20.9 g, 183 mmol). După aditie soluția formată se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. La amestecul de reacție se adaugă DCM (200 ml) și soluția se spală cu NaHCO₃ saturat până la pH ~ 7. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată (150 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (DCM/ MeOH), se obține 7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1c**, 22 g, 100%) sub forma unei substanțe solide gri.

La un amestec de 7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1c**, 13.0 g, 73.9 mmol) în H₂SO₄ conc. (120 ml) se adaugă în porții la 0°C NCS (10.4 g, 77.6 mmol). Amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Amestecul de reacție se toarnă într-un amestec de gheață-apă (200 ml). Soluția se alcalinizează cu Na₂CO₃ (s) până la pH 8. Amestecul de reacție se extrage cu EtOAc (2 x 200 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (300 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 1:1), se obține 8-clor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1d**, 7.8 g, 50%) sub formă de o substanță solidă.

La 0°C la o soluție de 8-clor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1d**, 7.8 g, 3.7 mmol) în CH₂Cl₂ uscat (120 ml) se adaugă în picături BBr₃ (11 ml, 111 mmol). După aditie amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție se adaugă în picături H₂O (200 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (8 x 200 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. La reziduu se adaugă EtOAc (20 ml) și eter de petrol(40 ml). Amestecul se filtrează și substanțele solide se usucă sub vid, se obține 8-clor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1e**, 6.6 g, 91%) sub forma unei substanțe solide brune.

Un amestec de 8-clor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1e**, 5.6 g, 28 mmol) și clorură dietilcarbamică (4.3 g, 31 mmol) în piridină (100 ml) se agită la 100°C timp de 5 ore. La amestecul de reacție se adaugă H₂O (300 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 200 ml). Straturile organice combinate se spală cu 1 N HCl (2 x 300 ml) și o soluție salină saturată (300 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc), se obține 8-clor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il dietilcarbammat (**1f**, 7.6 g, 90%) sub forma unui ulei brun.

La o suspensie de NaH (2.2 g, 54 mmol, 60% în ulei) în DMF uscat (20 ml) se adaugă în picături o soluție de 8-clor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il dietilcarbammat (**1f**, 8.0 g, 27 mmol) în DMF uscat (40 ml) la 0°C sub o atmosferă de N₂. Amestecul se agită la 0°C timp de 15 minute. Se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 8.5 g, 32.4 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție se adaugă cu precauție în picături H₂O (200 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 150 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (4 x 200 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 3:1), se obține 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-8-clor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il dietilcarbammat (**1g**, 14 g, 99%) sub formă de ulei galben.

Un amestec de 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-8-clor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il dietilcarbammat (**1g**, 14.0 g, 26.8 mmol) și NaOH (10.7 g, 268 mmol) în EtOH (200 ml) se conduce în reflux peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează sub vid. La amestecul de reacție se adaugă H₂O (200 ml) și soluția se acidulează cu 1 N HCl până la pH 3. Amestecul de reacție se extrage cu EtOAc (2 x 200 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (300 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. La reziduu se adaugă EtOAc (20 ml) și eter de petrol(100 ml). Amestecul se filtrează și substanțele solide se usucă sub vid, se obține 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-8-clor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1h**, 9.8 g, 87%) sub formă de o substanță solidă aproape albă.

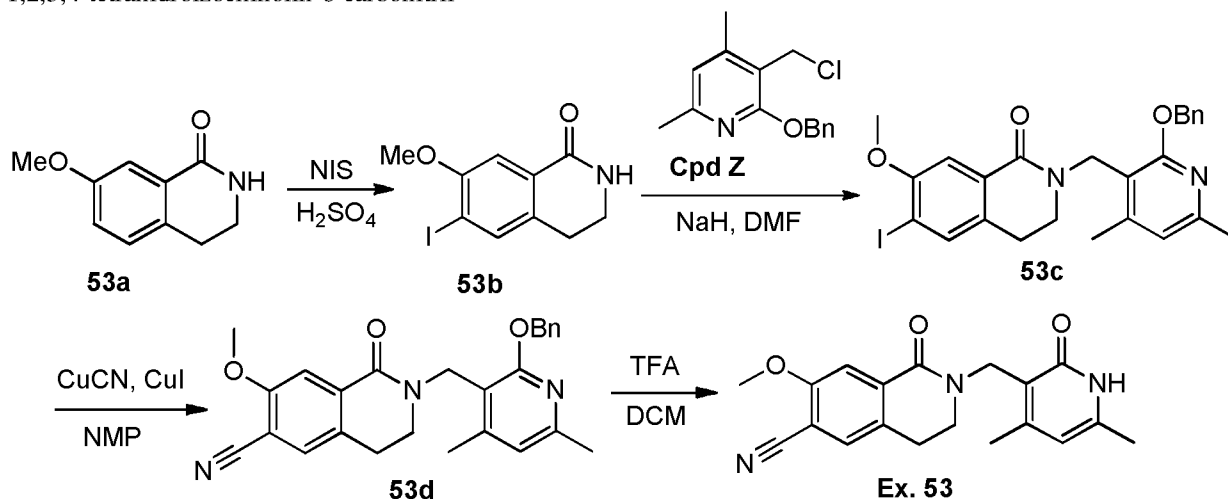
La o soluție de 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-8-clor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1h**, 0.1 g, 0.237 mmol) și KOH (0.265 g, 4.74 mmol) în CH₃CN/H₂O (10 ml/1 ml) se adaugă dietil [brom (difluor)metil]fosfonat (0.126 g, 0.474 mmol) la -78°C sub o atmosferă de N₂. Amestecul format se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se agită timp de 30 minute. Amestecul se diluează cu EtOAc (20 ml) și H₂O (5 ml). Stratul organic se separă și stratul apos se extrage cu EtOAc (2 x 10 ml). Straturile organice se combină, se spală cu o soluție salină saturată (10 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/EtOAc, 4:1), se obține 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-8-clor-7-(difluormetoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1i**, 0.08 g, 72%) sub formă de ulei galben.

La o soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-clor-7-(difluormetoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**1i**, 0.08 g, 0.169 mmol) în CH₂Cl₂ (10 ml) se adaugă TFA (10 ml) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. Amestecul se concentrează sub vid, se obține un reziduu, care se dizolvă în CH₂Cl₂ (20 ml) și apoi se spală cu NaHCO₃ sat. (5 ml), o soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (EtOAc), se obține compusul din titlu (**Exemplul 1**, 43.1 mg, 67%) sub formă de substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.36-7.34 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.00-6.63 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); SM 382.9 [M + 1].

Metoda B

Exemplul 53: 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-6-carbonitril



La un amestec de 7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**53a**, 1.7 g, 9.6 mmol) în H₂SO₄ conc. (40 ml) se adaugă în porții NIS (2.4 g, 11 mmol) la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul se răcește până la 0°C și alcalinizează cu se alcalinizează cu NaOH apos până la pH 8. Amestecul se extrage cu EtOAc (5 x 60 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (3 x 60 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 1:1), se obține 8-iodo-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**53b**, 2.1 g, 79%) sub formă de o substanță solidă.

La o soluție de 8-iodo-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**53b**, 2.08 mg, 5.22 mmol) în DMF anhidru (30 ml) se adaugă NaH (420 mg, 10.4 mmol, 60% în ulei) la 0°C sub o atmosferă de N₂ timp de 30 minute. La amestec se adaugă 2-[(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 1.89 g, 7.83 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul se stinge cu H₂O (60 ml) și se extrage cu EtOAc (4 x 80 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (2 x 50 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-8-carbonitril (**53d**, ~0.568 mmol, 100%) sub formă de o substanță solidă.

La o soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-iodo-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**53c**, 300 mg, 0.568 mmol) în NMP (8 ml, uscat) se adaugă CuCN (152 mg, 1.705 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la 190°C timp de 3 ore. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și la amestec se adaugă H₂O (20 ml). Amestecul se diluează cu EtOAc (5 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (3 x 20 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid, se obține un reziduu, care se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 3:1), se obține 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-8-carbonitril (**53d**, ~0.568 mmol, 100%) sub formă de o substanță solidă.

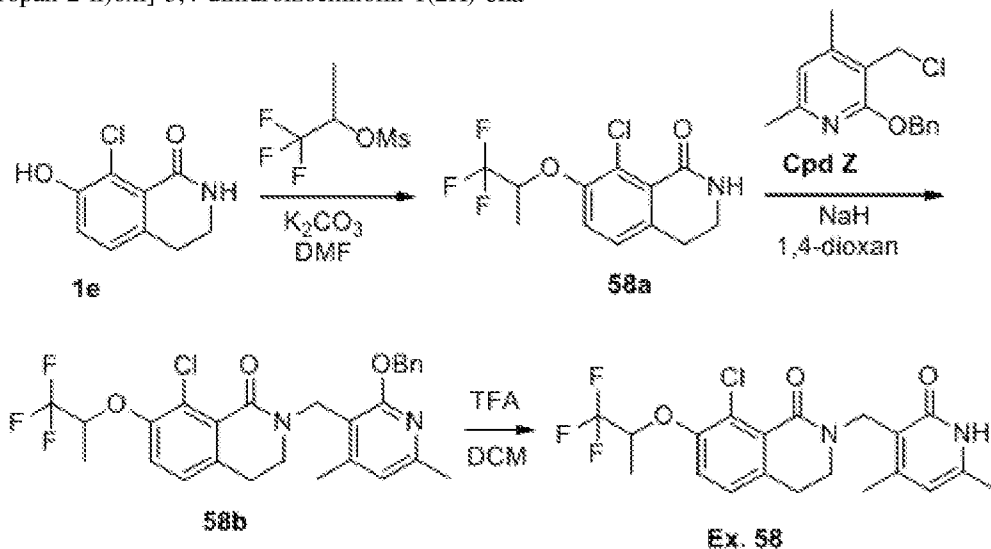
La o soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-8-carbonitril (**53d**, ~0.568 mmol) în CH₂Cl₂ (25 ml) se adaugă TFA (12 ml) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul se concentrează sub vid. La reziduu se adaugă MeOH (100 ml) și se agită timp de 0.5

ore. Amestecul se filtrează și substanțele solide se usucă sub vid, se obține compusul din titlu (**Exemplul 53**, 15.9 mg, 6.7%) sub formă de o substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.51-3.48 (t, 2H), 2.83-2.80 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM 338.1 [M+1].

Metoda C

Exemplul 58 : 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1,1-trifluorpropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



Un amestec de 8-clor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**1e**, 120 mg, 0.610 mmol), 1,1,1-trifluorpropan-2-il metansulfonat (526 mg, 2.74 mmol) și K₂CO₃ (420 mg, 3.05 mmol) în DMF uscat (8 ml) se agită într-un tub etanșeizat la 140°C timp de 48 ore. La amestecul de reacție se adaugă H₂O (40 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (4 x 30 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (EtOAc, R_f ~ 0.65), se obține 8-clor-7-[(1,1,1-trifluorpropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**58a**, 27 mg, 15%) sub formă de ulei galben.

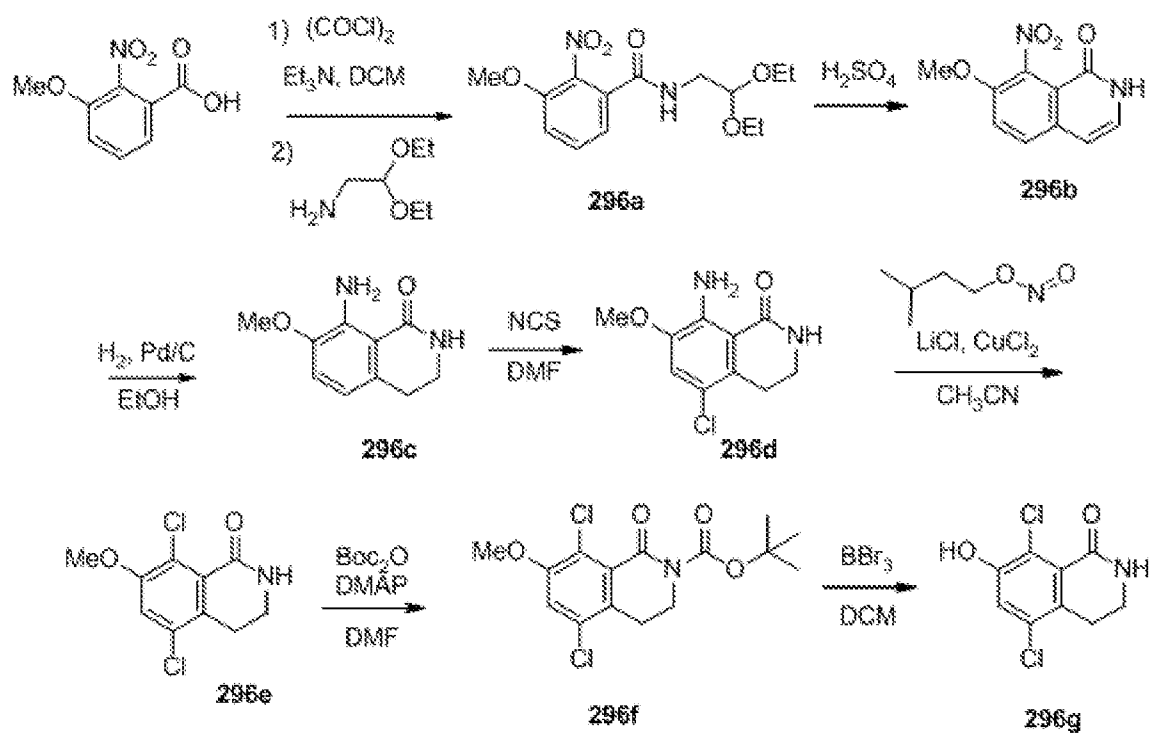
La o soluție de 8-clor-7-[(1,1,1-trifluorpropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**58a**, 50 mg, 0.17 mmol) în DMF uscat (6 ml) se adaugă în porții la 0°C NaH (60% în ulei, 21 mg, 0.51 mmol) sub o atmosferă de N₂. Amestecul format se agită la 0°C timp de 10 minute și apoi se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridin (**Cpd Z**, 76 mg, 0.29 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție se adaugă H₂O (20 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 10 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (4 x 15 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 6:1), se obține 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-clor-7-[(1,1,1-trifluorpropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**58b**, 70 mg, 80%) sub formă de ulei incolor.

La o soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-clor-7-[(1,1,1-trifluorpropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**58b**, 70 mg, 0.14 mmol) în CH₂Cl₂ (5 ml) se adaugă TFA (1 ml) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc), se obține compusul din titlu (**Exemplul 58**, 20 mg, 34%) sub formă de o substanță solidă albă.

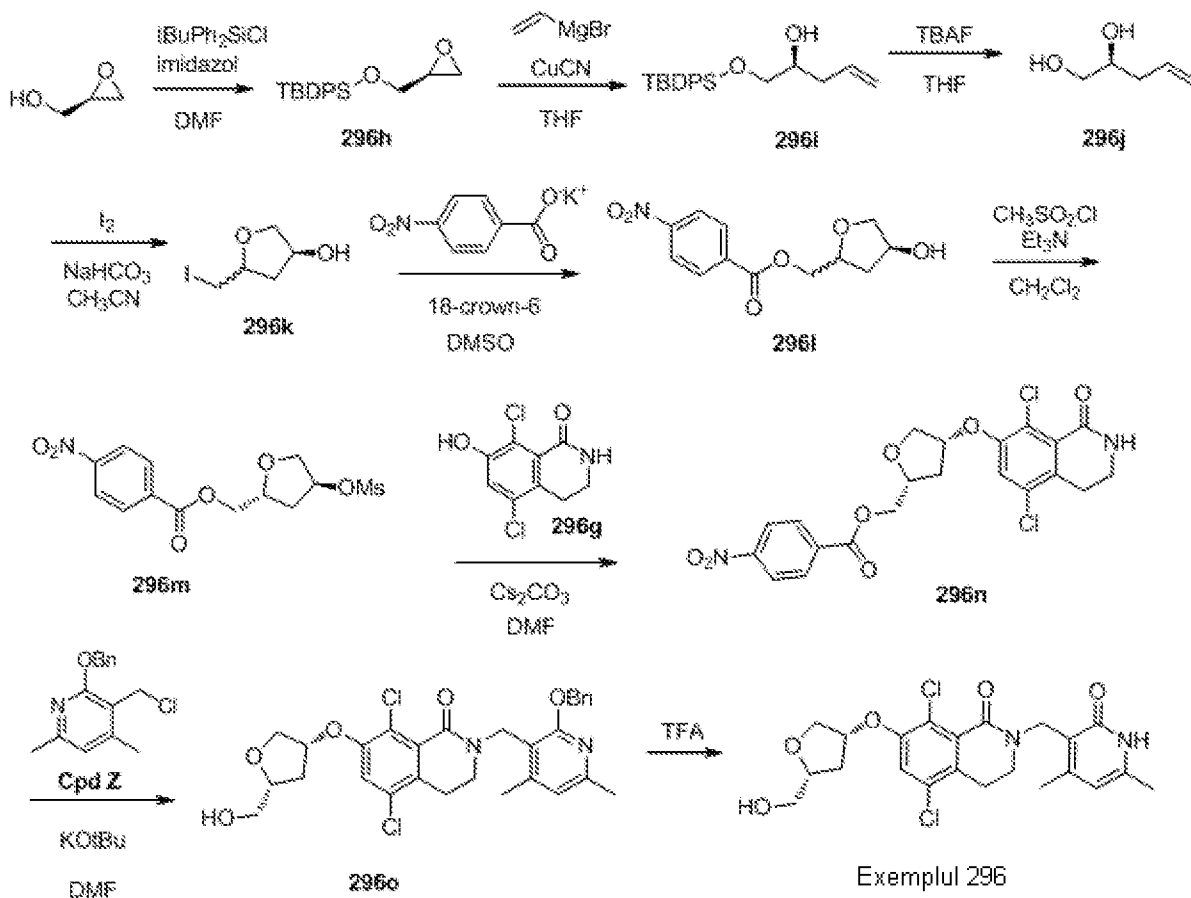
¹H RMN (400 MHz, cloroform): δ 11.16 (s, 1H), 7.08-7.05 (d, 1H), 7.00-6.98 (d, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.57-4.54 (t, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.33-2.25 (d, 6H), 1.55 (s, 3H); SM 428.9 [M+H].

Exemplul 296: 1,4-anhidro-3-deoxi-2-O-{5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}-L-treo-pentitol

Part 1.



Part 2.



- Partea 1. Clorura de oxalil (34 ml, 0.395 mol) se adaugă la o soluție de acid 3-metoxi-2-nitrobenzoic (60 g, 0.305 mol) în diclormetan uscat (600 ml), urmată de N,N-dimetilformamidă (0.6 ml, 7.8 mmol), care inițiază o evoluție ușoară de gaz. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de două ore, apoi se concentrează sub vid până la eliminarea substanțelor volatile. Clorura acidă brută se dizolvă în diclormetan uscat (150 ml), apoi se adaugă în picături până se răcește (5°C) o soluție de dietilacetal aminoacetaldehidă (48 ml, 0.33 mol) și trietilamină (52 ml, 0.374 mol) în diclormetan uscat (250 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de două ore, apoi se spală cu o soluție apasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 x 100 ml) și o soluție salină saturată (100 ml). Straturile organice se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează, se obține N-(2,2-dietoxietil)-3-metoxi-2-nitrobenzamidă (**296a**, 92 g, randamentul 97%) sub formă de o substanță solidă.

SM: 335 [M+1].

- Un amestec de N-(2,2-dietoxietil)-3-metoxi-2-nitrobenzamidă (**296a**, 92 g, 0.295 mol) în acid sulfuric concentrat (1 L) se agită la 70°C timp de trei ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se toarnă încet în apă cu gheață (3 l), cauzând formarea unui precipitat solid. Precipitatul se colectează prin filtrare. Turta de filtrare se spală cu apă (1 l) și se usucă, se formează 7-metoxi-8-nitroizochinolin-1(2H)-onă (**296b**, 60 g, randamentul 92%) sub forma unei substanțe solide brune.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92-7.89 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.81-7.79 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.18-7.15 (t, J= 6.6 Hz, 1H), 6.66-6.64 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

- O suspensie de 7-metoxi-8-nitroizochinolin-1(2H)-onă (**296b**, 30 g, 0.136 mol) și 10% paladiu pe carbon (15 g, 0.014 mol) în etanol (1 l) se agită la 40°C sub o atmosferă de hidrogen (20 psi) timp de 72 ore. Amestecul se filtrează prin celite, balonul și filtrul se spală cu etanol (1 l) și filtratele combinate se concentrează sub vid, se obține 8-amino-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**296c**, 24 g, randamentul 92%) sub formă de ulei brun.

SM: 193 [M+1].

N-clorsuccinimida (20 g, 0.147 mol) se adaugă la o soluție de 8-amino-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**296c**, 24 g, 0.125 mol) în N,N-dimetilformamidă (250 ml) și se agită la temperatura camerei peste noapte. Soluția se distribuie între apă (100 ml) și acetat de etil (5 x 100 ml). Extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (5 x 100 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează până la uscat. Reziduul se triturează cu acetonitril (200 ml) și substanțele solide se colectează prin filtrare. După uscare se obține 8-amino-5-clor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**296d**, 12.5 g, randamentul 44%) sub formă de substanță solidă albastră.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.84 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.81-2.78 (t, J= 6.6 Hz, 2H).

Izopentil nitrit (20 ml, 0.149 mol) se adaugă în picături la o suspensie încălzită (55°C) de clorură de cupru (II) (40 g, 0.298 mol) și clorură de litiu (38 g, 0.905 mol) în acetonitril (500 ml). Amestecul se agită la această temperatură timp de 5 minute, apoi se adaugă în porții 8-amino-5-clor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**296d**, 20 g, 0.089 mol). După finalizarea adiecției, agitarea se continue la 55°C timp de 45 minute. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se stinge cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (300 ml) și se extrage cu acetat de etil (4 x 200 ml). Straturile organice combinate se spală cu soluție apoasă de clorură de amoniu (200 ml) și o soluție salină saturată (100 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se obține 5,8-diclor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă brută (**296e**, 20 g, puritatea 90%, randamentul 92%) sub forma unei substanțe solide brune.

SM: 245 [M+1].

Di-terț-butil dicarbonatul (76 g, 0.352 mol) se adaugă în porții la o soluție răcită (0°C) de 5,8-diclor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă brută (**296e**, 20 g, 0.082 mol) și 4-dimetilaminopiridină (30 g, 0.246 mol) în N,N-dimetilformamidă (200 ml). După finalizarea adiecției, soluția se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se distribuie între apă (200 ml) și acetat de etil (5 x 200 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu eter de petrol/acetat de etil 100:1 până la 10:1), se obține terț-butil 5,8-diclor-7-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-carboxilat (**296f**, 11 g, randamentul 39%) sub formă de substanță solidă galben deschisă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.50 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.86-3.83 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 2.99-2.96 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

Tribromură de bor (10 ml) se adaugă la o soluție răcită (0°C) de terț-butil 5,8-diclor-7-metoxi-1-oxo-3,4-dihidroizochinolin-2(1*H*)-carboxilat (**296f**, 14.5 g, 45.4 mmol) în diclormetan uscat (100 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se adaugă apă (10 ml), cauzând formarea unui precipitat. Precipitatul se colectează prin filtrare, se spală cu apă (500 ml) și se usucă, se obține 5,8-diclor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**296g**, 9.2 g, randamentul 95%) sub formă de substanță solidă galben deschisă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.83-2.80 (t, J=6.2 Hz, 2H). SM: 232 [M+1].

Partea 2. La un amestec răcit cu gheață de (2*R*)-oxiran-2-ilmetanol (2.00 g, 27.0 mmol) și imidazol (3.68 g, 54.0 mmol) în diclormetan anhidru (60 ml) se adaugă în picături terț-butil(clor)difenilsilan (8.40 ml, 32.4 mmol), cauzand formarea unui precipitat alb. Amestecul se agită la 0°C timp de 15 minute, apoi baia de răcire se îndepărtează și agitarea se continue la temperatura camerei timp de o oră. Se adaugă soluția apoasă de clorură de amoniu (2*M*, 100 ml) și straturile se separă. Stratul apos se extrage cu diclormetan (100 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-30% acetat de etil în heptan), se obține terț-butil[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]difenilsilan (**296h**, 8.40 g, randamentul 99%) sub formă de un ulei.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 - 7.76 (m, 4H), 7.36 - 7.49 (m, 6H), 3.88 (dd, J=11.86, 3.30 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=11.80, 4.71 Hz, 1H), 3.10 - 3.20 (m, 1H), 2.76 (dd, J=5.14, 4.16 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=5.14, 2.69 Hz, 1H), 1.09 (s, 9H). SM: 330 [M+1].

Cianura de cupru (I) (3.60 g, 40.2 mmol) se plasează într-un balon cu trei gaturi sub atmosferă de azot și se usucă prin încălzire ușoară cu un pistol de căldură în vid. Se lasă să se răcească până la temperatura camerei sub atmosferă de azot. Acest proces se repetă de trei ori și apoi se adaugă tetrahidrofuran anhidru (80 ml). Amestecul format se răcește până la -78°C și apoi se adaugă în picături bromură de vinil magneziu (1 *M* soluție în tetrahidrofuran, 88.5 ml, 88.5 mmol), menținând temperatura internă sub -68°C. Amestecul eterogen se încălzește până la -20°C și se agită la această temperatură timp de 30 minute. După răcirea soluției iarăși până la -78°C, se adaugă în picături terț-butil[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]difenilsilan (**296h**, 8.38 g, 26.8 mmol). Amestecul se agită și se lasă peste noapte să se încălzească treptat până la temperatura camerei.

Amestecul de reacție se stinge cu 100 ml hidroxid de amoniu/clorură de amoniu (1/10 2M NH₄Cl) și se extrage cu acetat de etil (200ml). Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată (200ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează până la uscat și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-20% acetat de etil în heptan), se obține (2*S*)-1-
5 {[[*terf*-butil(difenil)silil]oxi}pent-4-en-2-ol (**296i**, 5.68 g, randamentul 62%) sub formă de ulei transparent.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 - 7.71 (m, 4H), 7.36 - 7.49 (m, 6H), 5.75 - 5.87 (m, 1H), 5.03 - 5.14 (m, 2H), 3.76 - 3.85 (m, 1H), 3.66 - 3.72 (m, 1H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 2.45 (d, J=4.03 Hz, 1H), 2.23 - 2.30 (m, 2H), 1.09 (s, 9H). SM: 358 [M+18].

10 O soluție de (2*S*)-1-[[*terf*-butil(difenil)silil]oxi}pent-4-en-2-ol (**296i**, 5.60 g, 16.4 mmol) în tetrahidrofuran anhidru (30 ml) se răcește până la 0°C și se tratează cu soluție de fluorură de tetrabutilamoniu (1 M în tetrahidrofuran, 18.3 ml, 18.3 mmol). Amestecul se agită și se lasă să se încălzească până la temperatura camerei pentru o oră, apoi se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-100% acetat de etil în heptan), se obține (2*S*)-
15 pent-4-en-1,2-diol (**296j**, 1.25 g, randamentul 73%) sub formă de un ulei.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (ddt, J=17.16, 10.10, 7.15, 7.15 Hz, 1H), 5.08 - 5.21 (m, 2H), 3.73 - 3.83 (m, 1H), 3.67 (d, J=11.13 Hz, 1H), 3.48 (dd, J=10.94, 7.40 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 1H), 2.42 (br. s., 1H), 2.17 - 2.32 (m, 2H).

20 Un amestec de (2*S*)-pent-4-ene-1,2-diol (**296j**, 1.20g, 11.7 mmol) și bicarbonat de sodiu (2.96 g, 35.2 mmol) în acetonitril anhidru (40 ml) se agită timp de zece minute la temperatura camerei, apoi se răcește până la 0°C într-o baie de gheață. Se adaugă iod (8.95 g, 35.2 mmol) și agitarea se continue timp de două ore, amestecul se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Soluția se diluează cu dietil eter (100 ml), se spală cu soluție apoasă 1M tiosulfat de sodiu (100 ml) și o soluție salină saturată (100 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se
25 concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-100% acetat de etil în heptan), se obține un amestec de (3*S*,5*S*)-5-(iodmetil)tetrahidrofuran-3-ol și (3*S*,5*R*)-5-(iodmetil)tetrahidrofuran-3-ol (**296k**, 2.19 g, randamentul 82%).

Amestecul de (3*S*,5*S*)-5-(iodmetil)tetrahidrofuran-3-ol și (3*S*,5*R*)-5-(iodmetil)tetrahidrofuran-3-ol (**296k**, 2.16 g, 9.47 mmol) se dizolvă în dimetilsulfoxid anhidru (40 ml), se adaugă 4-nitrobenzoat de potasiu (2.98 g, 14.2 mmol) și 18-crown-6 (3.76 g, 14.2 mmol) și amestecul se agită la 90°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (100 ml) și apă (100ml). Faza organică se spală cu apă (100ml) și o soluție salină saturată (100ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează
30 până la uscat și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-100% acetat de etil în heptan), se obține produsul sub formă de un amestec de diastereomeri: ((2*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil 4-nitrobenzoat și ((2*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (**296l**, 1.13 g, randamentul 45%) sub formă de substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 - 8.33 (m, 4H), 4.46 - 4.64 (m, 3H), 4.36 (dd, J=11.68, 6.66 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=9.90, 4.03 Hz, 0.76H), 3.93 - 3.99 (m, 0.24H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 2.34 - 2.45 (m, 0.25H), 2.08 - 2.17 (m, 0.77H), 1.81 - 1.96 (m, 1H), 1.57 (br. s., 1H).
40

Amestecul de ((2*S*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil 4-nitrobenzoat și ((2*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (**296l**, 700 mg, 2.62 mmol) se combină cu trietilamină (1.10 ml, 7.89 mmol) în diclormetan anhidru (12 ml). Se adaugă clorură de metansulfonil (400 μL, 5.17 mmol), cauzând o reacție ușor exotermă. După agitare la temperatura
45 camerei timp de trei ore, amestecul de reacție se distribuie între apă (50 ml) și diclormetan (2 x 50 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 20-100% acetat de etil în heptan). Vârful mai puțin polar este unicul diastereomer dezirabil, ((2*R*,4*S*)-4-((metilsulfonil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (**296m**, 672 mg, randamentul 74%).

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.17 - 8.25 (m, 2H), 5.34 - 5.43 (m, 1H), 4.50 - 4.60 (m, 2H), 4.34 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 4.20 (m, 1H), 4.05 - 4.12 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.47 (dd, J=14.24, 5.81 Hz, 1H), 2.00 - 2.13 (m, 1H).

O soluție de ((2*R*,4*S*)-4-((metilsulfonil)oxi)tetrahidrofuran-2-il)metil 4-nitrobenzoat (**296m**, 300 mg, 0.869 mmol), 5,8-diclor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**296g**, 222 mg, 0.956 mmol) și carbonat de cesiu (566 mg, 1.74 mmol) în N,N-dimetilformamid (8 ml) se încălzește până la 100°C timp de trei ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil (50ml), se spală cu apă (2 x 50ml) și o soluție salină saturată (50ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu se concentrează până la uscat și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-100% acetat de etil în heptan), se obține 2,5-
55 anhidro-3-deoxi-4-*O*-(5,8-diclor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-1-*O*-(4-nitrobenzoil)-*L*-*treo*-pentitol (**296n**, 128 mg, randamentul 31%) sub formă de substanță solidă.

60

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 - 8.33 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.09 (br. s., 1H), 4.99 (td, J=4.28, 1.96 Hz, 1H), 4.56 - 4.62 (m, 2H), 4.42 - 4.52 (m, 1H), 4.27 (d, J=10.64 Hz, 1H), 4.02 (dd, J=10.58, 4.34 Hz, 1H), 3.48 (td, J=6.36, 3.91 Hz, 2H), 2.99 - 3.09 (m, 2H), 2.56 (ddd, J=14.24, 8.19, 6.42 Hz, 1H), 2.18 (dd, J=14.12, 5.07 Hz, 1H). SM: 481 [M+1]

- 5 Soluția de potasiu *terf*-butoxid în tetrahidrofuran (1.0 M, 645 μL, 0.645 mmol) se adaugă în picături la soluție răcită (0°C) de 2,5-anhidro-3-deoxi-4-*O*-(5,8-diclor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-1-*O*-(4-nitrobenzoil)-*L*-*treo*-pentitol (**296n**, 120 mg, 0.249 mmol) în N,N-dimetilformamid anhidră (4 ml). După agitare timp de 30 minute se adaugă o soluție de 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Compusul Z**, 71 mg, 0.273 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (1 ml) și agitarea se continue la 0°C timp de încă 30 minute. Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil (50 ml), se spală cu apă (2 x 50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează până la uscat și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-100% acetat de etil în heptan), se obține 1,4-anhidro-2-*O*-(2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-5,8-diclor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-3-deoxi-*L*-*treo*-pentitol (**296o**, 36 mg, randamentul 26%) sub formă de substanță solidă.

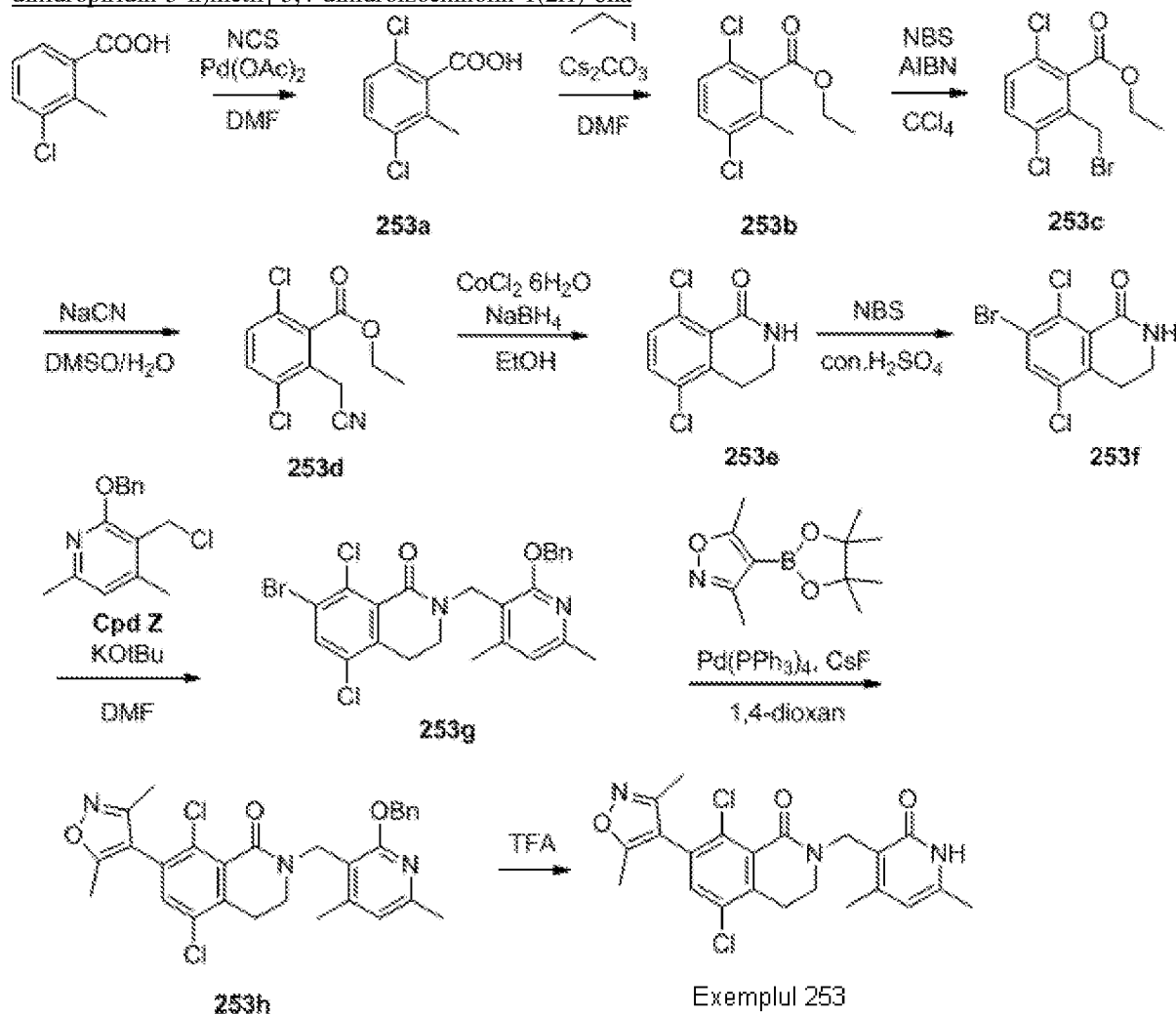
- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J=7.21 Hz, 2H), 7.29 - 7.40 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.92 (br. s., 1H), 4.87 (s, 2H), 4.15 - 4.26 (m, 2H), 3.91 (dd, J=10.39, 3.91 Hz, 1H), 3.75 - 3.84 (m, 1H), 3.66 - 3.75 (m, 1H), 3.25 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.69 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.03 - 2.16 (m, 2H). SM: 557 [M+1].

- O soluție de 1,4-anhidro-2-*O*-(2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-5,8-diclor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-3-deoxi-*L*-*treo*-pentitol (**296o**, 36 mg, 0.065 mmol) în acid trifluoracetic (2 ml) se agită la temperatura camerei timp de trei ore. Substanțele volatile se elină sub vid și reziduul se distribuie între acetat de etil (20 ml) și o soluție apasă saturată de bicarbonat de sodiu (20 ml). Stratul apos se extrage repetat cu acetat de etil (2 x 20 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-10% metanol în acetat de etil), se obține 1,4-anhidro-3-deoxi-2-*O*-(5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il)-*L*-*treo*-pentitol (**Exemplul 296**, 12 mg, randamentul 40%), sub formă de substanță solidă după liofilizare.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.14 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.93 - 5.02 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 - 4.06 (m, 2H), 3.85 (dd, J=10.39, 4.28 Hz, 1H), 3.56 - 3.64 (m, 1H), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.38 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.36 (ddd, J=14.09, 7.79, 6.60 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (dd, J=13.94, 5.50 Hz, 1H).

Metoda D

Exemplul 253: 5,8-diclor-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă



- 5 Un amestec de acid 3-clor-2-metilbenzoic (100 g, 0.58 mol), N-clorsuccinimidă (90 g, 0.67 mol) și acetat de paladiu (II) (14.7 g, 65.7 mmol) în N,N-dimetilformamidă (1 L) se agită la 110°C sub o atmosferă de azot peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, se adaugă carbonat de cesiu (378 g, 1.16 mol) și iodetan (317 g, 2.03 mol) și agitarea se continue la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție se toarnă într-un amestec de apă (1 L) și metil *terț*-butil eter (800 ml). Substanțele solide se elimină prin filtrare și straturile filtrate se separă. Stratul apos se extrage cu mult metil *terț*-butil eter (600 ml). Extractele organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1.2 L), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu 50:1 eter de petrol/acetat de etil), se obține etil 3,6-diclor-2-metilbenzoat (**253b**, 110 g, ~ 80% pur, randamentul 80%) sub formă de ulei galben.

- 20 O soluție de 3,6-diclor-2-metilbenzoat (**253b**, 120 g, 0.52 mol) și N-brom succinimidă (147 g, 0.82 mol) în cloroform (1 L) se tratează cu azobisisobutironitril (25.3 g, 0.15 mol) și amestecul se conduce în reflux peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu diclormetan (800 ml) și se spală cu apă (1.2 L). Stratul apos se extrage cu diclormetan (800 ml). Extractele organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1.5 L), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează în vid, se obține etil 2-(brom metil)-3,6-diclorbenzoat (**253c**, 160 g, randamentul 100%), care se utilizează fără purificare ulterioară.

- 25 O soluție de cianură de sodiu (75.12 g, 1.53 mol) în apă (300 ml) se adaugă în picături până la o soluție de etil 2-(brom metil)-3,6-diclorbenzoat (**253c**, 320 g, 1.03 mol) în dimetilsulfid

(2.4 L) la temperatura camerei. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție se toarnă într-un amestec de apă (4 L) și metil *terf*-butil eter (2 L) și straturile se separă. Stratul organic se spală cu apă (2L) și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (2 L), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin

5 cromatografie pe silica gel (eluare cu 30:1 eter de petrol/acetat de etil), se obține etil 3,6-diclor-2-(ciano metil)benzoat (**253d**, 150 g, ~75% pur, randamentul 47%) sub formă de ulei galben.

Hexahidrat clorură de cobalt(II) (166 g, 0.70 mol) se adaugă la temperatura camerei la o soluție de etil 3,6-diclor-2-(cianometil)benzoat (**253d**, 90 g, 0.35mol) în etanol (1.5 L) și amestecul format se răcește până la 0°C. Borhidrua de sodiu (66.3 g, 1.74 mol) se adaugă în porții. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi se conduce în reflux peste noapte. Suspensia formată se filtrează și filtratul se concentrează în vid. Substanțele solide în turta de filtrat se agită în acetat de etil (600 ml) și apoi se filtrează repetat. Această procedură se repetă de două ori. Filtratele combinate se adaugă la reziduul filtrate original și această soluție organică se spală cu apă (800 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (800 ml), se usucă deasupra

15 sulfatului de sodiu și se concentrează în vid, se obține 5,8-diclor-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253e**, 29.3 g, randamentul 39%) sub formă de substanță solidă aproape albă.

La o soluție de 5,8-diclor-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253e**, 40 g, 0.186 mol) în acid sulfuric concentrat (200 ml) la 60°C se adaugă N-brom succinimidă (49.7 g, 0.279 mol) în porții. Agitarea se continue la 60°C timp de 2 ore, apoi se mai adaugă N-brom succinimidă (5 g, 28 mmol). După agitare la 60°C timp de încă 1 oră, amestecul se toarnă în apă cu gheață (500 ml), apoi se extrage cu diclormetan (3 x 500 ml). Extractele organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (800 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează în vid. Reziduul se agită în acetat de etil (40 ml) și eter de petrol(20 ml) și substanțele solide formate se colectează prin filtrare și se usucă sub vid, se obține 7-brom- 5,8-

25 diclor-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253f**, 41 g, randamentul 75%) sub formă de substanță solidă aproape albă.

Soluția *terf*-butoxid de potasiu în tetrahidrofuran (1.0 M, 190 ml, 0.19 mol) se adaugă în picături la soluție răcită (0°C) de 7-brom- 5,8-diclor-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253f**, 47 g, 0.16 mol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (500 ml) sub o atmosferă de azot. Agitarea se continue la 0°C timp de 5 minute, apoi într-o porție se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-

30 dimetilpiridină (**Compusul Z**, 40.2 g, 0.15 mol). După agitare timp de 10 minute la 0°C, amestecul se tratează cu acetic acid concentrat (2 ml) și se toarnă în metil *terf*-butil eter (600 ml). Soluția organică se spală cu apă (800 ml) și soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (800 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin

35 cromatografie pe silica gel (eluare cu 30:1 până la 20:1 eter de petrol/acetat de etil), se obține 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-7-brom-5,8-diclor-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253g**, 50 g, randamentul 64%) sub formă de substanță solidă aproape albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8.08 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.24 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). SM: 521 [M+1].

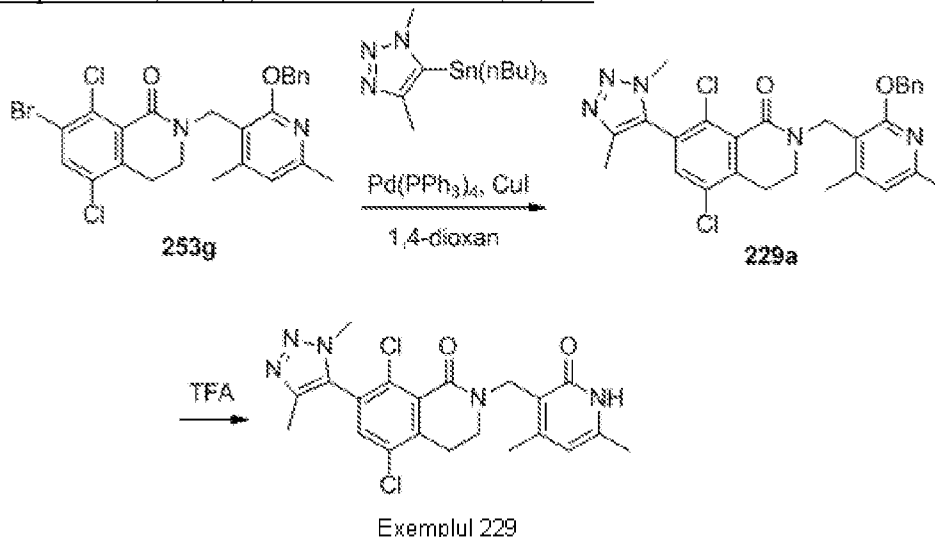
Un amestec de 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-7-brom-5,8-diclor-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253g**, 500 mg, 0.96 mmol), pinacol ester al acidului 3,5-dimetilizoxazol-4-boric (320 mg, 1.44 mmol), fluorură de cesiu (437 mg, 2.88 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (70.0 mg, 0.06 mmol) în dioxan (20 ml) se degazează cu azot, apoi se agită la 100°C timp de 18 ore. După răcire, amestecul se distribuie între apă (15 ml) și acetat de etil (3 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (20 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu 10:1 eter de petrol/acetat de etil), se obține 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-5,8-diclor-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3,4-

50 dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253h**, 400 mg, randamentul 78%) sub formă de ulei galben.

O soluție de 2-{{2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il}metil}-5,8-diclor-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**253h**, 400 mg, 0.75 mmol) în acid trifluoracetic (10 ml) se agită la 45°C timp de 3 ore, apoi se concentrează sub vid până la eliminarea substanțelor volatile. Reziduul se distribuie între diclormetan (15 ml) și soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (4 x 20 ml). Stratul organic se spală cu soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (20 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu 10:1 diclormetan/metanol), se obține 5,8-diclor-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Exemplul 253**, 250 mg, randament 75%) sub formă de o substanță solidă albă.

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.51 (t, $J=6.33$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=6.33$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). SM: 446 [M+1].

Exemplul 229: 5,8-diclor-7-[(1,4-dimetil-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



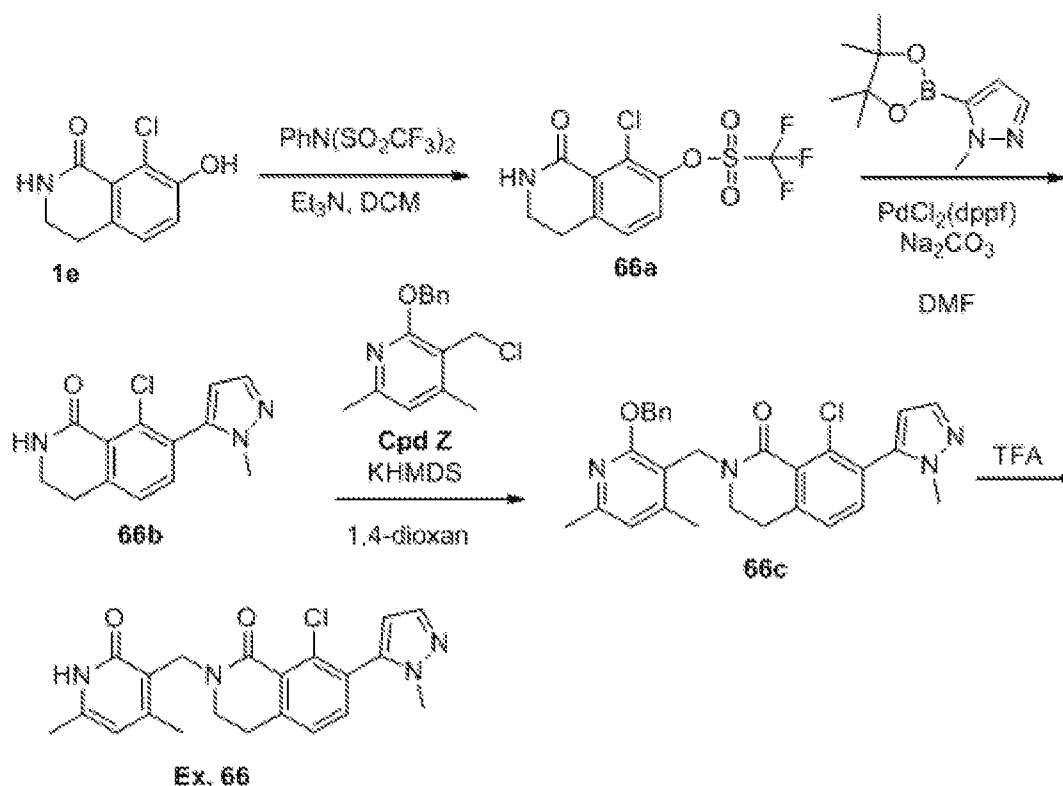
La un amestec de 2-[[2-(benziloxy)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-brom-5,8-diclor-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**253g**, 500 mg, 0.96 mmol) și 1,4-dimetil-5-(tributylstannanil)-1H-1,2,3-triazol (CAS: 1047637-17-1, 754 mg, 1.95 mmol) într-un tub cu microunde se adaugă 1,4-dioxan (10 ml), iodură de cupru (I) (28 mg, 0.14 mmol) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (160 mg, 0.14 mmol). Soluția se degazează utilizând un flux de gaz argon și degazarea continuă timp de 10 minute. Flaconul cu microunde se etanșează și amestecul se încălzește la 125°C timp de 2 ore sub iradiere cu microunde. CSS (eter de petrol/acetat de etil = 1:1, Rf: 0.5) indică circa 50% din **253g** rămasă. Cu toate acestea, încălzirea suplimentară nu se dovedește a fi fructuoasă. Amestecul se diluează cu metil *tert*-butil eter (100 ml), se spală cu apă (3 x 100 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează până la uscat. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, eluare cu eter de petrol/acetat de etil = 1:1, se obține -[[2-(benziloxy)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5,8-diclor-7-[(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**229a**, 108 mg, randamentul 21%) sub formă de o substanță solidă albă.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.76 (s, 1 H), 7.44 (d, $J=1.35$ Hz, 2 H), 7.28 – 7.34 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.30 – 3.34 (m, 2 H), 2.82 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H) SM: 446.1 [M+1].

O soluție de **229a** (1.1 g, 2.1 mmol) se dizolvă în acid trifluoracetic (25 ml) și se agită la 45°C timp de 3 ore. CSS (diclormetan/metanol = 10:1, Rf: 0.5) indică, că reacția ester completă. Amestecul se concentrează și se diluează cu diclormetan (30 ml), se spală cu soluție apoasă de bicarbonat de sodiu (4 x 50 ml) și o soluție salină saturată (2 x 20 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează până la uscat. Reziduul se purifică prin flash cromatografie (eluare cu 10: 1 diclormetan metanol), se obține 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**Exemplul 229**, 514 mg, randamentul 51%) sub formă de o substanță solidă albă.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 11.73 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.85 (s, 3 H), 3.77 (t, $J=12.8$ Hz, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). SM: 446.1 [M+1].

Exemplul 66: 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



La o soluție de 8-clor-7-hidroxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**1e**, 535 mg, 2.71 mmol) în DCM (10 ml) se adaugă N-feniltrifluormetansulfonimidă (870 mg, 2.44 mmol) și Et_3N (630 mg, 6.23 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană, se obține 8-clor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il trifluormetan-sulfonat (**66a**, 795 mg, 89%) sub formă de ulei incolor, care se solidifică la ședere.

La o soluție de 8-clor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il trifluormetan-sulfonat (**66a**, 300 mg, 0.910 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (205 mg, 0.956 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM (74.3 mg, 0.0910 mmol) și Na_2CO_3 (289 mg, 2.73 mmol). Amestecul de reacție se degazează cu N_2 și se agită într-un tub etanșizat la 80°C timp de 2 zile. Amestecul de reacție se ajustează până la pH 7 și se purifică prin cromatografie preparativă, se obține 8-clor-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**66b**, 48 mg, 20%) sub formă de un ulei.

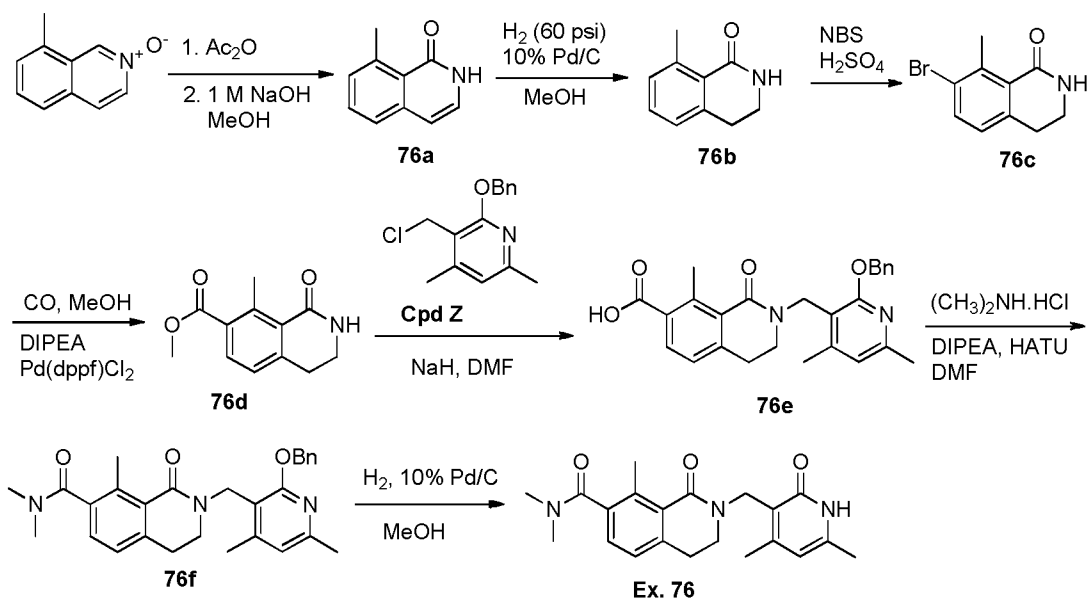
O soluție de 8-clor-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**66b**, 48.0, 0.180 mmol), 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridină (Cpd Z, 71.7 mg, 0.274 mmol) și KHMDS (182 mg, 0.915 mmol) în 1,4-dioxan (5 ml) se încălzește la 80°C peste noapte. La amestecul de reacție se adaugă H_2O (10 ml), soluția se extrage cu EtOAc (10 ml), stratul organic se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografie preparativă, se obține 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-clor-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**66c**, 60 mg, 67%) sub formă de ulei incolor.

O soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-clor-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**66c**, 60 mg, 0.12 mmol) în TFA (3 ml) se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografie preparativă, se obține compusul din titlu (Exemplul 66, 8.5 mg, 17%) sub formă de o substanță solidă albă.

^1H RMN (700 MHz, $\text{DSMO}-d_6$) δ 11.56 (br. s, 1 H) 7.44 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.50 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 6.29 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.46 - 3.50 (m, 2 H) 2.91 (t, $J=5.83$ Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H); SM 397.0 [M + 1].

Metoda E

Exemplul 76: 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-N,N,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinoline-7-carboxamidă



O soluție de 8-metilzochinolin 2-oxid (1.4 g, 8.8 mmol) în Ac₂O (20 ml) se conduce în reflux timp de 3 ore. Amestecul se concentrează sub vid și reziduul se dizolvă în MeOH (20 ml). La amestecul de reacție se adaugă NaOH apos (20 ml, 1M). Amestecul se conduce în reflux timp de 1 oră și se agită la temperatura camerei timp de 10 ore. Amestecul se concentrează sub vid. Reziduul se diluează cu apă (20 ml) și se extrage cu EtOAc (3 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (2 x 10 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 3:1), se obține 8-metilzochinolin-1(2H)-onă (**76a**, 1 g, 71%) sub formă de o substanță solidă.

Un amestec de 8-metilzochinolin-1(2H)-onă (**76a**, 1 g, 6.29 mmol) și 10% Pd/C (0.5 g) în MeOH (20 ml) se hidrogenează sub H₂ (60 psi) la 80°C timp de 48 ore. Amestecul de reacție se filtrează și substanțele solide se spală cu MeOH (2 x 20 ml). Filtratul se concentrează sub vid, se obține 8-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**76b**, 1g, ~100%) sub formă de substanță solidă sură.

La H₂SO₄ concentrat răcit (10 ml) se adaugă 8-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**76b**, 1 g, 6.21 mmol) și amestecul de reacție se agită timp de 10 minute. Se adaugă NBS (1.1 g, 6.21 mmol) și amestecul de reacție se agită la 60°C timp de 2 ore. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și se toarnă în gheață-apă (30 ml) cu agitare. Suspensia se extrage cu EtOAc (3 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu apă (20 ml) și o soluție salină saturată (20 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 1:1), se obține 7-brom- 8-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**76c**, 0.63 g, 42%) sub formă de o substanță solidă albă.

Un amestec de 7-brom- 8-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**76c**, 0.6 g, 2.5 mmol), DIPEA (2ml) și PdCl₂(dppf) (0.12 g) în MeOH (20 ml) se agită sub CO (4 MPa) la 120°C timp de 48 ore într-o autoclavă de 50 ml. Amestecul se filtrează și substanțele solide se spală cu MeOH (2 x 10 ml). Filtratul se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 1:1), se obține metil 8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-carboxilat (**76d**, 0.41 g, 75%) sub formă de o substanță solidă albă.

La o soluție agitată de metil 8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-carboxilat (**76d**, 100 mg, 0.46 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă NaH (0.032 g, 1.32 mmol, 60% în ulei) la 0°C sub N₂. După agitare la 0°C timp de 30 minute, se adaugă eter 1-(benziloxi)-2-(clormetil)-3,5-dimetilbenzene benzil 2-(clormetil)-3,5-dimetilfenilic (**Cpd Z**, 180 mg, 0.69 mmol) și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se toarnă în gheață-apă (20 ml). Amestecul de reacție se extrage cu EtOAc (3 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (2 x 10 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 1:1), se obține acid 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-carboxilic (**76e**, 120 mg, 61%) sub formă de rășină galbenă.

La o soluție de acid 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-carboxilic (**76e**, 120 mg, 0.28 mmol), (CH₃)₂NH.HCl (34 mg, 0.42

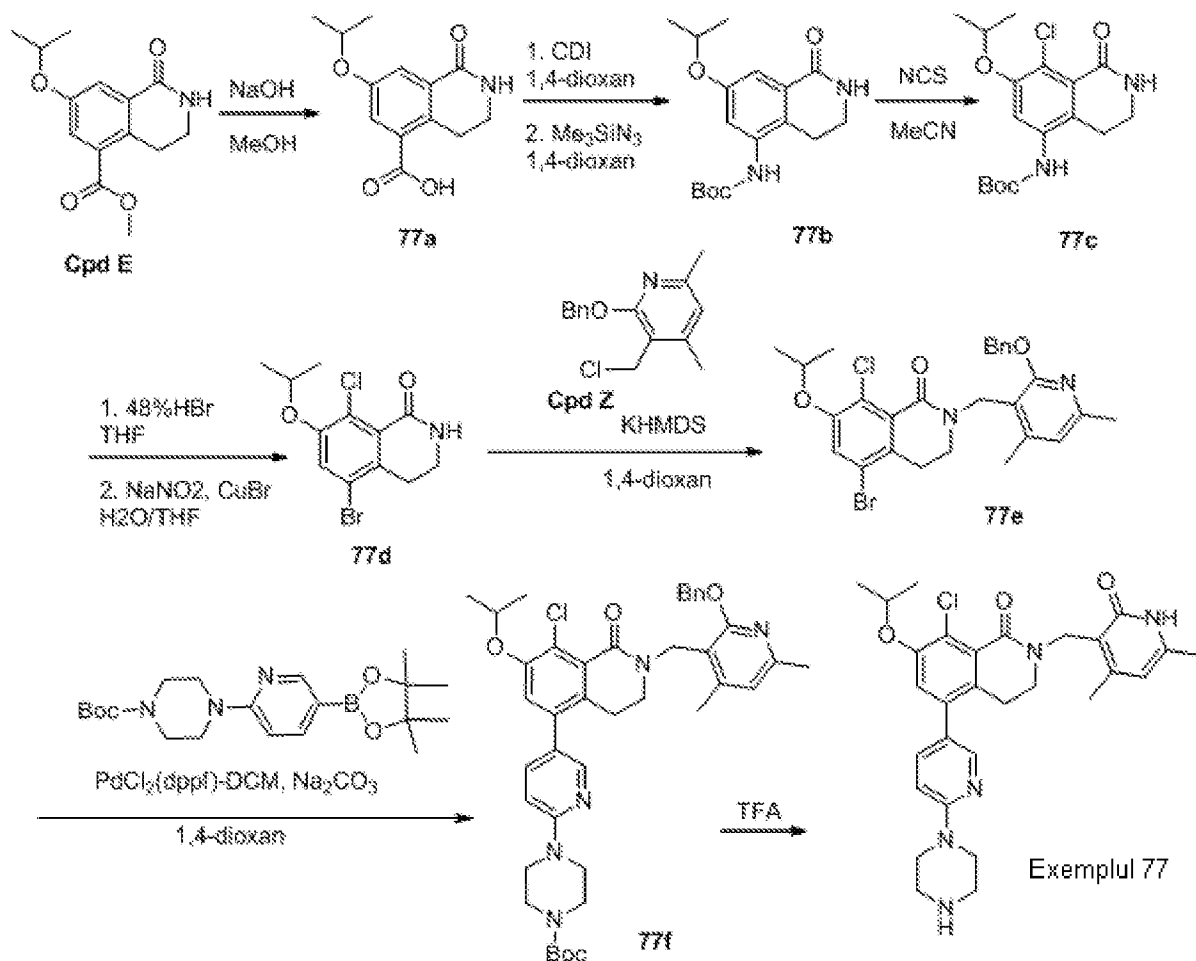
mmol) și DIPEA (181 mg, 1.4 mmol) în DMF (5 ml) sub atmosferă de N₂ se adaugă HATU (214 mg, 0.56 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție se toarnă în apă (10 ml) și se extrage cu EtOAc (3 x 10 ml). Straturile organice combinate se spală cu H₂O (10 ml) și o soluție salină saturată (2 x 10 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 1:1), se obține 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-N,N,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-carboxamidă (**76f**, 80 mg, 63%) sub formă de rășină incoloră.

Un amestec de 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-N,N,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-carboxamidă (**76f**, 80 mg, 0.175 mmol) și 10% Pd/C (10 mg) în MeOH (10 ml) se hidrogenează sub H₂ din balon la temperatura camerei timp de 20 ore. Amestecul se filtrează și substanțele solide se spală cu MeOH (2 x 10 ml). Filtratul se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc /MeOH = 5:1), se obține compusul din titlu (**Exemplul 76**, 32 mg, 49.7%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.22-7.2 (d, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.11(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.45-3.43(m, 2H), 3.13(s, 3H), 2.9-2.85(m, 5H), 2.28(s, 3H), 2.25(s, 3H); SM 367.9 [M+H].

Metoda F

Exemplul 77: 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



La o soluție de metil 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxilat (**Cpd E**, 1.00 g, 3.80 mmol) în MeOH (20 ml) se adaugă NaOH (3.00 ml, 12.0 mmol). Amestecul de reacție format se agită la 50°C timp de 3 ore. Substanțele volatile se elimină sub vid și reziduul format se dizolvă în MeOH (30 ml) și neutralizează cu 1 M HCl până la pH = 2~3. Precipitatele formate se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă într-un cuptor la 60°C sub vid, se obține acid 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxilic (**77a**, 918 mg, 97%) sub formă de o substanță solidă albă.

La o suspensie de acid 1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxilic (**77a**, 1.76 g, 7.06 mmol) in dioxan anhidru (100 ml) se adaugă CDI (1.43 g, 8.83 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, apoi se agită la 100°C timp de 30 minute. După răcire până la temperatura camerei, se adaugă TSMA (1.50 ml, 10.8 mmol). După agitarea amestecului de reacție timp de 2 ore, se adaugă t-butanol (25.0 ml). Amestecul format se agită la 100°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei și concentrație sub vid, reziduul format se purifică prin cromatografia pe coloană (0-100% EtOAc/heptani), se obține terț-butil [1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il]carbammat (**77b**, 958 mg, 42%) sub formă de substanță solidă.

O soluție de terț-butil [1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il]carbammat (**77b**, 875 mg, 2.73 mmol) și NCS (401 mg, 3.00 mmol) în MeCN (80 ml) se agită la 75°C timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei și concentrație sub vid, reziduul format se purifică prin cromatografia pe coloană (0-100% EtOAc/heptani), se obține terț-butil [8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il]carbammat (**77c**, 893 mg, 92%) sub formă de substanță solidă.

La o soluție de terț-butil [8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il]carbammat (**77c**, 500 mg, 0.282 mmol) in TF (20 ml) se adaugă HBr (10.0 ml, 88.4 mmol, 48% soluție apoasă). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește până la 0°C, se adaugă CuBr (303 mg, 2.11 mmol), urmată de aditia NaNO₂ (1.07 ml, 1.55 mmol, 100 mg/ml soluție). Amestecul de reacție format se agită la 0°C timp de 1.5 ore. Amestecul de reacție se neutralizează cu NaHCO₃ și se extrage cu acetat de etil (2 x 50 ml). Fazele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (1 x 100 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-100% EtOAc/heptani), se obține 5-brom- 8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**77d**, 188 mg, 42% timp de două etape) sub formă de substanță solidă.

La o soluție de 5-brom- 8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**77d**, 188 mg, 0.590 mmol) in 1,4-dioxan anhidru (10 ml) se adaugă KHMDs (2.00 ml, 2.00 mmol). După aditie se formează o pastă de culoare roșie închisă. După agitare la temperatura camerei timp de 30 minute se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 170 mg, 0.649 mmol). Amestecul de reacție format se agită la 100°C timp de 5 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil (2 x 50 ml). Fazele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-40% EtOAc/heptani), se obține 2-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-5-brom-8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**77e**, 140 mg, 44%).

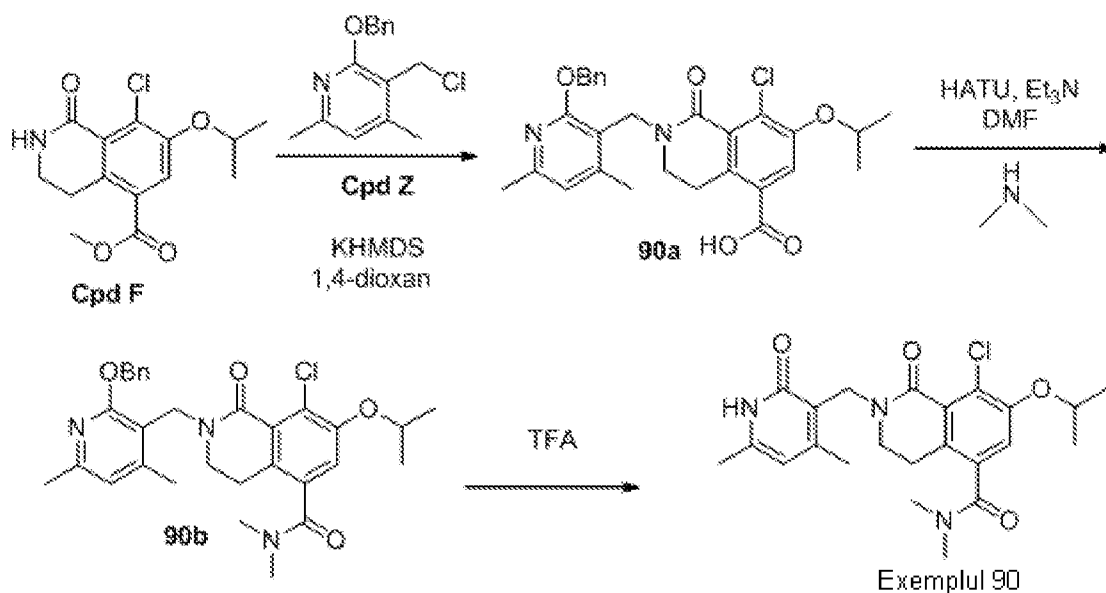
Un amestec de 2-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-5-brom-8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**77e**, 60 mg, 0.110 mmol), terț-butil 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperazin-1-carboxilat (64 mg, 0.164 mmol), Na₂CO₃ (200 μL, 0.400 mmol, 2 M soluție), PdCl₂(dppf)-DCM (9 mg, 0.011 mmol) și 1,4-dioxan (2 ml) se agită la 120°C în microunde timp de 30 minute. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (20 ml) și apă (20 ml). Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină saturată (1 x 20 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-100% EtOAc/heptani), se obține terț-butil 4-{5-[2-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il]piridin-2-il}piperazin-1-carboxilat (**77f**, 46 mg, randamentul 58%) sub formă de substanță solidă.

Un amestec de terț-butil 4-{5-[2-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il]piridin-2-il}piperazin-1-carboxilat (**77f**, 46 mg, 0.063 mmol) în TFA (2 ml) se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. După concentrația substanțelor volatile sub vid, reziduul format se distribuie între acetat de etil (30 ml) și bicarbonat de sodiu (30 ml). Faza organică se separă și faza apoasă se extrage cu acetat de etil (1 x 30ml). Fazele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează sub vid și se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul din titlu (**Exemplul 77**, 5.0 mg, randamentul 15%) sub formă de substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8.09 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 4 H), 3.35 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 2.92 - 3.02 (m, 4 H), 2.75 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.36 (d, J=5.81 Hz, 6 H); SM 536.3 [M+H].

Metoda G

Exemplul 90: 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-N,N-dimetil-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxamidă



La un amestec de metil 8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxy)-1,2,3,4-tetrahydrozochinolin-5-carboxilat (**Cpd F**, 92.0 mg, 0.310 mmol) și 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 97.1 mg, 0.371 mmol) în 1,4-dioxan (3 ml) se adaugă KHMDS (308 mg, 1.54 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 100°C timp de 1 oră. Solventul se elimină sub vid și reziduul se diluează cu EtOAc (10 ml) și apă (10 ml). Se ajustează pH stratul apos până la 3-4 utilizând 1N HCl. Stratul apos se extrage cu EtOAc (25 ml) și stratul organic se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica gel, heptani/ EtOAc), se obține acid 2-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxy)-1,2,3,4-tetrahydrozochinolin-5-carboxilic (**90a**, 52 mg, randamentul 33%) sub formă de un ulei.

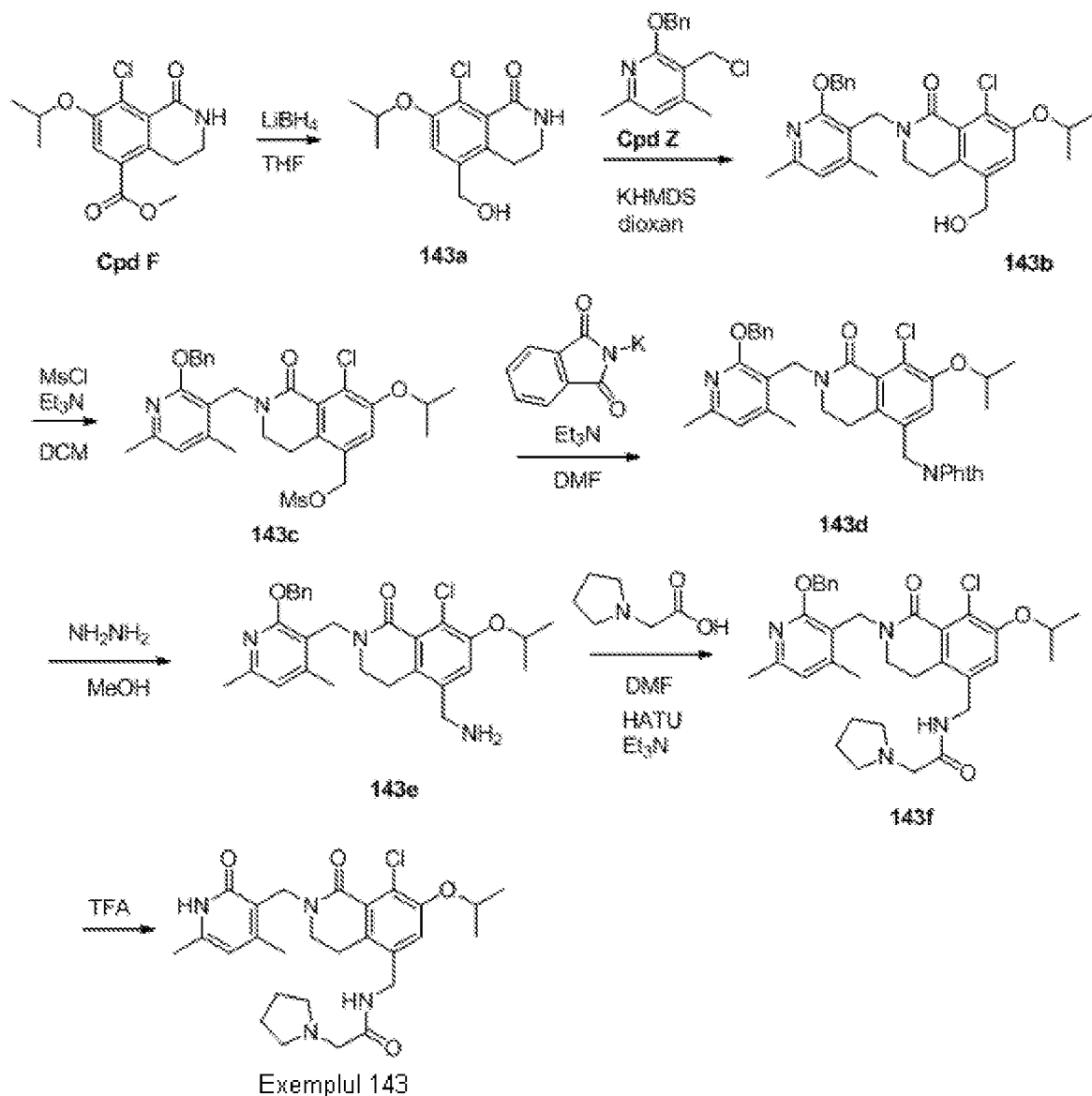
La o soluție de acid 2-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-1-oxo-7-(propan-2-iloxy)-1,2,3,4-tetrahydrozochinolin-5-carboxilic (**90a**, 17 mg, 0.033 mmol) în DMF (1 ml) se adaugă trietilamină (0.023 ml, 0.165 mmol) și HATU (14 mg, 0.035 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 5 minute și apoi se adaugă dimetilamină-HCl (4.10 mg, 0.050 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul de reacție se diluează cu H₂O (5 ml) și substanțele solide precipitate se colectează prin filtrare și uscare sub vid, se obține 2-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-*N,N*-dimetil-1-oxo-7-(propan-2-iloxy)-1,2,3,4-tetrahydrozochinolin-5-carboxamidă (**90b**, 16 mg, randamentul 89%) sub formă de o substanță solidă albă.

O soluție de 2-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-*N,N*-dimetil-1-oxo-7-(propan-2-iloxy)-1,2,3,4-tetrahydrozochinolin-5-carboxamidă (**90b**, 16 mg, randamentul 89%) și TFA (1.5 ml) se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. Substanțele volatile se elimină sub vid și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul din titlu (**Exemplul 90**, 11 mg, randamentul 85%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (700 MHz, DMSO-d₆) δ 7.15 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.65 - 4.71 (m, 1 H) 4.56 (br. s., 2 H) 2.98 (s, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 2.57 (br. s., 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H); SM: 446.1 [M + 1].

Modificările Metodei G

Exemplul 143. N-([8-clor-2-([4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxy)-1,2,3,4-tetrahydrozochinolin-5-il]metil)-2-(pirolidin-1-il)acetamidă



Cpd F se reduce utilizând borhidruță de litiu în condiții standard pentru a obține un alcool primar intermediar, **143a**, care interacționează cu **Cpd Z** în condițiile Metodei G și se obține lactama N-alkilată **143b**. Hidroxilul liber în **143b** se convertește până la mesilat **143c** în condiții standard și apoi se expune unei deplasări nucleofile cu ftalimidă de potasiu pentru a obține amina protejată **143d**. Deprotejarea ftalimidei cu hidrazină rezultă cu amina primară **143e**, care se cuplează cu acidul 1-pirolidineacetic utilizând HATU, se obține amide **143f**. Tratarea **143f** cu TFA în condițiile Metodei G până la eliminarea fragmentului de eter benzilic, rezultă cu Compusul **Exemplului 143**:

¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.34 (br. s., 1 H) 8.24 (t, *J*=5.87 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 4.50 - 4.55 (m, 1 H) 4.24 (d, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.33 - 3.36 (m, 2 H) 3.09 (s, 2 H) 2.71 (t, *J*=6.05 Hz, 2 H) 2.50 (br. s., 4 H) 2.15 (s, 3 H) 2.13 (s, 2 H) 1.69 (br. s., 4 H) 1.28 (d, *J*=6.05 Hz, 6 H); SM: 515 [*M* + 1].

Exemplele 94, 95, 96 și 144 se prepară în mod analog cu Exemplul 143 prin cuplarea legăturii amide a aminei intermediare 143e cu acidul carboxilic corespunzător, urmată de îndepărtarea eterului benzilic cu TFA ca în Metoda G.

Exemplele 100, 102, 106 și 254 se prepară din intermediarul mesilat **143c** prin înlocuirea nucleofilă cu o amina adecvată în condiții standard, urmată de îndepărtarea eterului benzilic cu TFA ca în Metoda G.

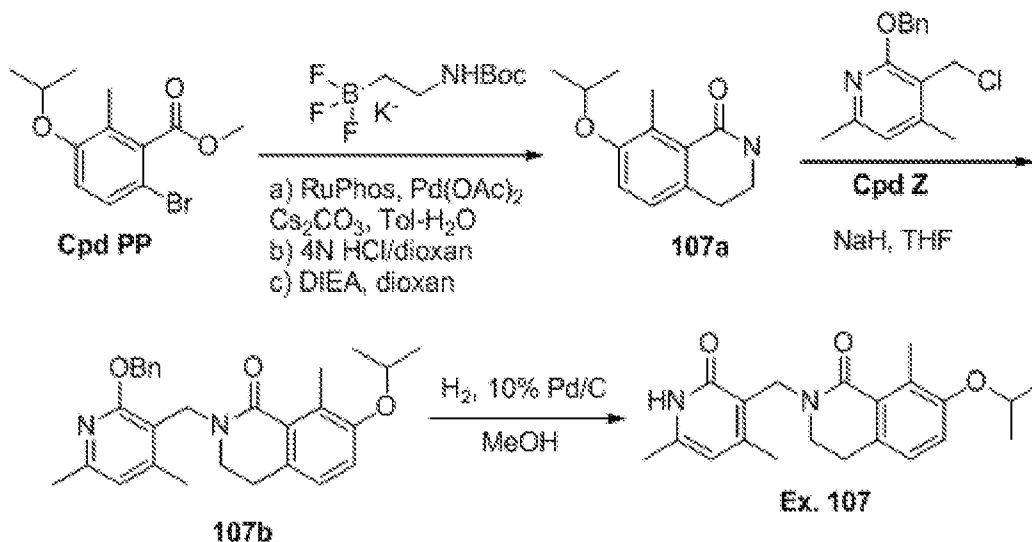
Exemplul 92 se prepară prin îndepărtarea eterului benzilic în intermediarul **143b** cu TFA, ca în Metoda G.

Exemplele 97, 98, 99 și 103 se prepară prin O-alkilarea intermediarului **143b** cu o alchili halogenură potrivită, urmată de îndepărtarea eterului benzilic cu TFA ca în Metoda G.

Exemplul 91 și 101 se prepară prin oxidarea intermediarului **143b**, cu formarea carboxaldehidei intermediare, adăția unui nucleofil carbon-centrat potrivit și îndepărtarea eterului benzilic cu TFA ca în Metoda G.

Metoda H

Exemplul 107: 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



10

Un amestec de metil 6-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**Cpd PP**, 154 mg, 0.536 mmol), {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}(trifluor)borat de potasiu (269 mg, 1.07 mmol, 2 echiv.) și carbonat de cesiu (613 mg, 1.88 mmol) într-un amestec de 3:1 toluen:apă (2.22 ml) se degazează cu N₂. Se adaugă acetat de paladiu (7.2 mg, 0.032 mmol) și RuPhos (30.5 mg, 0.064 mmol) și amestecul se degazează cu N₂, apoi se încălzește la 95°C timp de 19 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, apoi se acidulează cu 10% acid clorhidric apos până la pH~6. Amestecul se extrage cu acetat de etil (20 ml), stratul organic se spală cu o soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc/heptani, 0-100%). Substratul se dizolvă în diclormetan (2 ml) și 4N acid clorhidric în dioxin anhidru (0.3 ml) și se agită timp de 16 ore apoi, se concentrează sub vid până la un ulei. Reziduul se dizolvă în 1,4-dioxan (3 ml), apoi se adaugă diizopropiletilamină (25 μL). Amestecul se încălzește la 80°C timp de 50 ore, se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc/heptani, 0-100), se obține 8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**107a**, 18.6 mg, 15.8%) sub formă de o substanță solidă albă.

La 0°C la o soluție de 8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**107a**, 30 mg, 0.14 mmol) în tetrahidrofuran (0.46 ml) se adaugă 60% hidrură de sodiu (18 mg, 0.45 mmol). Peste 30 de minute se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 43 mg, 0.16 mmol) și amestecul format se încălzește la 50°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se stinge cu apă (1 ml), apoi se extrage cu acetat de etil (20 ml), se spală cu o soluție salină saturată (2 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc/heptani, 0-100), se obține 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**107b**, 46 mg, 76%) sub formă de ulei incolor.

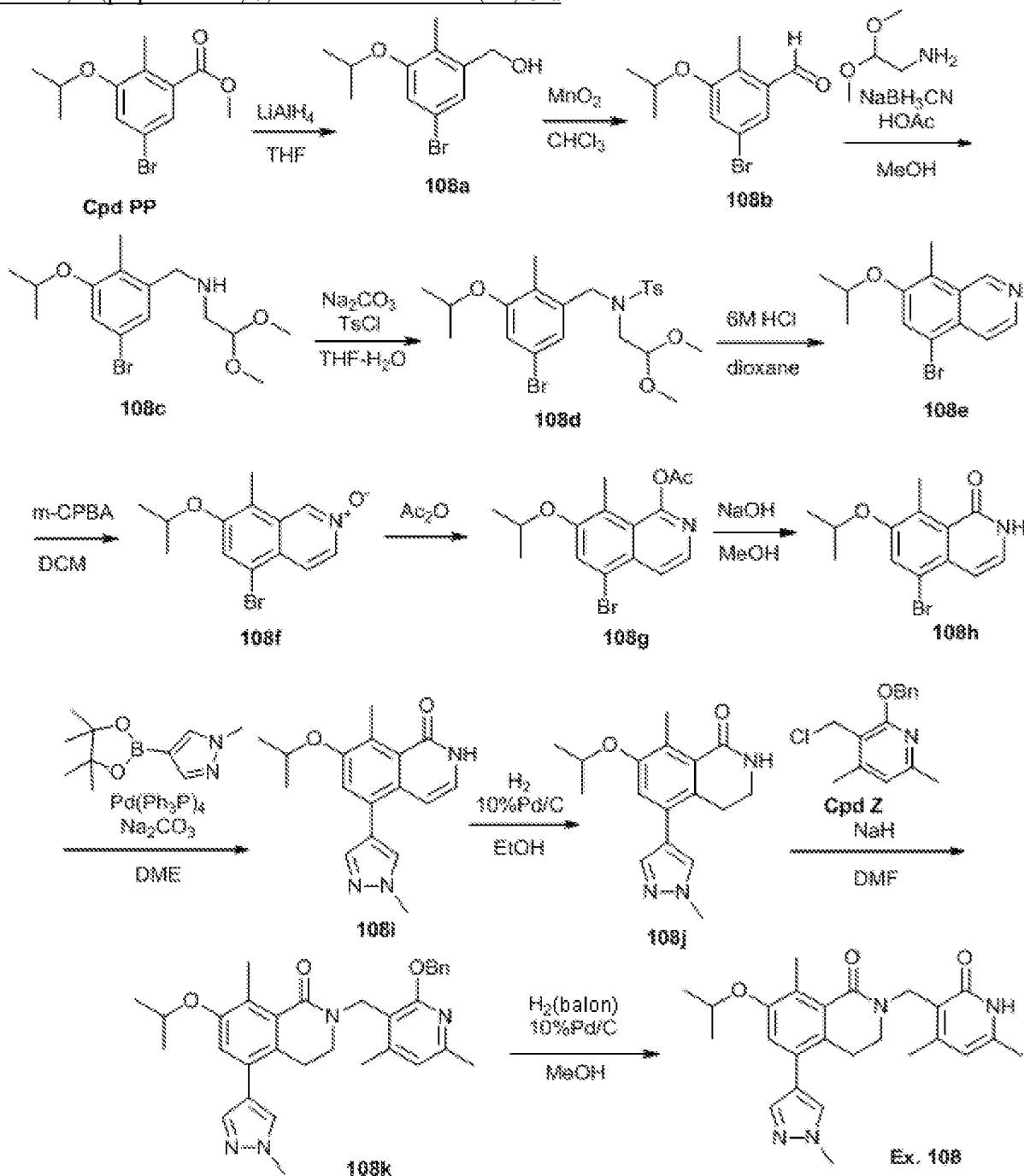
Un amestec de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-8-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă (**107b**, 46 mg, 0.10 mmol) și 10% paladiu pe carbon (10 mg) în metanol (3 ml) se hidrogenează la 1 atmosferă utilizând un balon timp de 26 ore. Amestecul de reacție se filtrează prin CELITE® apoi filtratul se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc/heptani, 50/50 - 100/0 apoi EtOAc/MeOH, 100/0 - 70/30), se obține compusul din titlu (**Exemplul 107**, 27 mg, randamentul 74%) sub formă de o substanță solidă albă.

40

¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (br. s., 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.51 (td, J=5.9, 12.1 Hz, 1H), 2.68 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 1.25 (d, J=5.9 Hz, 6H); SM 355 (M + H).

Metoda I

5 **Exemplul 108:** 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



10 La o suspensie de LiAlH_4 (1.90 g, 50.2 mmol) în TF uscat (60 ml) se adaugă în picături metil 5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**Cpd PP**, 17.0 g, 65.6 mmol) in TF (40 ml) la -5°C. După aditie, amestecul format se lasă cu agitare la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul de reacție se stinge cu 20% NaOH (10 ml) la -5°C și apoi se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Amestecul format se filtrează și substanțele solide se spală cu EtOAc (3 x 30 ml). Filtratul se concentrează sub vid, se obține [5-brom-2-metil-3-(propan-2-iloxi)fenil]metanol (**108a**, 8 g, 74%) sub formă de ulei galben.

15 La o soluție de [5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)fenil]metanol (**108a**, 25.0 g, 96.5 mmol) in CHCl_3 (300 ml) se adaugă MnO_2 (42.0 g, 487 mmol). Amestecul se agită la temperatura

camerei timp de 18 ore. Amestecul se filtrează și substanțele solide se spală cu CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Filtratul se concentrează sub vid, se obține 5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzaldehydă (**108b**, 18 g, 73%) sub formă de ulei incolor.

La o soluție de 5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzaldehydă (**108b**, 4.5 g, 18 mmol) și 2,2-dimetoxietanamină (2.2 g, 21 mmol) în MeOH (50 ml) se adaugă NaBH_3CN (1.4 g, 22 mmol) și HOAc (1 ml) la 0°C. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se stinge cu apă (50 ml). Amestecul de reacție se concentrează sub vid. Reziduul se extrage cu EtOAc (3 x 30 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (2 x 30 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 5:1), se obține *N*-[5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzil]-2,2-dimetoxietanamină (**108c**, 3.5 g, 58%) sub formă de ulei incolor.

La un amestec de *N*-[5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzil]-2,2-dimetoxi-etanamină (**108c**, 3.5 g, 10 mmol) și Na_2CO_3 (1.6 g, 15 mmol) în TF (40 ml) și H_2O (20 ml) se adaugă TsCl (2.0 g, 11 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 5 ore, apoi se extrage cu EtOAc (4 x 40 ml). Straturile organice combinate se spală cu H_2O (2 x 30 ml) și o soluție salină saturată (2 x 100 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc=5:1), se obține *N*-[5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbenzen-sulfonamidă (**108d**, 4.7 g, 93%) sub formă de ulei incolor.

Un amestec de *N*-[5-brom- 2-metil-3-(propan-2-iloxi)benzil]-*N*-(2,2-dimetoxietil)-4-metilbensulfonamidă (**108d**, 4.7 g, 9.4 mmol) în 6M HCl (75 ml) și 1,4-dioxan (75 ml) se agită într-un tub etanșizat la 50°C timp de 18 ore. Substanțele volatile se elimină sub vid și soluția apoasă se alcalinizează până la pH 8~9 cu Na_2CO_3 (s). Amestecul se extrage cu EtOAc (3 x 50 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (2 x 40 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid, se obține 5-brom- 8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolină (**108e**, 1.6 g, 61%) sub formă de ulei brun.

La o soluție de 5-brom- 8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolină (**108e**, 1.60 g, 5.71 mmol) în DCM (40 ml) se adaugă m-CPBA (1.47 g, 8.56 mmol) și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 10 ore. Amestecul de reacție se spală cu NaHSO_3 (apos, 2 x 20 ml), 10% NaOH apos (2 x 20 ml) și o soluție salină saturată (2 x 10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează sub vid, se obține 5-brom- 8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolin 2-oxid (**108f**, 1.3 g, 77%) sub forma unei substanțe solide brune.

O soluție de 5-brom- 8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolin 2-oxid (**108f**, 1.3 g, 4.4 mmol) în Ac_2O (20 ml) se conduce în reflux timp de 5 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul se dizolvă în EtOAc (50 ml). Soluția formată se spală cu NaHCO_3 apos (20 ml) și cu o soluție salină saturată (20 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 10:1), se obține 5-brom- 8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-1-il acetat (**108g**, 0.28 g, 17%).

La o soluție de 5-brom-8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-1-il acetat (**108g**, 0.28 g, 0.83 mmol) în MeOH (2 ml) se adaugă 1M NaOH (2 ml). Amestecul de reacție se conduce în reflux timp de 1 oră, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se diluează în apă și pH se ajustează până la 4~5 cu 1M HCl. Soluția se extrage cu EtOAc (3 x 10 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (2 x 10 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid, se obține 5-brom- 8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-1(2*H*)-onă (**108h**, 0.21 g, 86%) sub formă de o substanță solidă.

Un amestec de 5-brom- 8-metil-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-1(2*H*)-onă (**108h**, 150 mg, 0.507 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (210 mg, 1.01 mmol) și $\text{Pd}(\text{F}_3\text{P})_4$ (29 mg, 0.025 mmol) în 1M Na_2CO_3 apos (1 ml) și DME (5 ml) se degazează cu N_2 timp de 3 minute. Amestecul de reacție se agită la 140°C în microunde timp de 35 minute. Amestecul de reacție se usucă deasupra Na_2SO_4 , se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOAc), se obține 8-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-1(2*H*)-onă (**108i**, 0.14 g, 92.9%) sub formă de o substanță solidă albă.

Un amestec de 8-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)izochinolin-1(2*H*)-onă (**108i**, 0.14 g, 0.47 mmol) și 10% Pd/C (0.3 g) în EtOH (20 ml) se hidrogenează sub H_2 (1.6 MPa) la 80°C timp de 48 ore într-o autoclavă de 50 ml. Amestecul de reacție se filtrează și substanțele solide se spală cu EtOH (2 x 10 ml). Filtratul se concentrează sub vid, se obține 8-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**108j**, 0.11 g, 78.7%) sub formă de o substanță solidă albă.

La o soluție agitată de 8-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**108j**, 60 mg, 0.2 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă NaH (9.6 mg, 0.4

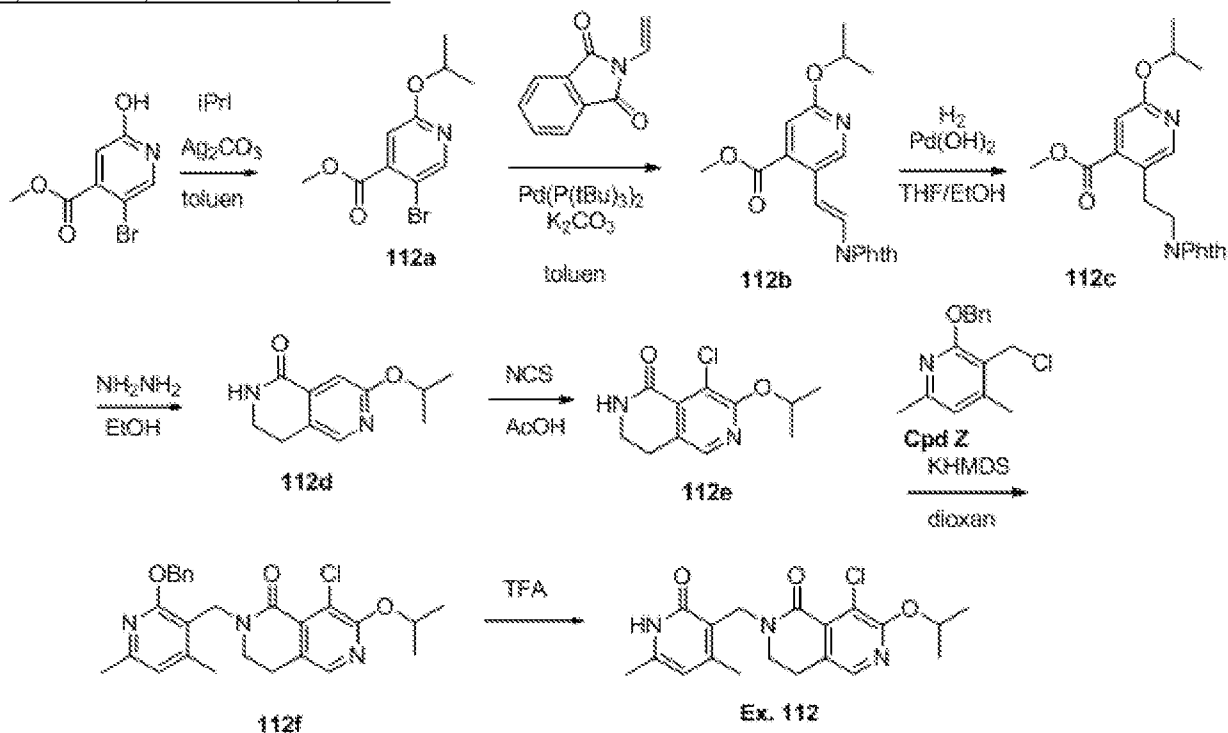
mmol, 60% în ulei) la 0°C sub N₂. Peste 30 de minute se adaugă 1-(benziloxi)-2-(clormetil)-3,5-dimetilbenzen benzil 2-(clormetil)-3,5-dimetilfenil eter (**Cpd Z**, 115 mg, 0.44 mmol) și se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție se toarnă în gheață-apă (20 ml), apoi se extrage cu EtOAc (3 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (2 x 10 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 1:1), se obține 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**108k**, 40 mg, 38%) sub formă de o substanță solidă albă.

Un amestec de 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-metil-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**108k**, 40 mg, 0.076 mmol) și 10% Pd/C (20 mg) în MeOH (10 ml) se hidrogenează sub H₂ din balon la temperatura camerei timp de 16 ore. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (EtOAc), se obține compusul din titlu (**Exemplul 108**, 19 mg, 58%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.72 (s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.11(s, 1H), 4.78(s, 3H), 4.6-4.57 (m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.92(s, 3H), 2.82-2.81 (m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.28-2.24 (m, 5H), 1.34-1.32(d, 6H); SM 435.2 [M+H].

Metoda J

Exemplul 112: 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2*H*)-onă



O soluție de metil 5-brom- 2-hidroxipiridin-4-carboxilat (3.00 g, 12.9 mmol), iodură de izopropil (3.30 g, 19.4 mmol) și Ag₂CO₃ (4.66 g, 16.8 mmol) în toluen (40 ml) se încălzește la 100°C timp de 2 ore. Substanțele solide se filtrează prin CELITE® și filtratul se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-20% acetat de etil/heptani), se obține metil 5-brom-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**112a**, 3.5 g, 99%) sub formă de ulei incolor.

La o soluție de metil 5-brom-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**112a**, 3.40 g, 12.4 mmol) și N-vinilftalimidă (2.58 g, 14.9 mmol) în toluen (124 ml) se adaugă K₂CO₃ (5.19 g, 37.2 mmol), apoi Pd(P(tBu)₃)₂ (0.400 g, 0.775 mmol). Amestecul de reacție se degazează și se încălzește într-un tub etanșizat la 110°C timp de 18 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se filtrează prin CELITE®. Se adaugă H₂O (100 ml), stratul organic se separă, se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (0-80%, acetat de etil/heptani), se obține metil 5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il)etenil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**112b**, 1.56 g, 34%) sub formă de substanță solidă galbenă.

O soluție de metil 5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-izoindol-2-il)etenil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**112b**, 1.56 g, 4.26 mmol) în TF/EtOH (25 ml/5 ml) se hidrogenează

intr-un H-Cube cu catalizator Wilkinson (10 bar, 75°C, 18 ore). Solventul se elimină sub vid și rășina formată se purifică prin cromatografia pe coloană (0-50% acetat de etil/heptani), se obține metil 5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**112c**, 0.63 g, 40%) sub formă de o substanță solidă albă.

5 La metil 5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)etil]-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**112c**, 0.630 g, 1.71 mmol) în EtOH (50 ml) se adaugă monohidrat de hidrazină (0.850 ml, 17.1 mmol). Amestecul de reacție se conduce în reflux timp de 5 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și substanțele solide albe se colectează prin filtrare și se clătesc cu EtOH. Lichidul inițial se concentrează și se adaugă H₂O (25 ml), apoi stratul apos se extrage cu EtOAc (3 x 25 ml) Straturile organice combinate se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-80% acetat de etil/heptani), se obține 7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă (**112d**, 337 mg, 96%) sub formă de o substanță solidă albă.

10 O soluție de 7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă (**112d**, 75 mg, 0.36 mmol) și NCS (498 mg, 3.64 mmol) în AcOH (3 ml) se încălzește la 100°C timp de 4.5 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, AcOH se elimină sub vid și reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (0-80% acetat de etil/heptani), se obține 8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă (**112e**, 60 mg, 68%) sub formă de o substanță solidă albă.

15 La un amestec de 8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă (**112e**, 60.0 mg, 0.250 mmol) și 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 78 mg, 0.3 mmol) în 1,4-dioxan (3 ml) se adaugă KHMDs în TF (1.0 M, 1.24 ml, 1.24 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 100°C timp de 1 oră, apoi se răcește până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se concentrează, se adaugă H₂O (10 ml) și stratul apos se extrage cu EtOAc (3 x 10 ml). Straturile organice combinate se concentrează sub vid și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă (**112f**, 22 mg, randamentul 19%) sub formă de o substanță solidă albă.

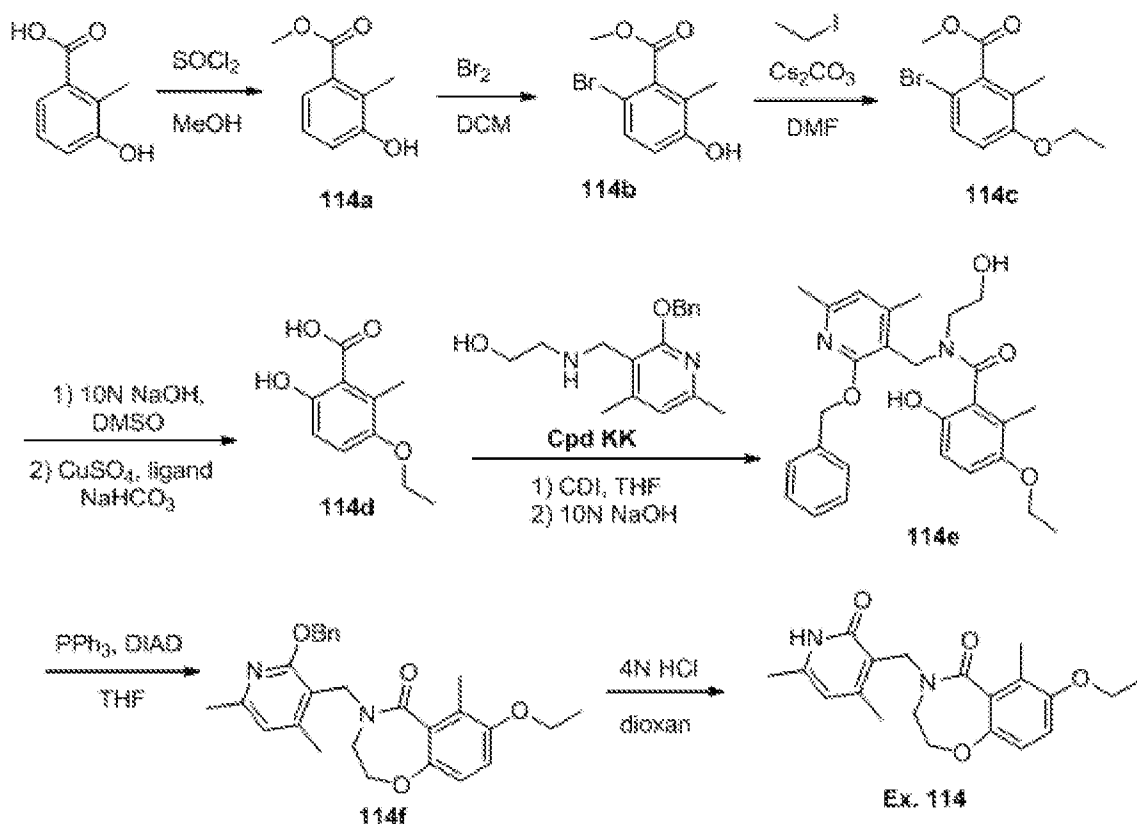
20 O soluție de 2-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-8-clor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă (**112f**, 22 mg, 0.05 mmol) în TFA (2 ml) se agită la temperatura camerei timp de 24 ore. Substanțele volatile se elimină sub vid și reziduul se diluează în MeOH (1 ml). Soluția se neutralizează cu 7N NH₃ în MeOH (1.5 ml) și produsul se purifică prin CSS preparativă (100% EtOAc), se obține Compusul din titlu sub formă de o substanță solidă albă (**Exemplul 112**, 8 mg, 50%).

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30 (s, 3 H) 1.32 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.75 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 3.43 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 5.21 - 5.30 (m, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 11.56 (br. s., 1 H); SM 376.2 [M + 1].

Metoda K

Exemplul 114: 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etoxi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă

40



La o soluție de acid 3-hidroxi-2-metilbenzoic (3.80 g, 25.0 mmol) in metanol (3.0 ml) la 0°C se adaugă în picături clorură de tionil (3.00 ml, 41.2 mmol). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și apoi se încălzește la 50°C timp de 2 ore. Solventul se elimină sub vid și substanțele solide formate se dizolvă în acetat de etil și se spală cu NaHCO₃ (sat. apos). Stratul de acetat de etil se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub vid, se obține metil 3-hidroxi-2-metilbenzoat (**114a**, 3.49 g, randamentul 84%) sub formă de substanță solidă de culoare galben-cafeniu deschis.

La o soluție de metil 3-hidroxi-2-metilbenzoat (**114a**, 3.557 g, 21.40 mmol) in diclormetan (100 ml) într-o baie de gheață uscată /acetonitril (~-45°C) se adaugă în picături brom (1.15 ml, 22.5 mmol). Amestecul de reacție se agită la -45°C timp de 2 ore, apoi se adaugă Na₂S₂O₃ (soluție apoasă saturată, 2 ml). Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se diluează cu diclormetan și se spală cu apă. Stratul de diclormetan se concentrează sub vid și produsul brut format se purifică prin cromatografia pe coloană (0-40% acetat de etil/heptan), se obține metil 6-brom- 3-hidroxi-2-metilbenzoat (**114b**, 4.8 g, randamentul 92%) sub formă de o substanță solidă albă.

La o soluție de metil 6-brom-3-hidroxi-2-metilbenzoat (**114b**, 0.701 g, 2.86 mmol) in DMF (6 ml) se adaugă carbonat de cesiu (0.997 g, 3.0 mmol) și apoi iodetan (0.400 ml, 5.00 mmol). Amestecul de reacție se agită la 65°C timp de 30 minute. Amestecul de reacție se toarnă în acetat de etil și se spală cu apă (x 2). Stratul de acetat de etil se concentrează sub vid, se obține metil 6-brom- 3-etoxi-2-metilbenzoat (**114c**, 0.75 g, randamentul 96%) sub formă de ulei transparent.

O soluție de metil 6-brom-3-etoxi-2-metilbenzoat (**114c**, 0.298 g, 1.09 mmol) in DMSO (4ml) se tratează cu 10M NaOH (1.0 ml, 10 mmol) și se încălzește la 95°C. Peste 1 oră se hidrolizează esterul. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se adaugă bicarbonat de sodiu (0.850 g, 10.1 mmol) și apă (3ml). Suspensia se tratează cu ultrasunete până la omogenizare. Se adaugă o soluție de sulfat de cupru(II) (0.0348 g, 0.218 mmol) și trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamină (0.071 ml, 0.44 mmol) în apă (2.0ml). Amestecul de reacție se încălzește la 95°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se toarnă în acetat de etil și se spală cu 1N HCl și o soluție salină saturată. Stratul organic se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid, se obține acid 3-etoxi-6-hidroxi-2-metilbenzoic (**114d**, 0.168 g, randamentul 79%) sub formă de substanță solidă de culoare somon.

La o soluție de acid 3-etoxi-6-hidroxi-2-metilbenzoic (**114d**, 0.168 g, 0.856 mmol) în TF (4.0 ml) se adaugă 1,1'-carbonildiimidazol (0.155 g, 0.91 mmol) și amestecul de reacție se agită la 60°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție se lasă să se răcească până la temperatura camerei și se adaugă 2-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)amino)etanol (**Cpd KK**, 330 mg, 1.10 mmol). Încălzirea apoi se continue la 60°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se adaugă 10M NaOH (0.3 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 1 oră și apoi se toarnă în acetat de etil și se spală cu 1M KH₂PO₄ și apă. Stratul organic se concentrează și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-80% acetat de etil/diclorometan), se obține N-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-3-etoxi-6-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-metilbenzamidă (**114e**, 0.274 g, randamentul 69%) sub formă de o substanță solidă albă.

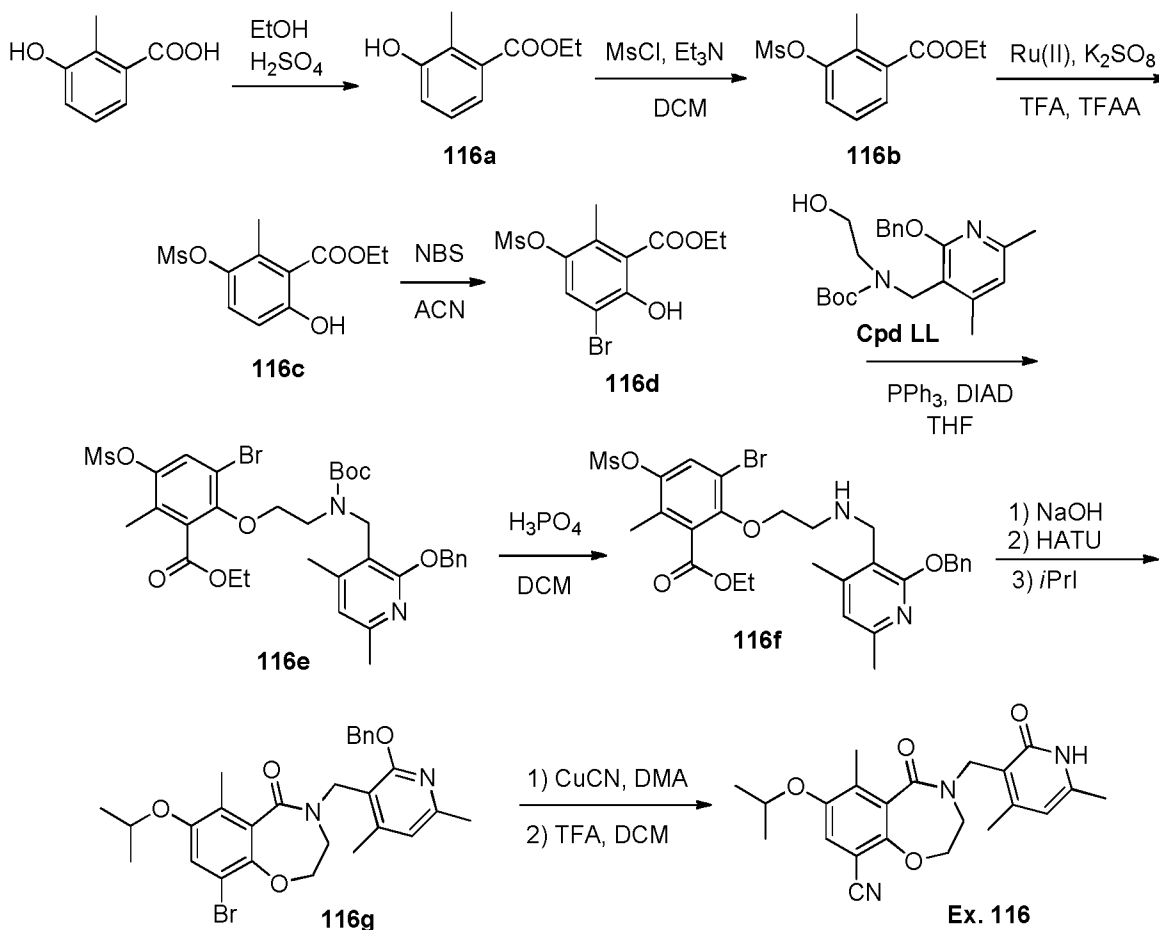
O soluție de trifenilfosfină (0.176 g, 0.671 mmol) în TF (5 ml) într-o baie de gheață se tratează în picături cu diizopropil azodicarboxilat (0.140 ml, 0.67 mmol). Peste 10 minute se adaugă într-o porție N-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-3-etoxi-6-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-2-metilbenzamidă (**114e**, 0.155 g, 0.334 mmol). Amestecul de reacție se agită într-o baie de gheață peste noapte și amestecul de reacție se încălzește treptat până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (0-40% acetat de etil/heptan), se obține 4-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-7-etoxi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**114f**, 0.087 g, 58%) sub formă de ulei transparent dens.

O soluție de 4-([2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil)-7-etoxi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**114f**, 0.085 g, 0.19 mmol) în 4N HCl în dioxan (5.0 ml, 20 mmol) se agită la 45°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid și reziduul galben format se dizolvă în DMSO fierbinte (1.5 ml). Se adaugă o cantitate mică de MeOH (1 ml) și o substanță solidă albă începe să se precipite din soluție. Suspensia se lasă peste noapte. Precipitatul se colectează prin filtrare și se spală cu apă, se obține compusul din titlu (**Exemplul 114**, 0.061 g, randamentul 90%) sub forma unei pulberi albe strălucitoare.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.80 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.80 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.00 (q, J=6.97 Hz, 2H), 3.91 (t, J=5.32 Hz, 2H), 3.33 (t, J=5.38 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.33 (t, J=6.91 Hz, 3H); SM 357 [M + H]⁺.

Metoda L

Exemplul 116: 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-5-oxo-7-(propan-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepine-9-carbonitril



5

La o soluție de acid 3-hidroxi-2-metilbenzoic (2.0 g, 13 mmol) in etanol absolute (20 ml) se adaugă acid sulfuric (2.0 ml, 37 mmol). Amestecul format se agită la 90°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, apoi se diluează cu apă (20 ml). Amestecul se extrage cu diclormetan (2 x 50 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu și se concentrează sub vid, se obține etil 3-hidroxi-2-metilbenzoat (**116a**, 2.4 g, randamentul 99%) sub formă de ulei galben.

La o soluție răcită (0°C) de etil 3-hidroxi-2-metilbenzoat (**116a**, 2.4 g, 13 mmol) și *N,N*-diizopropiletilamină (5.8 ml, 33 mmol) în diclormetan (50 ml) se adaugă în picături clorură de metansulfonil (1.4 ml, 17 mmol). Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 30 minute apoi se diluează cu apă (20 ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 25 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (30% EtOAc/Heptan), se obține etil 2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoat (**116b**, 3.0 g, randamentul 88%) sub formă de ulei galben.

La o soluție de etil 2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoat (**116b**, 3.0 g, 12 mmol) in acid trifluoracetic (35 ml) și anhidridă trifluoracetică (15 ml) se adaugă persulfat de potasiu (3.5 g, 13 mmol) și dimer diclor(p-chimen)ruteniu(II) (0.36 g, 0.59 mmol). Amestecul format se agită la 90°C într-un tub etanșizat timp de 22 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, apoi se diluează cu apă (50 ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 75 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (40% EtOAc/Heptan), se obține etil 6-hidroxi-2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoat (**116c**, 1.3 g, randamentul 41%) sub formă de substanță solidă albă.

La o soluție de etil 6-hidroxi-2-metil-3-[(metilsulfonil)oxi]benzoat (**116c**, 1.3 g, 4.8 mmol) în acetonitril (63 ml) se adaugă *N*-brom succinimidă (1.1 g, 6.2 mmol). Amestecul de

reacție se agită la temperatura camerei timp de 20 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, apoi se diluează cu apă (30 ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 50 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (30 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (30% EtOAc/ Heptan), se obține etil 3-brom- 2-hidroxi-6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoat (**116d**, 1.3 g, randamentul 79%) sub formă de o substanță solidă.

O soluție de etil 3-brom- 2-hidroxi-6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoat (**116d**, 593 mg, 1.5 mmol), trifenilfosfină (0.50 g, 1.9 mmol) și *terț*-butil ((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)(2-hidroxietil)carbammat (**Cpd LL**, 0.54 g, 1.5 mmol) în tetrahidrofuran (12 ml) se răcește până la 0°C, apoi se adaugă în picături diizopropil azodicarboxilat (0.40 ml, 1.9 mmol). Amestecul de reacție se încălzește lent până la temperatura camerei și se agită peste noapte. Amestecul de reacție se diluează cu apă (15 ml) și se extrage cu acetat de etil (2 x 15 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (15 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (20% EtOAc/Heptan), se obține etil 2-(2-(((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)(*terț*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-brom- 6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoat (**116e**, 0.58 g, randamentul 52%) sub formă de substanță solidă albă.

La o soluție de etil 2-(2-(((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)(*terț*-butoxicarbonil)amino)etoxi)-3-brom- 6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoat (**116e**, 0.58 g, 0.80 mmol) în diclormetan (8 ml) se adaugă 85% acid fosforic (0.20 ml, 2.8 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore apoi se mai adaugă 85% acid fosforic (0.20 ml, 2.8 mmol) și agitarea se continue timp de 2 ore. Amestecul de reacție se stinge cu precauție cu o soluție apasă saturată de bicarbonat de sodiu (10 ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 15 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (15 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (20% EtOAc/Heptan), se obține etil 2-(2-(((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)etoxi)-3-brom-6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoat (**116f**, 0.25 g, randamentul 50%) ca o substanță solidă transparentă lipicioasă.

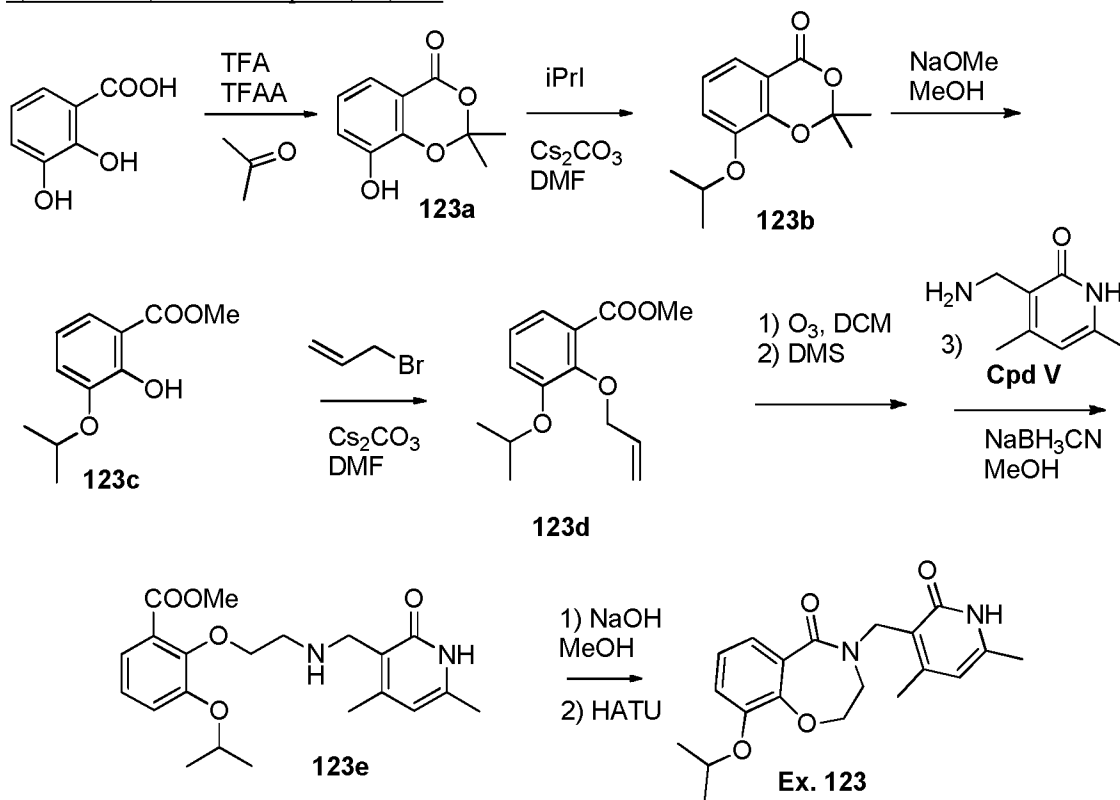
La o soluție de etil 2-(2-(((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)amino)-etoxi)-3-brom- 6-metil-5-((metilsulfonil)oxi)benzoat (**116f**, 0.54 g, 0.86 mmol) în metanol (2 ml) se adaugă soluție de hidroxid de sodiu (50% în apă, 0.73 g, 9.2 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 120°C în microunde timp de 1 oră apoi se diluează cu apă și se acidulează cu se concentrează acid clorhidric până la pH ~ 4. Precipitatul format se colectează prin filtrare în vid, apoi se tratează cu *N,N*-dimetilacetamidă (5 ml). Se adaugă *N,N*-diizopropiletil amină (0.38 ml, 2.2 mmol) și hexafluorofosfat de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniu (HATU, 0.39 g, 1.0 mmol) și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție brut se diluează cu apă (10 ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 15 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (15 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul se dizolvă în *N,N*-dimetilacetamidă (5 ml) și se adaugă carbonat de cesiu (0.51 g, 1.6 mmol) și 2-iodopropan (0.12 ml, 1.2 mmol). Amestecul se încălzește la 75°C timp de 1 oră, se răcește până la temperatura camerei, apoi se diluează cu apă (10 ml) și se extrage cu acetat de etil (2 x 15 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (15 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (30% EtOAc/Heptan), se obține 4-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-9-brom-7-izopropoxi-6-metil-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2*H*)-onă (**116g**, 242 mg, randamentul 48%) sub formă de substanță solidă transparentă lipicioasă.

La o soluție de 4-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-9-brom- 7-izopropoxi-6-metil-3,4-dihidrobencof[1,4]oxazepin-5(2*H*)-onă (**116g**, 98 mg, 0.18 mmol) în *N,N*-dimetilacetamidă (2 ml) se adaugă cianură de cupru (50 mg, 0.55 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 120°C într-un tub etanșizat timp de 20 ore, se răcește până la temperatura camerei apoi se mai adaugă cianură de cupru (25 mg, 0.26 mmol) și amestecul de reacție se încălzește la 150°C într-un tub etanșizat timp de 5 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, se diluează cu apă (5 ml) și se extrage cu metil *terț*-butil eter (2 x 5 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra sulfatului de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul brut se tratează cu diclormetan (0.5 ml) și acid trifluoracetic (0.5 ml, 2 mmol) și se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin CLÎP cu fază inversă, se obține Compusul din titlu (**Exemplul 116**, 13 mg, randamentul 19%).

¹H RMN (700 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.47 (s, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 4.58-4.69 (m, 3H), 4.12 (br. s., 2H), 2.19 (d, *J*=12.91 Hz, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.26 (d, *J*=6.02 Hz, 6H): SM 396 [M + H].

Metoda M

Exemplul 123: 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-9-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă



5

Anhidrida acidului trifluoracetic (42.0 ml, 300 mmol) se adaugă în picături la o soluție răcită (-5°C) de acid 2,3-dihidroxibenzoic (8.30 g, 53.9 mmol) în acid trifluoracetic (83 ml) cu agitare. Apoi se adaugă în picături acetonă (14.0 ml, 190 mmol) timp de 27 minute și amestecul se agită și se lasă să se încălzească treptat până la temperatura camerei timp de 16.5 ore. Substanțele volatile se concentrează sub vid, reziduul se dizolvă în acetat de etil (100 ml) și soluția lent se adaugă la soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu agitată rapid (200 ml). După încetarea degajării gazului, amestecul se extrage cu acetat de etil (3 x 100 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (acetat de etil/heptan), se obține 8-hidroxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-4-onă (**123a**, 3.55 g, randamentul 34%) sub formă de substanță solidă aproape albă.

Carbonatul de cesiu (5.46 g, 16.6 mmol) se adaugă la o soluție de 8-hidroxi-2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-4-onă (**123a**, 1.50 g, 7.73 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (31 ml) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de cinci minute, apoi se adaugă 2-iodpropan (1.00 ml, 10.0 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 80 minute, apoi se distribuie între apă deionizată (30 ml) și acetat de etil (2 x 75 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (acetat de etil/heptan), se obține 2,2-dimetil-8-(propan-2-iloxi)-4*H*-1,3-benzodioxin-4-onă (**123b**, 1.41 g, randamentul 77%) sub formă de gel incolor, care se cristalizează lent până la o substanță solidă albă.

O soluție de 2,2-dimetil-8-(propan-2-iloxi)-4*H*-1,3-benzodioxin-4-onă (**123b**, 1.40 g, 5.92 mmol) în metanol (12 ml) se tratează cu metoxid de sodiu în metanol (0.5 M, 24 ml, 12 mmol) și se agită la temperatura camerei timp de 3 ore, 40 minute. Solvenții se evaporă și reziduul se distribuie între soluție de clorură de amoniu (apoasă saturată, 20 ml) și acetat de etil (2 x 30 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează și se concentrează sub vid, se obține metil 2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**123c**, 1.24 g, randamentul 93%) sub formă de lichid incolor.

Carbonatul de cesiu (2.05 g, 6.2 mmol) se adaugă până la o soluție de metil 2-hidroxi-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**123c**, 539 mg, 2.40 mmol) în *N,N*-dimetilformamidă (9.6 ml), cauzând formarea unei paste dense. Se adaugă bromură de alil (0.25 ml, 3.0 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Se adaugă apă deionizată (15 ml) și soluția se extrage cu acetat de etil (2 x 20 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu,

se filtrează, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (acetat de etil/heptan), se obține metil 3-(propan-2-iloxi)-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoat (**123d**, 474.5 mg, randamentul 79%) sub formă de ulei incolor.

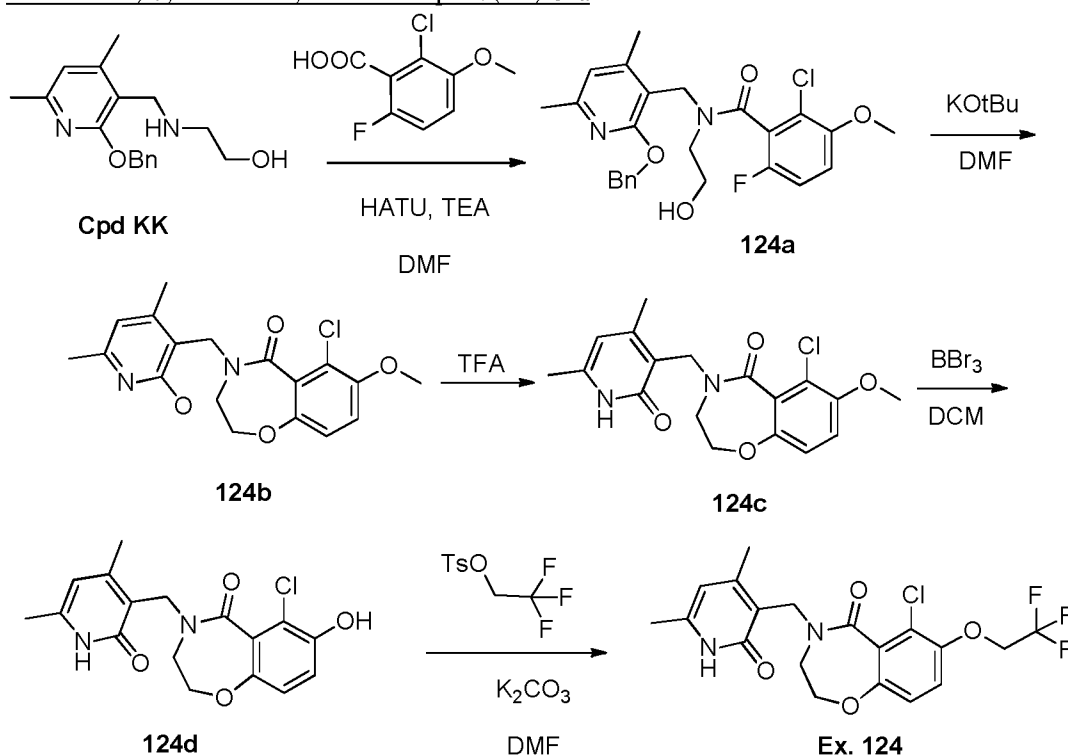
Ozonul se barbotează printr-o soluție răcită (-78°C) de metil 3-(propan-2-iloxi)-2-(prop-2-en-1-iloxi)benzoat (**123d**, 438.1 mg, 1.75 mmol) în diclormetan (17.5 ml) până se obține o culoare violet-albastră persistentă (circa 5 minute). Soluția se barbotează cu azot timp de 3 minute, determinând culoarea să se estompeze, apoi se adaugă sulfură de dimetil (1,0 ml, 13,5 mmol) și amestecul se lasă să se încălzească la temperatura camerei timp de o oră. Solvenții se evaporă și reziduul se distribuie între soluție de carbonat de sodiu (apoasă saturată, 10 ml) și acetat de etil (2 x 20 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează și se concentrează sub vid, se obține reziduul brut. Această aldehydă brută se dizolvă în metanol (10.0 ml) și se tratează cu hidroclorură de 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1*H*)-onă (**Cpd V**, 334 mg, 1.87 mmol) la temperatura camerei timp de cinci minute, apoi se adaugă ciano borhidru de sodiu (332 mg, 4.50 mmol) și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 14.5 ore. Solvenții se evaporă sub vid și reziduul se distribuie între apă deionizată (10 ml) și acetat de etil (2 x 20 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează, se concentrează sub vid și se purifică prin cromatografia pe coloană (EtOH + 5% NH₄OH în acetat de etil), se obține metil 2-(2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]amino)etoxi)-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**123e**, 76 mg, randamentul 11%) ca o sticlă incoloră.

O soluție de metil 2-(2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]amino)etoxi)-3-(propan-2-iloxi)benzoat (**123e**, 76.2 mg, 0.196 mmol) în metanol (5.0 ml) se agită cu hidroxid de sodiu (1.0 M apos, 0.800 ml, 0.800 mmol) timp de 28 ore la temperatura camerei, apoi se adaugă 4.0 M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (0.5 ml, 2.0 mmol) și agitarea se continue timp de 25 ore la temperatura camerei. CLSM indică ciclizarea spontană a unei părți din material, în timp ce unele materiale reciclate persistă. Solvenții se concentrează sub vid și reziduul se acidulează până la pH~2 cu soluție apoasă 1N de acid clorhidric. Precipitatul alb format se colectează prin filtrare cu aspirație. Lichidul inițial se extrage cu acetat de etil (2 x 10 ml) și extractele combinate se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează, se concentrează sub vid și se combină cu precipitatul. Stratul apos se liofilizează și reziduul se suspendează în *N,N*-dimetilformamidă (6.0 ml), se trece printr-un filtru seringă de 0.2 microni pentru eliminarea sărurilor organice și apoi se tratează cu trietilamină (0.08 ml) și hexafluorofosfat de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniu (HATU, 87.0 mg, 0.23 mmol) timp de 20 ore la temperatura camerei. Acest amestec se distribuie între apă deionizată (5 ml) și acetat de etil (3 x 15 ml); și substanțele organice combinate se usucă, se filtrează și se concentrează sub vid. Acest lot se combină cu primul lot de produs și se purifică prin CLIP cu fază inversă, se obține compusul din titlu 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-9-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (**Exemplul 123**, 11 mg, randamentul 16%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (br. s., 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (spt, *J*=6.03 Hz, 1H), 4.01 (t, *J*=5.38 Hz, 2H), 3.43 (t, *J*=5.38 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.23 (d, *J*=6.11 Hz, 6H). SM: 357 [M+H].

Metoda N

Exemplul 124: 6-clor-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoretoksi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă



5

La o soluție de acid 2-clor-6-fluor-3-metoxi-benzoic (1.00 g, 4.89 mmol) în DMF anhidru (30 ml) se adaugă HATU (2.30 g, 5.85 mmol) și TEA (1.36 ml, 9.76 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 5 minute, apoi se adaugă 2-[(2-benziloxi-4,6-dimetil-piridin-3-il)metil]-amino]-etanol (**Cpd KK**, 1.47 g, 5.12 mmol) sub formă de substanță solidă într-o singură porție. Amestecul de reacție format se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (200 ml) și apă (200 ml). Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină saturată (2 x 200 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se obține *N*-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-2-clor-6-fluor-*N*-(2-hidroxi-3-metoxibenzamida (**124a**, 2.31 g, 100%) sub formă de rășină.

La o soluție de *N*-(2-benziloxi-4,6-dimetil-piridin-3-il)metil)-2-clor-6-fluor-*N*-(2-hidroxi-3-metoxi-benzamidă (**124a**, 2.31 g, 4.88 mmol) în DMF anhidru (20 ml) se adaugă KOtBu (1 M soluție în TF, 12.2 ml, 12.2 mmol). Amestecul de reacție se agită la 100°C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (200 ml) și apă (200 ml). Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină saturată (2 x 200 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica gel, heptani/ EtOAc), se obține 4-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-6-metil-9-[2-(metilamino)piimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**124b**, 668 mg, randamentul 30%) sub formă de substanță solidă.

Un amestec de 4-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-6-metil-9-[2-(metilamino)piimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**124b**, 636 mg, 1.40 mmol) în TFA (10 ml) se agită la 60°C timp de 3 ore. Solventul se elimină în vacuum și reziduul format se distribuie între eter (100 ml) și bicarbonat de sodiu (100 ml). Faza organică se separă și se spală cu o soluție salină saturată (100 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se obține 6-clor-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**124c**, 503 mg, randamentul 99%) sub formă de o substanță solidă albă.

La 0°C la o soluție de 6-clor-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**124c**, 500 mg, 1.38 mmol) în DCM anhidru (10 ml) se adaugă lent o soluție de BBr₃ (1 M în DCM, 4.00 ml, 4.00 mmol). Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 3 ore, apoi se stinge cu apă și apoi se diluează cu apă până la 100 ml. Amestecul format se extrage cu DCM (3 x 100 ml). Fazele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se obține 6-clor-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-

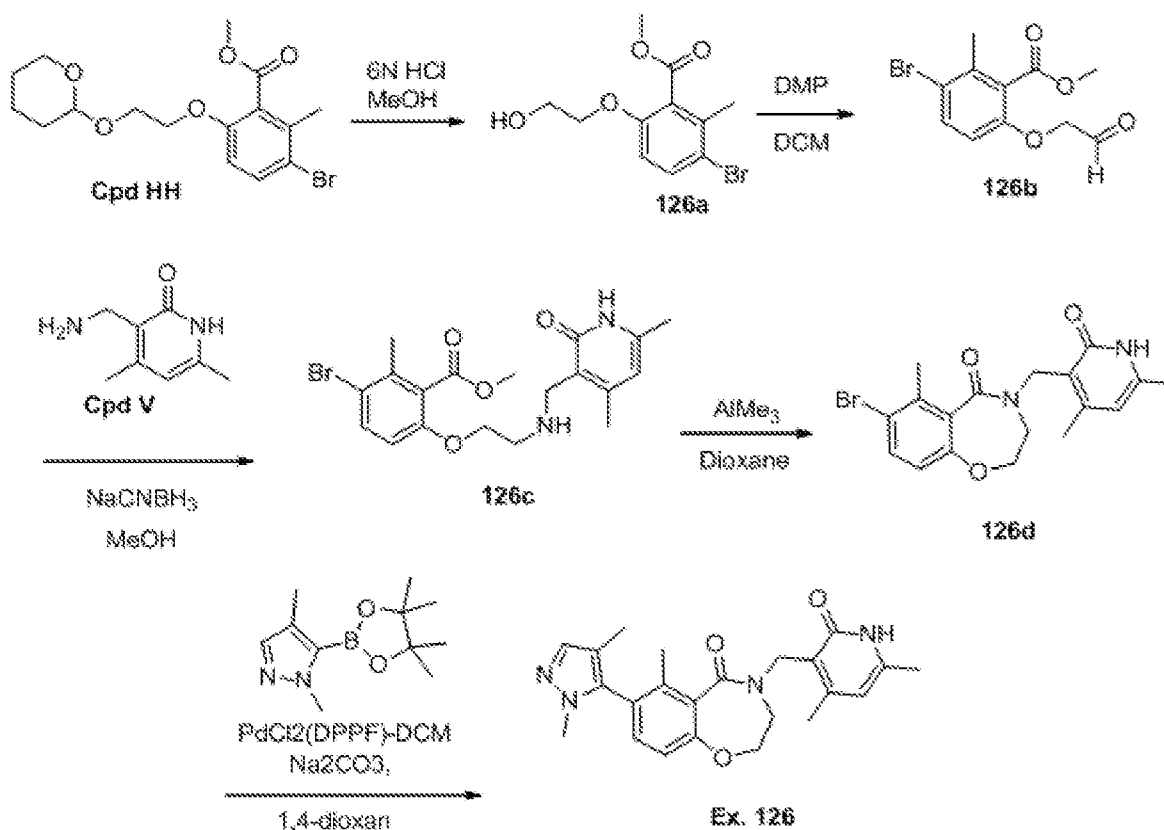
dihidropiridin-3-il)metil]-7-hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**124d**, 456 mg, randamentul 95%) sub formă de substanță solidă.

Un amestec de 6-clor-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-hidroxi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**124d**, 100 mg, 0.287 mmol), 2,2,2-trifluor-etil ester al acidului toluen-4-sulfonic (73.0 mg, 0.287 mmol), carbonat de potasiu (79.0 mg, 0.574 mmol) și DMF anhidru (6 ml) se încălzește la 150°C timp de 45 minute în microunde. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (50 ml) și apă (50 ml). Faza organică se separă, se spală cu apă (50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica gel, MeOH/EtOAc), se obține compusul din titlu (**Exemplul 124**, 18 mg, randamentul 16%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (br. s., 1 H), 7.33 (d, J=8.93 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=8.93 Hz, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 4.84 (q, J=8.60 Hz, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.02 (br. s., 2 H), 3.41 (br. s., 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H); SM 431.1 [M + 1].

Metoda O

Exemplul 126: 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă



O soluție de metil 3-brom-2-metil-6-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]-benzoat (**Cpd HH**, 162 mg, 0.434 mmol) în MeOH (4 ml) se tratează cu 6N HCl (0.2 ml) și se agită la temperatura camerei timp de 30 minute. Solventul se concentrează în vid până la 1 ml și soluția se distribuie între DCM (25 ml) și NaHCO₃ (apos saturat, 25 ml). Stratul organic se concentrează sub vid, se obține metil 3-brom-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilbenzoat (**126a**, 138 mg, randamentul 110%) sub formă de ulei incolor.

La o soluție de metil 3-brom-6-(2-hidroxi-etoxi)-2-metilbenzoat (**126a**, 126 mg, 0.436 mmol) în DCM (5 ml) se adaugă periodinan Dess-Martin (192 mg, 0.429 mmol). Soluția se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Soluția se purifică direct prin cromatografie pe coloană (silica gel, heptani/ EtOAc), se obține metil 3-brom-2-metil-6-(2-oxoetoxi)benzoat (**126b**, 111 mg, randamentul 90%) sub formă de ulei transparent.

La o soluție de metil 3-brom-2-metil-6-(2-oxoetoxi)benzoat (**126b**, 109 mg, 0.380 mmol) în MeOH (5 ml) se adaugă **Cpd V** (122 mg, 0.538 mmol). Suspensia se tratează cu ultrasunet până

amestecul de reacție se omogenizează. Soluția se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, apoi într-o porție se adaugă ciano borhidru de sodiu (59 mg, 0.800 mmol). Amestecul de reacție se agită timp de 3 ore, apoi solventul se concentrează în vid. Reziduul se dizolvă în DCM (25 ml) și stratul organic se spală cu apă (25 ml). Stratul de apă se extrage cu DCM și straturile organice

combinat se concentrează în vid, se obține metil 3-brom- 6-(2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]amino]etoxi)-2-metilbenzoat (**126c**, 161 mg, 83%) sub formă de spumă albă.

La o soluție de metil 3-brom-6-(2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]amino]etoxi)-2-metilbenzoat (**126c**, 134 mg, 0.317 mmol) în 1,4-dioxan (1 ml) se adaugă trimetilaluminu (2.0M în heptani, 32.0 mg, 0.440 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 30 minute, se încălzește la 55°C timp de 2 ore și apoi la 75°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei, solventul se elimină sub vid și reziduul se agită viguros cu EtOAc (25 ml) și soluție apoasă de 10% de săruri Rochell. După ce amestecul devine omogen, straturile se separă și stratul organic se purifică direct prin cromatografie pe coloană (silica gel, (7N NH₃ în MeOH) în EtOAc), se obține 7-brom- 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**126d**, 36 mg, randamentul 27%) sub formă de substanță solidă de culoare galben-cafeniu deschis.

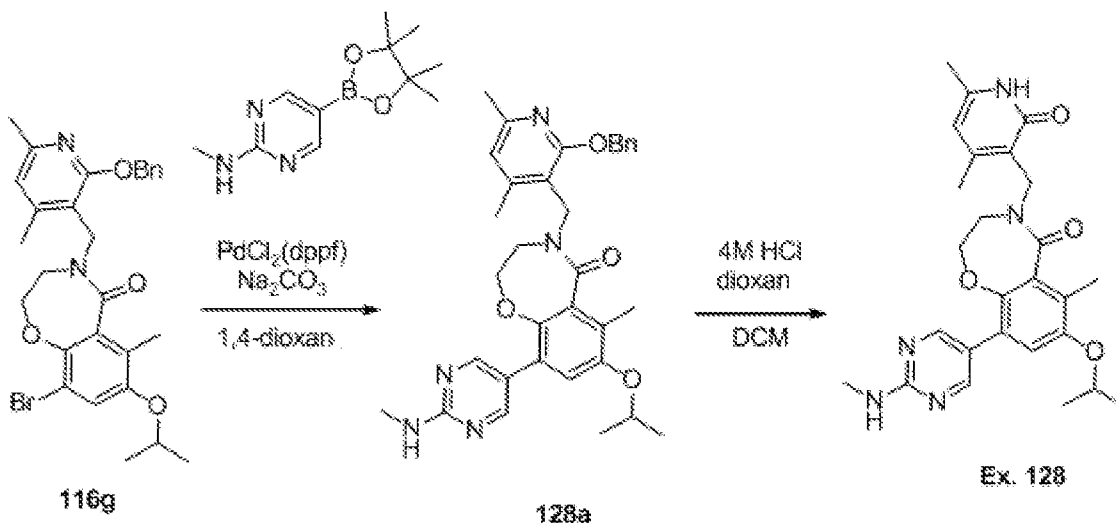
O suspensie de 7-brom- 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**126d**, 36 mg), 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (34 mg, 0.092 mmol) și carbonat de sodiu (2M apos, 32 mg, 0.30 mmol) în 1,4-dioxan (3 ml) se degazează cu N₂ timp de 10 minute. Amestecul de reacție se tratează cu PdCl₂(DPPF)-DCM (8.2 mg, 0.010 mmol) și se încălzește la 100°C în microunde timp de 1 oră, apoi la 120°C în microunde timp de adițional 1 oră. Amestecul de reacție se toarnă în DCM (25 ml) și se spală cu apă (3 x 25 ml). Stratul organic se concentrează sub vid și reziduul se

purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul din titlu (**Exemplul 126**, 7 mg, randamentul 19%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.07 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.19 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.09 (t, J=5.44 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); SM 407.1 [M + 1].

Metoda P

Exemplul 128: 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-9-[2-(metilamino)piimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă



O soluție de 4-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-9-brom-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă (**116g**, 121 mg, 0.224 mmol), N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piimidin-2-amină (52.7 mg, 0.224 mmol) și carbonat de sodiu (2.0 M, 71.2 mg, 0.672 mmol) în 1,4-dioxan (2.0 ml) se degazează (N₂) timp de 5 min, apoi se adaugă PdCl₂(dppf)-DCM (50.0 mg, 0.0610 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 100°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție se diluează cu apă (25 ml) și EtOAc (25 ml). Straturile se separă și faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica gel, heptani/EtOAc), se obține 4-[[2-(benziloxi)-4,6-

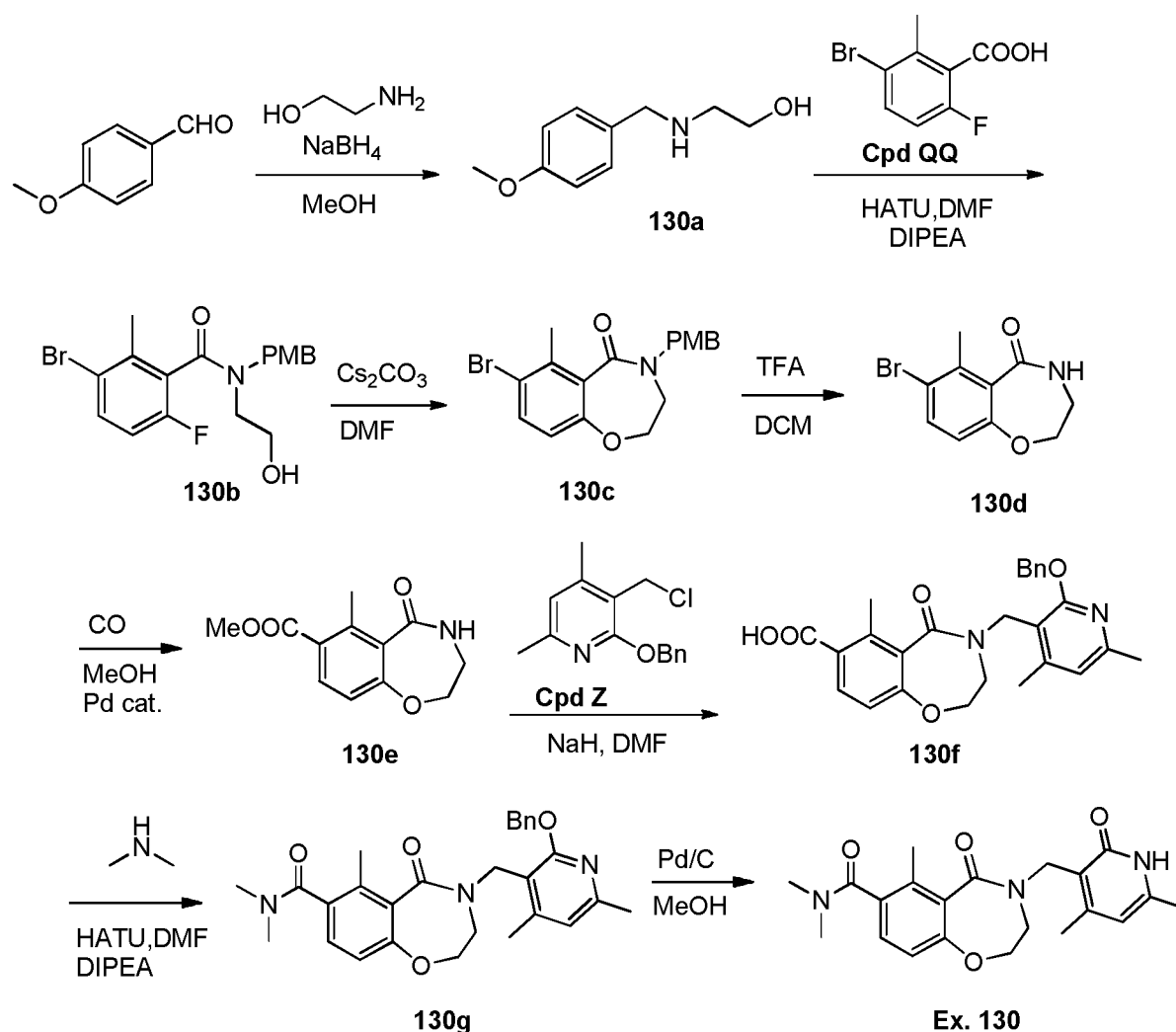
dimetilpiridin-3-il]metil}-6-metil-9-[2-(metilamino)piimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (**128a**, 94 mg, randamentul 74%) sub formă de substanță solidă albă.

La o soluție de 4-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-6-metil-9-[2-(metilamino)piimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (**128a**, 94 mg, 0.17 mmol) în DCM (1 ml) se adaugă 4M HCl în dioxan (1 ml). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei peste noapte. Solventul se elimină în vid și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul din titlu (**Exemplul 128**, 40 mg, randamentul 50%) sub formă de substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 2H), 7.19 (q, J=4.63 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.59-4.69 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.31 Hz, 2H), 2.83 (d, J=4.80 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (d, J=2.27 Hz, 6H), 1.27 (d, J=6.06 Hz, 6H); SM 478.2 [M + 1].

Metoda Q

Exemplul 130: 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-N,N,6-trimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepine-7-carboxamidă



Un amestec de 4-metoxibenzaldehidă (10 g, 74 mmol), 2-aminoetanol (4.9 g, 81 mmol) și NaHCO_3 (9.3 g, 110 mmol) în MeOH (100 ml) se conduce în reflux timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește până la 15°C. La amestec se adaugă în porții NaBH_4 (3.3 g, 88 mmol) la 15°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se concentrează sub vid, se obține 2-[(4-metoxibenzil)amino]etanol (**130a**, 20 g) sub formă de ulei brun.

La o soluție de acid 3-brom- 6-fluor-2-metilbenzoic (**Cpd QQ**, 4.8 g, 2.4 mmol), 2-[(4-metoxibenzil)amino]etanol (**130a**, 5.5 g, 23 mmol) și DIPEA (8 g, 62 mmol) în DMF uscat (80 ml) se adaugă HATU (12 g, 31 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. La amestecul de reacție se adaugă EtOAc (130 ml). Soluția se spală cu o soluție salină saturată (4 x 60 ml), se usucă deasupra Na_2SO_4 și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia

pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 2/1), se obține 3-brom- 6-fluor-*N*-(2-hidroxietyl)-*N*-(4-metoxibenzil)-2-metilbenzamidă (**130b**, 4 g, 48.8%) sub formă de ulei incolor.

Un amestec de 3-brom-6-fluor-*N*-(2-hidroxietyl)-*N*-(4-metoxibenzil)-2-metil-benzamidă (**130b**, 5.00 g, 12.6 mmol) și Cs₂CO₃ (8.20 g, 25.3 mmol) în DMF uscat (60 ml) se agită la 65°C timp de 14 ore. La amestecul de reacție se adaugă o soluție salină saturată (100 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 50 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (4 x 60 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 5/1), se obține 7-brom-4-(4-metoxibenzil)-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (**130c**, 2.8 g, 59%) sub formă de ulei incolor.

Un amestec de 7-brom-4-(4-metoxibenzil)-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (**130c**, 2.8 g, 7.4 mmol) în TFA (30 ml) se conduce în reflux timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 3/1), se obține 7-brom- 6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (7-brom-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (**130d**, 1.2 g, 63%) sub forma unei substanțe solide brune.

Un amestec de 7-brom-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (7-brom- 6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-onă (**130d**, 0.80 g, 3.1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.11 g, 0.16 mmol) și DIPEA (0.80 g, 6.3 mmol) în MeOH (40 ml) se degazează cu CO și amestecul se agită la 100°C sub 4 MPa timp de 48 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 1/1), se obține metil 6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxilat (**130e**, 0.34 g, 46%) sub formă de substanță solidă aproape albă.

La o soluție de metil 6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxilat (**130e**, 0.10 g, 0.45 mmol) în DMF (8 ml) se adaugă NaH (54 mg, 1.36 mmol, 60% în ulei) la 0°C. După agitare la 0°C timp de 10 minute se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 0.20 g, 0.77 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție se adaugă H₂O (30 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 20 ml). Stratul apos se acidulează cu HCl concentrat până la pH 3 și se extrage cu EtOAc (2 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (4 x 30 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid, se obține acid 4-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxilic (**130f**, 0.17 g, 84.7%) sub formă de substanță solidă aproape albă.

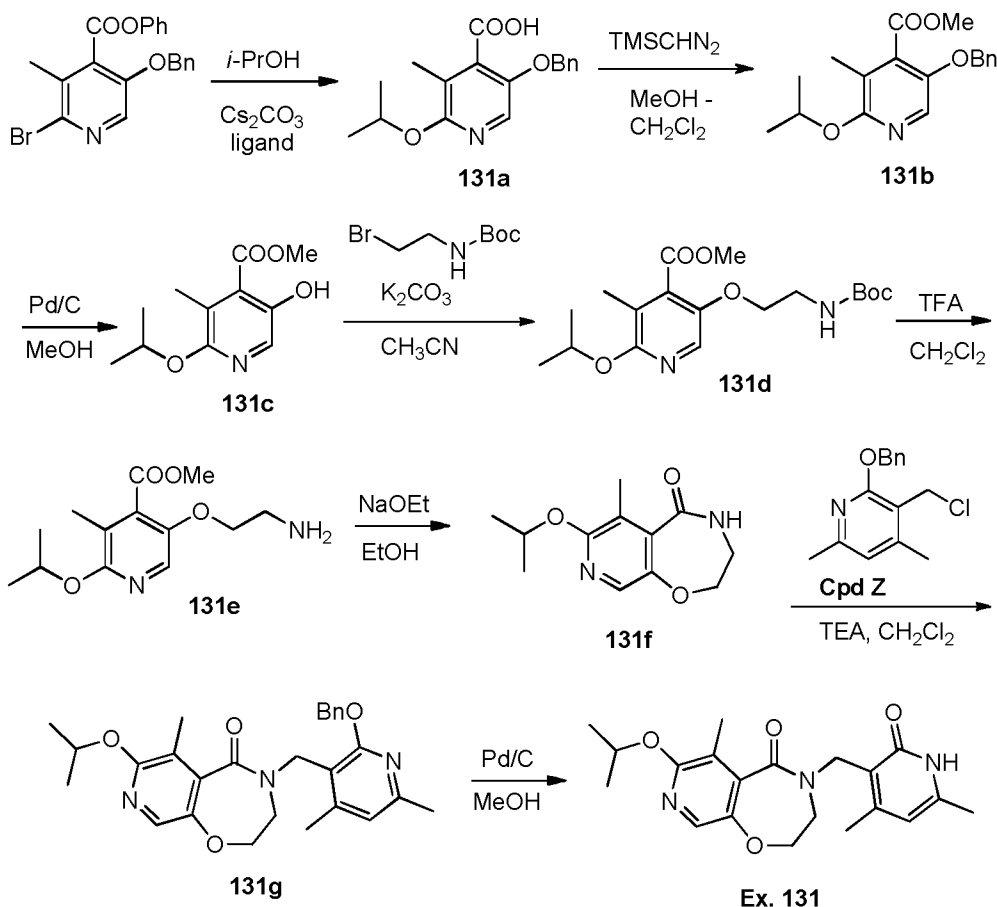
La o soluție de acid 4-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-6-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxilic (**130f**, 0.17 g, 0.38 mmol), hidroclorură de dimetilamină (47 mg, 0.57 mmol) și DIPEA (0.25 g, 1.90 mmol) în DMF (10 ml) se adaugă HATU (0.29 g, 0.76 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei sub N₂ timp de 5 ore. La amestecul de reacție se adaugă H₂O (30 ml). Amestecul se extrage cu EtOAc (2 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (4 x 30 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 1/1), se obține 4-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-*N*,6-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamidă (**130g**, 0.17 g, 94.6%) sub formă de o substanță solidă albă.

Un amestec de 4-{{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-*N*,6-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamidă (**130g**, 0.17 g, 0.36 mmol) și Pd/C (93 mg) în MeOH (15 ml) se agită la temperatura camerei sub H₂ din balon timp de 2 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, se obține compusul din titlu (**Exemplul 130**, 130 mg, 94%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*): δ 11.34 (s, 1H), 7.18-7.16 (d, 1H), 6.88-6.86 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.90-4.86 (d, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.36-2.35 (d, 6H), 2.27 (s, 3H); SM 256.8 [M+H].

Metoda R

Exemplul 131: 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onă



O suspensie de fenil 5-(benziloxi)-2-brom- 3-metilpiridin-4-carboxilat (2.4 g, 6.0 mmol) și Cs₂CO₃ (6.1 g, 19 mmol) în *i*-PrOH (36 ml) se degazează cu N₂ timp de 2 minute. La amestecul de reacție se adaugă Pd₂(dba)₃ (0.31 g, 0.34 mmol) și *t*-Bu-BippyFos (0.34 g, 0.66 mmol, cas:894086-00-1). Amestecul se încălzește în microunde la 115°C timp de 1 oră. La amestecul de reacție se adaugă 4M NaOH (7 ml) și MeOH (7 ml) și amestecul de reacție se agită la 60°C timp de 3 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid. La reziduu se adaugă EtOAc (60 ml) și H₂O (80 ml). Stratul apos se acidulează cu HCl concentrat până la pH 4 și se extrage cu EtOAc (2 x 40 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (60 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid, se obține acid 5-(benziloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilic acid (**131a**, 1.1 g, 60%) sub formă de o substanță solidă.

La o soluție de acid 5-(benziloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilic (**131a**, 1.4 g, 4.7 mmol) în CH₂Cl₂ uscat (50 ml) și MeOH uscat (5 ml) se adaugă în picături TSMCHN₂ (2.6 ml, 5.1 mmol, 2M în hexan) la 0°C sub N₂. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore apoi se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 10/1), se obține metil 5-(benziloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131b**, 1.1 g, 75%) sub formă de ulei incolor.

Un amestec de metil 5-(benziloxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131b**, 1.1 g, 3.5 mmol) și Pd/C (0.5 g) în MeOH (60 ml) se hidrogenează sub H₂ din balon la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul de reacție se filtrează prin CELITE® și filtratul se concentrează sub vid, se obține metil 5-hidroxi-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131c**, 0.7 g, 89%) sub formă de ulei galben.

Un amestec de metil 5-hidroxi-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131c**, 0.70 g, 3.1 mmol), *tert*-butil (2-brom etil)carbam (0.76 g, 3.4 mmol) și K₂CO₃ (0.86 g, 6.2 mmol) în CH₃CN (24 ml) se degazează cu N₂ și conduce în reflux timp de 15 ore. La amestecul de reacție se adaugă o soluție salină saturată (40 ml) și EtOAc (40 ml). Stratul apos se extrage cu EtOAc (20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (60 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 10/1), se obține metil 5-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etoxi}-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131d**, 0.74 g, 65%) sub formă de ulei galben.

La o soluție de metil 5-{2-[(*terț*-butoxicarbonil)amino]etoxi}-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131d**, 0.74 g, 2.0 mmol) în CH₂Cl₂ uscat (20 ml) se adaugă TFA (5 ml) la 5°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, se obține metil 5-(2-aminoetoxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131e**, 1.4 g) sub formă de ulei brun.

Un amestec de metil 5-(2-aminoetoxi)-3-metil-2-(propan-2-iloxi)piridin-4-carboxilat (**131e**, 1.2 g, 2.2 mmol) și NaOEt (3.0 g, 45 mmol) în EtOH uscat (60 ml) se conduce în reflux timp de 14 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid. Reziduul se dizolvă în H₂O (30 ml) și se extrage cu EtOAc (2 x 20 ml). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (30 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid, se obține 6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onă (**131f**, 0.34 g) sub forma unei substanțe solide brune.

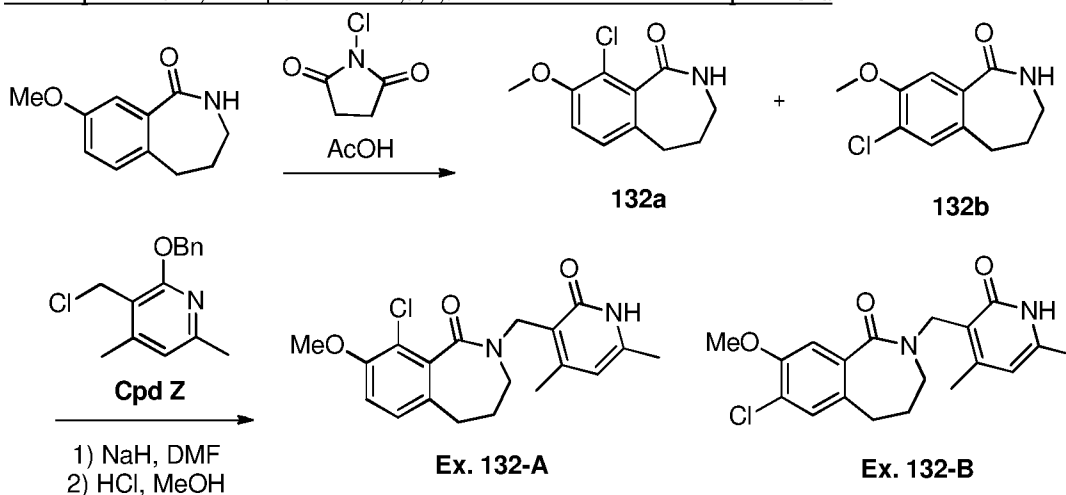
La o soluție de 6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onă (**131f**, 70 mg, 0.30 mmol) în DMF uscat (6 ml) se adaugă NaH (36 mg, 0.90 mmol, 60% în ulei) la 0°C. Amestecul se agită la 0°C timp de 10 minute. La amestec se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 155 mg, 0.6 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 14 ore. La amestecul de reacție se adaugă EtOAc (20 ml). Soluția se spală cu o soluție salină saturată (5 x 15 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc, 10/1), se obține 4-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onă (**131g**, 0.14 g, 100%) sub formă de ulei incolor.

Un amestec de 4-{[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil}-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidropirido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-onă (**131g**, 140 mg, 0.30 mmol) și 10% Pd/C (80 mg) în MeOH (15 ml) se agită sub H₂ din balon timp de 3 ore. Amestecul de reacție se filtrează prin CELITE® și filtratul se concentrează sub vid, se obține compusul din titlu (**Exemplul 131**, 110 mg, 98%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, cloroform-*d*): δ 11.45 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00-3.97 (t, 2H), 3.56-3.53 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28-2.26 (d, 6H), 1.35-1.33 (d, 6H); SM 372.2 [M+H].

Metoda S

Exemplul 132-A: 9-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-1-onă și **Exemplul 132-B:** 7-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-1-onă



O soluție de 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-1-onă (25.0 mg, 0.154 mmol) și *n*-clorsuccinamidă (20.6 mg, 0.154 mmol) în AcOH (3 ml) se agită la 100°C timp de 4.5 ore. Amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (20 ml) și apă (20 ml). Faza organică se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid, se obține un amestec de 9-clor-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-1-onă (**132a**) și 7-clor-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-1-onă (**132b**) (35 mg, 100%) sub formă de ulei transparent.

La un amestec de 9-clor-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-1-onă (**132a**) și 7-clor-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-1-onă (**132b**) (35.0 mg, 0.150 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 47.1 mg, 0.180 mmol). Amestecul de reacție se încălzește la 80°C timp de 24 ore. Amestecul de reacție se toarnă în tampon NaOAc-HOAc (5 ml) și se extrage cu EtOAc (2 x 10 ml). Straturile organice combinate se

usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid. Uleiul brun format se dizolvă în MeOH (1 ml) și se adaugă HCl (3 M în n-butanol, 0.05 ml). Amestecul de reacție se încălzește la 70°C timp de 24 ore. Solventul se elimină în vid și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul din titlu (**Exemplul 132-A**, primul produs de eluare, 20 mg, 36%);

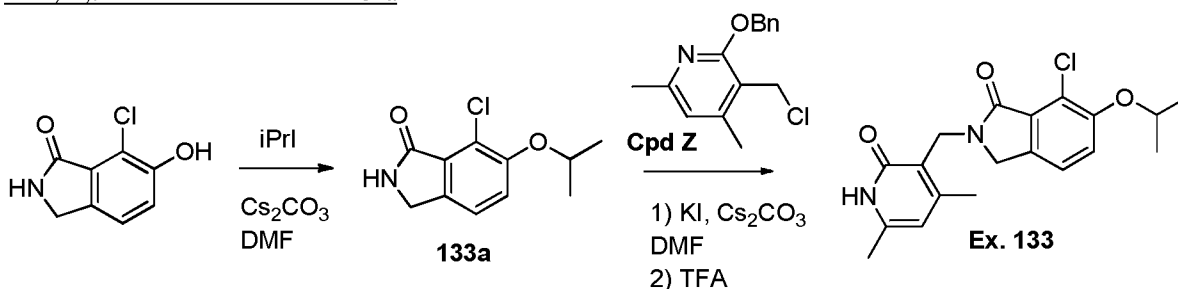
¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.09-7.14 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (dd, J=5.93, 14.86 Hz, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H); SM 361.1 [M + 1];

și (**Exemplul 132-B**, produsul secund de eluare, 4 mg, 7%);

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.26-3.29 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.09 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (t, J=6.66 Hz, 2H); SM 361.1 [M + 1]; sub formă de o substanță solidă albă.

Metoda T

Exemplul 133: 7-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(propan-2-iloxi)-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-1-onă



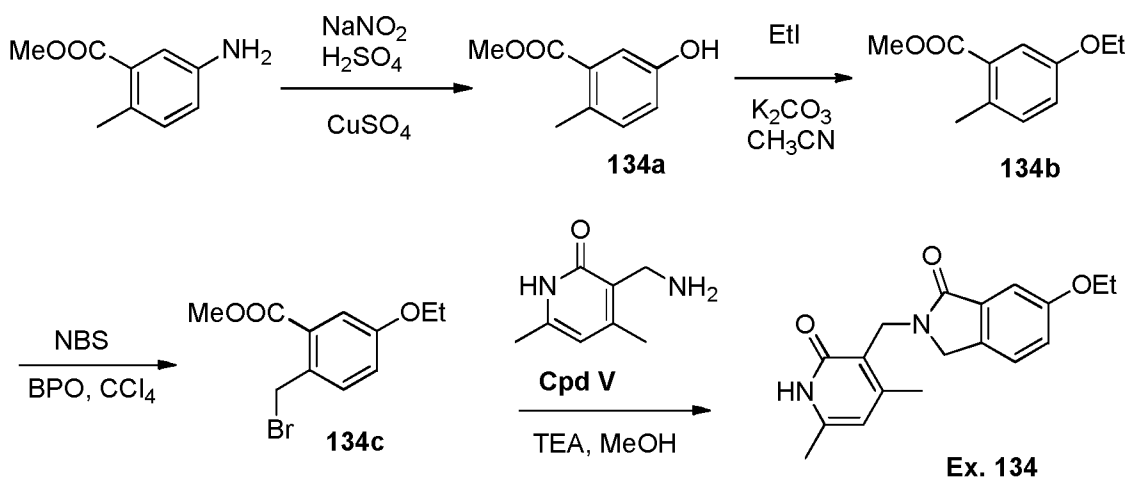
Un amestec de 7-clor-6-hidroxi-2,3-dihidro-izoindol-1-onă (500 mg, 2.72 mmol), 2-iodopropan (556 mg, 3.27 mmol) și carbonat de cesiu (1.33 mg, 4.08 mmol) în DMF (20 ml) se agită la 80°C peste noapte. Soluția se răcește până la temperatura camerei și amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (50 ml) și apă (50 ml). Faza organică se separă, se spală cu apă (50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica gel, heptani/ EtOAc), se obține 7-clor-6-izopropoxi-2,3-dihidro-izoindol-1-onă (**133a**, 300 mg, randamentul 65%) sub formă de substanță solidă.

Un amestec de 7-clor-6-izopropoxi-2,3-dihidro-izoindol-1-onă (**133a**, 120 mg, 0.532 mmol), 2-benziloxi-3-chlorometil-4,6-dimetil-piridină (**Cpd Z**, 139 mg, 0.532 mmol), carbonat de cesiu (260 mg, 0.798 mmol) și iodură de potasiu (132 mg, 0.798 mmol) în DMF (6 ml) se agită la 100°C peste noapte. Soluția se răcește până la temperatura camerei și amestecul de reacție se împarte între acetat de etil (50 ml) și apă (50 ml). Faza organică se separă, se spală cu apă (50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica gel, heptani/ EtOAc) și reziduul se concentrează sub vid. Reziduul se tratează cu TFA la temperatura camerei peste noapte. Excesul de TFA se elimină sub vid și reziduul format se distribuie între acetat de etil (50 ml) și bicarbonat de sodiu (50 ml). Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica gel, MeOH/EtOAc, 1/10), se obține compusul din titlu (**Exemplul 133**, 20 mg, randamentul 12% în două etape) sub formă de substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 12.09 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 7.07 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.44 - 4.55 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.36 (d, J=6.06 Hz, 6 H); SM 361 [M + H].

Metoda U

Exemplul 134: 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-etoxi-2,3-dihidro-1H-izoinol-1-onă



5

La 0°C la o soluție de metil 5-amino-2-metilbenzoat (6.25 g, 37.8 mmol) în H₂SO₄ (10 ml) și H₂O (160 ml) se adaugă NaNO₂ (apros. 3.78 N, 10 ml). Amestecul format se agită la 0°C timp de 10 minute. Peste 10 minute amestecul se adaugă la o soluție de CuSO₄ condusă în reflux (1 N, 100 ml) și refluexază timp de 1 oră. Amestecul se răcește până la temperatura camerei și se extrage cu CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Stratul organic se spală cu H₂O (50 ml) și o soluție salină saturată (50 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 5:1), se obține metil 5-hidroxi-2-metilbenzoat (**134a**, 4.2 g, 67%) sub formă de o substanță solidă.

La un amestec de metil 5-hidroxi-2-metilbenzoat (**134a**, 0.600 g, 3.63 mmol) și iodură de etil (1.13 g, 7.26 mmol) în CH₃CN (10 ml) se adaugă K₂CO₃ (1.00 g, 7.26 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se încălzește la 100°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție se diluează cu EtOAc (25 ml) și H₂O (10 ml). Stratul organic se separă și se spală cu NaOH (2 N, 5 ml), H₂O (5 ml) și o soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid, se obține metil 5-etoxi-2-metilbenzoat (**134b**, 0.7 g, 99%) ca un lichid galben.

La o soluție de metil 5-etoxi-2-metilbenzoat (**134b**, 0.700 g, 3.61 mmol) în CCl₄ (12 ml) se adaugă BPO (18.0 mg, 0.0720 mmol) și NBS (0.706 g, 3.97 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se încălzește la 80°C timp de 12 ore sub atmosferă de N₂. Amestecul se diluează cu CH₂Cl₂ (10 ml) și o soluție salină saturată (3 ml). Stratul organic se separă și se spală cu NaHCO₃ (2 N, 10 ml), H₂O (5 ml) și o soluție salină saturată (5 ml), se usucă deasupra Na₂SO₄ și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/EtOAc = 5:1), se obține metil 2-(brom metil)-5-etoxibenzoat (**134c**, 0.85 g, 86%) ca un lichid galben.

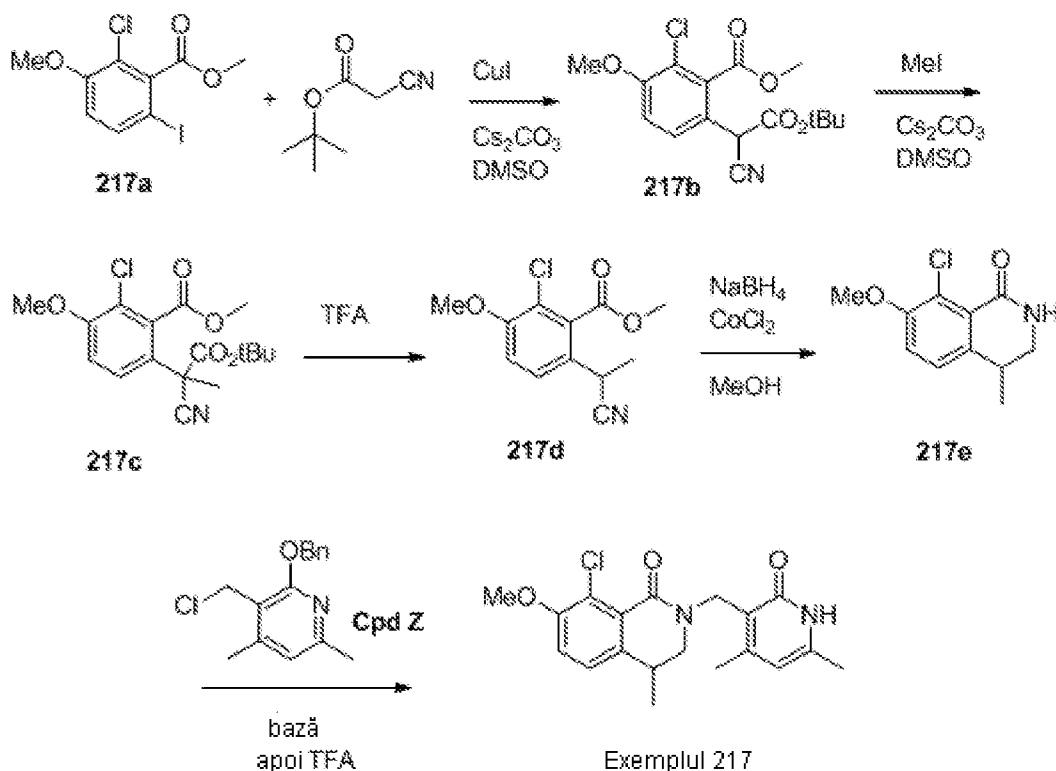
La o soluție de metil 2-(brom metil)-5-etoxibenzoat (**134c**, 0.636 g, 2.33 mmol) și 3-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2(1H)-onă (**Cpd V**, 0.390 g, 2.56 mmol) în MeOH (20 ml) se adaugă TEA (0.258 g, 2.56 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se încălzește la 80°C timp de 12 ore. Amestecul de reacție se concentrează sub vid, se obține produsul brut, care se purifică prin cromatografia pe coloană (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1) și apoi se recrystalizează din MeOH (15 ml), se obține compusul din titlu (**Exemplul 134**, 32.6 mg, 4.4%) sub formă de o substanță solidă albă.

¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 7.39-7.37 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.09-4.07 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.43-1.40 (t, 3H); SM 313.0 [M + 1].

Metoda V

Exemplul 217: 8-Clor-2-(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-izochinolin-1-onă

40



Un amestec de metil ester al acidului 2-clor-6-iod-3-metoxi-benzoic (**217a**, 8.1 g, 24.8 mmol), terț-butil cianoacetat (7.0 g, 49.6 mmol), CuI (0.47 g, 2.48 mmol) și Cs₂CO₃ (12.1 g, 37.2 mmol) se amestecă în 82.7 ml de DMSO. Amestecul de reacție se degazează de 3 ori și se încălzește într-o baie de ulei la 120°C peste noapte, se obține **217b**. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei; se adaugă iodură de metil (3.59 g, 24.8 mmol), se agită la temperatura camerei peste noapte. La amestecul de reacție se adaugă 300 ml H₂O, se extrage cu EtOAc (300 ml, apoi 2x150 ml). Extractele combinate se spală cu o soluție salină saturată (2x100 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu și solventul se evaporă sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană cu 30% EtOAc/heptan, se obține metil 6-(1-(terț-butoxi)-2-ciano-1-oxopropan-2-il)-2-clor-3-metoxibenzoat, **217c**, ca un ulei roșu (2.75 g, randamentul 35%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (d, J=8.93 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.93 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 1.49 (s, 9 H).

La o soluție de **217c** (2.66 g, 7.52 mmol) în 20 ml DCM se adaugă 20 ml TFA. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. La amestecul de reacție se adaugă 50 ml H₂O, straturile se separă, stratul apos se extrage cu EtOAc, straturile organice se combină, se concentrează și se purifică prin cromatografia pe coloană cu 20% EtOAc/heptani, se obține metil 2-clor-6-(1-cianoetil)-3-metoxibenzoat, **217d**, sub formă de ulei incolor (300 mg, 15.7%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=8.68 Hz, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 3.89 (q, J=7.21 Hz, 1 H) 1.61 (d, J=7.21 Hz, 3 H).

Esterul **217d** (0.35 g, 1.4 mmol) și hexahidrat clorură de cobalt (II) (0.98 g, 4.1 mmol) se dizolvă în 15 ml MeOH și soluția purpurie se răcește într-o baie de gheață. Se adaugă în porții NaBH₄ (0.26 g, 6.9 mmol) și amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se încălzește la 50°C timp de 36 ore. Solventul se evaporă, la reziduul se adaugă H₂O 50 ml și EtOAc 50 ml, se ajustează pH până la 3-4 prin aditie lentă de HCl concentrat, se tratează cu ultrasunet pentru a se asigura că toate sărurile anorganice se dizolvă și stratul apos se ajustează până la pH 8-9 cu 30% KOH și se extrage cu acetat de etil 3 x 75 ml. Straturile organice se combină și se concentrează, se purifică prin cromatografia pe coloană cu 30% EtOAc/heptan, se obține 8-clor-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă, **217e**, sub formă de substanță solidă albă (0.18 g, randamentul 62%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.18 (br. s., 1 H) 7.10 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.51 (dt, J=12.41, 3.88 Hz, 1 H) 3.16 (ddd, J=12.56, 6.14, 4.40 Hz, 1 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 1.28 (d, J=6.97 Hz, 3 H).

La un amestec de **217e** (50 mg, 0.22 mmol) și 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină (**Cpd Z**, 61 mg, 0.23 mmol) în 3 ml dioxan se adaugă KHMDS în TF (1.0 M, 0.55 ml). Amestecul de reacție se încălzește la 100°C timp de 1 oră și apoi se răcește până la temperatura camerei. Amestecul de reacție se concentrează și se adaugă 20 ml de H₂O. Amestecul se extrage cu EtOAc 3 x 20 ml, apoi se concentrează și se purifică prin cromatografia pe coloană cu 100% EtOAc, se obține 2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-8-clor-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă, **217f**, sub formă de substanță solidă albă (94 mg, randamentul 94%).

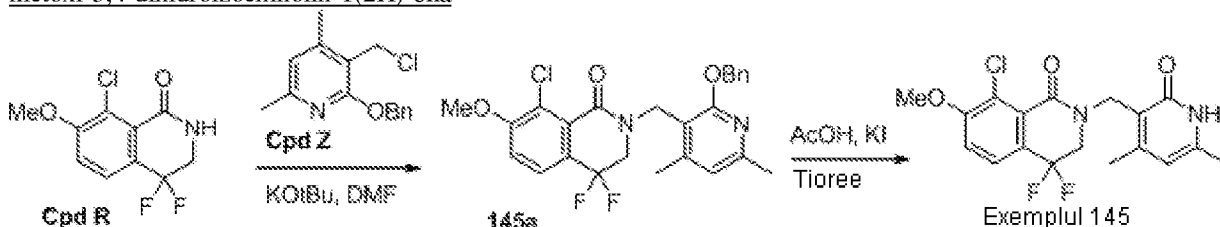
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.46 (d, J=6.85 Hz, 2 H) 7.28 - 7.39 (m, 3 H) 6.93 - 7.02 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 5.37 - 5.50 (m, 2 H) 4.97 (d, J=14.31 Hz, 1 H) 4.88 (d, J=14.31 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.30 (dd, J=12.72, 4.16 Hz, 1 H) 3.01 (dd, J=12.72, 6.11 Hz, 1 H) 2.76 (td, J=6.54, 4.28 Hz, 1 H) 2.43 (s, 3 H) 2.28 - 2.39 (m, 3 H) 1.00 (d, J=6.97 Hz, 3 H).

La **217f** (90 mg, 0.2 mmol) se adaugă 1 ml TFA și amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Excesul de TFA se elimină sub presiune redusă. La reziduu se adaugă 1 ml MeOH și soluția se neutralizează cu 1.5 ml 7N NH₃ în MeOH. Produsul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține compusul **Exemplului 217** sub formă de substanță solidă albă (56 mg, 77%).

¹H RMN (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.54 (br. s., 1 H) 7.23 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.64 (d, J=13.86 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=13.65 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.45 (dd, J=12.87, 3.85 Hz, 1 H) 3.20 (dd, J=12.98, 5.50 Hz, 1 H) 2.93 (dd, J=11.00, 5.72 Hz, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.06 (d, J=6.82 Hz, 3 H); SM: 361 [M + 1]

Metoda W

Exemplul 145: 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4,4-difluor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



La o soluție de **Cpd R** (0.0370 g, 0.149 mmol) în DMF (4.0 ml) într-o baie de gheață se adaugă t-butoxid de potasiu (1.0M în TF, 0.145 ml, 0.145 mmol). Peste 5 minute se adaugă **Cpd Z** (0.0421 g, 0.161 mmol) și amestecul de reacție se agită timp de 0.5 ore într-o baie de gheață. Amestecul de reacție se acidulează cu AcOH (1 picătură), se diluează cu acetat de etil, se spală cu apă (2Xs) și o soluție salină saturată și se concentrează sub vid. Uleiul format se purifică pe silica gel (Biotage SNAP, 10g, gradient 0-50% acetat de etil în heptan), se obține **145a** (0.059 g, 84%) sub formă de ulei transparent care se solidifică la ședere.

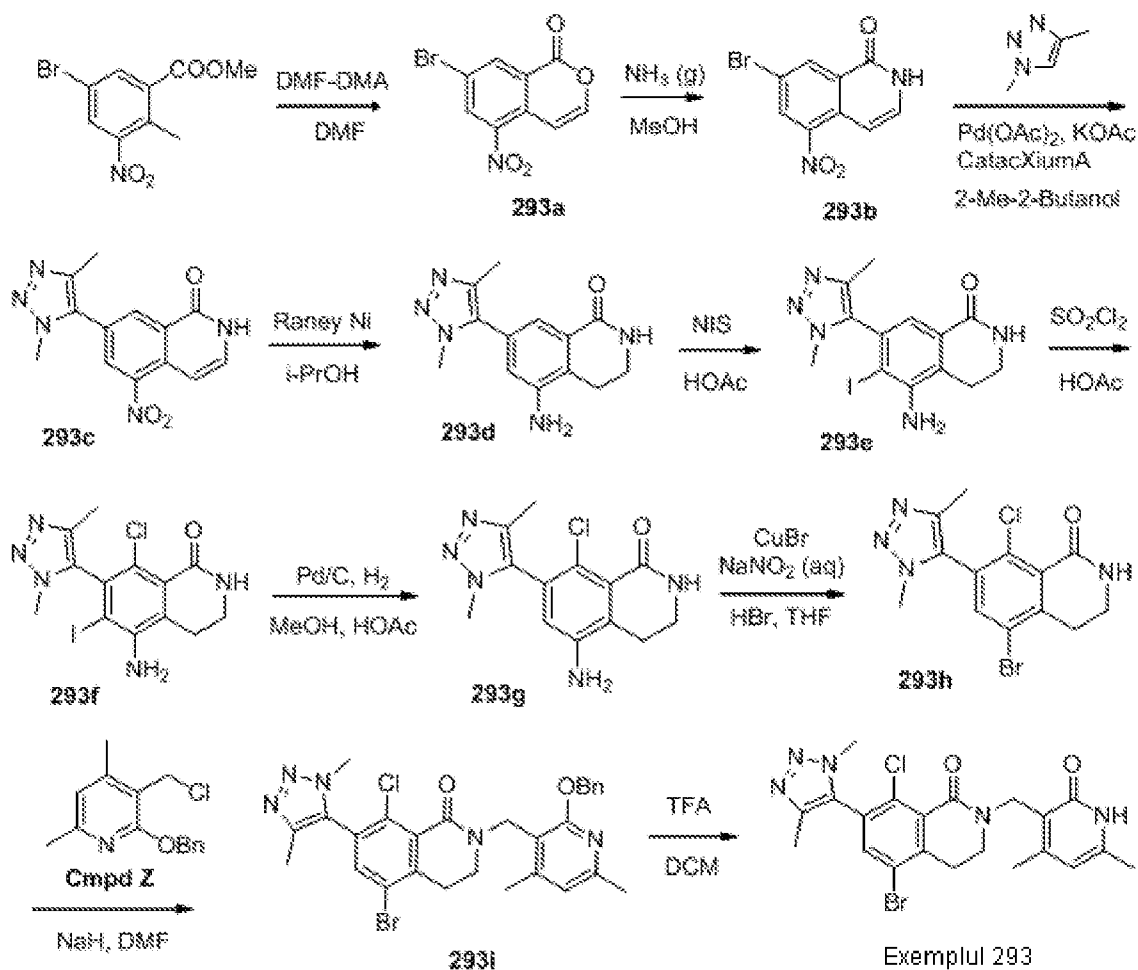
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ 7.51 (d, J=8.59 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.59 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.59 (t, J=11.62 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); SM 473 [M + H]⁺.

La o soluție de **145a** (0.057 g, 0.12 mmol) în acid acetic (2.0 ml) se adaugă iodură de potasiu (0.062 g, 0.37 mmol). Amestecul de reacție se agită la 50°C timp de 1 oră și apoi se adaugă tiouree (0.018 g, 0.24 mmol) la iodura de benzil colectată. Peste încă 20 minute la 50°C, iodura de benzil se consumă. Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și se adaugă apă (10 ml). Precipitatul format se colectează prin filtrare, se spală cu apă și se usucă sub vacuum înalt, se obține compusul din titlu **Exemplului 145** (0.042 g, 91%) ca o pulbere albă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.63 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.68 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.02 (t, J=12.17 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); SM 383 [M + H]⁺.

Metoda X

Exemplul 293: 5-brom- 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă



O soluție de metil 5-brom 2-metil-3-nitrobenzoat (29.0 g, 106 mmol) și dimetil acetal N,N-dimetilformamidă (42.0 ml, 317 mmol) în N,N-dimetilformamidă (200 ml) se agită la 110°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (300ml) și apă (300ml). Faza organică se separă, se spală cu apă (2 x 300ml) și o soluție salină saturată (1 x 300ml), se concentrează până la uscat în prezența silica gelului și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0-80% acetat de etil în heptan), se obține 7-brom-5-nitro-1H-izochromen-1-onă (**293a**, 9.62 g, randamentul 32%) sub formă de substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ 8.76 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=6.11 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=6.11 Hz, 1 H). SM: 269 [M+1]

Un tub etanșizat cu conținut de 7-brom- 5-nitro-1H-izochromen-1-onă (**293a**, 9.20 g, 34.1 mmol) și soluție 7N de amoniu în metanol (100 ml) se agită la 60°C peste noapte. După răcire într-o baie cu gheață, precipitatul format se colectează prin filtrare, se spală cu metanol rece și se usucă cu aer, se obține 7-brom- 5-nitroizochinolin-1(2H)-onă (**293b**, 7.6 g, randamentul 83%) sub formă de substanță solidă galbenă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (br. s., 1 H), 8.56 - 8.64 (m, 2 H), 7.48 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.58 Hz, 1 H). SM: 267/269 [M-1].

Un amestec de 7-brom- 5-nitroizochinolin-1(2H)-onă (**293b**, 4.00 g, 14.9 mmol), 1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol (2.17 g, 22.3 mmol), acetat de paladiu (334 mg, 1.49 mmol), CataCXiumA (butil di-1-adamantilfosfină) (1.10 g, 2.97 mmol) și acetat de potasiu (7.30 g, 74.3 mmol) în 2-metil-2-butanol (100 ml) se degazează cu azot și se încălzește la 120°C într-un tub etanșizat peste noapte. După răcire la temperatura camerei amestecul de reacție se distribuie între acetat de etil (300ml) și apă (300ml). Faza organică se separă, se spală cu o soluție salină saturată (1 x 300ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează până la uscat și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu gradient de 0%-10% metanol în acetat de etil), se obține 7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-nitroizochinolin-1(2H)-onă (**293c**, 2.55 g, randamentul 60%) sub formă de substanță solidă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (br. s., 1 H), 8.57 (s, 2 H), 7.55 (d, J=5.38 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H). SM: 284 [M-1].

O soluție de 7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-5-nitroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293c**, 1.0 g, 3.5 mmol) și Nichel Raney (6 g) în izopropanol (60 ml) într-un tub etanșezat se încălzește la 110-120°C timp de trei zile. Prin această metodă se prepară șaisprezece loturi câte 1 g (16 g **293c** total) și apoi combină pentru purificare. Soluțiile combinate se răcesc până la temperatura camerei și se filtrează. Filtratul se concentrează sub vid până la ~30 ml, cauzând formarea unui precipitat. Precipitatul se colectează prin filtrare, se obține 5-amino-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293d**, 4.0 g, randamentul 26%) sub formă de substanță solidă albă. Prima turtă de filtrare cu conținut de Nichel Raney se dizolvă în metanol/diclorometan (1:1, 400 ml x 4), se agită timp de 30 minute, se filtrează și filtratul se concentrează sub vid, se obține al doilea lot de 5-amino-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293d**, 8.0 g, randamentul 54%) sub formă de substanță solidă sură.

N-iodsuccinimida (5.27 g, 23.43 mmol) se adaugă în porții la o soluție de 5-amino-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293d**, 5.5 g, 21.3 mmol) în acetic acid glacial (400 ml) și amestecul format se agită la temperatura camerei timp de trei zile. Se adaugă apoi a doua porție de N-iodsuccinimidă (2.6 g, 12.7 mmol) și agitarea se continue la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se concentrează sub vid până la eliminarea acidului acetic. Reziduul se dizolvă în metanol (200 ml), se concentrează până la uscat și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu 1:1 până la 1:2 eter de petrol/acetat de etil și apoi cu 100:1 până la 50:1 diclorometan/metanol), se obține 5-amino-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-6-iod-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293e**, 5.0 g, randamentul 60%) sub formă de o substanță solidă.

Două loturi de 5-amino-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-6-iod-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293e**, 2.5 g/6.5 mmol fiecare lot, 5.0 g/13 mmol total) în acid acetic glacial (100 ml fiecare lot) se tratează cu clorură de sulfură (1 g, 75 mmol fiecare lot), adăugată în picături la 20-25°C. Amestecurile se agită timp de 2 ore, apoi se combină și se concentrează sub vid până la eliminarea substanțelor volatile. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (10:1 diclorometan/metanol), se obține 5-amino-8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-6-iod-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293f**, 5.5 g, 90% puritate, randamentul 90%) sub formă de o substanță solidă.

Două loturi se prepară prin următoarea Metodă: Un amestec de 5-amino-8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-6-iod-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293f**, 2.9 g, 6.9 mmol fiecare lot) și paladiu pe carbon (2.9 g) în acid acetic glacial (29 ml) și metanol (290 ml) se agită sub hidrogen din balon la temperatura camerei peste noapte. Amestecurile de reacție combinate se filtrează prin celite și filtrul se spală cu metanol (300 ml). Filtratul se concentrează și reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu 10:1 diclorometan/metanol), se obține 5-amino-8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293g**, 3.6 g, randamentul combinat 65%) sub formă de substanță solidă galbenă.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.29-3.28 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.07 (s, 3H). SM: 292 [M+1].

La o soluție de 5-amino-8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293g**, 300 mg, 1.03 mmol) în tetrahidrofuran (5 ml), răcită într-o baie cu gheață-apă, se adaugă 40% acid hidrobromic apos (6.86 g, 33.93 mmol). Amestecul se lasă să se agite la temperatura camerei timp de trei ore și apoi se răcește iarăși până la 0°C. Se adaugă bromură de cupru (I) (295 mg, 2.06 mmol), apoi nitrit de sodiu (78 mg, 1.13 mmol) și amestecul format se agită la 0°C timp de două ore. Amestecul se neutralizează cu hidroxid de sodiu solid și se extrage cu acetat de etil (2 x 100 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel, se obține 5-brom-8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293h**, 60 mg, randamentul 16.5%) sub formă de substanță solidă albă.

Hidrua de sodiu (60% dispersie în ulei mineral, 18 mg, 0.45 mmol) se adaugă la o soluție, răcită într-o baie de gheață-apă, de 5-brom-8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293h**, 80 mg, 0.225 mmol) în N,N-dimetilformamidă anhidră (15 ml) și amestecul format se agită la 0°C timp de 30 minute. Se adaugă 2-(benziloxi)-3-(clormetil)-4,6-dimetilpiridină solidă (**Compusul Z**, 59 mg, 0.225 mmol) și agitarea se continue la 0°C timp de 1 oră. În timp ce este încă rece, amestecul de reacție se stinge cu apă (20 ml). Soluția formată se extrage cu acetat de etil (2 x 50 ml). Extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată (5 x 50 ml), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se concentrează și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu 1:1 eter de petrol/acetat de etil), se obține 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5-brom-8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293i**, 76 mg, randamentul 58%) sub formă de ulei galben deschis.

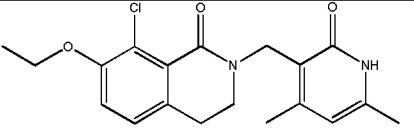
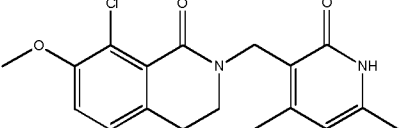
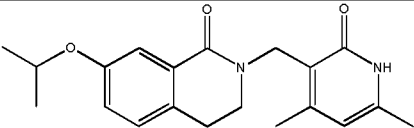
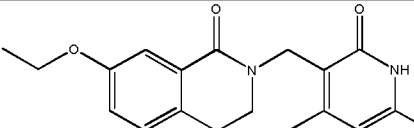
O soluție de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-5-brom- 8-clor-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**293i**, 76 mg, 0.13 mmol) în diclormetan (4 ml) se răcește într-o baie de gheață-apă. Se adaugă acid trifluoracetic (6 ml), amestecul se agită și se lasă să se încălzească până la temperatura camerei peste noapte. După eliminarea substanțelor volatile sub vid, reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eluare cu 10:1 diclormetan/metanol), se obține 5-brom- 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2*H*)-onă (**Exemplul 293**, 56.9 mg, randamentul 90%) sub formă de o substanță solidă albă).

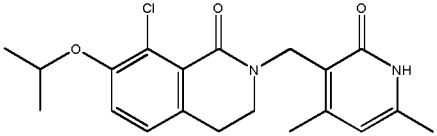
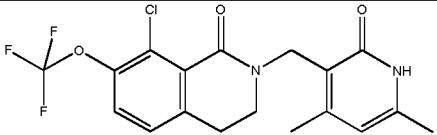
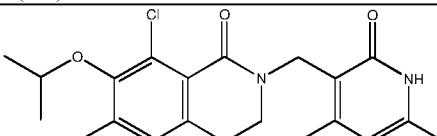
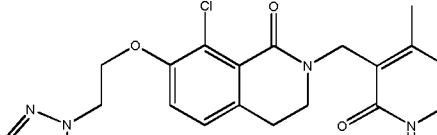
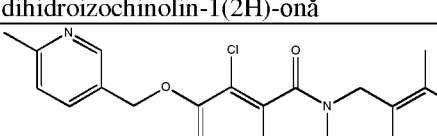
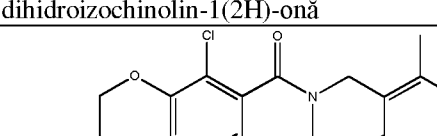
¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄): δ 7.79 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). SM: 492 [M + 1].

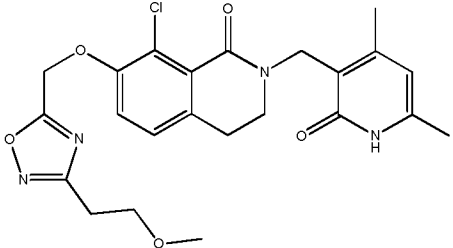
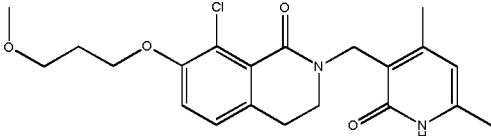
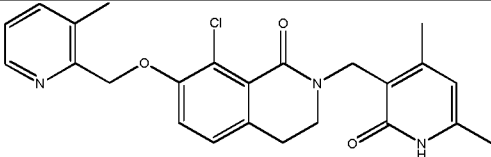
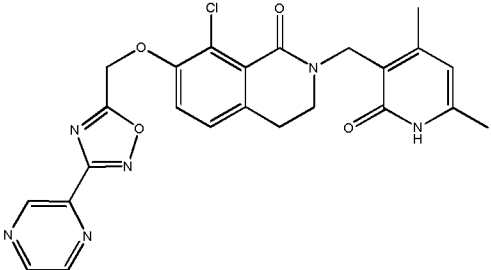
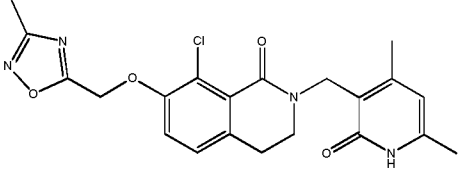
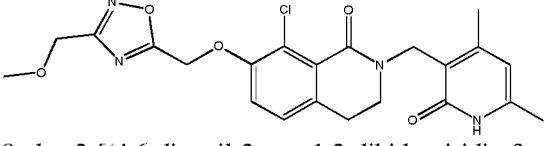
Compușii suplimentari ai prezentei invenții se prepară prin modificări ale metodelor exemplificate aici. Compușii selectați preparați și datele de caracterizare corespunzătoare sunt prezentate în tabelul 1 și în tabelul 2 în continuare.

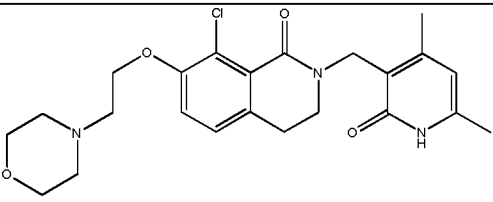
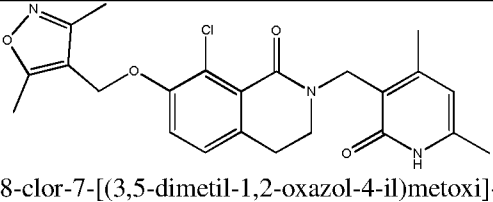
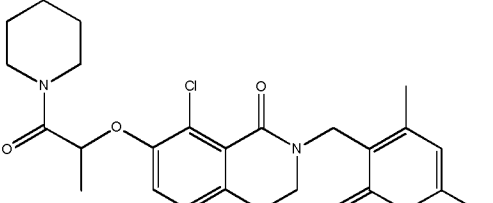
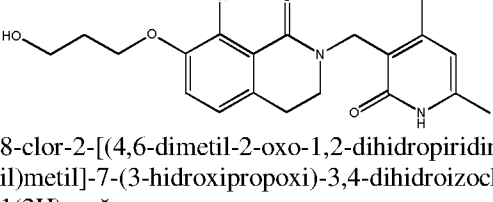
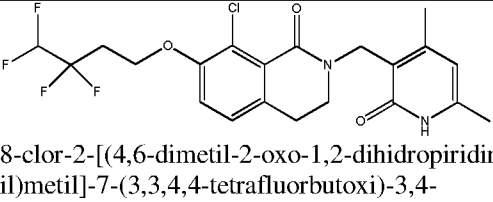
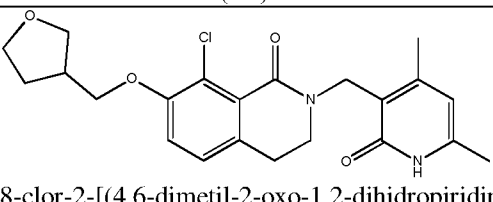
15

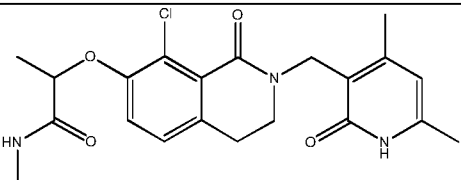
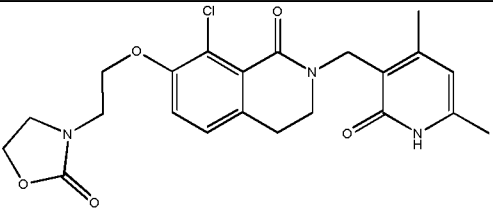
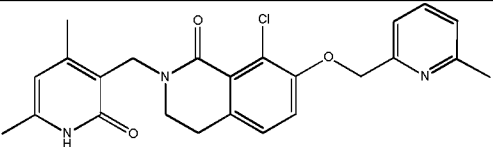
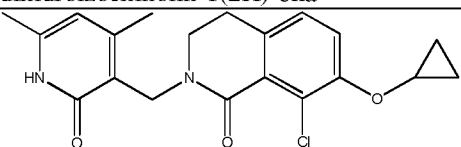
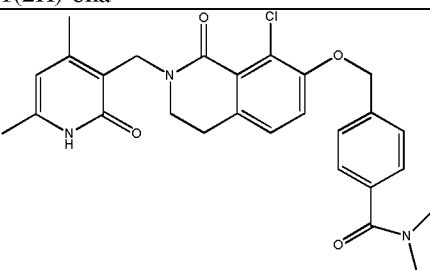
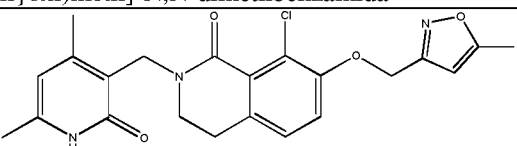
Tabelul 1

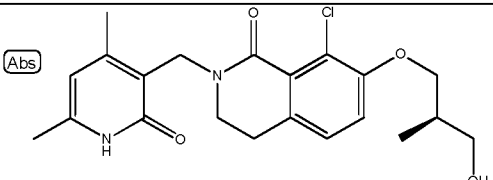
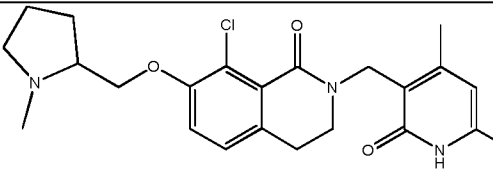
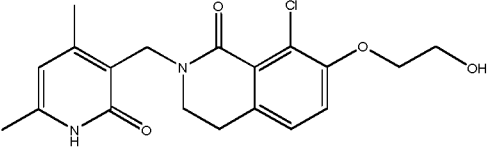
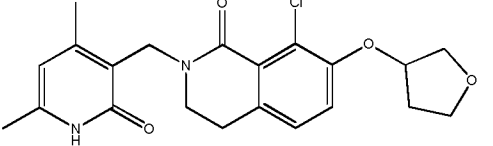
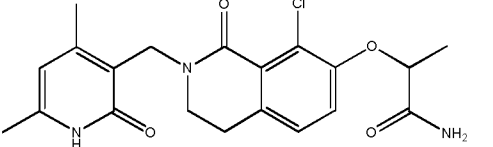
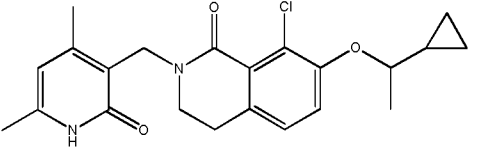
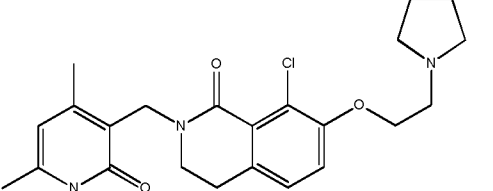
Exemplul	Structura/Denumirea	¹ H RMN; LC-SM	Metoda
2	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2 <i>H</i>)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 11.03 (s, 1H), 6.98-6.91 (q, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.11-4.05 (q, 2H), 3.58-3.55 (t, 2H), 2.77-2.74 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.47-1.43 (t, 3H).; SM: 360.9 [M+1] ⁺	A
3	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2 <i>H</i>)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7.14 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (t, J=6 Hz, 2H), 3.21 (t, J=6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); SM: 347.1 [M+1] ⁺ ; 369.1 [M+23] ⁺ ; 715.2 [2M+23] ⁺ .	A
4	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2 <i>H</i>)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.49 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02-6.99 (dd, J=2.8 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66-4.60 (m, J=6 Hz, 1H), 3.56-3.52 (t, J=2.4 Hz, 2H), 2.85-2.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.34-1.32 (d, J=6 Hz, 6H). SM: 340.9 [M+1] ⁺	A
5	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-etoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2 <i>H</i>)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.49 (s, 1H), 7.16-7.14 (d, J=8 Hz, 1H), 7.03-7.01 (d, J=8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.10-4.05 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.55-3.52 (t, J=6 Hz, 2H), 2.86-2.82 (t, J=6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.43-1.4 (d, J=6.8 Hz, 6H). SM: 327.1 [M+1] ⁺	A

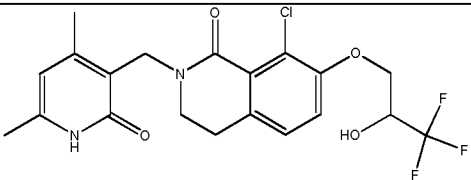
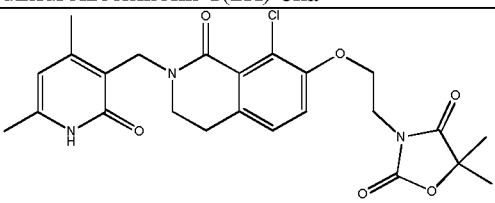
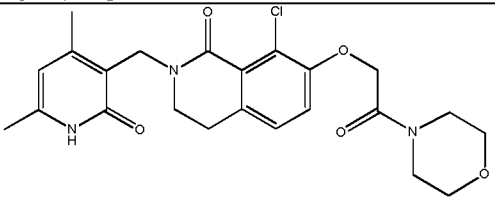
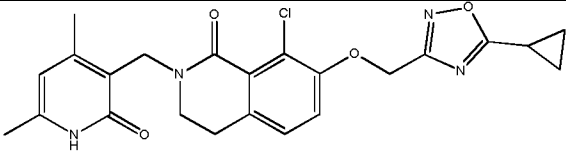
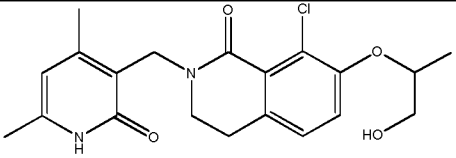
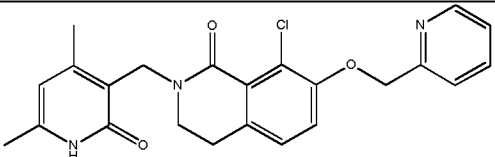
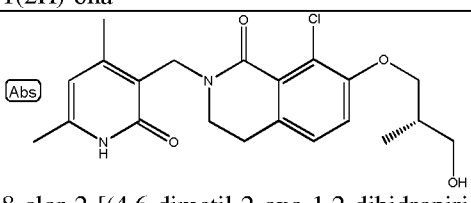
6	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1 H) 7.15 (d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.59 - 4.66 (m, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 2.75 (t, J=6.05 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H); SM: 375.1 [M + 1]	A
7	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(trifluormetoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7.33 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.31 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.67 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.87 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); SM: 401.1 [M + 1]	A
8	 6,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.54 (s, 3H), 3.38-3.45 (m, 4H), 2.78 (t, J=6.14 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.24 Hz, 6H); SM: 409.1 [M + 1]	A
9	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 427 [M + 1]	A
10	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(6-metilpiridin-3-il)metoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 438 [M + 1]	A
11	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{[3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 492 [M + 1]	A

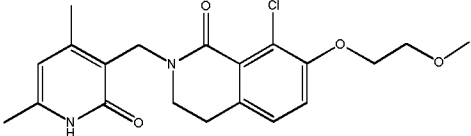
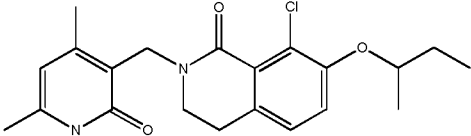
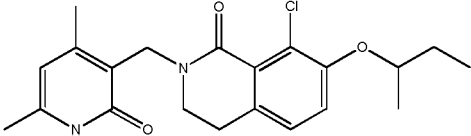
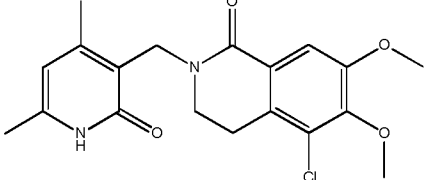
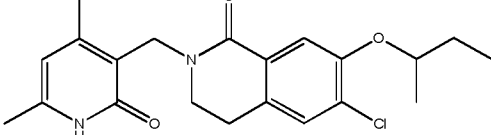
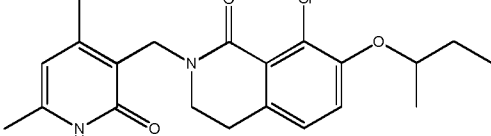
12	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{[3-(2-metoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoksi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 473 [M + 1]	A
13	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 405 [M + 1]	A
14	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3-metilpiridin-2-il)metoksi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 438 [M + 1]	A
15	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{[3-(piazin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoksi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 493 [M + 1]	A
16	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoksi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 429 [M + 1]	A
17	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoksi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 459 [M + 1]	A

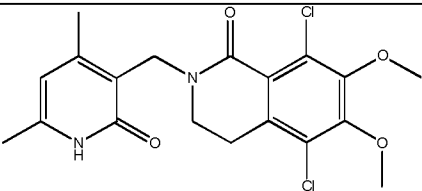
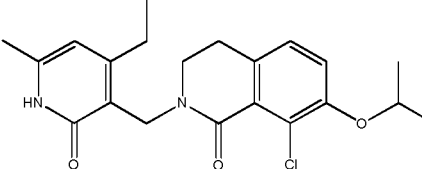
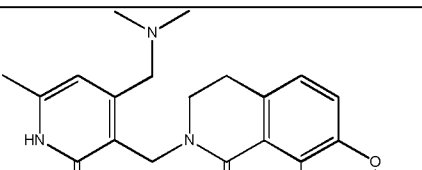
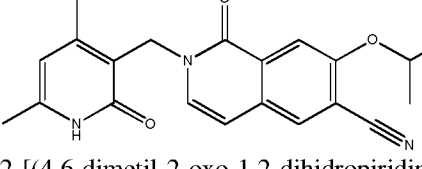
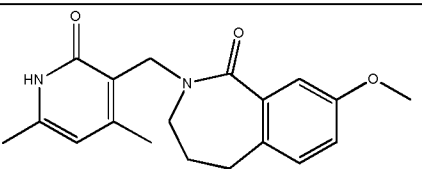
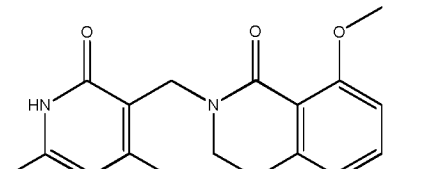
18	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(morfolin-4-il)etoksi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 446 [M + 1]	A
19	 8-clor-7-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoksi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 442 [M + 1]	A
20	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{[1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il]oksi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 472 [M + 1]	A
21	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3-hidroxi-propoksi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 391 [M + 1]	A
22	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3,3,4,4-tetrafluorbutoksi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 461 [M + 1]	A
23	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(tetrahidrofuran-3-ilmetoksi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 417 [M + 1]	A

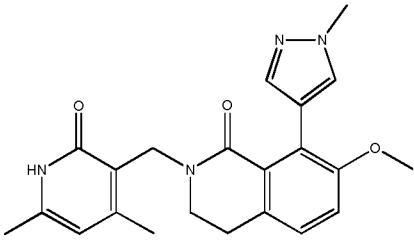
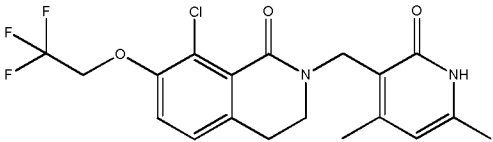
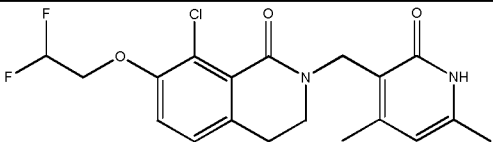
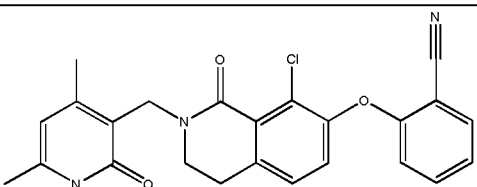
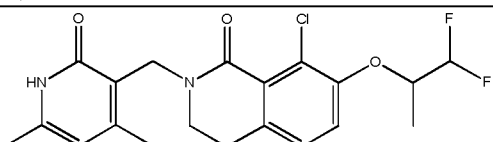
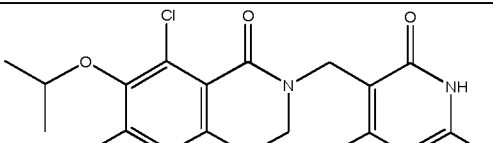
24	 2-((8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}oxi)-N-metilpropanamidă	SM: 418 [M + 1]	A
25	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 446 [M + 1]	A
26	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 438 [M + 1]	A
27	 8-clor-7-(ciclopropiloxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 373 [M + 1]	A
28	 4-[(8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}oxi)metil]-N,N-dimetilbenzamidă	SM: 494 [M + 1]	A
29	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 428 [M + 1]	A

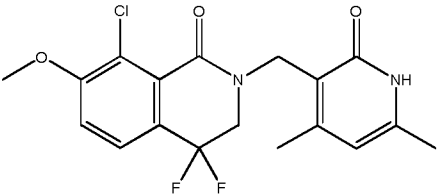
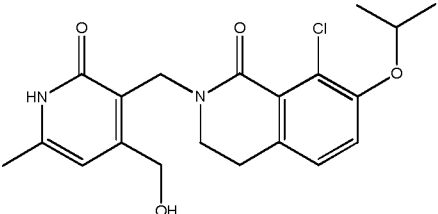
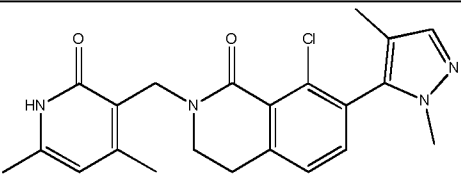
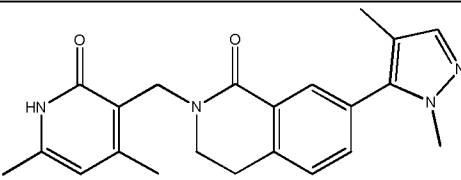
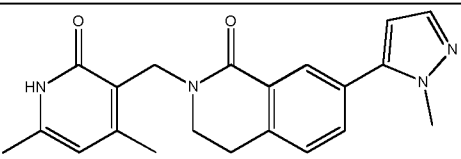
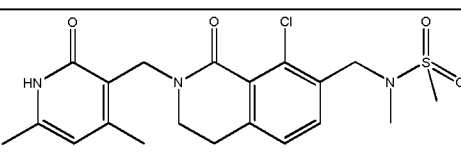
30	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-3-hidroxi-2-metilpropoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 405 [M + 1]	A
31	 8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-metilpirolidin-2-il)metoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 430 [M + 1]	A
32	 8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-2-etoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 377[M + 1]	A
33	 8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 403 [M + 1]	A
34	 2-({ 8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}oxi)propanamidă	SM: 404 [M + 1]	A
35	 8-chlor-7-(1-ciclopropiletoxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 401 [M + 1]	A
36	 8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(pirolidin-1-il)etoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 430 [M + 1]	A

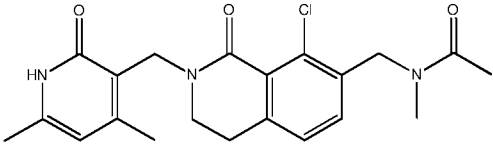
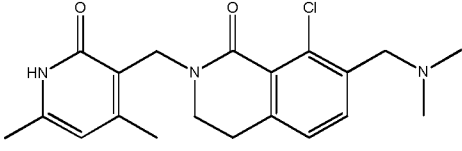
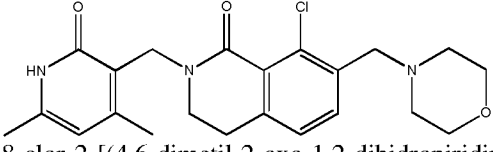
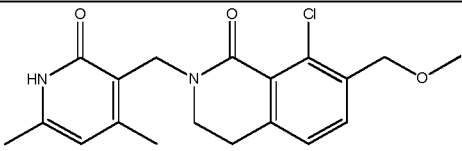
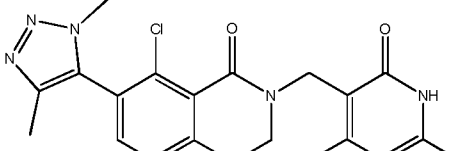
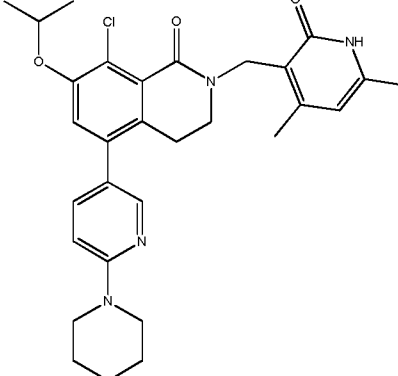
37	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3,3,3-trifluor-2-hidroxiropoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 445 [M + 1]	A
38	 3-[2-({8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}oxi)etil]-5,5-dimetil-1,3-oxazolidine-2,4-dionă	SM: 488 [M + 1]	A
39	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 460 [M + 1]	A
40	 8-clor-7-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 455 [M + 1]	A
41	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxiopropan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 391 [M + 1]	A
42	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(piridin-2-ilmetoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 424 [M + 1]	A
43	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropoxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 405 [M + 1]	A

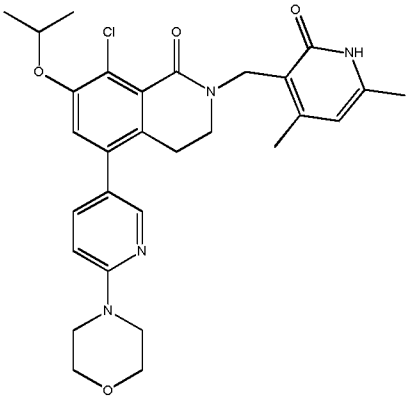
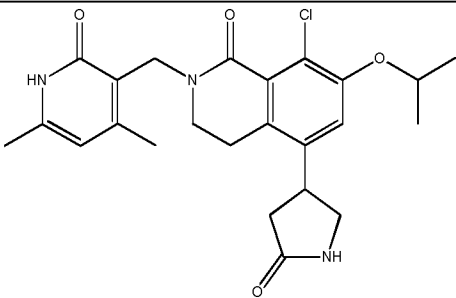
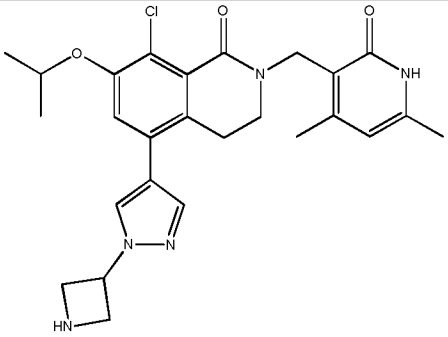
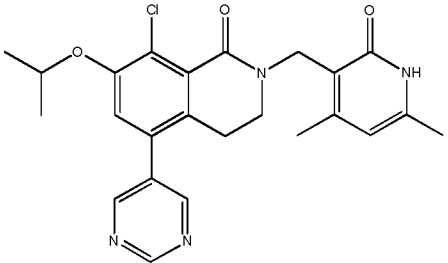
44	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 391 [M + 1]	A
45	 7-(butan-2-iloxi)-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) □ 7.08-7.20 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.33-4.49 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.82 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.62-1.86 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.11 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.46 Hz, 3H); SM: 389.1 [M+1]	A
46	 7-(butan-2-iloxi)-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) □ 7.08-7.20 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.33-4.49 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.82 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.62-1.86 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.11 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.46 Hz, 3H); SM: 389.1 [M+1]	A
47	 5-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) □ 7.60 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (t, J=6.82 Hz, 2H), 2.92 (t, J=6.82 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); SM: 377.0 [M+1]	A
48	 7-(butan-2-iloxi)-6-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 389.2 [M+1]	A
49	 7-(butan-2-iloxi)-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.08-7.20 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.33-4.49 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.82 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.62-1.86 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.11 Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.46 Hz, 3H); SM: 389.2 [M+1]	A

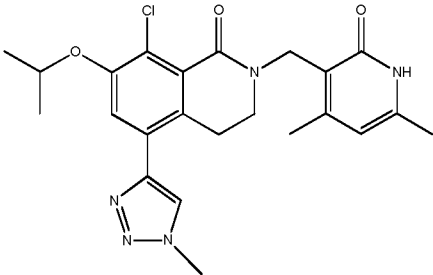
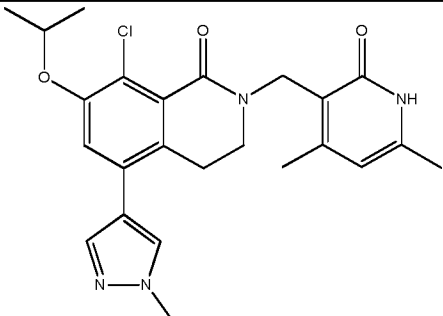
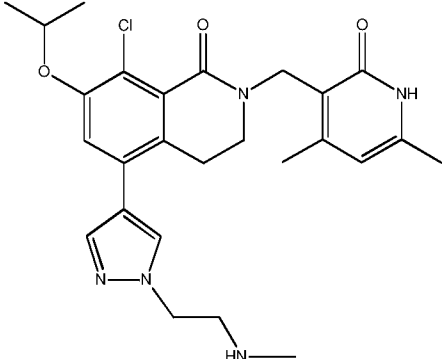
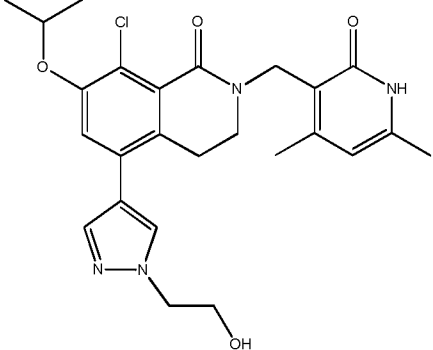
50	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6.10 (s, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.49 (t, J=6.24 Hz, 2 H) 2.95 (t, J=6.24 Hz, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H); SM: 411.1 [M+1]	A
51	 8-clor-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400MHz, cloroform-d) δ 6.97 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.50 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 3.56 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.13 (t, J=7.6 Hz, 3H); SM: 389.2 [M + 1]	A
52	 8-clor-2-({4-[(dimetilamino)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}metil)-7-etoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600MHz, DMSO-d ₆) δ 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.74 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H); SM: 404 [M+1]	A
54	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2-dihidroizochinoline-6-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.62 (br. s., 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.50 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.95 (s, 2 H) 4.84 - 4.94 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 1.36 (d, J=6.11 Hz, 6 H); SM: 364.2 [M + 1]	B
55	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (br. s., 1H), 7.10 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.81 Hz, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29 (br. s., 1H), 3.13-3.19 (m, 2H), 2.53-2.56 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H); SM: 327.2 [M + 1]	B
56	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.51 (br. s., 1H), 7.34 (t, J=7.96 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.58 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 2.73 (t, J=6.06 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); SM: 313.1 [M + 1]	

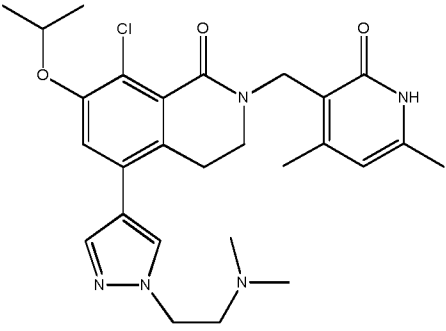
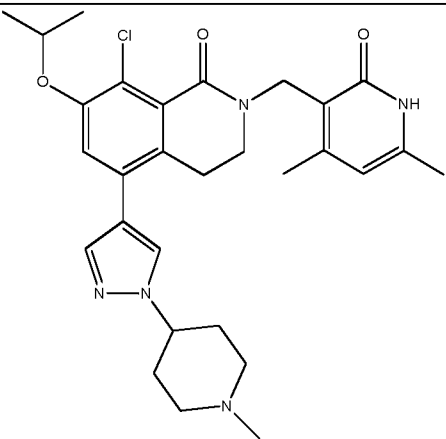
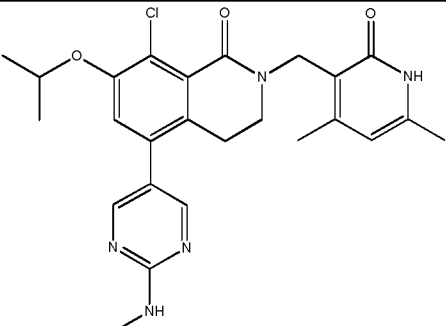
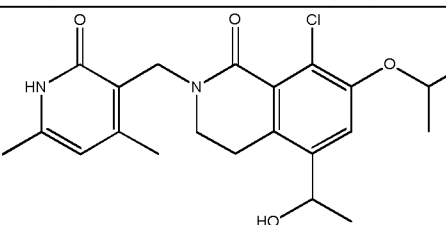
57	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoksi-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.51 (br. s., 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.44 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.27 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.62 (s, 3 H) 3.49 (t, J=6.54 Hz, 2 H) 2.82 (t, J=6.54 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H); SM: 393.3 [M + 1]	B
59	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2,2,2-trifluoretoksi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.63-4.59 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); SM: 415.0 [M+1] ⁺	C
60	 8-clor-7-(2,2-difluoretoksi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 10.89 (br, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.29-5.99 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.61-3.58 (t, J=6 Hz, 2H), 2.81-2.78 (t, J=6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); SM: 397.0 [M+1] ⁺	C
61	 2-({8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}oksi)benzonitril	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.58 (s, 1H), 7.93-7.9 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.62 (t, 1H) 7.45-7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29-7.25 (t, 1H), 6.73-6.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.86-2.89 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); SM: 433.9 [M+1] ⁺	C
62	 8-clor-7-[(1,1-difluorpropan-2-il)oksi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ 7.273-7.252 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.177-7.156 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14-5.86 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.49-3.46 (t, 2H), 2.86-2.83 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.415-1.399 (d, J = 6.4 Hz, 3H); SM: 411.1 [M+1]	C
63	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.23 (d, J=10.51 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.39 (td, J=5.99, 12.23 Hz, 1H), 3.41 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (d, J=5.99 Hz, 6H); SM: 393.2 [M+1]	C

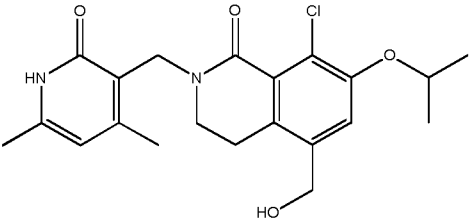
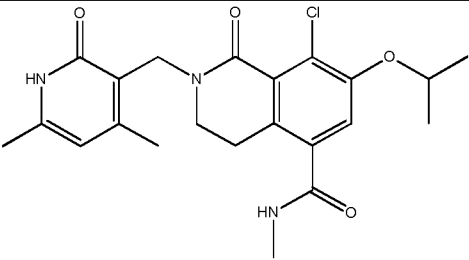
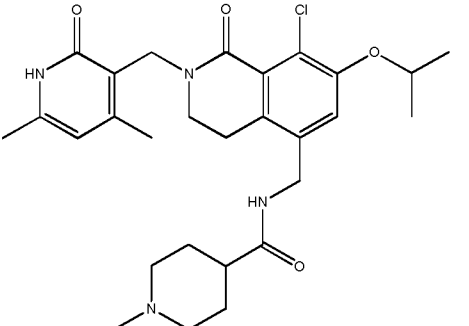
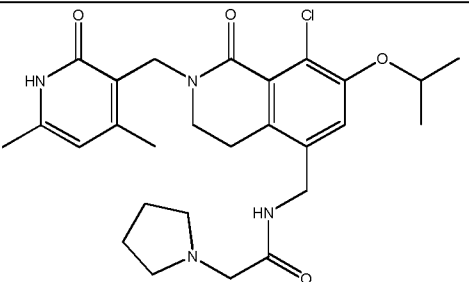
64	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4,4-difluor-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.62 (br. s., 1H), 7.63 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.68 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.02 (t, J=12.17 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); SM: 383.1 [M+1]	C
65	 8-clor-2-{[4-(hidroximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil}-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400MHz, cloroform-d) δ 6.96 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.70 (br. s., 2H), 4.68 (br. s., 2H), 4.47 (td, J=5.9, 12.1 Hz, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 2.83 (t, J=5.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.34 (d, J=5.9 Hz, 6H); SM: 391 [M+1]	C
67	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 7.23 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.40 (br. s., 1 H) 6.01 (s, 1 H) 4.77 (s, 2 H) 3.73 (br. s., 2 H) 3.64 (s, 3 H) 2.94 (d, J=4.04 Hz, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 1.89 (s, 3 H); SM: 411.0 [M + 1]	D
68	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.56 (br. s, 1 H) 7.84 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=7.76, 1.90 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.54 (t, J=6.54 Hz, 2 H) 2.93 (t, J=6.54 Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.96 (s, 3 H); SM: 377.2 [M + 1]	D
69	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (br. s., 1 H) 7.97 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=7.76, 2.02 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.95 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.53 (t, J=6.54 Hz, 2 H) 2.92 (t, J=6.54 Hz, 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H); SM: 363.1 [M + 1]	D
70	 N-({8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}metil)-N-metilmetsulfonamidă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.48 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.83 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.40 (t, J=6.06 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (t, J=6.06 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 438.0 [M + 1]	D

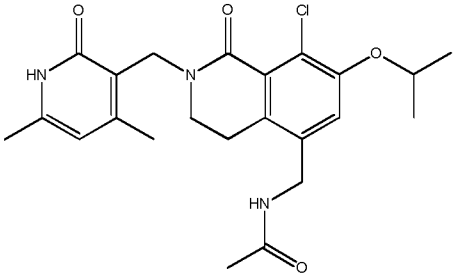
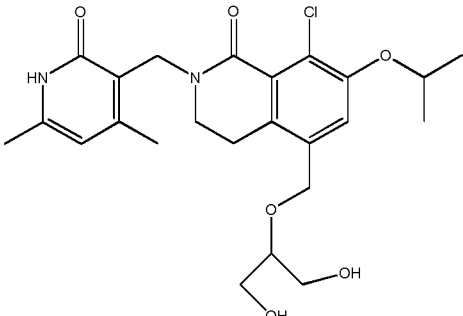
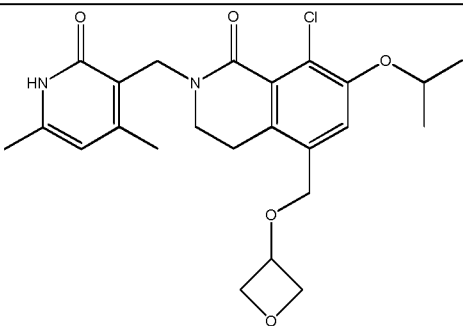
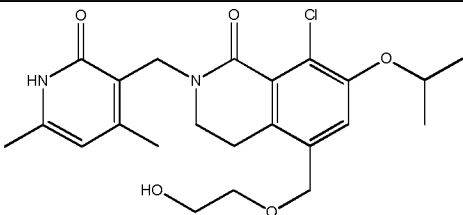
71	 N-((8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}metil)-N-metilacetamidă	¹ H RMN (400 MHz, 80°C, DMSO-d ₆) δ 7.09 (br. s., 2H), 5.76 (s, 1H), 4.52 (s, 4H), 3.35 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.75 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 4H); SM: 402.1 [M + 1]	D
72	 8-clor-7-[(dimetilamino)metil]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.54 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.83 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (t, J=6.19 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.06 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); SM: 374.1 [M + 1]	D
73	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51 (d, J=7.74 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.74 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.53-3.63 (m, 4H), 2.79 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.41 (br. s., 4H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 416.1 [M + 1]	D
74	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(metoximetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.46 (br. s., 1H), 7.40 (d, J=7.58 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.83 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.30-3.33 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.73 (t, J=6.06 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); SM: 361.1 [M + 1]	D
75	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.50-7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, J = 7.6 Hz 1H), 5.90 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.48 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.94-2.91 (t, J = 6Hz 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); SM: 412.1 [M+1]	D
78	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.52 (br. s., 1 H), 8.14 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.87 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.65 - 4.77 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.49 - 3.55 (m, 4 H), 3.25 - 3.27 (m, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.29 (d, J=5.81 Hz, 6 H); SM: 550.2 [M + 1]	F

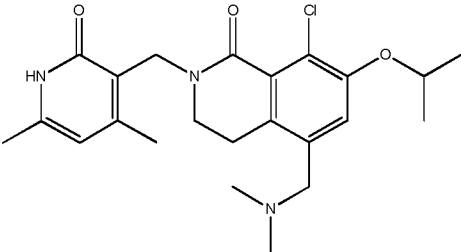
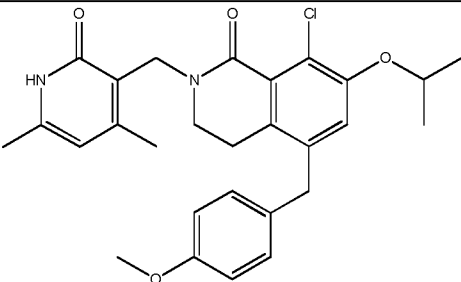
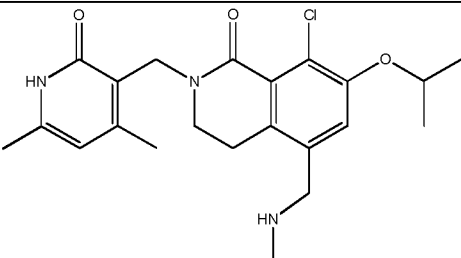
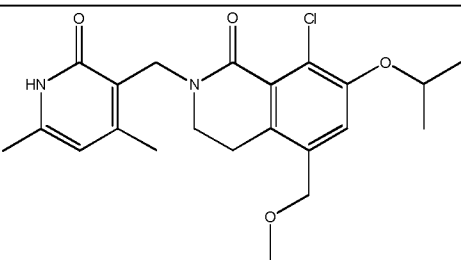
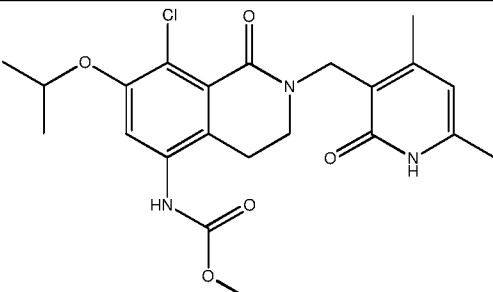
79	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.19 (br. s., 1 H), 8.12 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.74, 2.51 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.83 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.60 - 4.72 (m, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 4 H), 3.46 - 3.54 (m, 4 H), 3.30 (t, J=5.99 Hz, 2 H), 2.66 (t, J=5.93 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.30 (d, J=5.99 Hz, 6 H); SM: 537.2 [M + 1]	F
80	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(5-oxopirolidin-3-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.21 (br. s., 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.63 - 4.70 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 3.74 (t, J=7.92 Hz, 1 H) 3.54 (t, J=8.69 Hz, 1 H) 3.18 (dd, J=9.46, 7.48 Hz, 1 H) 2.74 (q, J=6.31 Hz, 2 H) 2.46 (dd, J=16.40, 8.69 Hz, 1 H) 2.33 (dd, J=16.29, 8.58 Hz, 1 H) 2.15 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.26 (d, J=5.94 Hz, 6 H); SM: 458.1 [M + 1]	F
81	 5-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400MHz, metanol-d ₄) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.36 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.60-4.58 (d, J = 8 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.43-2.41 (d, J = 8 Hz, 3H), 2.35-2.33 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.38-1.37 (d, J = 4 Hz, 6H); SM: 496.0 [M+1]	F
82	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(piimidin-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.57 (s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.36(s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.80-4.77 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.31-3.29 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.32-1.30 (d, J=6.0 Hz.6H); SM: 452.9 [M+1]	F

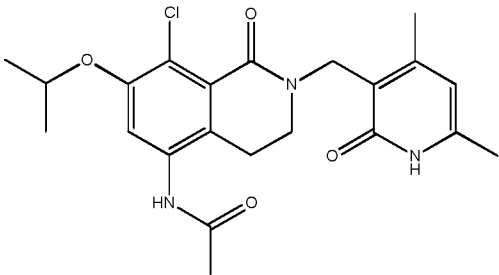
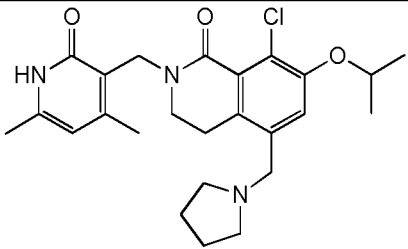
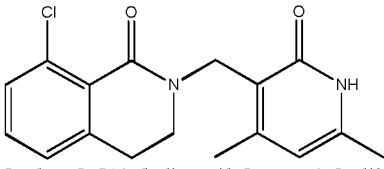
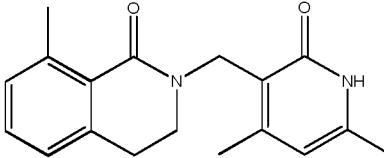
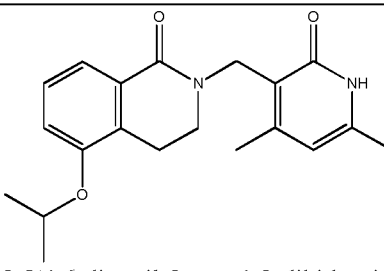
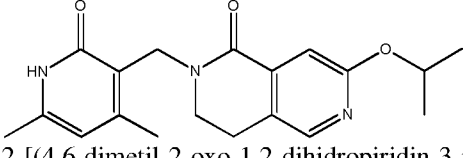
83	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.32-1.31 (d, J=5.6Hz, 6H); SM: 456.0 [M+1]	F
84	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d): δ 12.16 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.54-4.51 (t, 1H, J=6), 3.94 (s, 3H), 3.51-3.48 (t, 2H, J=5.6), 2.81-2.79 (t, 2H, J=5.6), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.38-1.36 (d, 6H, J=6); SM: 455.1 [M+1]	F
85	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-{1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38-1.37 (d, 6H, J=6); SM: 498.0 [M+1]	F
86	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(2-hidroxiel)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.94-4.91 (t, 1H, J = 5.2), 4.73 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18-4.15 (t, 2H, J = 6), 3.78-3.74 (q, 2H), 3.35-3.31 (t, 2H), 2.81 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.30-1.29 (d, J=6.0Hz, 6H); SM: 485.1 [M+1]	F

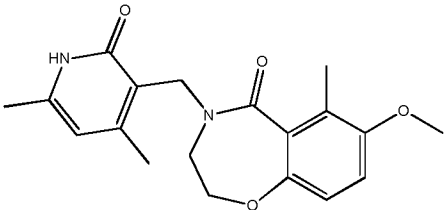
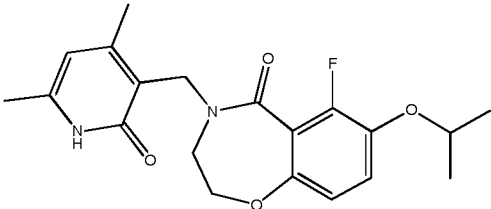
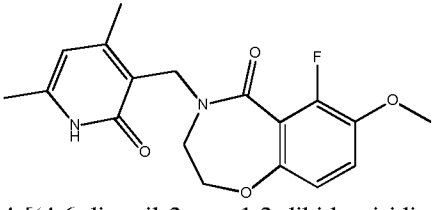
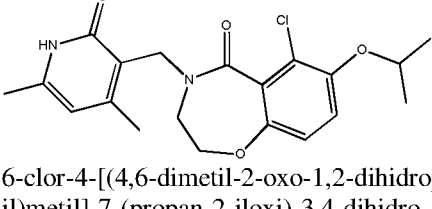
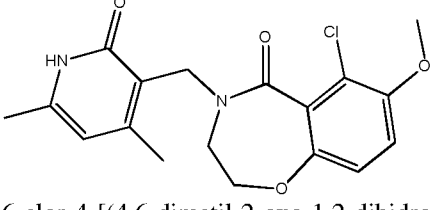
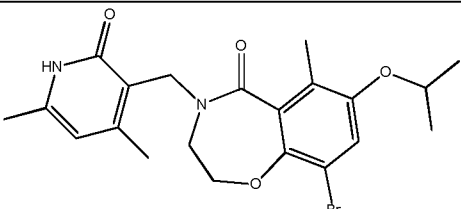
87	 8-clor-5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23-4.20 (t, 3H, J = 6), 3.31 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 2.71-2.68 (t, 2H, J = 6.4), 2.18 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (s, 6H); SM: 512 [M+1]	F
88	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.35-4.35 (m, 1H), 3.39-3.36 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.18-3.15 (d, J=10.8Hz, 2H), 2.89-2.86 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.49 (br. s., 5H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.36-1.35 (d, J=6.4Hz, 6H); SM: 538.0 [M+1]	F
89	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(metilamino)piimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 11.56 (s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.32-7.33(d, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.27-3.28 (m, 2H), 2.83-2.84 (d, 3H), 2.68-2.70 (m, 2H), 2.12-2.17 (d, 6H), 1.29-1.30 (d, 6H); SM: 482.0 [M+1]	F
91	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-hidroxietil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 5.31 (br. s., 1 H) 4.87 (q, J=6.38 Hz, 1 H) 4.53 - 4.62 (m, 3 H) 3.33 - 3.37 (m, 1 H) 3.30 (ddd, J=12.87, 9.24, 4.07 Hz, 1 H) 2.77 (ddd, J=15.85, 6.71, 4.07 Hz, 1 H) 2.63 - 2.69 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.30 (d, J=5.94 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=6.16 Hz, 3 H) 1.25 (d, J=6.38 Hz, 3 H); SM: 419.1 [M + 1]	G

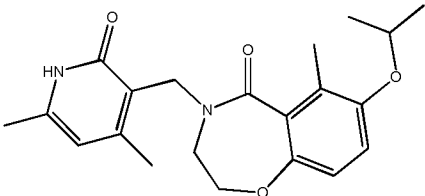
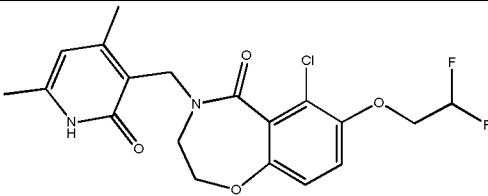
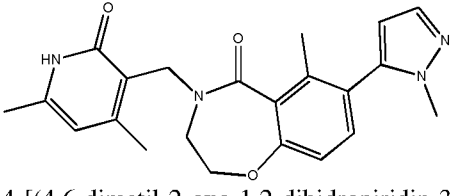
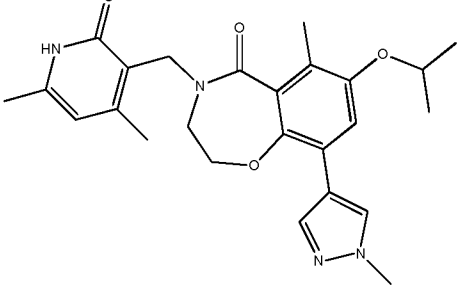
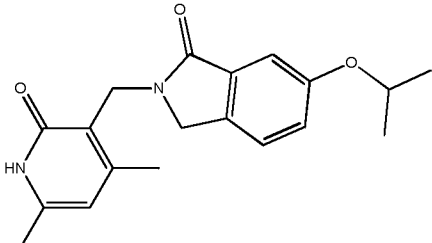
92	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.25 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.56 - 4.60 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 3.33 - 3.35 (m, 2 H) 2.65 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H); SM: 405.1 [M + 1]	G
93	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-N-metil-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carboxamid	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1 H) 8.23 - 8.34 (m, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 1 H) 5.90 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.62 - 4.75 (m, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 2 H) 3.35 (br. s., 2 H) 2.76 - 2.80 (m, 2 H) 2.74 (t, J=4.95 Hz, 3 H) 2.15 - 2.19 (m, 3 H) 2.14 (d, J=2.64 Hz, 3 H) 1.30 (dt, J=5.50, 2.97 Hz, 6 H); SM: 432.1 [M + 1]	G
94	 N-({8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}metil)-1-metilpiperidin-4-carboxamidă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (br. s., 2 H) 8.27 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.50 - 4.60 (m, 3 H) 4.20 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 2.89 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=5.96 Hz, 2 H) 2.22 - 2.28 (m, 3 H) 2.11 - 2.21 (m, 7 H) 2.02 - 2.11 (m, 2 H) 1.58 - 1.71 (m, 4 H) 1.28 (d, J=6.05 Hz, 6 H); SM: 529.2 [M + 1]	G
95	 N-({8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}metil)-2-(pirolidin-1-il)acetamidă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (br. s., 1 H) 8.24 (t, J=5.87 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 4.50 - 4.55 (m, 1 H) 4.24 (d, J=5.87 Hz, 2 H) 3.33 - 3.36 (m, 2 H) 3.09 (s, 2 H) 2.71 (t, J=6.05 Hz, 2 H) 2.50 (br. s., 4 H) 2.15 (s, 3 H) 2.13 (s, 2 H) 1.69 (br. s., 4 H) 1.28 (d, J=6.05 Hz, 6 H); SM: 515.2 [M + 1]	G

96	 N-({8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}metil)acetamidă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (br. s., 1 H) 8.24 (d, J=4.95 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.51 - 4.61 (m, 3 H) 4.20 (d, J=5.69 Hz, 2 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 2.69 (t, J=5.96 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.85 (s, 3 H) 1.29 (d, J=6.05 Hz, 6 H); SM: 446.1 [M + 1]	G
97	 8-clor-5-[[[(1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi]metil]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 10.58 (br. s., 1 H) 7.03 (s, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 4.75 (s, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 4.52 (dt, J=12.13, 6.06 Hz, 1 H) 3.76 (dd, J=11.62, 4.29 Hz, 2 H) 3.69 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 2 H) 3.57 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 1 H) 2.80 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 1.36 (d, J=6.06 Hz, 6 H); SM: 479.1 [M + 1]	G
98	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[(oxetan-3-iloxi)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 9.86 (br. s., 1 H) 7.02 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 4.69 - 4.76 (m, 2 H) 4.56 - 4.65 (m, 3 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 3.61 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 2.78 (t, J=6.17 Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 1.38 (d, J=6.11 Hz, 6 H); SM: 461.1 [M + 1]	G
99	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[(2-hidroxi-etoxi)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.27 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.61 (dt, J=11.88, 6.08 Hz, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 3.31 - 3.36 (m, 2 H) 2.69 (t, J=6.05 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.27 (d, J=5.87 Hz, 6 H); SM: 449.1 [M + 1]	G

100	 8-clor-5-[(dimetilamino)metil]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.15 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.58 - 4.63 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 3.33 (s, 2 H) 2.76 (d, J=7.52 Hz, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11 (s, 6 H) 1.27 (d, J=6.05 Hz, 6 H); SM: 432.1 [M + 1]	G
101	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(4-metoxibenzil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.02 (m, J=8.44 Hz, 2 H) 6.82 (m, J=8.62 Hz, 2 H) 5.88 (s, 1 H) 4.55 - 4.62 (m, 1 H) 4.50 (s, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.28 (t, J=5.78 Hz, 2 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 1.25 (d, J=6.05 Hz, 6 H); SM: 495.0 [M + 1]	G
102	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[(metilamino)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.22 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.57 - 4.63 (m, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 2.65 - 2.73 (m, 2 H) 2.25 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 2.11 (s, 3 H) 1.27 (d, J=6.05 Hz, 6 H); SM: 418.1 [M + 1]	G
103	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(metoximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1 H) 7.24 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.62 (quin, J=6.05 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 3.37 - 3.39 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 2.69 (t, J=6.16 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.29 (d, J=5.94 Hz, 6 H); SM: 419.1 [M + 1]	G
104	 Metil {8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}carbammat	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.24 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.49-4.52 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.26-3.29 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.53-2.56 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.11-2.13 (d, J = 12 Hz, 6H), 1.25-1.26 (d, J = 6 Hz, 6H); SM: 448.2 [M+1]	F

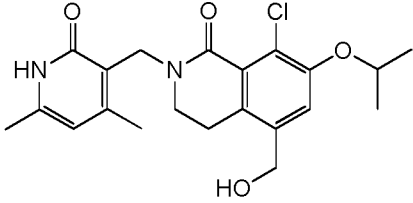
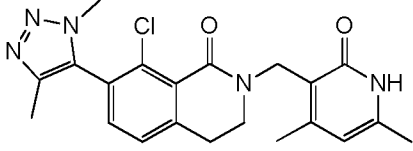
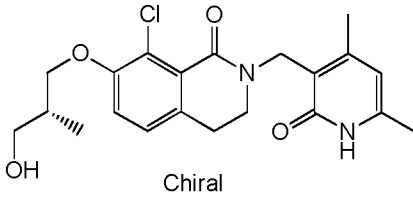
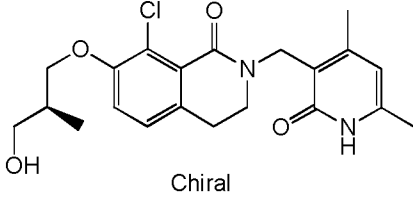
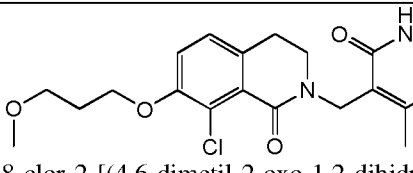
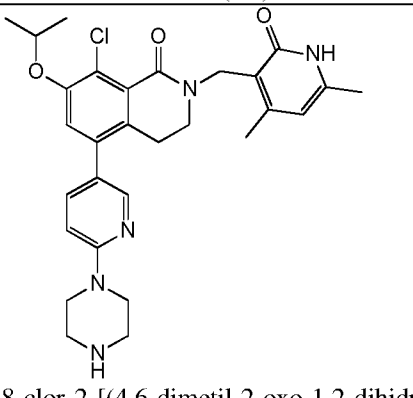
105	 N-{8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}acetamidă	¹ H RMN (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61 (br. s., 1H), 7.29 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.50-4.54 (m, 3H), 3.30-3.33 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.53-2.56 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.11-2.14 (d, J = 12.4 Hz, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.26-1.28 (d, J = 6 Hz, 6H); SM: 432.2 [M+1]	F
106	 N-{8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(pirolidin-1ilmetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.56 (br. s., 1 H) 9.67 (br. s., 1 H) 7.46 (s, 1 H) 5.90 (s, 1 H) 4.66 (dt, J=12.10, 6.05 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 4.33 - 4.45 (m, 2 H) 3.42 - 3.46 (m, 4 H) 3.11 (br. s., 2 H) 2.86 (t, J=6.05 Hz, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.05 (br. s., 2 H) 1.87 (d, J=5.94 Hz, 2 H) 1.33 (d, J=5.94 Hz, 6 H); SM: 458.1 [M+1]	G
109	 8-chlor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 11.40 (s, 1H), 7.35-7.32 (d, J=8 Hz, 1H), 7.26-7.22 (t, 1H), 7.04-7.03 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.62-3.59 (t, 2H), 2.85-2.82 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); SM: 316.9 [M+1] ⁺	I
110	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.28-7.26 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14-7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05-7.03 (d, J=7.2 Hz 1H), 6.11 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.42-3.39 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.85-2.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); SM: 296.9 [M+1] ⁺ , 318.9 [M+23] ⁺	I
111	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d): δ 12.21 (brs, 1H), 7.70-7.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.24-7.22 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, J=8 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.51-4.48 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.60-3.59 (t, J=3 Hz, 2H), 2.85-2.84 (t, J=3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.38-1.30 (d, J=26 Hz, 6H); SM: 340.9 [M+1] ⁺	I
113	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.56 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 5.22 (quin, J=6.17 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 3.47 (t, J=6.48 Hz, 2 H) 2.78 (t, J=6.48 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H); SM: 342.2 [M + 1]	J

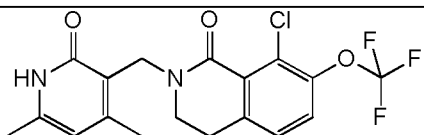
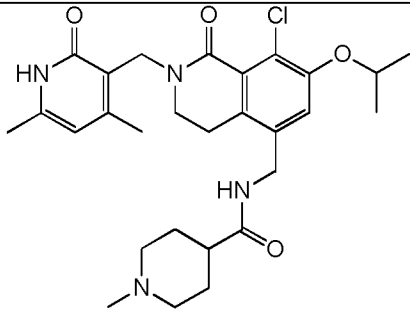
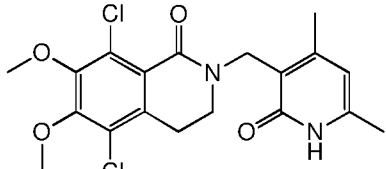
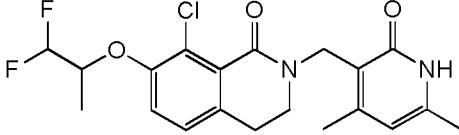
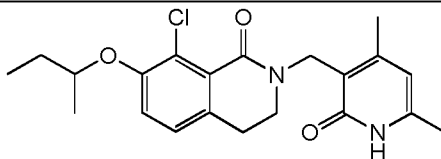
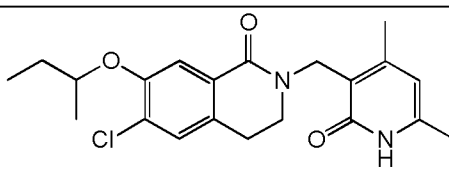
115	 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoksi-6-metil-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.58 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.84 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.84 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (t, J=5.43 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.33 (t, J=5.56 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); SM: 343.1 [M + 1]	K
117	 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ □ 12.62 (br. s., 1 H), 6.99 (t, J=8.84 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.44 (spt, J=6.02 Hz, 1 H), 4.05 (t, J=5.43 Hz, 2 H), 3.62 (t, J=5.31 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.33 (d, J=6.06 Hz, 6 H); SM: 375.2 [M + 1]	L
118	 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluor-7-metoksi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, cloroform-d) δ 12.36 (br. s., 1 H), 6.97 (t, J=8.84 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J=8.84, 1.77 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.04 (t, J=5.56 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.62 (t, J=5.56 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); SM: 347.2 [M + 1]	L
119	 6-clor-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.21 (d, J=8.60 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.03 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (td, J=6.08, 12.37 Hz, 1H), 3.98 (br. s., 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.02 Hz, 6H); SM: 391.1 [M + 1]	L
120	 6-clor-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoksi-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.19 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.03 Hz, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 2H), 3.99 (br. s., 2H), 3.83 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (br. s., 3H); SM: 363.0 [M + 1]	L
121	 9-brom-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.28 (1 H, s), 5.93 (1 H, s), 4.63 (2 H, s), 4.57 (1 H, spt, J=6.02 Hz), 3.96 (2 H, br. s.), 2.20 (3 H, s), 2.14 (3 H, s), 2.09 (3 H, s), 1.25 (6 H, d, J=5.94 Hz); SM: 449.1 [M + 1]	L

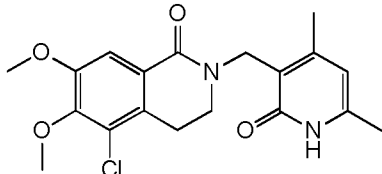
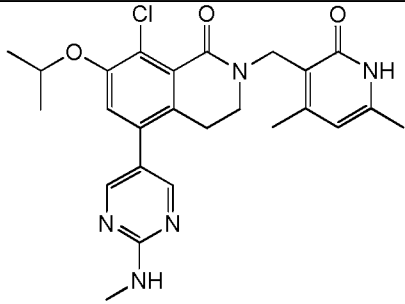
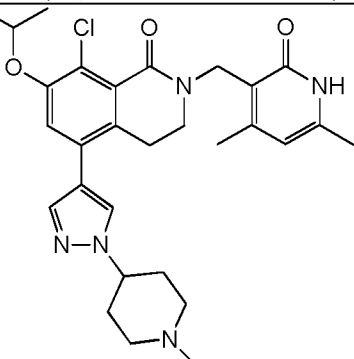
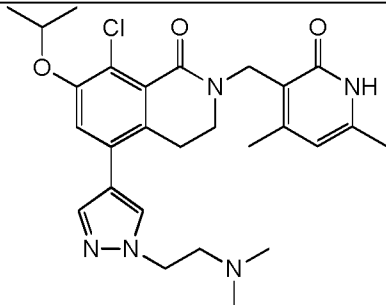
122	 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.59 (br. s., 1 H) 7.00 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 5.93 (s, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 4.50 (dt, J=12.04, 6.08 Hz, 1 H) 3.92 (t, J=5.26 Hz, 2 H) 2.21 (s, 3 H) 2.14 (d, J=1.96 Hz, 6 H) 1.21 - 1.30 (m, 6 H); SM: 371.1 [M + 1]	L
125	 6-clor-7-(2,2-difluoretoksi)-4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.61 (br. s., 1 H), 7.30 (d, J=8.93 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.93 Hz, 1 H), 6.20 - 6.59 (m, 1 H), 5.94 (s, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.39 (td, J=14.46, 3.24 Hz, 2 H), 4.01 (br. s., 2 H), 3.41 (br. s., 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); SM: 413.1 [M + 1]	N
127	 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (br. s., 1H), 7.49 (d, J=1.77 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.34 Hz, 1H), 6.24 (d, J=1.77 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08 (t, J=5.31 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (t, J=5.43 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); SM: 393.1 [M + 1]	O
129	 4-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.58-4.71 (m, 3H), 3.91 (br. s., 2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (br. s., 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.06 Hz, 6H); SM: 451.2 [M + 1]	P
135	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(propan-2-iloxi)-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ 7.39-7.37 (d, J=8.4 Hz 1H), 7.26-7.25 (d, J=2.4 Hz 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.34-1.31 (m, 6H); SM: 327.0 [M+1] ⁺	U

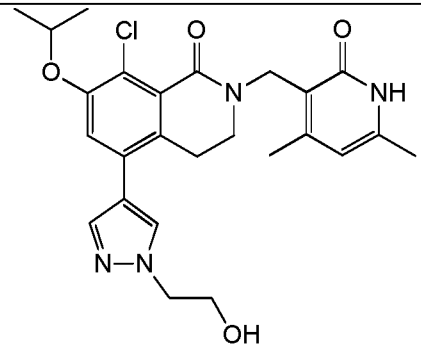
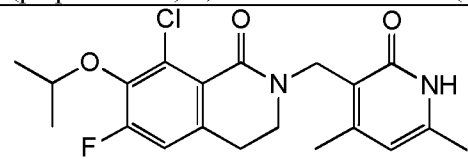
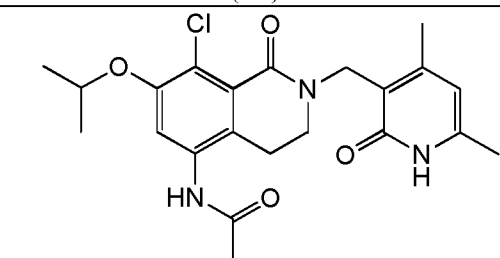
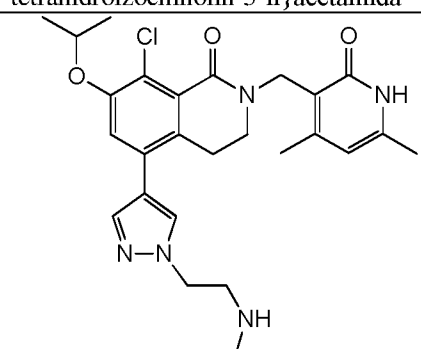
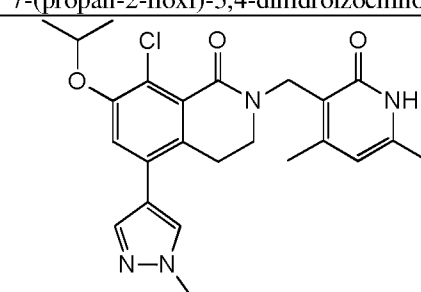
Tabelul 2

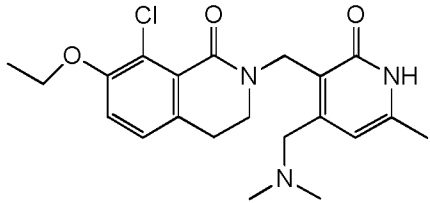
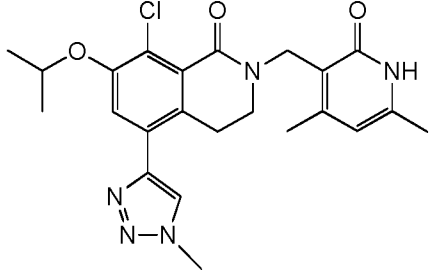
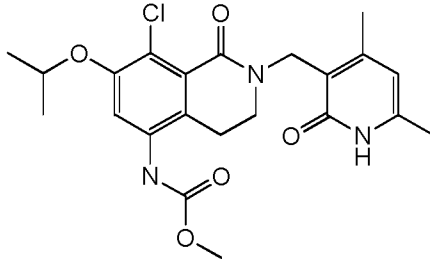
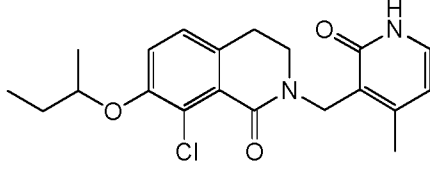
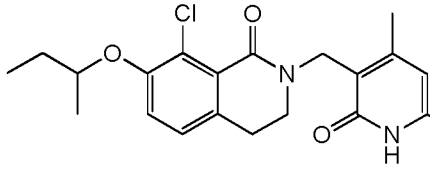
Exemplul	Structura/Denumirea	¹ H RMN/LCSM (M+H)	Metoda
----------	---------------------	-------------------------------	--------

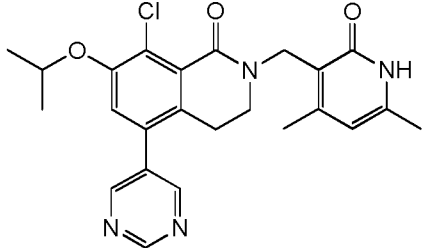
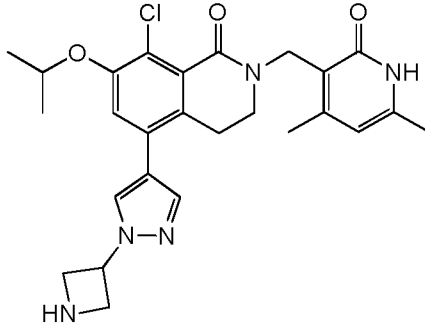
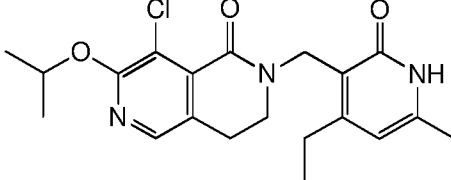
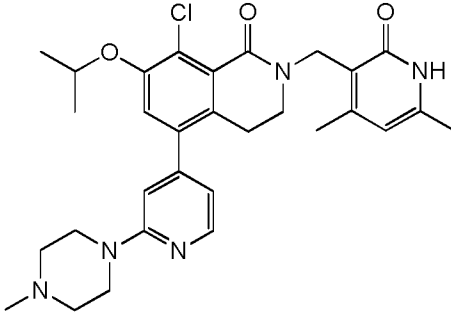
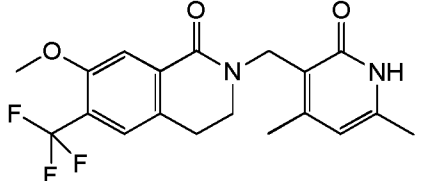
136	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7.25 (s, 1 H) 5.88 (s, 1 H) 4.56 - 4.60 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 3.33 - 3.35 (m, 2 H) 2.65 (t, J=6.27 Hz, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.29 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H); SM: 405 [M + 1]	G
137	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.50-7.48 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); SM: 412 [M + 1]	D
138	 Chiral 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[2(S)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.55 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.60-4.57 (d, J= 12, 3H), 4.06-3.89 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.14-2.01 (m, 7H), 0.98-0.97 (d, J= 4, 3H); SM: 427 [M + Na]	A
139	 Chiral 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[2(R)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.56 (s, 1H), 7.19-7.14 (t, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.61-4.57 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 3H), 2.75-2.72 (t, 2H), 2.14-1.98 (m, 7H), 0.98-0.97 (m, J= 4 Hz, 7H); SM: 405 [M + 1]	A
140	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 11.54 (br. s., 1H), 7.10-7.28 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.24 Hz, 2H), 3.36 (t, J=5.75 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.74 (t, J=5.62 Hz, 2H), 2.13 (d, J=11.25 Hz, 6H), 1.96 (quin, J=6.11 Hz, 2H); SM: 405 [M + 1]	C
141	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d4) d ppm 8.09 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.88 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 3.55 - 3.63 (m, 4 H), 3.35 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 2.92 - 3.02 (m, 4 H), 2.75 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.36 (d, J=5.81 Hz, 6 H); SM: 536 [M + 1]	F

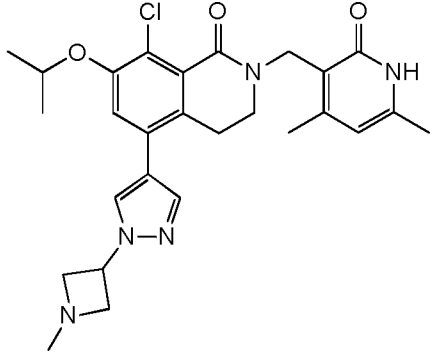
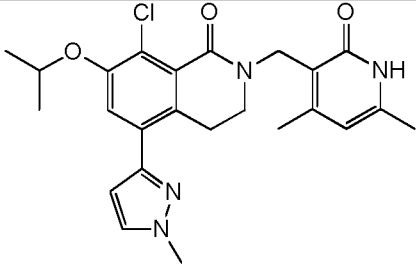
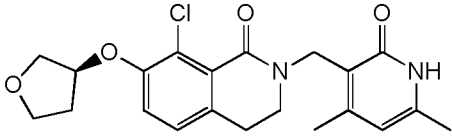
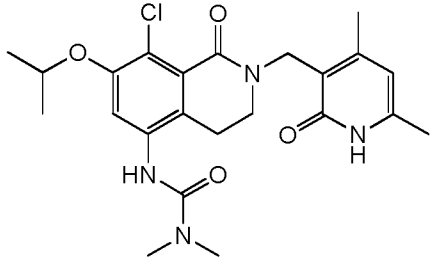
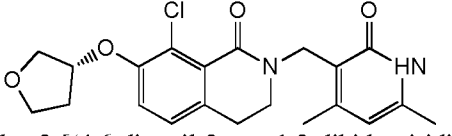
142	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(trifluormetoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) d 7.33 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.31 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.67 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.87 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); SM: 401 [M + 1]	A
144	 N-({8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}metil)-1-metilpiperidin-4-carboxamidă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 8.35 (br. s., 2 H) 8.27 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.50 - 4.60 (m, 3 H) 4.20 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 2.89 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=5.96 Hz, 2 H) 2.22 - 2.28 (m, 3 H) 2.11 - 2.21 (m, 7 H) 2.02 - 2.11 (m, 2 H) 1.58 - 1.71 (m, 4 H) 1.28 (d, J=6.05 Hz, 6 H); SM: 529 [M + 1]	G
146	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 6.10 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); SM: 411 [M + 1]	C
147	 8-clor-7-[(1,1-difluorpropan-2-il)oxi]-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14-5.86 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.48 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H); SM: 411 [M + 1]	C
148	 7-(butan-2-iloxi)-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.07-7.15 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.39 (sxt, J=5.97 Hz, 1H), 3.44 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.60-1.82 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.11 Hz, 3H), 1.00 (t, J=7.46 Hz, 3H); SM: 389 [M + 1]	C
149	 7-(butan-2-iloxi)-6-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 389 [M + 1]	C

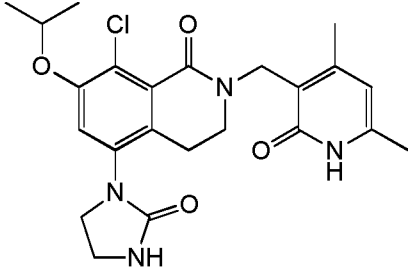
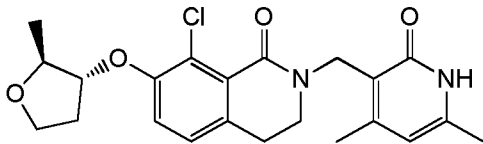
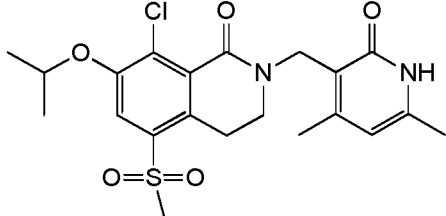
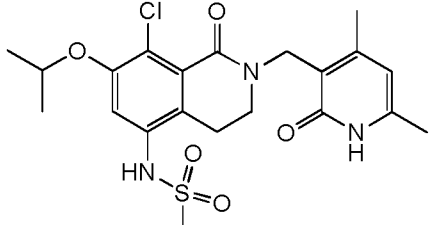
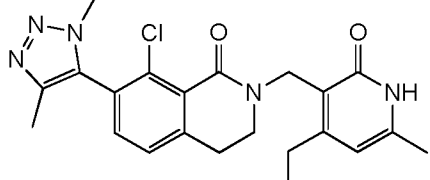
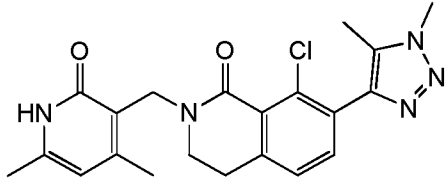
150	 5-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄): δ 7.52 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (t, J=6.82 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.69 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); SM: 377 [M + 1]	C
151	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(metilamino)piimidin-5-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.56 (s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.32-7.33(d, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.27-3.28 (m, 2H), 2.83-2.84 (d, 3H), 2.68-2.70 (m, 2H), 2.12-2.17 (d, 6H), 1.29-1.30 (d, 6H); SM: 482 [M + 1]	F
152	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol): δ 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.35-4.35 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.49 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.36-1.35 (m, 6H); SM: 538 [M + 1]	F
153	 8-clor-5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.69 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.0 Hz, 6H); SM: 512 [M + 1]	F

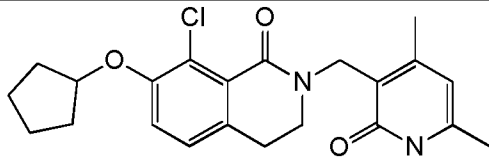
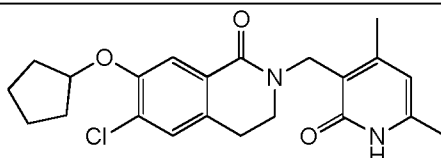
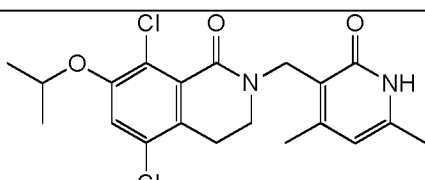
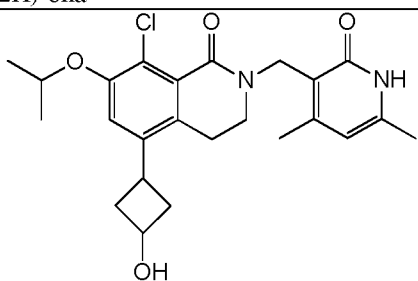
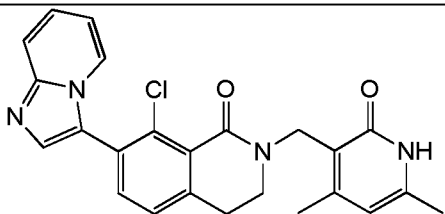
154	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.58 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H); SM: 485 [M + 1]	F
155	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-fluor-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.54 (br. s., 1H), 7.23 (d, J = 10.51 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.39 (td, J = 5.99, 12.23 Hz, 1H), 3.41 (t, J = 6.17 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.17 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (d, J = 5.99 Hz, 6H); SM: 393 [M + 1]	C
156	 N-{8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}acetamidă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.62 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 3H), δ 3.35-3.44 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 2H), 2.16-2.12 (d, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.29-1.27 (s, 6H); SM: 432 [M + 1]	Y
157	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6 Hz, 6H); SM: 498 [M + 1]	F
158	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 12.16 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6 Hz, 6H); SM: 455 [M + 1]	F

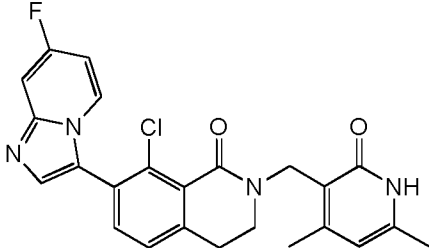
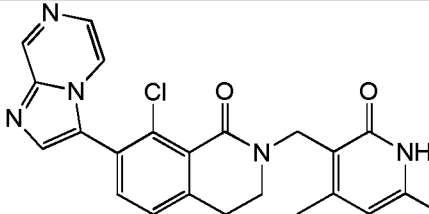
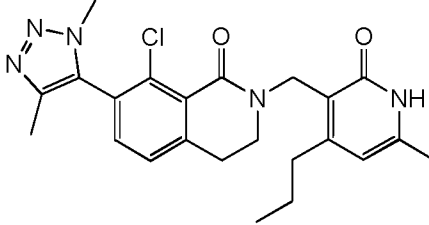
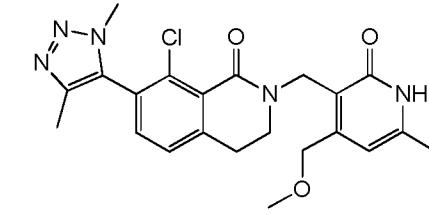
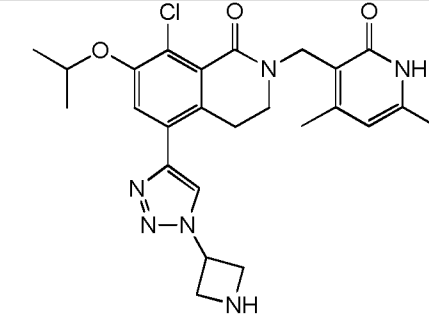
159	 8-clor-2-((4-((dimetilamino)metil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il}metil]-7-etoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600MHz, DMSO-17mm) d 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.74 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H); SM: 404 [M+1]	C
160	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.32-1.31 (m, 6H); SM: 456 [M + 1]	F
161	 metil {8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}carbamat	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.56 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), δ 4.50 (t, J=9.0 Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.57 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 6H); SM: 448 [M + 1]	Y
162	 7-(butan-2-iloxi)-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.53 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.19 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (sxt, J=5.97 Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.73 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.23 (d, J=5.99 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.40 Hz, 3H); SM: 389 [M + 1]	C
163	 7-(butan-2-iloxi)-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.21 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.56 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (sxt, J=5.92 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 2.74 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.65 (tq, J=6.72, 13.37 Hz, 2H), 1.24 (d, J=6.11 Hz, 3H), 0.94 (t, J=7.46 Hz, 3H); SM: 389 [M + 1]	C

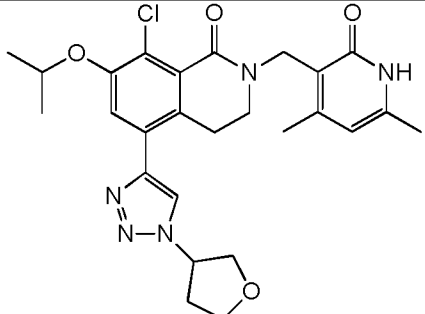
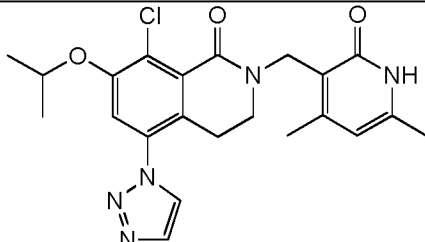
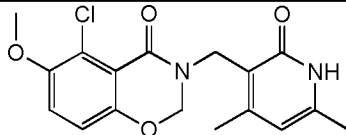
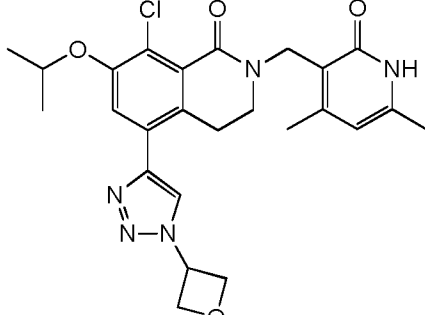
164	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(piimidin-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.57 (brs, 1H), 9.23(s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.36(s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.78 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.0 Hz, 6H); SM: 452 [M + 1]	F
165	 5-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δppm 7.93 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.35-6.46 (m, 2H), 5.44-5.54 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.42 (d, J = 8 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 4 Hz, 6H); SM: 496 [M + 1]	F
166	 8-clor-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.56 (br. s., 1H), 8.02 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.25 (quin, J=6.14 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.42 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.87 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.11 Hz, 6H), 1.00 (t, J=7.58 Hz, 3H); SM: 390 [M+1]	J
167	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 8.21 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 2H), 3.77 & 3.05 (m, 8H), 2.75 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.37 (d, J= 6.0 Hz, 6H); SM: 550 [M + 1].	F
168	 2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-6-(trifluormetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) d 7.74 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (t, J=6.66 Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.66 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); SM: 381 [M + 1]	B

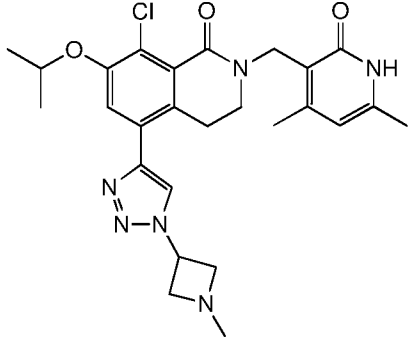
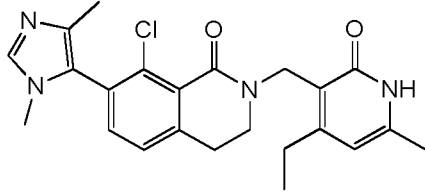
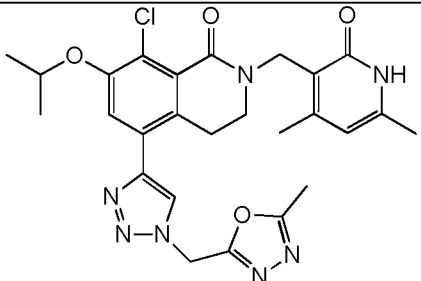
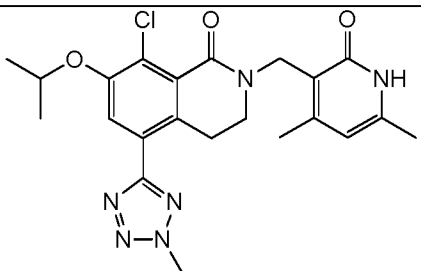
169	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄): δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.38 (d, J = 4 Hz, 6H); SM: 510 [M + 1]	F
170	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.29 (d, J=6 Hz, 6H); SM: 455 [M + 1]	F
171	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3S)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d 7.21 (d, J=8.19 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.44 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74-3.93 (m, 4H), 3.38 (t, J=5.87 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H); SM: 403 [M+1]	C
172	 3-{8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}-1,1-dimetiluree	¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), δ 4.53-4.49 (m, 3H), 3.31-3.29 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.47 (s, 2H), 2.16-2.12 (d, 6H), 1.30-1.28 (d, 6H); SM: 461 [M + 1]	Y
173	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d 11.30 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.31 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.73-3.92 (m, 4H), 3.37 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92-2.01 (m, 1H); SM: 403 [M+1]	C

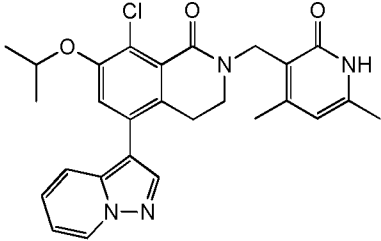
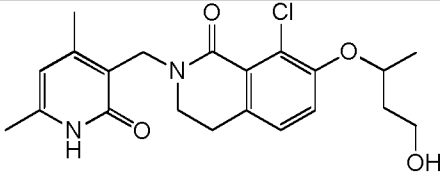
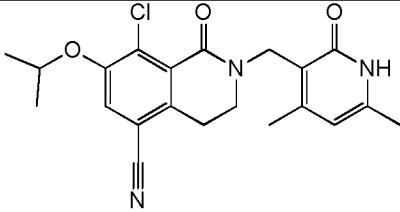
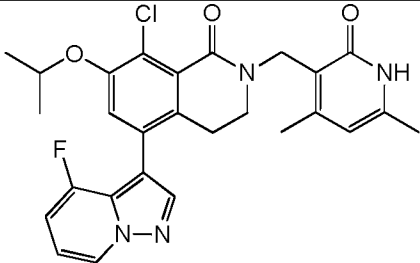
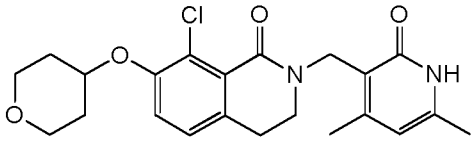
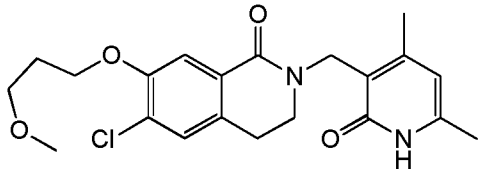
174	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.56 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.79-3.75 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.58-2.57 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 6H); SM: 459 [M + 1]	X
175	 2,5-anhidro-3-O-{8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}-1,4-dideoxi-D-eritropentitol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.35 (br. s., 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.03 (dq, J=2.38, 6.46 Hz, 1H), 3.92 (dt, J=3.00, 8.34 Hz, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.37 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.19-2.32 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.86-1.95 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.60 Hz, 3H); SM: 417 [M+1]	C
176	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(metilsulfonil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO): δ 7.69 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40-1.39 (d, J= 6.0, 6H); SM: 453 [M + 1]	X
177	 N-{8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-il}metansulfonamidă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), δ 4.61-4.55 (m, 3H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.76-2.73 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 6H); SM: 490 [M+Na]	X
178	 8-clor-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.47-7.40 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H); SM: 426 [M + 1]	D
179	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.55 (br. s., 1H), 7.41 (d, J=7.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.70 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.46 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.88 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); SM: 412 [M + 1]	D

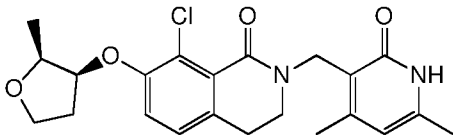
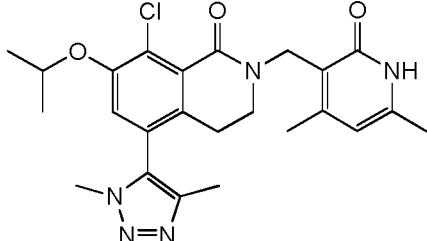
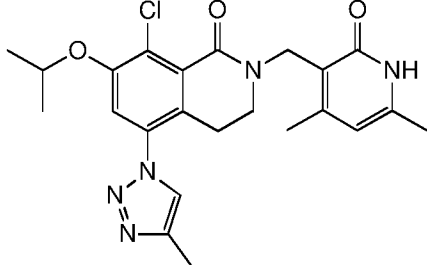
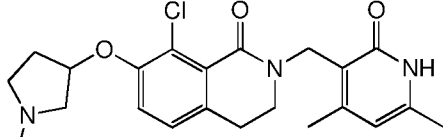
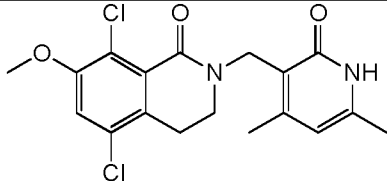
	il)metil]-7-(1,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă		
180	 8-clor-7-(ciclopentiloxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7.06-7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.46 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.82 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.79-2.04 (m, 6H), 1.68 (br. s., 2H); SM: 401 [M + 1]	C
181	 6-clor-7-(ciclopentiloxi)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (br. s., 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.92 (t, J=5.62 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.47 (t, J=6.60 Hz, 3H), 2.76 (t, J=6.48 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 4H), 1.57-1.68 (m, 2H); SM: 401 [M + 1]	C
182	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.41 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.71 (td, J=6.01, 12.07 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.41 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (d, J=5.99 Hz, 6H); SM: 409 [M + 1]	C
183	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(3-hidroxiciclobutil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.14 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.65 (t, J=6.4, 1H), 4.36 (t, J=5.6, 1H), 3.71 (d, J=6.8, 1H), 3.42 (t, J=5.6, 2H), 2.68 (t, J=5.6, 2H), 2.40 (t, J=7.2, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (d, J=6, 6H); SM: 445 [M + 1]	F
184	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, D ₂ O): δ 7.99 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 3H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.27 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); SM: 433 [M + 1]	individual

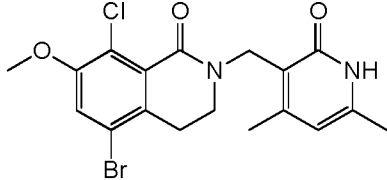
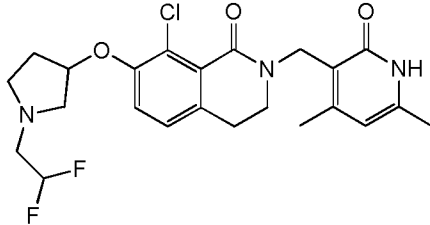
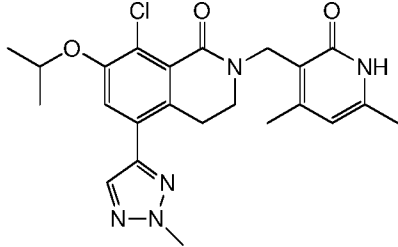
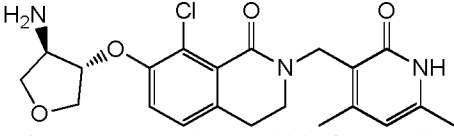
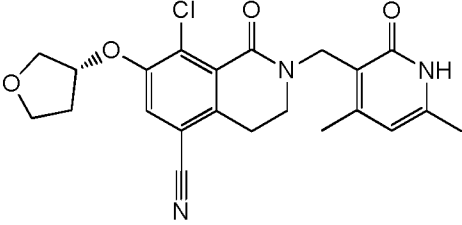
185	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(7-fluorimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, D ₂ O): δ 8.19 (t, J=3.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 1H), 7.32 (t, J= 3.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.39 (t, J= 6 Hz, 2H), 2.93 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); SM: 451 [M + 1]	individual
186	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(imidazo[1,2-a]piazin-3-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, D ₂ O): δ 9.40 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.32 (t, J=6 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); SM: 434 [M + 1]	individual
187	 8-clor-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(6-metil-2-oxo-4-propil-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN: (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.44 (q, J=8.5 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.59 (q, J=7.3 Hz, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H); SM: 440 [M + 1]	D
188	 8-clor-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-{[4-(metoximetil)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.47-7.40 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (t, J= 6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); SM: 442 [M + 1]	D
189	 5-[1-(azetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-	¹ H RMN (400 MHz, Metanol): δ 8.36 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.41-1.39 (m, 6H); SM: 497 [M + 1]	F

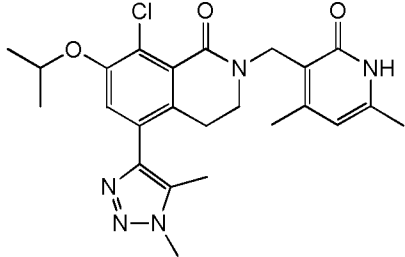
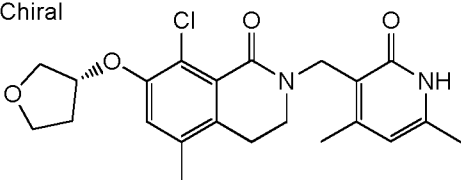
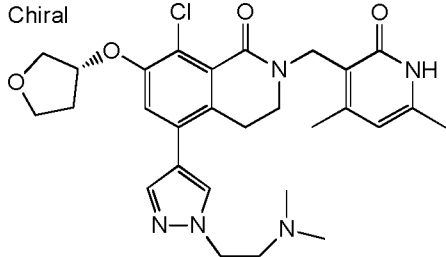
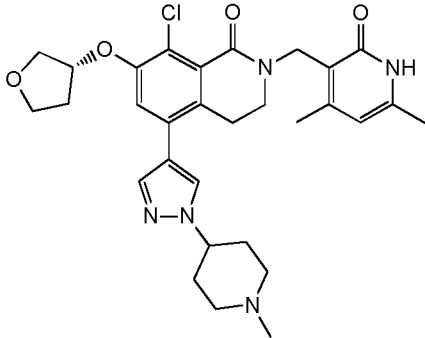
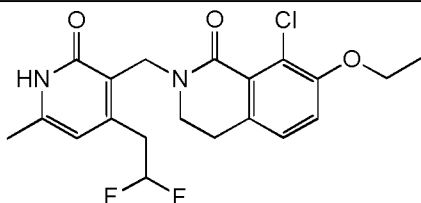
	(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă		
190	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 8.24 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42-5.40 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 3H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6 Hz, 6 H); SM: 512 [M + 1]	F
191	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 11.32 (s, 1H), 7.825 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.41-1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H); SM: 442 [M + 1]	F
192	 5-clor-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-1,3-benzoxazin-4-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.57 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=9.05 Hz, 1H), 7.01 (d, J=9.05 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 349 [M + 1]	C
193	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(oxetan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 8.45 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 5.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.75-4.70 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6 Hz, 6H); SM: 498 [M + 1]	F

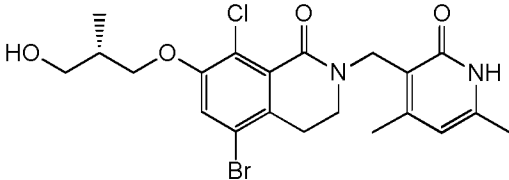
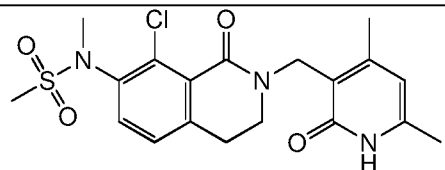
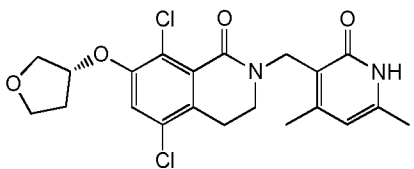
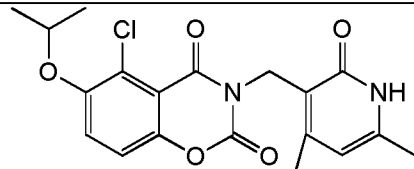
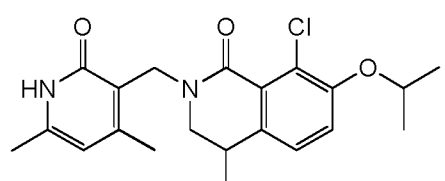
194	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol): δ 8.36 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); SM: 511 [M + 1]	F
195	 8-clor-7-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol): δ 8.01 (br, s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.15-1.10 (m, 3H); SM: 425 [M + 1]	D
196	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 8.40 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.74-4.69 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H); SM: 538 [M + 1]	F
197	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol): δ 7.76 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6 Hz, 6H); SM: 457 [M + 1]	F

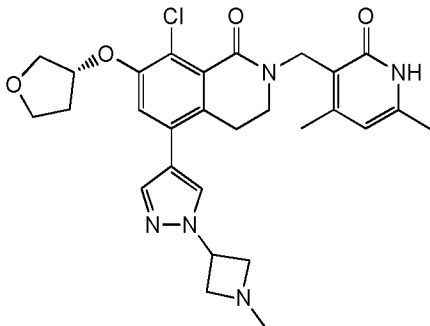
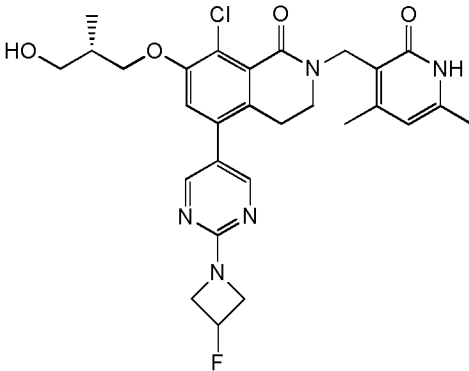
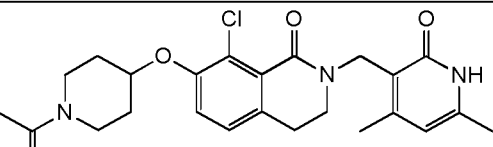
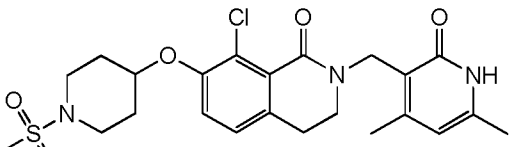
198	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-5-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.57-11.52 (br s, 1H), 8.75 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 8.19-8.15 (s, 1H), 7.58 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J= 6.8 Hz, 1H), 7.26-7.21 (s, 1H), 6.97 (t, J= 7.0 Hz, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.61-4.56 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.19 (d, J=20 Hz, 6H), 1.31 (d, J=6.2 Hz, 6H); SM: 491 [M + 1]	F
199	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxiutan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 11.88 (s, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.84-4.76 (m, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.57 (t, J= 6 Hz, 2H), 2.76 (t, J= 6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.05-2.03 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.34 (d, J= 6 Hz, 3H); SM: 406 [M + 1]	A
200	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-(propan-2-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, Metanol): δ 7.56 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.74-4.71 (m, 1H), 3.58 (t, J= 6 Hz, 2H), 3.05 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (d, J= 6 Hz, 6H); SM: 400 [M + 1]	F
201	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(4-fluorpirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.56 (s, 1H), 8.66 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J= 18.8 Hz, 1H), 6.95-9.91 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.62-8.68 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.11 (d, J=26 Hz, 6H), 1.29 (d, J=6 Hz, 6H); SM: 509 [M + 1]	F
202	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(tetrahidro-2H-piran -4-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.57 (brs, 1H), 7.29 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.63-4.62 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.50-3.45 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.74 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.14 (d, J= 11.2 Hz, 6H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 2H); SM: 417 [M + 1]	A
203	 6-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-metoxietoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.53 (br. s., 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (t, J=6.36 Hz, 2H), 3.39-3.58 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.77 (t, J=6.48 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.94-2.02 (m, 2H); SM: 405 [M + 1]	C

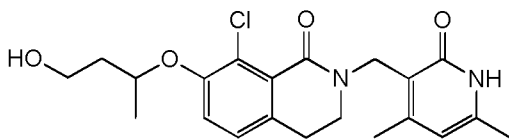
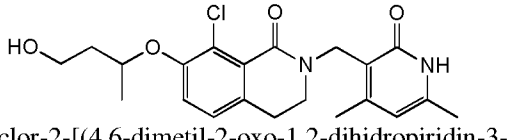
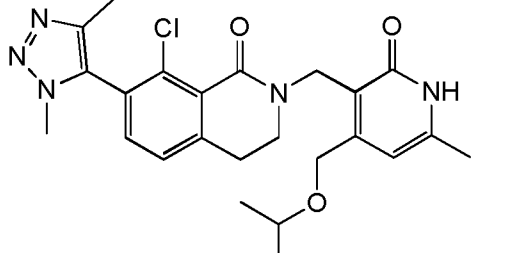
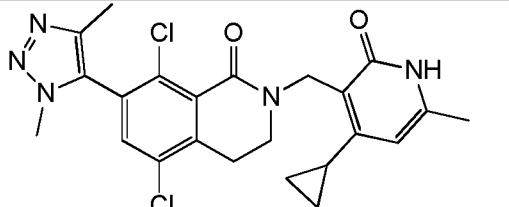
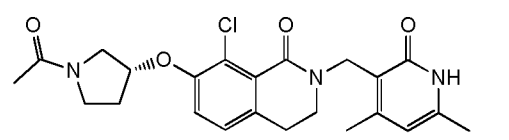
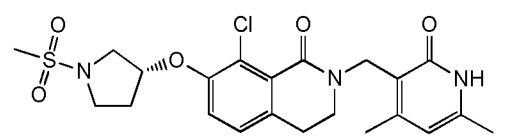
	il)metil]-7-(3-metoxipropoxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă		
204	 2,5-anhidro-3-O-{8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}-1,4-dideoxi-L-treopentitol	¹ H RMN (700 MHz, DMSO-17mm) δ 11.53 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=8.58 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.14 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.64 (dt, J=5.94, 8.47 Hz, 1H), 3.36 (t, J=6.38 Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.16 Hz, 2H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.88 (dddd, J=1.76, 5.94, 7.76, 13.59 Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.38 Hz, 3H); SM: 417 [M+1]	A
205	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.20 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.39-1.36 (m, 6H); SM: 470 [M + 1]	F
206	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.41-1.39 (d, J= 6.0Hz, 6H); SM: 456 [M + 1]	F
207	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-metilpirolidin-3-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.21 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.58-3.47 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.31-2.66 (m, 7H); SM: 416 [M + 1]	A
208	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.38 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 381 [M + 1]	C

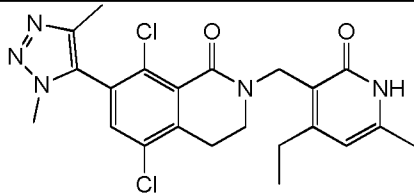
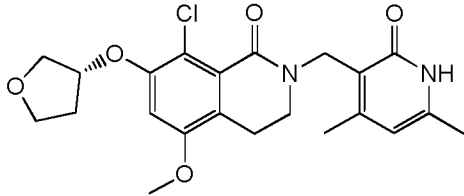
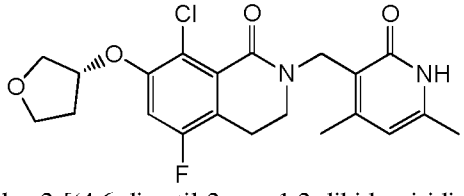
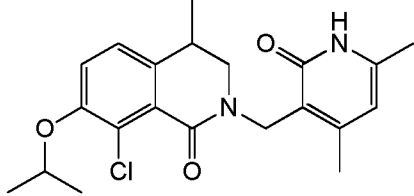
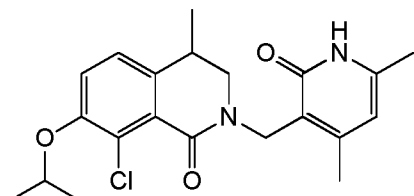
209	 5-brom-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.49 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 425 [M + 1]	C
210	 8-clor-7-{[1-(2,2-difluoretil)pirolidin-3-il]oxi}-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.13 (q, J = 8 Hz, 2H), 6.13-5.84 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.84-2.78 (m, 3H), 2.33-2.26 (m, 7H), 2.05-2.01 (m, 1H); SM: 466 [M + 1]	A
211	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.88 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.38 (d, J= 6 Hz, 6H); SM: 456 [M + 1]	F
212	 7-[(3S,4R)-4-aminotetrahidrofuran-3-il]oxi}-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.55 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.31 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.79 (d, J=3.67 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.16 (dd, J=4.34, 10.33 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=4.28, 8.56 Hz, 1H), 3.79 (d, J=10.03 Hz, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.38 (t, J=5.93 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.75 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 418 [M+1]	A
213	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 12.20 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.94-4.93 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 4H), 3.68-3.67 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.17 (m, 2H); SM: 428 [M + 1]	F

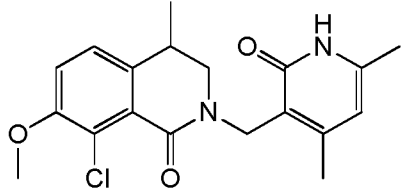
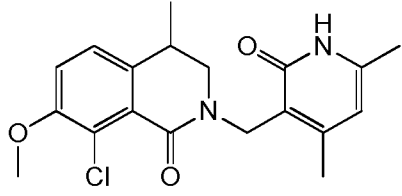
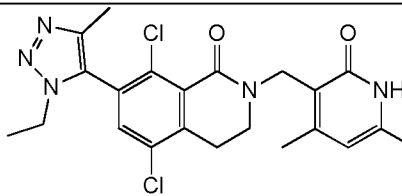
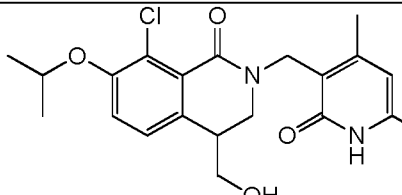
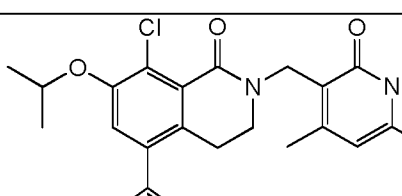
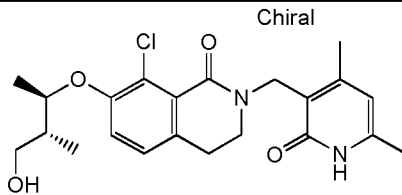
214	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[(1,5-dimetil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.14 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.37-1.35 (m, 6H); SM: 470 [M + 1]	F
215	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 12.20 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 4H), 3.56-3.55 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 2H); SM: 417 [M + 1]	F
216	Chiral  8-clor-5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); SM: 562 [M+Na]	F
218	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.61 (s, 4H), 4.33 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22-2.17 (m, 4H); SM: 566 [M + 1]	F
219	 8-clor-2-{[4-(2,2-difluoretil)-6-metil-2-oxo-1,2-	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.74 (br. s., 1H), 7.18 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.31 Hz, 1H), 6.08-6.41 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 (q, J=7.09 Hz, 2H), 3.50 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.32 (dt, J=4.40, 18.10 Hz, 2H), 2.75 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.34 (t, J=6.97 Hz, 3H)	C

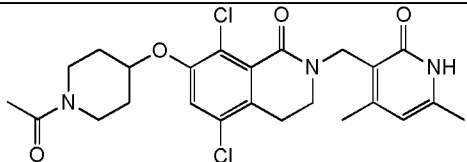
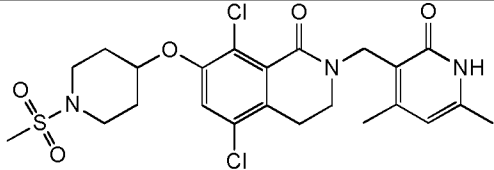
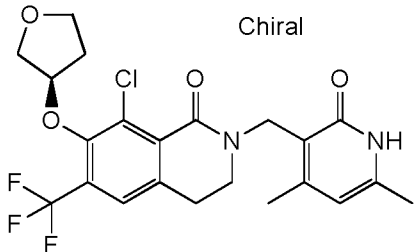
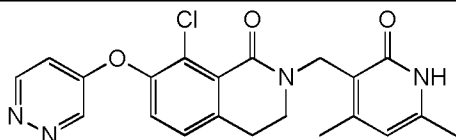
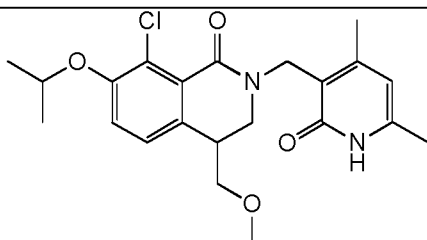
	dihidropiridin-3-il)metil}-7-etoxi-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	3H); SM: 411 [M+1]	
220	Chiral  5-brom- 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) δ 7.47 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.02 (dd, J=5.69, 9.35 Hz, 2H), 3.93 (dd, J=6.24, 9.17 Hz, 1H), 3.41-3.49 (m, 5H), 2.79 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.97 Hz, 3H); SM: 485 [M + 1]	C
221	 N-{8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-7-il}-N-metilmetansulfonamidă	¹H RMN (600 MHz, DMSO-17mm): δ 7.72 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.63-4.70 (m, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.78-3.04 (m, 2H), 2.33-2.45 (m, 6H); SM: 424 [M + 1]	D
222	Chiral  5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.79-3.90 (m, 4H), 3.41-3.43 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 1H); SM: 437 [M + 1]	C
223	 5-clor-3-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-6-(propan-2-iloxi)-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.26 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6 Hz, 6H); SM: 391 [M + 1]	individual
224	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (700 MHz, DMSO-17mm) d ppm 11.54 (br. s., 1 H) 7.24 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 4.59 - 4.66 (m, 2 H) 4.52 - 4.57 (m, 1 H) 3.44 (dd, J=12.76, 3.96 Hz, 1 H) 3.19 (dd, J=12.98, 5.50 Hz, 1 H) 2.91 (dd, J=10.89, 5.39 Hz, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 1.29 (dd, J=5.94, 3.08 Hz, 6 H) 1.05 (d, J=6.82 Hz, 3 H); SM: 389 [M + 1]	V

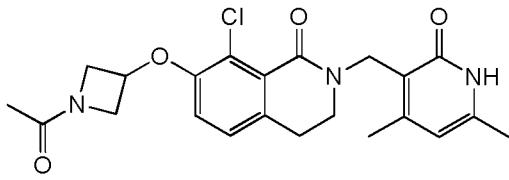
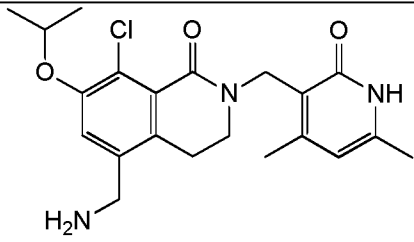
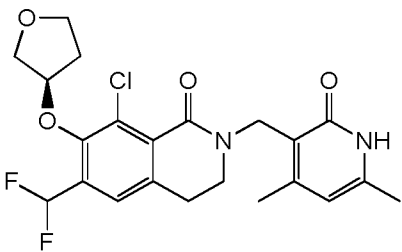
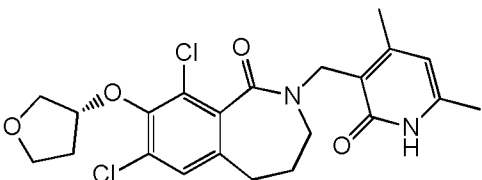
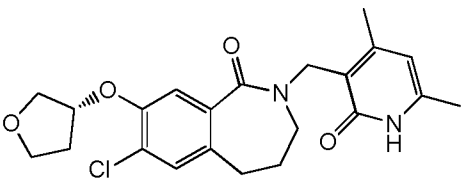
225	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[1-(1-metilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8.39 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (t, J=6.4, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.66-4.61 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.41 (t, J=5.6, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.90 (t, J=5.6, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.24 (m, 4H), 2.18-2.14 (m, 1H); SM: 538 [M + 1]	F
226	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-[2-(3-fluorazetidin-1-il)piimidin-5-il]-7-[(2S)-3-hidroxi-2-metilpropil]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br. s., 1H), 8.46 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.53 (sptd, J=3.18, 57.46 Hz, 1H), 4.54-4.60 (m, 3H), 4.34-4.47 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 3H), 3.96 (dd, J=6.24, 9.41 Hz, 1H), 3.44 (dtd, J=4.89, 10.55, 15.83 Hz, 2H), 3.26 (d, J=6.11 Hz, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.98 (d, J=6.85 Hz, 3H); SM: 556 [M + 1]	F
227	 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.56 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.68 (tt, J=3.30, 6.85 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.34-3.46 (m, 4H), 2.75 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H); SM: 458 [M + 1]	C
228	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (br. s., 1H), 7.29 (d, J=8.31 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.31 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.63 (tt, J=3.24, 6.17 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.38 (t, J=6.11 Hz, 2H), 3.25-3.29 (m, J=3.18 Hz, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.75 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, J=4.16, 8.68, 8.68 Hz, 2H), 1.80 (dtd, J=3.18, 6.48, 13.20 Hz, 2H); SM: 494 [M + 1]	C

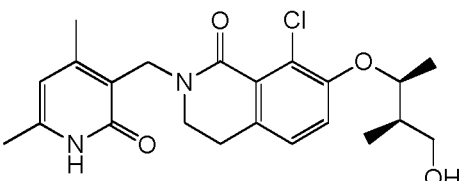
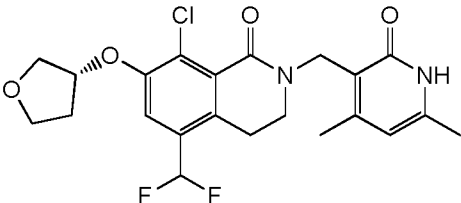
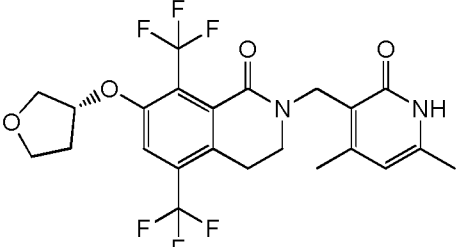
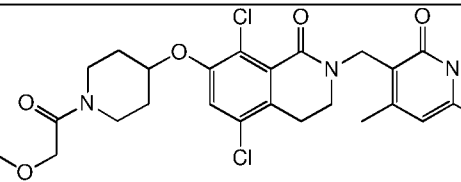
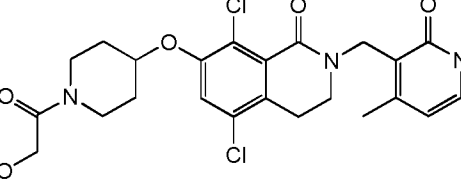
230	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxiutan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d) 11.0 (br. s. 1H), 7.00 (d, J=2.81 Hz, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 4.81 (d, J=1.71 Hz, 2 H), 4.62 (br. s., 1 H), 3.92 (br. s., 1 H), 3.86 (br. s., 1 H), 3.59 (t, J= 6.17 Hz, 2 H), 2.78 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.12 - 2.05 (m, 1 H), 1.99 - 2.05; SM: 405 [M + 1]	C
231	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxiutan-2-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ -d) 11.0 (br. s. 1H), 7.00 (d, J=2.81 Hz, 2 H), 5.92 (s, 1 H), 4.81 (d, J=1.71 Hz, 2 H), 4.62 (br. s., 1 H), 3.92 (br. s., 1 H), 3.86 (br. s., 1 H), 3.59 (t, J= 6.17 Hz, 2 H), 2.78 (t, J=6.05 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.12 - 2.05 (m, 1 H), 1.99 - 2.05; SM: 405 [M + 1]	C
232	 8-clor-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-({6-metil-2-oxo-4-[(propan-2-iloxy)metil]-1,2-dihidropiridin-3-il}metil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.47-7.42 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.62 (t, J=6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.18 (d, J=6 Hz, 6H); SM: 470 [M + 1]	D
233	 5,8-diclor-2-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (t, J=6.36 Hz, 2H), 2.98 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H); SM: 472, 474 [M+1]	D
234	Chiral  7-[(3R)-1-acetilpirolidin-3-il]oxi}-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (br. s., 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.18 (dd, J=2.45, 8.31 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.04-5.16 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.43-3.84 (m, 4H), 3.38 (t, J=5.50 Hz, 3H), 2.75 (t, J=4.52 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.95 (d, J=17.12 Hz, 3H); SM: 444 [M + 1]	C
235	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirolidin-3-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.53 (br. s., 1H), 7.27 (d, J=8.56 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.31 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.10 (br. s., 1H), 4.56 (s, 2H), 3.61 (dd, J=4.16, 11.98 Hz, 1H), 3.35-3.46 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05-2.26 (m, 2H); SM: 480	C

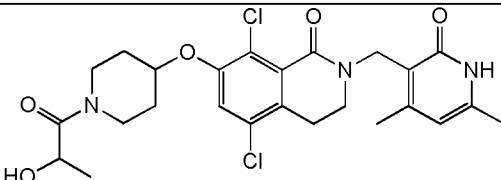
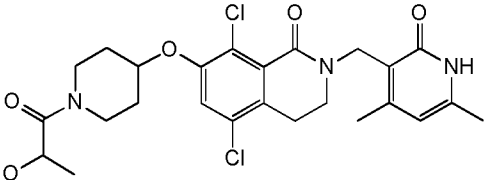
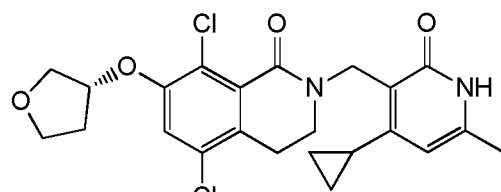
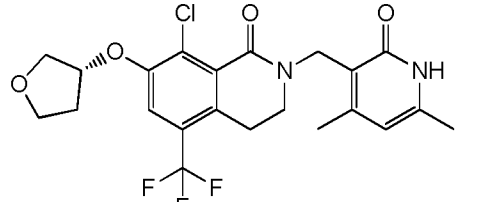
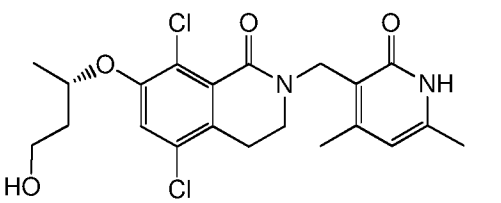
		[M + 1]	
236	 5,8-diclor-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.56 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (t, J=6.60 Hz, 2H), 2.99 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.57 (q, J=7.34 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.58 Hz, 3H); SM: 460, 462 [M+1]	D
237	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metoxi-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, MeOD): δ 6.83 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.15-5.14 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.03-3.91 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.43-3.40-3.39 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23-2.17 (m, 2H); SM: 433 [M + 1]	C
238	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-fluor-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 12.70-12.50 (br s, 1H), 6.71 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.89-4.88 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.16-2.15 (m, 2H); SM: 421 [M + 1]	C
239	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , fluxul de RMN cu vârf mare de apă la 3,38 ppm eclipsand unul din vârfurile așteptate) δ 11.54 (br. s., 1 H), 7.23 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.61 (t, J=2.75 Hz, 1 H), 4.57 - 4.64 (m, 1 H), 4.49 - 4.56 (m, 1 H), 3.18 (d, J=12.65 Hz, 1 H), 2.87 - 2.92 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.27 (dd, J=5.96, 2.48 Hz, 6 H), 1.04 (d, J=6.79 Hz, 3 H); SM: 389 [M + 1]	V
240	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-metil-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , fluxul de RMN cu vârf mare de apă la 3,38 ppm eclipsand unul din vârfurile așteptate) δ 11.54 (br. s., 1 H), 7.23 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.44 Hz, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.61 (t, J=2.75 Hz, 1 H), 4.57 - 4.64 (m, 1 H), 4.49 - 4.56 (m, 1 H), 3.18 (d, J=12.65 Hz, 1 H), 2.87 - 2.92 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.27 (dd, J=5.96, 2.48 Hz, 6 H), 1.04 (d, J=6.79 Hz, 3 H); SM: 389 [M + 1]	V

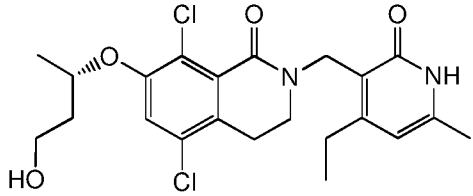
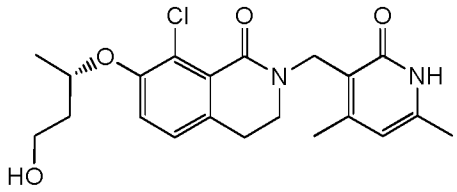
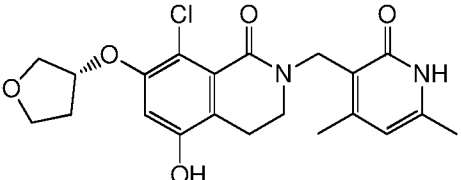
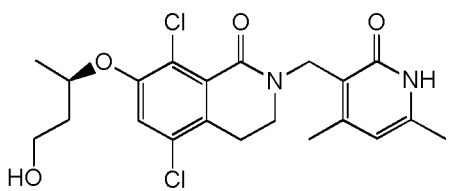
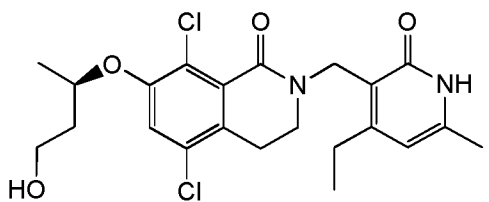
241	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , fluxul RMN cu vârf mare de apă la 3,38 ppm eclipsand unul dintre vârfurile așteptate) 11.55 (br. s., 1 H), 7.20 (q, J=8.62 Hz, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 4.62 (d, J=13.76 Hz, 2 H), 4.53 (d, J=13.75 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); SM: 361 [M + 1]	V
242	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , fluxul RMN cu vârf mare de apă la 3,38 ppm eclipsand unele dintre vârfurile așteptate) 11.55 (br. s., 1 H), 7.20 (q, J=8.62 Hz, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 4.62 (d, J=13.76 Hz, 2 H), 4.53 (d, J=13.75 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); SM: 361 [M + 1]	V
243	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-etil-4-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) d 11.54 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.00-4.17 (m, 2H), 3.55 (t, J=6.30 Hz, 2H), 2.99 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.27 Hz, 3H); SM: 460, 462 [M+1]	D
244	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.60 (br. s., 1H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.62 (td, J=5.99, 11.98 Hz, 1H), 4.41-4.58 (m, 2H), 3.63 (d, J=10.76 Hz, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 2.81 (br. s., 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.16-1.35 (m, 6H); SM: 405 [M + 1]	V
245	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.70 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.38-3.37 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.97-2.906 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37-1.36 (d, J= 6 Hz, 6H); SM: 455 [M + 1]	F
246	 Chiral 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-[(1S,2S)-1-hidroximetil-2-metilpropoxi]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄): δ 7.16-7.12 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.81-2.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.94-1.91 (m,	A

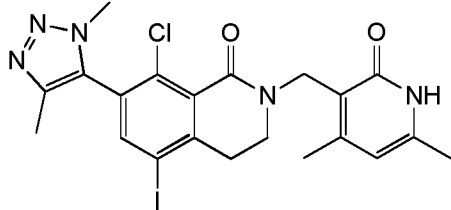
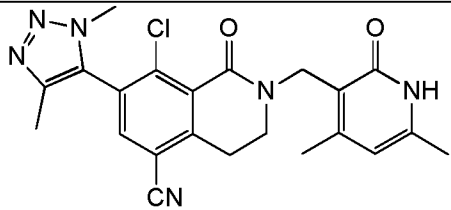
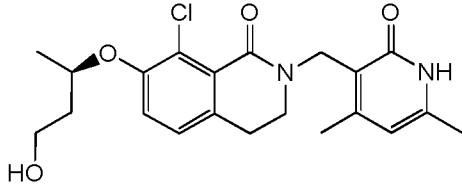
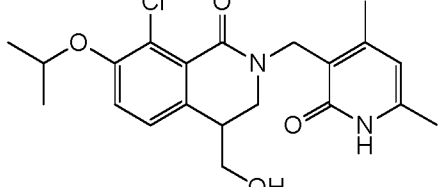
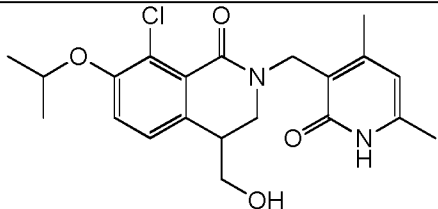
	8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[2S,3S]-4-hidroxi-3-metilbutan-2-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	2H), 1.29 (m, 3H), 1.10-1.08 (m, 3H); SM: 419 [M + 1]	
247	 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.55 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.82-4.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.65-3.63 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.43-3.39 (m, 4H), 2.83-2.80 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); SM: 492 [M + 1]	C
248	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.55 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.77-4.76 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.43-3.42 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.83-2.82 (t, 2H), 2.15-2.12 (d, J=12.4 Hz, 6H), 1.95-1.94 (m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H); SM: 528 [M + 1]	C
249	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-6-(trifluormetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.62 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.14 (d, J=2.57 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.80-3.95 (m, 3H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.45 (t, J=6.24 Hz, 3H), 2.88 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); SM: 471 [M + 1]	C
250	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(piidazin-4-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) d 11.56 (br. s., 1H), 9.15 (d, J=2.75 Hz, 1H), 9.03 (d, J=6.05 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.44 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.25 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.93, 5.87 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.46-3.48 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 411 [M+1]	C
251	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(metoximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.52 (br. s., 1H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.70 (d, J=13.69 Hz, 1H), 4.62 (td, J=5.96, 12.04 Hz, 1H), 4.42 (d, J=13.69 Hz, 1H), 3.37-3.55 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.44, 9.23 Hz, 1H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (dd, J=4.65, 5.75 Hz, 6H); SM: 419 [M + 1]	V

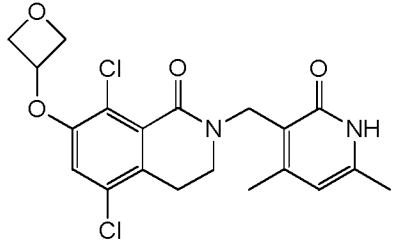
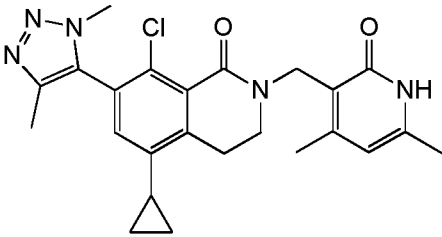
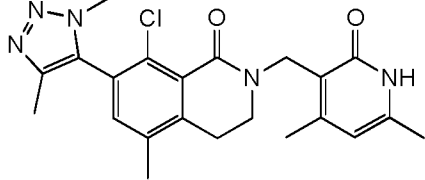
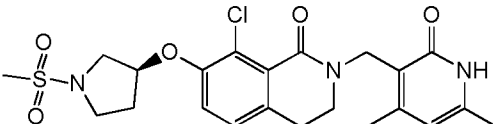
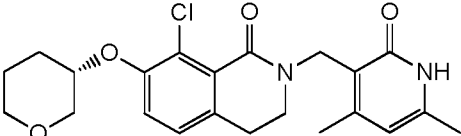
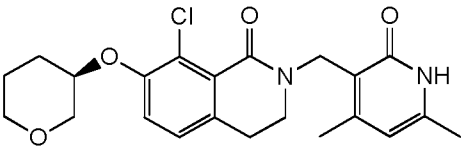
252	 7-[(1-acetilazetidin-3-il)oxi]-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.52 (br. s., 1H), 7.17 (d, J=8.44 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.31 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.06 (tt, J=3.84, 6.50 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52-4.56 (m, 1H), 4.29 (dd, J=6.30, 10.33 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=3.12, 9.48 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=3.85, 10.58 Hz, 1H), 3.38 (t, J=6.17 Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); SM: 430 [M + 1]	C
254	 5-(aminometil)-8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, Metanol): δ 7.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.64-4.67 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.48-3.50 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.84-2.87 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.36-1.38 (d, J=6.0 Hz, 6H); SM: 404 [M + 1]	G
255	Chiral  8-clor-6-(difluormetil)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) : δ 7.48 (s, 1H), 6.67-7.23 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.07 (d, J=3.67 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.96 (q, J=7.83 Hz, 1H), 3.84 (d, J=10.64 Hz, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.65 (dd, J=3.85, 10.64 Hz, 1H), 3.42 (t, J=6.24 Hz, 3H), 2.86 (t, J=6.14 Hz, 2H), 2.14 (br. s, 3H), 2.06-2.14 (m, 4H); SM: 453 [M + 1]	C
256	Chiral  7,9-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.55 (br. s., 1H), 7.40 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.00 (d, J=2.45 Hz, 1H), 4.60 (d, J=4.40 Hz, 2H), 3.89-4.07 (m, 2H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.35 (d, J=5.87 Hz, 1H), 2.80-2.97 (m, 1H), 2.72 (dd, J=6.36, 13.69 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 4H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.44-1.62 (m, 1H); SM: 452 [M + 1]	S
257	Chiral  7-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.11 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.93-5.19 (m, 1H), 4.61 (d, J=3.18 Hz, 2H), 3.84-4.00 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 2H), 2.83 (d, J=3.67 Hz, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 3H), 2.10-2.15 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.24 (s, 2H); SM: 417 [M + 1]	S

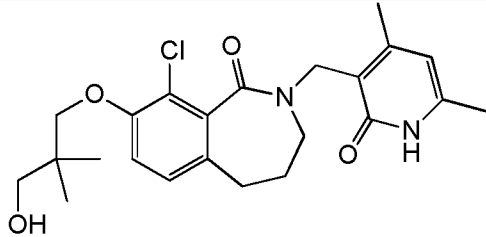
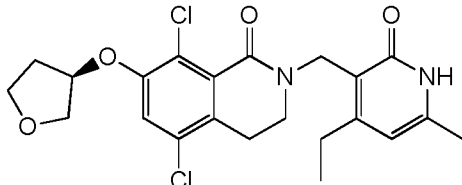
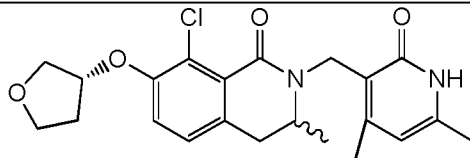
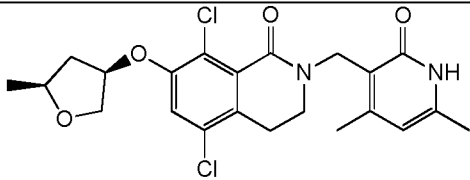
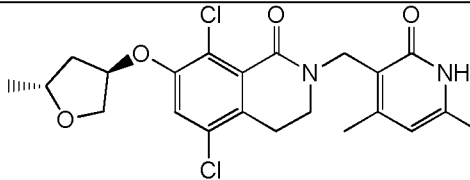
258	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S,3R)-4-hidroxi-3-metilbutan-2-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄): δ 7.18-7.11 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.44-3.43 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.27-1.26 (m, 3H), 1.03-1.02 (m, 3H); SM: 419 [M + 1]	A
259	Chiral  8-clor-5-(difluorometil)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) : δ 7.35 (s, 1H), 6.76-7.11 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.77 (s, 2H), 3.96-4.08 (m, 3H), 3.92 (dt, J=3.97, 8.28 Hz, 1H), 3.50 (t, J=5.93 Hz, 2H), 2.94 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.27-2.35 (m, 4H), 2.23-2.28 (m, 4H), 2.05-2.21 (m, 1H); SM: 453 [M + 1]	C
260	Chiral  2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-5,8-bis(trifluorometil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.60 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 4.58 (s, 2H), 3.86-4.02 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 3H), 3.50 (t, J=5.62 Hz, 2H), 2.89 (br. s., 2H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 1H); SM: 505 [M + 1]	F
261	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm: 7.53 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.52 - 3.72 (m, 1 H), 3.41 - 3.52 (m, 2 H), 2.82 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.81 - 1.96 (m, 2 H), 1.55 - 1.72 (m, 2 H); SM: 522 [M + 1]	C
262	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm: 7.55 (s, 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.77 - 4.87 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.65 - 3.74 (m, 1 H), 3.50 - 3.58 (m, 1 H), 2.82 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H), 1.57 - 1.73 (m, 2 H), 4 H sunt umbrite de varful H₂O; SM: 508 [M + 1]	C

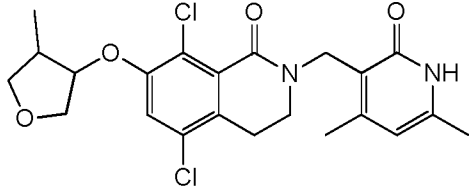
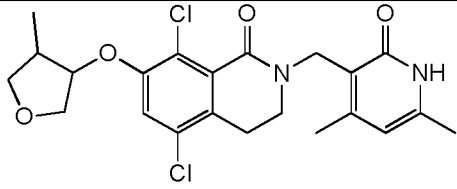
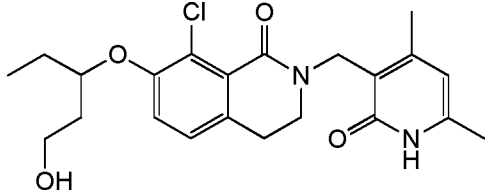
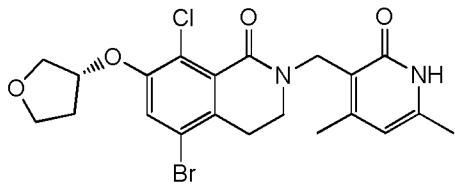
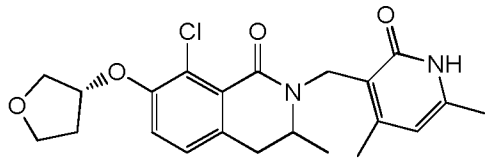
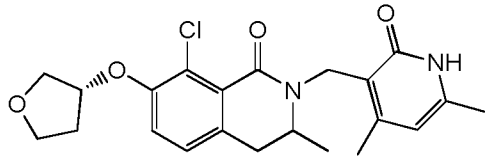
263	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(2-hidroxiopropanoil)piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7.54 (s, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 5.90 (s, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.45 (quin, J=6.62 Hz, 1 H), 3.59 - 3.79 (m, 2 H), 2.82 (t, J=6.29 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.81 - 1.98 (m, 2 H), 1.53 - 1.73 (m, 2 H), 1.19 (d, J=6.44 Hz, 3 H). 3 Hs sunt umbrite de varful H ₂ O; SM: 522 [M + 1]	C
264	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(2-metoxipropanoil)piperidin-4-il]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7.54 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 4.78 - 4.84 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.23 (q, J=6.59 Hz, 1 H), 3.65 - 3.77 (m, 2 H), 3.46 - 3.50 (m, 4 H), 3.21 (s, 3 H), 2.82 (t, J=6.22 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H), 1.54 - 1.71 (m, 2 H), 1.22 (d, J=6.59 Hz, 3 H); SM: 536 [M + 1]	C
265	Chiral  5,8-diclor-2-[(4-ciclopropil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-17mm) d ppm 7.42 (s, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 5.18 (t, J=5.56 Hz, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.85 - 3.92 (m, 2 H), 3.75 - 3.85 (m, 2 H), 2.82 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 2.19 - 2.27 (m, 1 H), 2.08 - 2.14 (m, 4 H), 1.98 (dd, J=12.66, 6.07 Hz, 1 H), 0.84 - 0.91 (m, 3 H), 0.69 - 0.74 (m, 2 H); SM: 463 [M + 1]	C
266	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-5-(trifluormetil)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.57 (br. s., 1H), 7.48 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.23-5.39 (m, J=4.30 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 3H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.45 (t, J=5.75 Hz, 2H), 2.81-2.93 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93-2.03 (m, 1H); SM: 471 [M + 1]	F
267	Chiral  5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[2(2S)-4-hidroxiutan-2-il]oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm: 7.31 (s, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 4.66 (dq, J=12.23, 6.11 Hz, 1 H), 3.66 - 3.78 (m, 2 H), 3.48 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.90 (t, J= 6.24 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.33 (d, J= 6.11 Hz, 3 H); SM: 439 [M + 1]	C

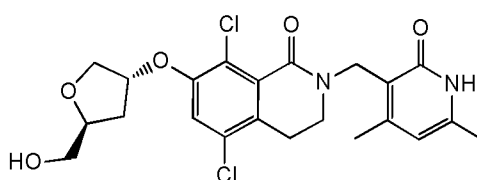
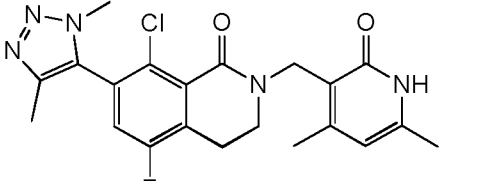
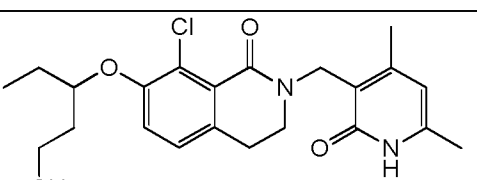
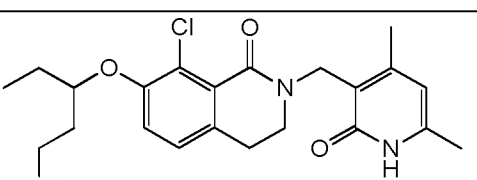
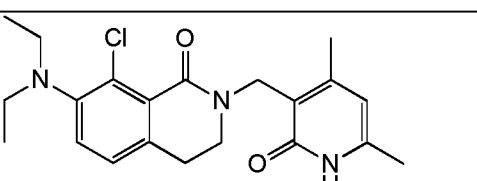
268	Chiral  5,8-diclor-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-4-hidroxiutan-2-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, metanol-d4) d ppm 7.31 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.66 (dq, J=12.20, 6.00 Hz, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.47 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.66 (q, J=7.50 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 1.79 - 1.91 (m, 1 H), 1.34 (d, J=6.11 Hz, 3 H), 1.13 (t, J=7.58 Hz, 3 H); SM: 453 [M + 1]	C
269	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-4-hidroxiutan-2-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, metanol-d4) d ppm 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.63 (dq, J=12.32, 6.12 Hz, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 2 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 2.79 (t, J=6.17 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.32 (d, J=6.11 Hz, 3 H); SM: 405 [M + 1]	C
270	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-hidroxi-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) : δ 11.55 (br. s., 1H), 6.69 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.56 (s, 2H), 3.70-3.93 (m, 5H), 2.61 (t, J=6.05 Hz, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.88-2.03 (m, 1H); SM: 419 [M + 1]	F
271	Chiral  5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-4-hidroxiutan-2-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, metanol-d4) d ppm 7.31 (s, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 4.66 (dq, J=12.32, 6.16 Hz, 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.48 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H), 1.33 (d, J=5.99 Hz, 3 H); SM: 439 [M + 1]	C
272	Chiral  5,8-diclor-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-4-hidroxiutan-2-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹H RMN (400 MHz, metanol-d4) d ppm 7.31 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.66 (dq, J=12.35, 6.11 Hz, 1 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.47 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.66 (q, J=7.58 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.34 (d, J=6.11 Hz, 3 H), 1.13 (t, J=7.52 Hz, 3 H); SM: 453 [M + 1]	C

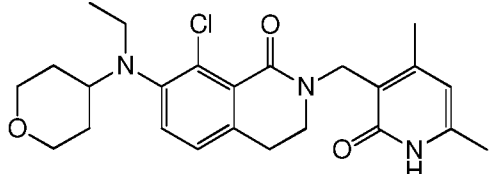
273	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-iod-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); SM: 538 [M + 1]	X
274	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-5-carbonitril	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.60 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); SM: 437 [M + 1]	X
275	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-4-hidroxiutan-2-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm: 7.14 - 7.20 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 4.63 (dq, J=12.32, 6.12 Hz, 1 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.40 - 3.48 (m, 2 H), 2.80 (t, J=6.17 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 1.78 - 1.90 (m, 1 H), 1.32 (d, J=6.11 Hz, 3 H); SM: 405 [M + 1]	C
276	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.60 (br. s., 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.89 (t, J=5.56 Hz, 1H), 4.62 (td, J=6.05, 12.10 Hz, 1H), 4.34-4.59 (m, 2H), 3.63 (dd, J=2.75, 13.02 Hz, 1H), 3.36-3.48 (m, 3H), 2.81 (br. s., 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.28 (dd, J=4.10, 5.81 Hz, 6H); SM: 405 [M + 1]	V
277	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-4-(hidroximetil)-7-(propan-2-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 11.60 (br. s., 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.07-7.22 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.89 (t, J=5.38 Hz, 1H), 4.62 (td, J=6.01, 12.07 Hz, 1H), 4.41-4.58 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 3H), 2.81 (br. s., 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.28 (dd, J=4.03, 5.75 Hz, 6H); SM: 405 [M + 1]	V

278	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(oxetan-3-iloxi)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 11.58 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.95 (t, J = 6.8, 2H), 4.56 (m, J = 4, 4H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.8, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); SM: 423 [M + 1]	C
279	 8-clor-5-ciclopropil-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.18 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.04-1.01 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H); SM: 452 [M + 1]	X
280	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-metil-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (Metanol-d4 400MHz): δ ppm 7.35 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); SM: 425 [M + 1]	X
281	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirolidin-3-il]oxi}-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 11.80 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.822-4.743 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.80-2.77 (t, 2H), 2.34-2.27 (m, 7H), 2.20-2.10 (m, 1H); SM: 480 [M + 1]	A
282	Chiral  8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3S)-tetrahidro-2H-piran -3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 11.11 (brs, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.96 (d, J = 11.2 Hz 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H); SM: 417 [M + 1]	A
283	Chiral 	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 12.03 (brs, 1H), 7.02-7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.98-3.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H),	A

	8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidro-2H-piran -3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 1H); SM: 417 [M + 1]	
284	 9-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-8-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.54 (br. s., 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.55-4.68 (m, 3H), 3.71-3.80 (m, 2H), 2.83 (d, J=3.67 Hz, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (d, J=6.60 Hz, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 0.95 (s, 6H); SM: 433 [M + 1]	S
285	Chiral  5,8-diclor-2-[(4-etil-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm: 7.43 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.48 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.95 (t, J=6.24 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); SM: 451 [M + 1]	C
286	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.19-7.13 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.09-5.08 (m, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 3H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.63-2.62 (d, J = 1.6, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.59-2.31 (m, 5H), 1.01-0.99 (d, J = 6.8, 2H); SM: 417 [M + 1]	W
287	 2,5-anhidro-1,3-dideoxi-4-O-{5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}-L-treo-pentitol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.54 (brs, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.79-3.75 (dd, J = 4.5 Hz, 1H), 3.41-3.40 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.81-2.78 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.23-1.22 (t, J = 6.3 Hz, 3H); SM: 451 [M + 1]	C
288	 1,4-anhidro-3,5-dideoxi-2-O-{5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}-D-eritro-pentitol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.55 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.17 (brs, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.70-3.67 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.81-2.78 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.18-1.17 (t, J = 6.3 Hz, 3H); SM: 451 [M + 1]	C

289	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 11.34 (brs, 1 H), 6.88 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.72-4.73 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 4.03-4.05 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.89-3.92 (dd, 1H), 3.60-3.61 (m, 1H), 3.59-3.60 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.19-1.21 (d, 3H); SM: 451 [M + 1]	C
290	 5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-metiltetrahidrofuran-3-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 11.04 (brs, 1 H), 6.87 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.72-4.73 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 4.03-4.05 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.89-3.92 (dd, 1H), 3.60-3.61 (m, 1H), 3.59-3.60 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.19-1.21 (d, 3H); SM: 451 [M + 1]	C
291	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxipentan-3-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.51 (br. s., 1H), 7.18-7.30 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (t, J=5.01 Hz, 1H), 4.42-4.47 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 2H), 3.37 (t, J=6.11 Hz, 2H), 2.73 (t, J=5.99 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.70-1.88 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.34 Hz, 3H); SM: 419 [M + 1]	C
292	Chiral  5-brom- 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 12.38 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93-4.05 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18-2.17 (m, 2H); SM: 483 [M + 1]	C
294	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.60 (br. s., 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.07 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=2.08 Hz, 1 H), 4.51 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 4.03 (d, J=4.52 Hz, 2 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H), 3.94 (td, J=8.13, 4.03 Hz, 1 H), 3.16 (s, 1 H) 2.48 (dd, J=15.41, 1.71 Hz, 1H), 2.36 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.12 - 2.23 (m, 2 H), 1.08 (d, J=6.60 Hz, 3 H); SM: 417 [M + 1]	individual
295	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3-metil-7-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.60 (br. s., 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.07 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=2.08 Hz, 1 H), 4.51 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 4.03 (d, J=4.52 Hz, 2 H), 3.99 - 4.11 (m, 2 H)	individual

	il)metil]-3-metil-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-iloxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	(m, 2 H), 3.94 (td, J=8.13, 4.03 Hz, 1 H), 3.16 (s, 1 H) 2.48 (dd, J=15.41, 1.71 Hz, 1H), 2.36 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.12 - 2.23 (m, 2 H), 1.08 (d, J=6.60 Hz, 3 H); SM: 417 [M + 1]	
297	Chiral  1,4-anhidro-3-deoxi-2-O-{5,8-diclor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-7-il}-D-eritro-pentitol	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm: 7.28 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.13 (t, J=4.65 Hz, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 4.24 - 4.32 (m, 1 H), 4.17 (dd, J=10.15, 4.28 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=10.15 Hz, 1 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.56 (dd, J=11.80, 5.07 Hz, 1 H), 3.48 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H); SM: 467 [M + 1]	C
298	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1,4-dimetil-1H-1,2,3-triazol-5-il)-5-fluor-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.42 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); SM: 430 [M + 1]	X
299	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxipentan-3-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 419 [M + 1]	C
300	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1-hidroxipentan-3-il)oxi]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	SM: 419 [M + 1]	C
301	 8-clor-7-(dietilamino)-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.23 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.34-3.42 (m, 5H), 3.03 (q, J=7.01 Hz, 4H), 2.75 (t, J=5.87 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 0.92 (t, J=6.97 Hz, 6H); SM: 389 [M + 1]	A

302	 8-clor-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[etil(tetrahidro-2H-piran -4-il)amino]-3,4-dihidroizochinolin-1(2H)-onă	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.32 (d, J=8.07 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.07 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.83 (d, J=11.00 Hz, 3H), 3.35-3.44 (m, 5H), 3.24 (t, J=11.07 Hz, 3H), 3.07 (q, J=6.85 Hz, 4H), 2.76 (t, J=5.81 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.64 (d, J=11.25 Hz, 2H), 1.53 (br. s., 2H), 0.80 (t, J=6.97 Hz, 3H); SM: 445 [M + 1]	A
-----	--	---	---

Teste biologice și date

Purificarea WT și mutantului Y641N EZH2

EZH2 de ti sălbatic (WT) și mutantul EZH2 au fost purificate utilizând aceeași procedură.

Genele pentru proteinele EZH2, FED, SUZ12 și RBBP4 au fost clonate în vectorii pBacPAK9 (Clontech). RBBP4 fost FLAG însemnat pe capătul N-terminal. Expresiile baculovirusului acestor proteine au fost folosite pentru a coinfecța celulele de insecte SF9. Peletele de celule de insecte au fost lizate într-un tampon conținând 25 mM Tris pH 8,0, 300mM NaCl, 0.5 mM TCEP, inhibitor de proteaza complet fără EDTA (Roche), 0,1% NP-40. Supranatantul din lizat a fost incubat cu rășină anticorp FLAG®M2 (Sigma). Rășina a fost spălată pe coloana cromatografică și eluată cu 0,2 mg/ml peptidă FLAG. Eluatul a fost incubat cu nucleaze Omnicleave (Epicentre Technologies) la 4°C peste noapte, apoi s-a concentrat și încărcat pe o coloană Superdex 200 (GE Healthcare). Coloana Superdex 200 a fost eluată cu 25 mM Tris pH 8,0, 150 mM NaCl, 0,5 mM TCEP. Frațiunile cu conținut de complexul PRC2 se comasează.

Protocolul testului nucleozom:

15 Același protocol a fost utilizat pentru testele pentru WT și mutantul EZH2 Y6412N.

A. Prepararea compusului

1. Se prepară 10 mM de soluții inițiale în 100% DMSO din material solid

2. se diluează în serie 10 mM de soluții inițiale de 2 sau 3 ori în 100% DMSO pentru a genera compuși pentru doză-răspuns pentru 11 puncte

20 B. Prepararea reagentului B.

1. Se prepară tampon de analiză cu conținut de 1x 100 mM Tris pH 8,5, 4 mM DTT și 0,01% Tween-20

2. Se diluează oligonucleozomii HeLA purificați și histona H1 recombinantă (New England Biolabs) în tampon de test până la 1.67x.

25 3. Se diluează complexul de proteine PRC2 4 (EZH2, FED, SUZ12, RbAp48) până la 3.5x în tampon de analiză

4. Se prepară soluție 10x ³H SAM în tampon de testare, folosind 0,94 μCi/godeu de SAM radioactiv (Perkin Elmer) și suficient SAM nemarcat (Sigma) pentru o concentrație finală de 1,5 μM.

30 5. Se diluează TCA până la 20% în apă deionizată (DI)

C. Reacție enzimică

35 1. Condițiile de reacție finale sunt: complexul de proteine PRC2 4 - 4 nM când se utilizează WT EZH2 sau 6 nM când se utilizează Y641N mutantul EZH2, 1,5 μM SAM, 25 μg/ml oligonucleozomi, 50 nM rH1 într-un volum de 50 μl de reacție.

2. Se adaugă 1 μl de compus diluat pe placa de analiză (96 de godeuri pe placă de polipropilenă cu fundul în formă de V) sau 1 μl de DMSO pentru godeurile de control.

3. Se adaugă 30 μl de nucleozomi pe placa de analiză

40 4. Se adaugă 14 μl fie de WT, sau de Y641N mutant al complexului de proteine PRC2 4 pe placa de analiză

5. Se adaugă 5 μl de ³H SAM pentru a începe reacția.

6. Se stopează reacția peste 60 minute prin adăugarea a 100 μl de 20% TCA

7. Se transferă 150 μl de amestec de reacție stins pe o placă de filtru preparată (Millipore # MSIPN4B10)

45 8. Se aplică vid pe placa de filtru pentru filtrarea amestecului de reacție prin membrană.

9. Se spală placa de filtru cu 5x200 μl de PBS, petele se usucă prin absorbție și se usucă într-un cuptor timp de 30 minute

10. Se adaugă 50 μl de lichid de scintilație Microscint-20 (Perkin Elmer) la fiecare godeu, se așteaptă 30 de minute și se calculează cu un contor de scintilație a lichidului.

50 D. Datele analizelor

1. Valorile pentru IC₅₀ au fost determinate prin ajustarea datelor cu o ecuație cu 4 parametri IC₅₀ folosind software pentru ajustarea proprietății curbei.

Prepararea oligonucleozomilor HeLa:

Reagenți

- 5 – Peletă de celule: 15L HeLa S3 (Accelgen) + 6L HeLa S3 (în casă)
– Mnase (Wortington Biochemicals)

Echipament

- Rotor SW-28
– Omogenizator Dounce/B Pestle

10 Tampoane

- Liză: 20 mM Hepes f 7.5, 0.25M zaharoză, 3 mM MgCl₂, 0.5% Nonidet P-40, 0.5 mM TCEP, 1 tabletă de protează Roche
– B: 20 mM Hepes f7.5, 3 mM MgCl₂, 0.5mM EDTA, 0.5 mM TCEP, 1 tabletă de protează Roche
15 – SMB: 20 mM Hepes f7.5, 0.4 M NaCl, 1mM EDTA, 5% v/v glicerol, 0.5 mM TCEP, 0.2mM PSMF
– LSB: 20 mM Hepes f7.5, 0.1M NaCl, 1mM EDTA, 0.5mM TCEP, 0.2 mM PSMF
– NG: 20 mM Hepes f7.5, 1 mM EDTA, 0.4m NaCl, 0.2 mM PSMF, 0.5 mM TCEP
– Stocare: 20 mM Hepes f7.5, 1mM EDTA, 10% glicerol, 0.2 mM PSMF, 0.5 mM TCEP

20 Protocol

A. Nuclee

1. Resuspendare ~10l peletă în 2x40 ml de liză utilizând omogenizatorul Dounce
2. Turații 3000xg 15'
3. Repetare încă de 2 ori
25 4. Resuspendarea peletei în 2x40 ml de B
5. Turații 3000xg 15'
B. Resuspendarea nucleelor
1. Resuspendarea peletei în 2x40 ml SMB. Turații 5000xg 20'
2. Resuspendarea peletei în 2x15 ml HSB
30 3. Asocierea și omogenizarea 40 accidente de deplasare a ADN
4. Peletă 10000xg 20'
5. Dializă O/N 4°C în LSB, excepție pentru Baia A, care se dializează cu LSB la 50nM NaCl timp de 3 ore

C. Digestia Mnase

- 35 Testul de digestie Mnase (200μl)
1. Încălzire până la 37°C timp de 5'
2. Adiția CaCl₂ până la 3mM și adiția 10U de Mnase
3. 37°C 30', prelevarea eșantionului de 25μl fiecare 5'
4. Reacția cu 1μl 0.5M EDTA, 40μl H₂O, 15 μ 10% SDS, 10μl 5M NaCl și
40 100μl fenol-cloroform cu amestecare după fiecare adiție
5. Turații 5' 13k
6. 5 μl de fază apoasă pe 1% gel de agaroză
7. La timp suficient randamente ~2kb fragmente
8. Selectarea 15' pentru A & B și 20' pentru C & D pentru intensificare

45 Adiția NaCl până la 0.6M

D. Gradientul 1 de zaharoză

1. Se toarnă 6x 34 ml gradient de la 5 până la 35% zaharoză în NG folosind purificator AKTA in eprubete de polialomer de 38,5 ml
2. Încărcarea ~4.0 ml deasupra MN1
50 3. Turații 26k timp de 16 ore la 4°C
4. Prelevarea 2 ml de fracții deasupra
5. Conducerea pe Page Gel
6. Dializa fracțiilor 7-14 O/N 4°C in 4l LSB cu excepția eșantionului D, care avea 2x 2 ore
7. Repetare 3X

55

E. Final

1. Asocierea și concentrarea în Amicon (parțial tulbure)
2. Adiția 10% glicerol
3. Turații 5K 15'
60 4. 1.8 mg/ml in 80 ml pentru toate 144mg

Activitatea biologică

Activitatea biologică a Exemplelor selectate în testul cu nucleozom EZH2 este prezentată în Tabelul 3. Datele sunt prezentate ca valori IC₅₀ atât pentru WT EZH2, cât și pentru mutantul EZH2 Y641N (μM).

5

Tabelul 3

Ex. nr.	WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	Mutantul EZH2 Y641N IC ₅₀ (μM)	Ex. nr.	WT EZH2 IC ₅₀ (μM)	Mutantul EZH2 Y641N IC ₅₀ (μM)
1	0.538	-	155	0.931	5.29
2	0.128	0.924	156	0.205	0.867
3	0.346	-	157	0.0209	0.0663
4	8.09	66.5	158	0.0326	0.117
5	21.3	-	159	5.66	29.1
6	0.0411	0.161	160	0.0250	0.141
7	7.41	36.8	161	0.0705	0.272
8	2.42	8.25	162	0.0129	0.0522
9	-	-	163	0.0203	0.0844
10	-	-	164	0.306	1.08
11	-	-	165	0.0062	0.019
12	0.466	2.58	166	0.260	1.49
13	0.211	1.01	167	0.059	0.176
14	-	-	168	>200	>200
15	-	-	169	0.0224	0.0682
16	0.449	2.26	170	0.168	0.701
17	0.248	1.73	171	0.190	0.704
18	1.12	5.53	172	0.536	2.17
19	-	-	173	0.0285	0.110
20	3.13	11.1	174	0.665	3.39
21	0.111	0.685	175	0.0342	0.153
22	0.0788	0.342	176	0.0657	0.393
23	0.0327	0.217	177	2.74	9.39
24	0.654	3.35	178	0.0101	0.0651
25	0.306	1.86	179	4.21	22.9
26	0.795	5.64	180	0.0365	0.127
27	0.0615	0.415	181	7.96	31.3
28	0.0869	0.724	182	0.00947	0.0361
29	0.312	1.65	183	0.555	2.00
30	0.0502	0.262	184	0.385	1.23
31	0.199	1.04	185	0.426	1.56
32	0.670	2.82	186	0.434	1.78
33	0.0357	0.207	187	0.0253	0.184
34	0.356	2.13	188	0.792	4.96
35	0.148	0.729	189	0.0195	0.0680
36	0.919	3.83	190	0.0526	0.229
37	0.177	0.977	191	0.132	0.450
38	1.62	5.02	192	17.3	>200
39	1.60	6.55	193	0.0184	0.0774
40	0.491	2.07	194	0.0166	0.0672
41	0.147	0.766	195	0.688	4.59
42	0.207	1.25	196	0.0302	0.0952
43	0.0398	0.258	197	0.0280	0.127
44	0.184	0.822	198	0.214	0.474
45	0.0203	0.0844	199	0.0747	0.350
46	0.0129	0.0522	200	0.163	0.846
47	25.0	>200	201	0.286	1.33

MD 4664 C9 2020.07.31

169

48	61.0	>200	202	0.0298	0.119
49	0.0116	0.0536	203	16.5	36.8
50	0.246	1.24	204	0.0834	0.398
51	0.0185	-	205	6.57	26.6
52	5.66	29.1	206	0.0944	0.400
53	>200	>200	207	0.0878	0.475
54	>200	-	208	0.214	1.63
55	50.2	>200	209	0.142	0.725
56	>176	-	210	0.186	0.788
57	5.21	6.31	211	0.09	0.353
58	0.0317	0.196	212	0.540	1.90
59	0.0912	-	213	0.0846	0.400
60	0.233	0.994	214	0.0194	0.0710
61	0.682	6.10	215	0.017	0.066
62	0.0389	0.177	216	0.0214	0.0603
63	0.931	5.29	217	0.172	1.14
64	1.91	12.3	218	0.0381	0.136
65	10.2	33.1	219	1.29	10.8
66	0.288	1.93	220	0.0262	0.116
67	0.0243	0.312	221	15.3	65.5
68	24.7	-	222	0.00644	0.0224
69	17.4	-	223	>200	>200
70	0.219	0.830	224	0.0567	0.216
71	2.04	-	225	0.008	0.024
72	5.43	-	226	0.380	1.70
73	0.269	-	227	0.0309	0.133
74	0.569	-	228	0.0277	0.140
75	0.0171	0.0756	229	0.00952	0.0273
76	5.20	40.1	230	0.275	1.67
77	0.0123	0.0429	231	0.0351	0.129
78	0.0205	0.0584	232	0.263	8.27
79	0.0759	0.339	233	0.00993	0.104
80	0.333	-	234	0.114	0.556
81	0.006	0.019	235	0.0130	0.0432
82	0.306	1.08	236	0.00526	0.0188
83	0.0250	0.141	237	0.0897	0.444
84	0.0326	0.117	238	0.0536	0.292
85	0.0209	0.0663	239	0.0334	0.144
86	0.0547	0.212	240	0.0459	0.195
87	0.04	0.126	241	0.276	1.63
88	0.00661	0.0177	242	0.0941	0.553
89	0.115	0.450	243	0.00858	0.0248
90	0.595	-	244	0.170	0.772
91	0.121	-	245	0.373	1.21
92	0.0437	0.227	246	0.0335	0.137
93	0.490	-	247	0.0154	0.0627
94	0.176	0.656	248	0.0128	0.0487
95	0.404	1.57	249	1.97	8.40
96	0.295	1.26	250	0.170	0.677
97	0.305	1.21	251	0.883	3.85
98	0.377	1.29	252	0.267	1.22
99	0.193	0.746	253	<0.00383	0.00507
100	1.29	5.53	254	0.502	3.41
101	0.0611	0.229	255	1.29	5.01
102	1.06	5.71	256	1.81	11.3
103	0.124	-	257	0.0714	0.467
104	0.0705	0.272	258	0.0186	0.0629
105	0.205	0.867	259	0.0390	0.276

106	2.20	-	260	0.0453	0.284
107	0.283	1.85	261	0.0180	0.101
108	0.0844	0.474	262	0.0129	0.0539
109	17.0	150	263	0.0109	0.0410
110	15.0	56.1	264	0.0954	0.406
111	>154	-	265	0.0291	0.290
112	0.121	0.626	266	0.0294	0.151
113	112	-	267	<0.00502	0.0200
114	0.911	5.26	268	<0.00440	0.0150
115	0.321	-	269	0.0501	0.241
116	0.112	0.681	270	0.222	1.07
117	7.93	-	271	0.0715	0.418
118	11.4	-	272	0.0479	0.339
119	0.215	-	273	0.00357	0.00656
120	0.476	-	274	0.0402	0.230
121	0.0536	0.244	275	0.380	2.16
122	0.129	-	276	0.563	3.56
123	93.9	-	277	0.0869	0.516
124	0.566	-	278	0.0530	0.311
125	0.454	-	279	0.0640	0.220
126	0.158	1.46	280	0.00696	0.0271
127	0.233	-	281	0.253	1.59
128	0.0471	0.234	282	0.102	0.633
129	0.0911	0.517	283	0.150	0.844
130	84.5	-	284	0.135	0.845
131	0.558	6.35	285	0.00717	0.0259
132-A	0.143	1.41	286	0.152	0.806
132-B	63	>200	287	0.0271	0.105
133	99.6	-	288	-	-
134	>200	-	289	0.0373	0.140
135	>200	-	290	0.0513	0.189
136	0.0437	0.227	291	0.0652	0.517
137	0.0171	0.0756	292	0.0121	0.0357
138	0.0398	0.258	293	0.00794	0.0314
139	0.0502	0.262	294	13.4	137
140	0.211	1.01	295	0.0361	0.271
141	0.0123	0.0429	296	0.0172	0.0888
142	7.41	36.8	297	0.0692	0.396
143	0.404	1.57	298	0.0356	0.202
144	0.176	0.656	299	0.125	0.905
145	1.91	12.3	300	0.0336	0.256
146	0.246	1.24	301	0.0148	0.053
146	0.0389	0.177	302	0.0037	0.0063
148	0.0116	0.0536			
149	61.0	>200			
150	25.0	>200			
151	0.115	0.450			
152	0.00661	0.0177			
153	0.04	0.126			
154	0.0547	0.212			

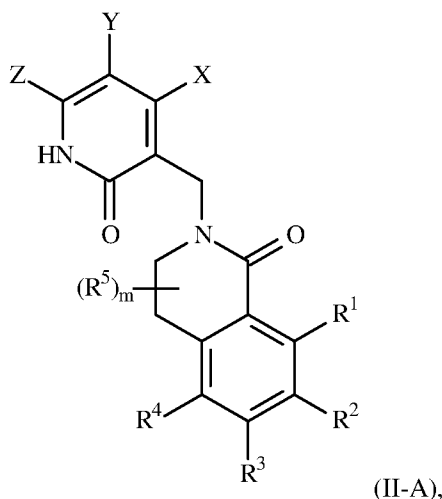
Toate publicațiile și cererile de brevet citate în descriere sunt încorporate aici prin referință, fiecare publicație sau cerere de brevet au fost indicate în mod specific și individual prin referință. Deși invenția a fost descrisă detaliat prin ilustrări și exemple, va fi evident pentru un specialist în domeniu, în contextul acestei invenții, că pot fi făcute anumite schimbări și modificări fără a se îndepărta de la esența sau volumul revendicărilor anexate.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. FL. Morin et al. Nat. Genetics, 2010 Feb, 42(2):181-185
2. McCabe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109:2989-2994
3. Majer et al. FEBS Letters, 2012, 586:3448-3451

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (II-A):



sau o sare farmaceutică acceptabilă a acestuia,

unde:

R^1 reprezintă C_1 - C_8 alchil, C_1 - C_8 alcoxi, halogen, -OH, -CN sau $-NR^7R^8$, unde fiecare C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{21} ;

R^2 reprezintă C_1 - C_8 alchil opțional substituit prin 1-3 R^{22} .

R^3 reprezintă H, C_1 - C_8 alchil, C_1 - C_8 alcoxi, halogen, -OH, -CN sau $-NR^7R^8$, unde fiecare C_1 - C_8 alchil sau C_1 - C_8 alcoxi menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{23} ;

R^4 este selectat din grupul ce constă din H, halogen, C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril, heteroaril cu 5-12 membri, $-(C_1-C_4 \text{ alchil})R^z$, $-OR^x$, $-CN$, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OC(O)R^x$ și $-OC(O)NR^xR^y$;

fiecare R^x și R^y este independent selectat din grupul ce constă din H, C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și 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 heterocicilul cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

fiecare R^z este independent selectat din grupul ce constă din C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri; și

unde fiecare C_1 - C_8 alchil menționat în R^4 , R^x sau R^y și fiecare C_1 - C_4 alchil menționat în $(C_1-C_4 \text{ alchil})R^z$ este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{24} și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^4 , R^x , R^y , R^z , sau R^x și R^y luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R^{34} ;

fiecare R^5 este independent selectat din grupul ce constă din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, $-NR^9R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$, unde fiecare C_1 - C_4 alchil sau C_1 - C_4 alcoxi menționat este opțional substituit cu 1-3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, -OH, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, $-NR^9R^{10}$ și $-C(O)NR^9R^{10}$;

fiecare R^7 și R^8 este independent selectat din grupul ce constă din H, C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau

R^7 și R^8 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 opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

unde fiecare C_1 - C_8 alchil menționat în R^7 sau R^8 este opțional substituit cu unul sau mai mulți R^{27} și fiecare C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^7 , R^8 , sau R^7 și R^8 luați împreună sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți R^{37} ;

fiecare R^9 și R^{10} reprezintă independent H sau C_1 - C_4 alchil; sau

R^9 și R^{10} 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 opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

unde fiecare C_1 - C_4 alchil menționat în R^9 sau R^{10} și fiecare heterocicil cu 3-12 membri sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^9 și R^{10} luați împreună sunt opțional substituiți cu 1-3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alchil) și -N(C_1 - C_4 alchil)₂;

m este 0-4;

fiecare R^{21} , R^{22} , R^{23} și R^{24} este independent selectat din grupul ce constă din halogen, C_1 - C_8 alchil, -CN, =O, -C(O) R^e , -CO₂ R^e , -C(O)NR^e R^f , -OR^e, -SR^e, -SOR^e, -SO₂ R^e , -SO₂NR^e R^f , -NO₂, -NR^e R^f , -NR^eC(O) R^f , -NR^eC(O)NR^e R^f , -NR^eC(O)OR^f, -NR^eSO₂ R^f , -NR^eSO₂NR^e R^f , -OC(O) R^e , -OC(O)NR^e R^f , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri;

fiecare R^e și R^f este independent selectat din grupul ce constă din H, C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau

R^e și R^f pot fi luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați pentru a forma un heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

unde fiecare C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^{24} , R^e , R^f , sau R^e și R^f luați împreună sunt opțional substituiți cu 1-3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 hidroxiialchil, C_1 - C_4 alcoxi- C_1 - C_6 alchil, -CN, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alchil) și -N(C_1 - C_4 alchil)₂;

fiecare R^{27} este independent selectat din grupul ce constă din halogen, -OH, C_1 - C_4 alcoxi, -CN, -NR⁹ R^{10} , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_1 - C_4 alcoxi, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu 1-3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 hidroxiialchil, C_1 - C_4 alcoxi- C_1 - C_6 alchil, -CN, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alchil) și -N(C_1 - C_4 alchil)₂;

fiecare R^{34} și R^{37} este independent selectat din grupul ce constă din halogen, C_1 - C_8 alchil, -CN, =O, -C(O) R^e , -CO₂ R^e , -C(O)NR^e R^d , -OR^e, -SR^e, -SOR^e, -SO₂ R^e , -SO₂NR^e R^d , -NO₂, -NR^e R^d , -NR^eC(O) R^d , -NR^eC(O)NR^e R^d , -NR^eC(O)OR^d, -NR^eSO₂ R^d , -NR^eSO₂NR^e R^d , -OC(O) R^e , -OC(O)NR^e R^d , C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri;

fiecare R^c și R^d este independent selectat din grupul ce constă din H, C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri; sau

R^c și R^d pot fi luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați pentru a forma un heterocicil cu 3-12 membri sau un inel heteroaril cu 5-12 membri, fiecare opțional conținând 1, 2 sau 3 heteroatomi adiționali selectați dintre O, N și S;

unde fiecare C_1 - C_8 alchil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri menționat în R^{34} , R^{37} , R^c , R^d , sau R^c și R^d luați împreună sunt opțional substituiți prin 1-3 substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, -OH, =O, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_6 haloalchil, C_1 - C_6 hidroxiialchil, C_1 - C_4 alcoxi- C_1 - C_6 alchil, -CN, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 alchil) și -N(C_1 - C_4 alchil)₂;

X și Z sunt selectați independent din grupul ce constă din H, C_1 - C_8 alchil, C_2 - C_8 alchenil, C_2 - C_8 alchinil, C_3 - C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3-12 membri, C_6 - C_{12} aril, heteroaril cu 5-12 membri, halogen, CN, -C(O) R^a , -CO₂ R^a , -C(O)NR^a R^b , -SR^a, -SOR^a, -SO₂ R^a , -SO₂NR^a R^b , -NO₂, -NR^a R^b , -NR^aC(O) R^b , -NR^aC(O)NR^a R^b , -NR^aC(O)OR^a, -NR^aSO₂ R^b , -NR^aSO₂NR^a R^b , -OR^a, -OC(O) R^a sau -OC(O)NR^a R^b ;

unde fiecare grup C_1-C_8 alchil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril, sau heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri;

fiecare R^a și R^b reprezintă independent H, C_1-C_8 alchil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril sau heteroaril cu 5-12 membri, unde fiecare C_1-C_8 alchil, C_2-C_8 alchenil, C_2-C_8 alchinil, C_3-C_8 cicloalchil, heterocicilul cu 3-12 membri, C_6-C_{12} aril și heteroaril cu 5-12 membri menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, C_1-C_4 alchil, $-OR^{14}$, $-NR^{14}_2$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{14}_2$, $-SO_2R^{14}$ și $-SO_2NR^{14}_2$, unde fiecare R^{14} independent reprezintă H sau C_1-C_4 alchil; sau

R^a și R^b pot fi luați împreună cu atomul de N la care sunt atașați pentru a forma un heterocicilul 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, unde heterocicilul sau heteroarilul menționat este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți selectați independent din grupul ce constă din halogen, $-OH$, $=O$, C_1-C_4 alchil, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_6 haloalchil, C_1-C_6 hidroxiialchil, C_1-C_4 alcoxi- C_1-C_6 alchil, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ alchil) și $-N(C_1-C_4$ alchil) $_2$; și

Y este H, halogen, $-OH$ sau C_1-C_4 alcoxi.

2. Compus sau sare, conform revendicării 1, unde R^1 reprezintă C_1-C_8 alchil sau halogen.
3. Compus sau sare, conform revendicării 1 sau 2, unde R^2 reprezintă C_1-C_4 alchil, opțional substituit cu 1-3 R^{22} .
4. Compus sau sare, conform revendicării 3, unde fiecare R^{22} este independent selectat din grupul ce constă din halogen, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$ și $-NR^eSO_2R^f$.
5. Compus sau sare, conform oricărei din revendicările 1-4, unde R^4 este selectat din grupul ce constă din H, halogen, $-CN$ și C_1-C_8 alchil, unde C_1-C_8 alchilul menționat este substituit opțional cu 1-3 R^{24} .
6. Compus sau sare, conform oricărei din revendicările 1-5, unde fiecare R^3 este H și R^4 este H sau halogen.
7. Compus sau sare, conform oricărei din revendicările 1-6, unde X și Z sunt independent selectați din grupul ce constă din H, C_1-C_8 alchil și C_3-C_8 cicloalchil, și Y este H.
8. Compus sau sare, conform oricărei din revendicările 1-7, unde m este 0.
9. Compoziție farmaceutică ce conține un compus, conform oricărei din revendicările 1-8, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, și un purtător sau excipient farmaceutic acceptabil.
10. Compus, conform oricărei din revendicările 1-8, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare în tratamentul creșterii anormale a celulelor la un subiect.
11. Compus pentru utilizare conform revendicării 10, unde creșterea anormală a celulelor este cancer.
12. O combinație a unui compus, conform oricărei din revendicările 1-8, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un agent anticancer.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2015 0052	(32) Data de prioritate recunoscută: 2012.12.21	
(22) Data depozit: 2013.12.05	Raport de documentare internațională: ☒ da	
(71) Solicitant: PFIZER INC., US		
(54) Titlul: Lactame aril și heteroaril condensate		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07D 401/06</i> (2006.01) <i>C07D 407/14</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>C07D 413/06</i> (2006.01) <i>C07D 413/14</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>C07D 403/14</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): pfizer, C07D, heteroaril, aril		
PatSearch: aryl, heteroaryl, lactam, C07D		
"Worldwide" (Espacenet): pfizer, C07D, aryl, heteroaryl, lactam		
SU, EA, CIS (Eapatis): pfizer, C07D, арил, гетероарил, лактамы		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	FL. Morin et al. Nat. Genetics, 2010 Feb, 42(2):181-185	1-15
A, D	McCabe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, 109:2989-2994	1-15
A, D, C	Majer et al. FEBS Letters, 2012, 586:3448-3451	1-15
A	WO 2012118812 A2 2012.09.07	1-15
A	WO 2012142513 A1 2012.10.18	1-15
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a	

	pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2019.01.14	
Examinator GHIȚU Irina jr.	